

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA**

**DANIELA DOS SANTOS ANJOS
HAILA CRISTINA DO RÊGO SILVA
ISABELLA VICTÓRIA SILVA PEREIRA
MARINA MATOS RAMOS**

**CÂNCER DE ENDOMÉTRIO:
O PAPEL DA TERAPIA ADJUVANTE**

**GOIÂNIA, GO
2024**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Daniela do Santos Anjos, Haila Cristina do Rêgo Silva, Isabella Victória Silva Pereira e Marina Matos Ramos

Título do trabalho: Câncer de endométrio: o papel da terapia adjuvante

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento

SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Isabella Victoria Silva Pereira, Discente**, em 26/08/2024, às 17:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marina Matos Ramos, Discente**, em 26/08/2024, às 17:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Haila Cristina Do Rego Silva, Discente**, em 26/08/2024, às 17:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juarez Antonio De Sousa, Professor do Magistério Superior**, em 26/08/2024, às 18:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela Dos Santos Anjos, Discente**, em 27/08/2024, às 08:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4772971** e o código CRC **63CC7285**.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA**

DANIELA DOS SANTOS ANJOS
HAILA CRISTINA DO RÊGO SILVA
ISABELLA VICTÓRIA SILVA PEREIRA
MARINA MATOS RAMOS

**CÂNCER DE ENDOMÉTRIO:
O PAPEL DA TERAPIA ADJUVANTE**

Trabalho de graduação apresentado como requisito obrigatório para a obtenção da aprovação na disciplina Trabalho de Curso (TC), oferecida pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG).

Orientador: Prof. Dr. Juarez Antônio de Sousa

Co-Orientador: Prof. Pedro Henrique Costa Matos da Silva

GOIÂNIA, GO
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Anjos, Daniela dos Santos
Câncer de Endométrio: O Papel da Terapia Adjuvante [manuscrito]
/ Daniela dos Santos Anjos, Haila Cristina do Rêgo Silva, Isabella
Victória Silva Pereira, Marina Matos Ramos. - 2024.
XLI, 41 f.

Orientador: Prof. Dr. Juarez Antônio de Sousa ; co-orientador Pedro
Henrique Costa Matos da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Goiás, Faculdade de Medicina (FM), Medicina, Goiânia,
2024.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras.

1. Câncer. 2. Endométrio. 3. Terapia Adjuvante. 4. Tratamento. I.
Silva, Haila Cristina do Rêgo. II. Pereira, Isabella Victória Silva. III.
Ramos, Marina Matos. IV. Sousa , Juarez Antônio de, orient. V. Silva,
Pedro Henrique Costa Matos da, co-orient. VI. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao vigésimo sétimo dia do mês de junho do ano de dois mil e vinte e quatro iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Câncer de endométrio: O papel da terapia adjuvante”, de autoria de Daniela do Santos Anjos, Haila Cristina do Rêgo Silva, Isabella Victória Silva Pereira e Marina Matos Ramos, do curso de medicina, da Faculdade de Medicina da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Juarez Antônio de Sousa (FM/UFG) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Pedro Henrique Costa Matos da Silva e Sarah Hasimyan Ferreira. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição dos estudantes. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de dez , tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Juarez Antonio De Sousa, Chefe**, em 28/06/2024, às 13:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pedro Henrique Costa Matos Da Silva, Usuário Externo**, em 11/07/2024, às 22:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sarah Hasimyan Ferreira, Usuário Externo**, em 18/07/2024, às 13:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4624488** e o código CRC **65CCA809**.

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho de curso aos futuros pacientes que teremos a honra de atender após nossa formação. Vocês são nossa inspiração e motivação para nos tornarmos médicas dedicadas e comprometidas com a saúde e o bem-estar. Que nosso esforço e aprendizado se traduzam em cuidado, empatia e excelência no atendimento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, ao nosso orientador, Dr Juarez, e ao co-orientador, Dr Pedro Henrique, por toda a paciência e disponibilidade em nos auxiliar com este trabalho. Seus ensinamentos e sabedoria extensos nos nortearam nessa jornada.

Aos nossos familiares e amigos, pelo apoio, amor e cuidado para conosco. Sem vocês, os desafios seriam mais difíceis de serem superados.

Enfim, expressamos a nossa gratidão a todos que contribuíram direta ou indiretamente com a conclusão deste trabalho. Obrigada!

RESUMO

Introdução: O câncer de endométrio (CE) é uma das formas mais comuns de câncer ginecológico, com impactos significativos na saúde das mulheres e estimativa de cerca de 8.000 novos casos em 2022 segundo o INCA (Instituto Nacional de Câncer). Este trabalho investiga como é feito o tratamento das mulheres com câncer de endométrio atualmente, com foco particular na terapia adjuvante.

Objetivos: O objetivo principal é compreender o panorama atual dessa terapia no manejo da neoplasia endometrial. **Metodologia:** Para a construção da revisão integrativa de literatura, a busca foi feita nas bases de dados SCIELO, PUBMED e LILACS em Janeiro de 2024, usando-se os seguintes descritores: Endometrial Cancer, Treatment, Diagnosis, Management, Therapeutics, Endometrial Neoplasms, Câncer de Endométrio, Manejo e Tratamento. **Resultados:** A pesquisa resultou em 1.828 artigos no total, sendo que 9 foram incluídos. De acordo com as evidências encontradas, a terapia adjuvante tem uso recomendado nas pacientes com risco intermediário e alto. Nos casos de alto risco, a quimioterapia combinada pode melhorar a sobrevivência livre de progressão, no entanto, deve ser avaliada a necessidade individualmente. No câncer de endométrio avançado, a quimioterapia com Carboplatina e Paclitaxel é padrão, mas com cuidado devido à toxicidade, sobretudo se associados a Doxorubicina. Em relação à terapia hormonal, sua eficácia como adjuvante ainda não é clara. **Conclusão:** Embora o tratamento primário do CE seja cirúrgico, a terapia adjuvante desempenha um papel crucial no prognóstico das pacientes, envolvendo modalidades como quimioterapia, braquiterapia, radioterapia e hormonioterapia. Além disso, dada a crescente incidência do câncer de endométrio, há uma necessidade urgente de mais pesquisas para aprimorar o manejo e a terapia adjuvante, dada a variação nos prognósticos observados.

Palavras-Chave: Câncer; Endométrio; Terapia Adjuvante; Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer (EC) is one of the most common forms of gynecological cancer, significantly impacting women's health and an estimate of around 8.000 new cases in 2022 according to INCA (National Cancer Institute). This study investigates the current treatment approaches for women with endometrial cancer, with a particular attention to adjuvant therapy. **Objective:** The main objective is to understand the current landscape of adjuvant therapy in the management of endometrial neoplasia. **Methodology:** For the construction of the integrative literature review, a search was conducted in the SCIELO, PUBMED, and LILACS databases in January 2024, using the following descriptors: Endometrial Cancer, Treatment, Diagnosis, Management, Therapeutics, Endometrial Neoplasms, Câncer de Endométrio, Manejo, and Tratamento. **Results:** The search resulted in a total of 1.828 articles, of which 40 were selected based on the reading of titles and abstracts. From these, 18 texts were chosen for full reading, and finally, 9 were included. According to the evidence found, adjuvant therapy is recommended for patients at intermediate and high risk. In high-risk cases, combined chemotherapy can improve progression-free survival; however, the necessity must be evaluated individually. In advanced endometrial cancer, chemotherapy with Carboplatin and Paclitaxel is standard, but caution is needed due to toxicity, especially when associated with Doxorubicin. Regarding hormonal therapy, its effectiveness as an adjuvant is still unclear. **Conclusion:** Although the primary treatment for EC is surgical, adjuvant therapy plays a crucial role in patient prognosis, involving modalities such as chemotherapy, brachytherapy, radiotherapy, and hormone therapy. Additionally, given the increasing incidence of endometrial cancer, there is an urgent need for more research to improve the management and adjuvant therapy, given the variations in observed prognoses.

Key words: Cancer; Endometrium; Adjuvant Therapy; Treatment

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Processo de seleção de artigos nas bases de dados PUBMED, LILACS e SCIELO.....	25
Quadro 1 - Instrumento de coleta de dados 1: síntese dos dados de identificação do estudo, autores, ano e base de dados onde foi encontrado.....	26
Quadro 2 - Instrumento de coleta de dados 2: síntese dos objetivos, métodos, amostra e resultados dos artigos incluídos.....	28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	11
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3.1 Definição.....	11
3.2 Hiperplasia.....	12
3.3 Fatores de risco.....	13
3.3.1 Idade.....	13
3.3.2 Raça.....	13
3.3.3 Síndrome metabólica.....	14
3.3.4 Exposição ao estrogênio sem oposição.....	14
3.3.5 Predisposição genética.....	15
3.4 Epidemiologia.....	16
3.5 Classificação histopatológica do câncer de endométrio.....	16
3.6 Classificação molecular do câncer de endométrio.....	17
3.7 Avaliação, detecção e diagnóstico do câncer de endométrio.....	18
3.8 Prognóstico.....	19
3.9 Tratamento.....	19
3.9.1 Cirurgia.....	19
3.9.2 Terapia adjuvante.....	21
3.9.2.1 Radioterapia.....	21
3.9.2.2 Quimioterapia.....	22
3.9.2.3 Terapia hormonal.....	23
4 METODOLOGIA.....	24
4.1 Questão norteadora.....	24
4.2 Busca na literatura e critérios de inclusão e exclusão.....	24
4.3 Categorização dos estudos.....	25
4.4 Avaliação dos estudos incluídos na revisão.....	31
4.5 Interpretação dos resultados.....	32
4.6 Síntese do conhecimento.....	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
5.1 Terapia adjuvante nos pacientes de baixo risco.....	33
5.2 Terapia adjuvante nos pacientes de risco intermediário.....	33
5.3 Terapia adjuvante nos pacientes de alto risco.....	35
5.4 Terapia adjuvante nos pacientes de câncer endometrial avançado.....	36
5.5 A terapia hormonal como tratamento adjuvante.....	37
6 CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio (CE) é o câncer ginecológico mais comum nos países industrializados e o segundo mais frequente nos países em desenvolvimento (Barcellini *et al.*, 2020).

Tradicionalmente, as neoplasias endometriais são classificadas nos tipos I e II, com base em critérios clínicos, endócrinos e observações epidemiológicas (Bendifallah *et al.*, 2019). Os tumores do tipo I são dependentes de estrogênio e estão associados à hiperplasia endometrial, enquanto os do tipo II são independentes de estrogênio e derivam da atrofia endometrial (Bendifallah *et al.*, 2019). O CE também é classificado de acordo com características histopatológicas, sendo os subtipos mais comuns o carcinoma endometrióide, o carcinoma seroso, o carcinosarcoma e o carcinoma de células claras (Bendifallah *et al.*, 2019).

Quanto ao diagnóstico, a maioria dos casos são diagnosticados em um estágio precoce, e, nesse contexto clínico, a histerectomia total laparoscópica, juntamente com a salpingo-ooforectomia bilateral e a avaliação linfonodal representam o padrão-ouro de tratamento (Barcellini *et al.*, 2020).

No entanto, muitas mulheres com CE possuem idade avançada e apresentam diabetes e obesidade como comorbidades, o que requer uma estratégia terapêutica mais direcionada (Bendifallah *et al.*, 2019).

Nesse sentido, a cirurgia robótica pode ser uma alternativa útil à laparoscopia em mulheres obesas com CE. A linfadenectomia pélvica e para-aórtica são úteis para o estadiamento e definição do prognóstico, mas a sua função terapêutica ainda é debatida (Barcellini *et al.*, 2020). Tanto o estudo de Benedetti, Panici e colaboradores e o estudo ASTEC falharam em detectar uma melhora na sobrevida livre de doença ou na sobrevida global para mulheres com CE em estágio inicial tratadas com linfadenectomia pélvica em comparação com aquelas que não passaram por essa intervenção (Barcellini *et al.*, 2020).

Nota-se, portanto, que o tratamento do CE tornou-se mais complexo nos últimos 10 anos por razões nas quais se incluem mudanças e discrepâncias entre as diversas classificações utilizadas para caracterizar os fatores de risco de recidiva que afetam o manejo cirúrgico em terapias adjuvantes e prognósticos. Além disso, alterações nas indicações de modalidades de linfadenectomia e o avanço de

estudos sobre terapias-alvo também ampliaram a discussão a respeito das terapêuticas (Bendifallah *et al.*, 2019).

É nesse cenário de complexidade do tratamento e de diversidade da resposta ao tratamento que nota-se a necessidade de se explorar as variadas modalidades da terapia adjuvante na prevenção de recidivas do CE, em termos de indicação e efetividade, como via de melhora do prognóstico e, por conseguinte, da qualidade de vida dos pacientes.

2 OBJETIVOS

O presente estudo visa compreender o panorama atual da terapia adjuvante do câncer de endométrio.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição

O endométrio é um tecido encontrado no revestimento interno da mucosa do útero e o prepara para uma possível implantação, fornecendo suporte nutricional para a gravidez. Essa preparação é realizada por processos que respondem às influências hormonais, vasculares e estromais (Kuhn *et al.*, 2023). Estrogênio e progesterona trabalham em uma interação amplamente coordenada que depende da concepção e da produção de gonadotrofina coriônica humana (HCG). O estrogênio tem o papel de promover o crescimento do endométrio e, na sua ausência, a produção de progesterona leva à degeneração endometrial, permitindo que a menstruação ocorra (Kuhn *et al.*, 2023). O potencial para os processos neoplásicos ocorre quando há produção contínua e sem oposição de estrogênio no endométrio proliferativo e hiperplásico. No entanto, nem todo carcinoma endometrial surge da desregulação hormonal, dado que também pode se desenvolver mediante alterações genéticas (Kuhn *et al.*, 2023).

Logo, os diferentes tipos de câncer endometrial derivam de lesões precursoras distintas. O carcinoma endometrióide do tipo 1, tipicamente se desenvolve a partir da neoplasia intraepitelial endometrial (NEI) ou hiperplasia endometrial atípica (HEA), que geralmente está relacionada à estimulação

estrogênica (Costas *et al.*, 2019). Enquanto a maioria das hiperplasias simples sem atipia regredem ao endométrio normal depois de um curto período de tempo, mais de um terço das mulheres com HEA/NEI são diagnosticadas com carcinoma até o primeiro ano de seguimento (Costas *et al.*, 2019).

O carcinoma endometrial do tipo II geralmente ocorre em um endométrio atrófico, muitas vezes, a partir de um pólipó endometrial (Costas *et al.*, 2019).

O sangramento uterino anormal é a manifestação sintomática mais comum, ocorrendo em 90% dos pacientes. Aproximadamente 10% das mulheres na pós-menopausa com sangramento uterino terão CE na biópsia. É mandatório que qualquer sangramento vaginal em uma mulher na pós-menopausa seja avaliado imediatamente para descartar CE. As pacientes também podem apresentar queixas eventuais de corrimento vaginal aumentado ou um achado acidental de espessamento do endométrio nos exames de imagem. Além disso, também podem apresentar piometra, uma infecção do útero rara, mas grave. Pacientes com doença intraperitoneal avançada podem se queixar de dor abdominal e pélvica, distensão abdominal, saciedade precoce, alterações da função intestinal ou vesical, dor durante a relação sexual e dispneia por derrame pleural.

3.2 Hiperplasia

A hiperplasia endometrial (HE) é uma condição caracterizada pela proliferação anormal do endométrio, que pode coexistir ou levar ao desenvolvimento do carcinoma endometrial (CE). A HE surge da estimulação estrogênica sem oposição equivalente realizada pela progesterona.

Ferenczy *et al.* (Kuhn *et al.*, 2023) distinguiu HE de CE usando uma lente histológica, a partir da qual classificou HE como a presença de proliferação glandular sem atipias citológicas. A neoplasia intraepitelial endometrial foi definida como sendo a presença de lesões com atipia citológica.

A classificação de 1985, realizada por Kurman *et al.*, (Kuhn *et al.*, 2023) definiu a proliferação endometrial sem atipia citológica como “hiperplasia” e aquelas que apresentam atipia citológica como “hiperplasia atípica”. O sistema de classificação de quatro classes da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1994 foi revisado e simplificado em duas categorias de hiperplasia: hiperplasia sem atipia e hiperplasia atípica ou neoplasia endometrial intraepitelial.

A Diretriz de 2015 do Colégio de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) mudou a terminologia "hiperplasia endometrial atípica", até então mais frequentemente utilizada, para "neoplasia intraepitelial endometrial".

3.3 Fatores de risco

Os fatores de risco mais significativos associados ao desenvolvimento do câncer de endométrio são a idade, raça, síndrome metabólica, predisposição genética e exposição prolongada ao estrogênio sem oposição (muitas vezes, relacionada à nuliparidade e infertilidade associadas à síndrome do ovário policístico ou uso de tamoxifeno) (Passarello *et al.*, 2019).

3.3.1 Idade

A incidência de CE atinge o seu pico em mulheres com idades entre 75 e 79 anos, sendo primariamente uma condição pós - menopausa. Desse modo, 85% dos casos ocorrem após os 50 anos e apenas 5% antes dos 40 anos (Passarello *et al.*, 2019). Mulheres jovens que são diagnosticadas com adenocarcinoma endometrial tendem a apresentar outros fatores de risco ao desenvolvimento da doença, incluindo ciclos anovulatórios, predisposição genética e síndrome metabólica (Passarello *et al.*, 2019).

3.3.2 Raça

A raça desempenha um papel importante no desenvolvimento da doença, dadas as maiores taxas na América do Norte e no Norte da Europa, em contraste com os menores números de casos observados no Oeste Europeu, na América Latina, Ásia e África. Essas diferenças parecem estar associadas a fatores que incluem a prevalência da obesidade, terapia de reposição hormonal e síndromes metabólicas (Passarello *et al.*, 2019). Nos Estados Unidos, mulheres brancas têm, aproximadamente, 1,7 vezes mais risco de desenvolver CE, em comparação com mulheres afro - americanas. No entanto, mulheres afrodescendentes apresentam maior risco de desenvolverem tumores do tipo 2 e de realizar a detecção da doença em estágio avançado (Passarello *et al.*, 2019).

3.3.3 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é uma condição que se associa ao maior risco de desenvolvimento de diabetes, doenças cardiovasculares, acidente vascular encefálico e outras afecções graves. A elevação da pressão sanguínea, glicemia e dos triglicérides, aliada à redução do colesterol HDL e obesidade central consistem em fatores de risco para a síndrome metabólica (Passarello *et al.*, 2019). A Diabetes do tipo 2 tem sido associada à maior chance de se desenvolver câncer endometrial, contudo, acredita-se que a elevação do risco esteja relacionada à obesidade, concomitantemente (Passarello *et al.*, 2019).

3.3.4 Exposição ao estrogênio sem oposição

A exposição ao estrogênio sem oposição feita pela progesterona é um fator de risco para o Câncer endometrial do tipo 1. De fato, foi demonstrado que o uso de estrogênios por 10 anos aumenta o risco de desenvolver CE em até 10 vezes. Além disso, níveis aumentados de estrogênio sérico dobram o risco de incidência de CE, conforme demonstrado em estudos de coorte prospectivos (Paleari *et al.*, 2021).

A exposição ao estrogênio pode ocorrer pela via endógena ou exógena. Formas exógenas de exposição incluem terapia de reposição hormonal, enquanto a endógena pode advir da anovulação crônica, tumores produtores de estrogênio e obesidade. São fatores de risco associados ao excesso de estrogênio:

- Obesidade: A obesidade é o principal fator de risco para hiperplasia que evolui para carcinoma maligno do endométrio. É provável que a obesidade predisponha ao CE devido à excessiva conversão periférica de andrógeno em estrógeno nas células adiposas. Esse estrogênio adicional aumenta a proliferação do revestimento endometrial, que, frequentemente, leva à carcinogênese. Adicionalmente, mulheres obesas e na pré-menopausa são mais suscetíveis a sofrerem anovulação crônica, que é outro fator de risco para adenocarcinoma endometrial (Passarello *et al.*, 2019).
- Terapia de reposição hormonal: A reposição de estrogênio como medicamento para controle dos sintomas da menopausa é um exemplo de exposição exógena ao estrogênio. Quando feita sem a oposição com a

progesterona pode aumentar o risco de desenvolvimento da CE em até 20 vezes (Passarello *et al.*, 2019).

- Fatores reprodutivos: Menarca precoce (<12 anos), nulíparas, menopausa tardia e anovulação crônica são fatores reprodutivos associados ao aumento da exposição ao estrogênio (Passarello *et al.*, 2019).
- Terapia com tamoxifeno: Enquanto o tamoxifeno reduz significativamente o risco do desenvolvimento do câncer de mama, o uso do medicamento tem sido associado com um aumento do risco de desenvolvimento de CE (Passarello *et al.*, 2019). Tamoxifeno é um receptor seletivo de estrogênio modulador (SERM) e atua como antagonista do estrogênio na mama, mas como um agonista estrogênico nos tecidos ósseos e endometrial. A maioria dos estudos constatou que o aumento do risco relativo de se desenvolver CE para mulheres em uso de tamoxifeno é de duas a três vezes superior à da população geral (Passarello *et al.*, 2019).

3.3.5 Predisposição genética

Apesar de mais de 90% dos cânceres de endométrio serem esporádicos, cerca de 5% a 10% são hereditários, geralmente como parte da síndrome do câncer colorretal hereditário não polipose (CCHNP) ou síndrome de Lynch. Mulheres com essa síndrome têm um risco 10 vezes maior de desenvolver CE, assim como um risco aumentado de apresentar câncer de cólon e ovário (Oaknin *et al.*, 2022).

A Síndrome de Lynch apresenta o padrão autossômico dominante e resulta de uma mutação germinativa em um dos quatro genes de reparo de incompatibilidade de DNA (MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2) (Brooks *et al.*, 2019). Pacientes com a síndrome apresentam o risco de desenvolver múltiplas neoplasias ao longo da vida, incluindo os cânceres colorretal, endometrial, ovariano e gástrico, além de outros menos frequentes, como o câncer de intestino delgado, carcinoma pancreático e glioblastomas multiforme (Brooks *et al.*, 2019). Câncer de cólon e de endométrio são as malignidades mais comuns na síndrome de Lynch e ocorrem em frequências semelhantes, em cerca de 40 a 60% dos pacientes (Brooks *et al.*, 2019). Em 2014, a Sociedade de Ginecologia Oncológica divulgou uma declaração de prática clínica recomendando o rastreamento sistemático da síndrome de Lynch em todas as mulheres com câncer de endométrio recém-diagnosticado (Brooks *et al.*,

2019). Por meio da realização de imunohistoquímica para análise de perda de expressão das proteínas MMR, observa-se que uma proporção dos cânceres endometriais apresentam perda de expressão da metilação de MLH1. Nesses casos, é necessária a análise de metilação de MLH1 para determinar se a perda é resultado de uma mutação germinativa ou não (Brooks *et al.*, 2019).

3.4 Epidemiologia

Com 400.000 novos casos e mais de 80.000 mortes por ano em todo o mundo, o câncer de endométrio vem se caracterizando como o tumor com o maior aumento em incidência, uma tendência única entre os cânceres ginecológicos (Paleari *et al.*, 2023).

A neoplasia endometrial é mais comum em países de alta renda onde as taxas de obesidade são altas e acomete principalmente mulheres na pós-menopausa, com idade média de diagnóstico de 61 anos (Paleari *et al.*, 2023).

No mundo ocidental, o câncer de endométrio ocupa o terceiro lugar e corresponde entre 6% a 9% de todas as neoplasias malignas em mulheres. Além disso, apresenta uma taxa de mortalidade de 2,1 por 100.000 mulheres/ano, ocupando a décima quarta posição em termos de mortalidade. Na América Latina, a incidência é de 3,5% e tem uma mortalidade de 2%, sendo o terceiro câncer ginecológico mais frequente (Pérez-Montiel, 2020).

No Brasil, foram estimados quase 7.000 casos novos de câncer de endométrio para 2018. A taxa de sobrevivência após 5 anos de seguimento é de 90% quando o tumor é diagnosticado na fase inicial (o que ocorre em 75% dos pacientes), mas a sobrevida é de apenas 30%, se detectado tardiamente (Piotto *et al.*, 2020).

O prognóstico é pior em pacientes mais velhas e com tumores de maior grau, com uma sobrevida mediana de 60% para o estágio III/IV. Globalmente, 63% dos doentes estão livres do tumor depois de 5 anos de tratamento (Paleari *et al.*, 2023).

3.5 Classificação histopatológica do câncer de endométrio

Em 1983, Bokham criou a tradicional classificação que agrupava o câncer de endométrio em tipos I e II. Dessa forma, o tipo I seria o mais frequente, sendo seu

principal subtipo o carcinoma endometrióide, e o tipo II, de menor frequência, teria o carcinoma seroso como subtipo clássico (Pérez-Montiel, 2020). Essa antiga classificação leva em consideração aspectos histológicos, prognósticos, epidemiológicos e de tratamento. Assim, o tipo I, que corresponde de 80 a 90% dos casos, tem associação a um estímulo estrogênico sem oposição e a hiperplasia endometrial como precursora. O tipo II, por sua vez, abrange cerca de 10 a 20% dos casos e tem fatores precursores desconhecidos e um pior prognóstico comparado ao anterior (Passarello *et al.*, 2019). A classificação criada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) considera padrão estrutural, arquitetura e núcleo das células. Esta, separa o antigo grupo I em graus 1 e 2, ou baixo grau e o tipo II passa a ser grau 3 ou alto grau, incluindo principalmente o carcinoma de células serosas e o de células claras (Passarello *et al.*, 2019).

No entanto, com o passar dos anos e a criação de tratamentos cada vez mais específicos, surgiu a necessidade de agrupar os cânceres em grupos moleculares semelhantes, o que era dificultado na classificação histopatológica (Oaknin *et al.*, 2022). Nesse contexto, em 2013, The Cancer Genome Atlas (TCGA) classificou 373 casos de câncer de endométrio, propondo uma classificação molecular em 4 grupos (Brooks *et al.*, 2019).

3.6 Classificação molecular do câncer de endométrio

Os subtipos moleculares do câncer de endométrio são: POLE-mutado, quando há mutação no domínio exonuclease da enzima POLE e estabilidade de microssatélites, instabilidade de microssatélites, quando há deficiência de alguma das MMR, proteínas de reparo do DNA, com alto número de cópias, quando há mutação na P53 e com baixo número de cópias, quando a P53 não apresenta mutação (Oaknin *et al.*, 2022).

O subtipo POLE-mutado é caracterizado por frequentemente se apresentar como um adenocarcinoma endometrióide de alto grau. A mutação em enzima do processo de replicação culmina em alta carga de mutações. Histologicamente, apresenta infiltração de linfócitos no tumor e um padrão de invasão do miométrio superficial e frontal.

No grupo dos que possuem instabilidade de microssatélites, há perda de função das enzimas de reparo do DNA, sendo a hipermetilação de MLH1 o principal

mecanismo identificado. A morfologia predominante desse tipo é a endometrióide, e como o tipo anterior possui infiltrado linfocitário dentro e ao redor do tumor. Seu padrão de infiltração é caracterizado por glândulas alongadas, microcísticas e multfragmentadas e esse tipo tem grande probabilidade de invadir vasos linfáticos e sanguíneos.

O terceiro grupo, chamado de baixo número de cópias, tem um número moderado de mutações e essas se concentram em vias de sinalização. Não apresenta erros em enzimas de reparação do material genético. É um subtipo que compreende principalmente carcinomas de morfologia endometrióide com receptores para estrógeno e progesterona.

O último subtipo, carcinoma com alto número de cópias, apresenta mutações no gene TP53 e é composto sobretudo por morfologia serosa (Pérez-Montiel, 2020).

3.7 Avaliação, detecção e diagnóstico do câncer de endométrio

Ainda não existe uma forma eficaz de rastreamento para carcinoma de endométrio na população geral. O papanicolau não é um bom indicador, tampouco o ultrassom transvaginal em mulheres ausentes de sintomas, já que aumenta o número de biópsias desnecessárias. Sendo assim, a avaliação se inicia por meio da principal queixa: sangramento uterino anormal. A partir disso, deve ser feita anamnese completa, incluindo história familiar e fatores de risco e um exame físico e ginecológico. Deve-se palpar linfonodos, realizar o exame especular e o toque bimanual para avaliar tamanho e mobilidade do útero e buscar por possíveis espessamentos de estruturas anexas (Passarello *et al.*, 2019).

O primeiro exame complementar realizado nas pacientes sintomáticas é o USGTV e se houver espessamento maior que 4mm do endométrio é recomendável seguir investigação com a realização de uma biópsia. O American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda que a biópsia seja feita por meio de dilatação e curetagem guiada por histeroscopia (Kuhn *et al.*, 2023).

Após a confirmação do diagnóstico de câncer de endométrio, exames de imagem devem ser solicitados para buscar metástases. Podem ser feitas tomografia computadorizada, ressonância magnética e/ou PET/CT para avaliar a extensão da doença (Passarello *et al.*, 2019). Quando a patologia presente é de alto risco, deve ser realizada tomografia por emissão de pósitrons (PET scan) do tórax, abdome e

pelve. Nesses casos pode ser obtido o marcador CA-125, que tem relação com a dispersão de metástases (Kuhn *et al.*, 2023).

3.8 Prognóstico

Para avaliação prognóstica, primeiramente é analisado o estágio e a histologia do tumor. Desse modo, a sobrevida global em 5 anos está relacionada ao estágio cirúrgico da FIGO de forma: IA (90,3%), IB (80,85%), II (80,5%), IIIA (68,5%), IIIB (53,1%), IIIC1 (58,3%), IIIC2 (51,2%), IVA (22%) e IVB (21,1%) (Passarello *et al.*, 2019). Por conseguinte, independentemente da histologia, a sobrevida em 5 anos é tão maior quanto mais inicial for o estágio da doença. Ademais, tumores endometrióides apresentam maior sobrevida do que os serosos e os de células claras, independente do estágio e apenas no estágio IV a sobrevida de tumores serosos é semelhante a de células claras, nos outros estágios os tumores serosos possuem a menor sobrevida geral (Passarello *et al.*, 2019).

3.9 Tratamento

O câncer de endométrio possui vários estágios com suas respectivas particularidades e, como pode atingir mulheres de diferentes faixas etárias e características, são necessárias diversas abordagens para a mesma patologia, cada uma se adequando ao perfil da paciente. Porém, isso não necessariamente significa que todos apresentam a mesma eficácia geral, desse modo, um tratamento menos invasivo em uma paciente pode ser quase totalmente ineficaz em outra que precisa de uma abordagem mais radical.

3.9.1 Cirurgia

O principal tratamento na maioria dos casos é a cirurgia e o estadiamento cirúrgico tem feito parte do manejo inicial desse câncer, seja para estratificação prognóstica, seja para identificação de pacientes que podem se beneficiar de quimioterapia ou radioterapia (Brooks *et al.*, 2019). O tratamento cirúrgico envolve histerectomia total (retirada do útero e colo do útero) e salpingooforectomia bilateral (remoção das trompas de falópio e ovários) com avaliação de linfonodos, no caso do

câncer confinado ao útero (Passarello *et al.*, 2019). Por esse motivo, é um tratamento que pode ser evitado em mulheres na pré-menopausa que ainda desejam ter filhos, porém esse não seria o tratamento padrão. Normalmente a ooforectomia é feita para procurar micro metástases ovarianas e para diminuir a produção de estrógeno circulante que, em teoria, promoveria a proliferação de células metastáticas fora do útero (Brooks *et al.*, 2019). Todavia, não foi demonstrado que essa abordagem melhore a sobrevida global em casos de câncer endometrial de baixo grau e em estágio inicial, na verdade, a preservação do ovário contribuiu para a melhora da sobrevida global e para a diminuição do risco de morte cardiovascular (Brooks *et al.*, 2019).

A linfadenectomia pélvica e para-aórtica completa (remoção sistemática de gânglios pélvicos e para-aórticos até ao nível das veias renais) era incluída no estadiamento cirúrgico do CE (Brooks *et al.*, 2019). Porém, as diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia médica não recomendam essa linfadenectomia completa em doenças de baixo risco, grau 1 ou 2, podendo ser considerada a dissecação do gânglio linfático sentinela quando há invasão miometrial acima de 50% para grau 3 e é recomendada em todos os estágios da histologia não endometrióide (Brooks *et al.*, 2019). Desse modo, a abordagem mínima é a remoção de todos os nódulos de aparência suspeita ou palpáveis e os nódulos irressecáveis devem ser marcados com cliques para possível planejamento de radioterapia (Brooks *et al.*, 2019).

Atualmente, é possível realizar a operação de maneira minimamente invasiva, por laparoscopia, o que está associado com menor tempo de internação pós-operatório e diminuição das complicações, como infecções e tromboembolismo, por exemplo (Passarello *et al.*, 2019). No que diz respeito à avaliação linfonodal, ela envolve a pesquisa das bacias nodais que drenam o útero, ou seja, os linfonodos pélvicos com ou sem os linfonodos para-aórticos (Passarello *et al.*, 2019). Nesse sentido, linfonodos muito aumentados devem ser removidos devido ao risco de metástase (Passarello *et al.*, 2019). Entretanto, a abordagem cirúrgica supracitada é para os casos de câncer confinado ao útero, por isso, em caso de acometimento cervical grave, pode ser necessário realizar uma histerectomia radical modificada (pode-se retirar tecidos próximos ao órgão e a parte superior da vagina) juntamente com salpingooforectomia bilateral e avaliação de linfonodos. (Passarello *et al.*, 2019). Do mesmo modo, a laparotomia aberta pode ser usada quando há

malignidades volumosas, por risco de fragmentação do tumor em caso de abordagem por laparoscopia (Passarello *et al.*, 2019). Ainda há a possibilidade de cirurgia citorrredutora (retirar o máximo de tumores visíveis), nos casos de doença omental intraperitoneal ou macroscópica (Passarello *et al.*, 2019).

É importante salientar que o estadiamento do CE é cirúrgico, assim, após a confirmação da doença, a cirurgia de histerectomia total e salpingooforectomia bilateral também será utilizada para avaliar o abdômen à procura de doença extra uterina, onde todas as superfícies anormais deverão ser biopsiadas (Passarello *et al.*, 2019).

3.9.2 Terapia adjuvante

Há também a terapia adjuvante, que busca reduzir o risco de recorrência do CE. Sua utilização depende de alguns fatores, como o estágio cirúrgico, a histologia do tumor e fatores de risco adversos. Na maioria dos casos, o tratamento é mais recomendado quanto maior o grau do tumor, a invasão miometrial e o envolvimento cervical, pois o risco de recidiva é maior nessas situações (Passarello *et al.*, 2019).

3.9.2.1 Radioterapia

Dentre as técnicas adjuvantes, a radioterapia é a mais usada, seja a radiografia por feixe externo, seja a braquiterapia vaginal. Além disso, seu uso não se restringe ao tratamento adjuvante, podendo ser usado também nos casos de tumor inoperável, em recorrência local e no tratamento paliativo (Passarello *et al.*, 2019). Todavia, a terapia adjuvante aplicada em toda a pelve pode estar associada a toxicidades, como incontinência urinária e perdas fecais, que podem ter um impacto duradouro na qualidade de vida (Brooks *et al.*, 2019). Sendo assim, o tratamento adjuvante deve ser omitido para pacientes de risco suficientemente baixo (Brooks *et al.*, 2019). Sobre os tipos de radioterapia, a radiografia por feixe externo pode ter sequelas, tanto agudas quanto de longo prazo, como diarreia, dor abdominal, linfedema pélvico e de membros inferiores, bem como estenoses e fístulas (Passarello *et al.*, 2019). Já a braquiterapia vaginal é de baixa morbidade, pois é projetada a administração da dose diretamente na superfície da vagina e nos canais linfáticos subjacentes (Passarello *et al.*, 2019). Essa terapia isolada é recomendada

nos tumores do tipo endométrio grau 1 ou 2, invasão miometrial abaixo de 50%, baixo volume da doença (≤ 2 cm) e estadiamento local disponível por ressonância magnética (Barcellini *et al.*, 2020). Já a recomendação de radioterapia por feixe externo e braquiterapia é sugerida nos pacientes com doença de alto grau, invasão miometrial profunda, tumor de grande volume (>2 cm) e estadiamento por ressonância magnética indisponível, com estadiamento apenas por tomografia (Barcellini *et al.*, 2020). Há ainda outras possibilidades envolvendo essas terapias, mas seus estudos ainda estão recentes para se poder afirmar alguma efetividade considerável.

3.9.2.2 Quimioterapia

Outra terapia que pode ser utilizada é a quimioterapia, ainda que sejam escassos dados concretos sobre quais pacientes obtêm verdadeiros benefícios e qual esquema de tratamento é preferível (Brooks *et al.*, 2019). Além disso, o CE é considerado insensível à ela (Passarello *et al.*, 2019). Todavia, sua recomendação é para os casos de mau prognóstico, o que inclui pacientes em estágio IIIB ou IIIC de qualquer histologia e pacientes com estágio IA (com invasão miometrial), carcinoma seroso ou de células claras IB, II ou IIIA (Barcellini *et al.*, 2020). No caso de doença em estágio inicial, existe a indicação de seu uso em estágios do tipo II, por serem considerados tumores mais agressivos com maior incidência de doença extra uterina, bem como, no estágio IA de alto risco (Passarello *et al.*, 2019). A adição de quimioterapia à radioterapia não aumentou a sobrevida global nos pacientes de alto risco, mas aumentou a sobrevida livre de falhas (Kuhn *et al.*, 2023). No quesito de quais medicamentos utilizados, a carboplatina e o paclitaxel são mais preconizados para o uso em câncer avançado, metastático ou recorrente, também são mais tolerados que outros agentes (Passarello *et al.*, 2019). Em caso de contraindicação ao paclitaxel, o docetaxel assume seu posto. Além disso, quando regimes quimioterápicos multiagentes não forem tolerados ou se houver contraindicações, pode-se fazer uso de terapia com agente único, nesse caso poderiam ser escolhidos paclitaxel, paclitaxel ligado à albumina, cisplatina, carboplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, topotecano e docetaxel (Passarello *et al.*, 2019). Além disso, seu uso é recomendado na doença em estágio IV e, havendo resposta à quimioterapia, a cirurgia citorrredutora pode trazer benefícios (Kuhn *et al.*, 2023).

3.9.2.3 Terapia hormonal

No que diz respeito à terapia hormonal, as respostas geralmente são melhor observadas em tumores endometrióides bem diferenciados com expressão de receptores de estrogênio e progesterona (ER/PR), e em pacientes com longos intervalos sem doença (Passarello *et al.*, 2019). Além disso, essa abordagem é mais estimulada em quadros recorrentes e metastáticos. O principal tratamento hormonal é a base de progestágeno, devido aos seus efeitos antiproliferativos no crescimento dessas células cancerígenas, mas outros agentes podem incluir tamoxifeno, agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante, fulvestranto e inibidores da aromatase (Passarello *et al.*, 2019). No que diz respeito às mulheres que desejam manter a fertilidade, essa terapia é uma opção, desde que seja um câncer não invasivo, grau 1 e estágio IA, porém, o monitoramento deve ser rigoroso, com amostragem endometrial a cada 3 a 6 meses, seguido de tratamento cirúrgico e estadiamento após o término da gestação (Passarello *et al.*, 2019). Para o uso contínuo do medicamento à base de progestágeno, recomenda-se acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol ou dispositivo intrauterino contendo levonorgestrel (DIU-LNG) (Passarello *et al.*, 2019). Sobre esse dispositivo, sua ação tem efeito supressor profundo no crescimento endometrial atípico, porém, apesar da resposta clínica e patológica ser entre 60% e 80%, a taxa de recidiva é alta e ele não apresenta poder curativo (Barcellini *et al.*, 2020). Já o tamoxifeno, conhecido como fator de risco para esse câncer, é uma droga antiestrogênica administrada no tratamento e prevenção de tumores de mama; apesar disso, ele também é utilizado no tratamento do câncer de endométrio metastático (Barcellini *et al.*, 2020). Isso devido a muitas células do CE possuírem receptores para GnRH e os agonistas desse hormônio serem capazes de reduzir os níveis de estrogênio nas mulheres em idade reprodutiva pela inibição da função hipofisária e gonadal (Barcellini *et al.*, 2020). Os inibidores da aromatase bloqueiam a conversão de andrógenos em estrógenos, o que pode diminuir o nível de estrogênio circulante mesmo em mulheres na pós-menopausa, já que esse hormônio ainda é produzido no tecido adiposo periférico (Barcellini *et al.*, 2020). Todavia, é uma droga que ainda apresenta limitações, devido à toxicidade e à resistência aos medicamentos (Barcellini *et al.*, 2020). Como a terapia hormonal exige monitoramento, em caso de progressão na

amostragem endometrial ou do câncer persistir após 6 a 12 meses de terapia, a cirurgia é recomendada (Passarello *et al.*, 2019).

4 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura e, como tal, tem o propósito de buscar conhecimento sobre o tema com base em estudos prévios encontrados na literatura (Mendes *et al.*, 2008). Nesse sentido, foram seguidas 6 etapas, propostas por Mendes *et al.* (2008) que serão descritas a seguir.

4.1 Questão norteadora

O câncer de endométrio é uma patologia de incidência crescente e com classificações muito controversas. Nessa perspectiva, este trabalho busca responder a seguinte pergunta sobre o tema: Como é feito o tratamento das mulheres com câncer de endométrio atualmente?

4.2 Busca na literatura e critérios de inclusão e exclusão

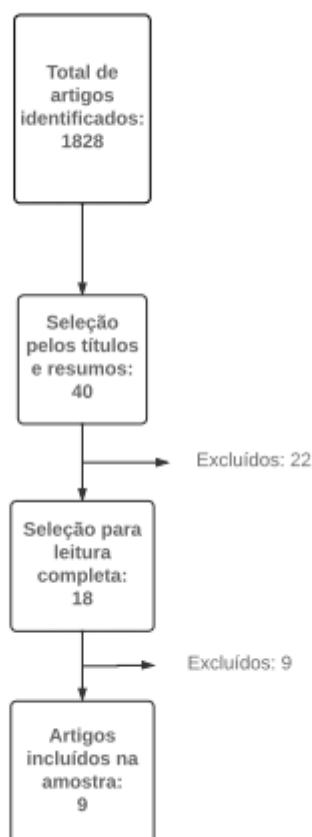
Após a definição da pergunta norteadora, o seguinte passo é a seleção dos artigos que serão utilizados na revisão de literatura. Para isso, as bases de dados SCIELO, PUBMED e LILACS foram utilizadas. As pesquisas foram realizadas de forma independente pelas autoras, excluindo-se os artigos duplicados. Para tanto, foram utilizados diferentes descritores por cada uma, por fim, dispendo-se dos seguintes: Endometrial Cancer, Treatment, Diagnosis, Management, Therapeutics, Endometrial Neoplasms, Câncer de Endométrio, Manejo e Tratamento. Em todas as pesquisas fez-se uso do operador booleano AND. Os filtros: “review”, “free full text” e “5 years” foram aplicados na base de dados PUBMED.

Como critérios de inclusão para seleção foi requerido: artigos publicados em português, inglês e/ou espanhol; artigos na íntegra e que tratassem do tema definido. Como critérios de exclusão eliminaram-se os estudos com mais de 5 anos de publicação e que não abrangiam respostas à pergunta norteadora do trabalho.

A busca na literatura resultou em 1828 artigos no total, sendo que destes, 40 foram selecionados pela leitura dos títulos e resumos. A partir disso, 18 textos foram

escolhidos para leitura completa e, por fim, 9 foram incluídos nesta revisão. (Figura 1).

Figura 1 - Processo de seleção de artigos nas bases de dados PUBMED, LILACS e SCIELO



Fonte: elaborado pelas autoras (2024)

4.3 Categorização dos estudos

Após a seleção dos artigos a serem utilizados na escrita do trabalho, o grupo empregou dois instrumentos de coleta. O primeiro (QUADRO 1) separa os estudos por título, autores, ano de publicação e base de dados em que ele foi encontrado, enquanto o segundo (QUADRO 2) inclui dados mais qualitativos das publicações: objetivos, metodologia utilizada, amostra utilizada e principais resultados encontrados pelos autores.

Quadro 1 - Instrumento de coleta de dados 1: síntese dos dados de identificação do estudo, autores, ano e base de dados onde foi encontrado

Nº ARTIGO	TÍTULO	AUTORIA	ANO DE PUBLICAÇÃO	BASE DE DADOS
1	An Overview of Endometrial Cancer with Novel Therapeutic Strategies	Theresa M. Kuhn; Saeeda Dhanani; Sarfraz Ahmad	2023	PubMed
2	Assessment of Preoperative Endometrial Histopathological Sampling as a Predictor of Final Surgical Pathology in Endometrial Cancer	Mario Augusto Silveira Bueno Piotto; Gustavo Rubino de Azevedo Focchi; Renato Moretti Marques; Andressa Melina Severino Teixeira; Wagner José Gonçalves; Sergio Mancini Nicolau	2020	SCIELO
3	Current Recommendations and Recent Progress in Endometrial Cancer	Rebecca A. Brooks; Gini F. Fleming; Ricardo R. Lastra; Nita K. Lee; John W. Moroney; Christina H. Son; Ken Tatebe; Jennifer L. Veneris	2019	PubMed
4	Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care	Kelly Passarello; Shiney Kurian; Valerie Villanueva	2019	PubMed
5	Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-up	A. Oaknin; T. J. Bosse; C. L. Creutzberg; G. Giordano; P. Harter; F. Joly; D. Lorusso; C. Marth; V. Makker; M. R. Mirza; J. A. Ledermann & N. Colombo	2022	Pubmed

6	Endometrial Cancer: When Upfront Surgery Is Not an Option	Amelia Barcellini; Marianna Roccio; Concetta Laliscia; Francesca Zanellini; Diana Pettinato; Francesca Valvo; Alfredo Mirandola; Ester Orlandi; Angiolo Gadducci	2020	PubMed
7	High Risk Endometrial Cancer: Clues Toward A Revision of The Therapeutic Paradigm	S. Bendifallah; A. Ilenko; E. Daraia	2019	Pubmed
8	New Perspectives of Screening and Early Detection of Endometrial Cancer	Laura Costas et al	2019	PubMed
9	Nueva Clasificación Molecular del Carcinoma de Endometrio: Impacto en el Diagnóstico Histopatológico, Tratamiento y Pronóstico	Camilo Andrés Pérez-Montiel	2022	LILACS

Fonte: elaborado pelas autoras (2024)

Quadro 2 - Instrumento de coleta de dados 2: síntese dos objetivos, métodos, amostra e resultados dos artigos incluídos

Nº ARTIGO	OBJETIVOS	METODOLOGIA	AMOSTRA	PRINCIPAIS RESULTADOS
1	Dissertar acerca do câncer endometrial, tanto as características fisiopatológicas, quanto o tratamento.	Revisão de literatura	Artigos de 1983-2023 das bases: PubMed, Google Scholar e CrossRef	Expõe os tratamentos já preconizados, com a radioterapia inicial e quimioterapia com adição de terapia hormonal direcionada para os casos avançados. Inicia a discussão da imunoterapia, que ainda necessita de mais ensaios clínicos.
2	Avaliar a concordância entre os diagnósticos histopatológicos de amostras endometriais pré-operatórias e peças cirúrgicas e correlacionar a concordância entre os diagnósticos com o impacto no manejo cirúrgico e na sobrevida de pacientes com adenocarcinomas endometriais.	Estudo retrospectivo	62 pacientes do hospital universitário da UNIFESP entre 2002 - 2011	Mostra que há o subestadiamento de amostras endometriais pré-operatórias e sugere que o diagnóstico pré-operatório seja complementado com outros métodos para melhor planejar a estratégia de manejo cirúrgico.

3	Analisar o papel da avaliação cirúrgica dos linfonodos e a seleção de pacientes para radioterapia ou quimioterapia adjuvante. Além de abordar o uso da terapia hormonal.	Revisão de literatura	Artigos de 1980-2019 das bases: PubMed, Google Scholar, Web of Science, CAS	Aborda os tratamentos vigentes para o câncer endometrial inicial e avançado, a imunoterapia e os fatores que podem ajudar a diminuir o tratamento excessivo e o subtratamento.
4	Fornecer uma visão geral das questões de etiologia, diagnóstico, tratamento e sobrevivência em torno do câncer endometrial.	Revisão de literatura	Artigos de 2006-2018 das bases: PubMed e NCCN guidelines	Destaca a importância dos enfermeiros na abordagem das pacientes, ajudando desde a prevenção até a detecção precoce.
5	Fornecer uma diretriz de prática clínica baseada na ESMO para o diagnóstico, tratamento e seguimento do câncer de endométrio.	Guideline	Diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia (ESMO)	Agrupa as principais recomendações da ESMO (European Society of Medical Oncology) acerca do diagnóstico, tratamento e seguimento no câncer de endométrio

6	Analisar as alternativas terapêuticas das pacientes com câncer de endométrio que não podem receber tratamento cirúrgico.	Revisão de literatura	Artigos de 1961-2019 das bases: PubMed, Google Scholar, Crossref.	Algumas pacientes possuem doença inoperável, por isso se faz necessário conhecer a terapia adjuvante. Dentre elas, por exemplo, a hormonioterapia pode ser usada em pacientes com receptor de estrogênio e/ou progesterona; já a quimioterapia é uma boa opção da doença avançada e no cuidado paliativo.
7	Resumir as evidências atuais para abordagens terapêuticas do câncer de endométrio de alto risco de acordo com a classificação atualizada ESMO ESGO-ESTRO, discutindo as seguintes questões: i) heterogeneidade do câncer de alto risco, (ii) fatores prognósticos e classificação atual, e (iii) estratégias ideais de estadiamento (local e extensão) e o papel do tratamento adjuvante.	Revisão de literatura	Artigos analisados de 1983-2017	É preciso um ensaio mais completo para entender o câncer endometrial de alto risco, levando em consideração a alta heterogeneidade de cada subgrupo com um longo acompanhamento. Também é importante melhorar a compreensão dos mecanismos moleculares da carcinogênese.

8	Discutir acerca das novas perspectivas sobre a detecção do câncer endometrial usando marcadores genômicos e outros biomarcadores em amostragens minimamente invasivas, com foco especial nos critérios clássicos de triagem de saúde pública, destacando as atuais lacunas no conhecimento.	Revisão de literatura	Artigos de 1961-2019 das bases: PubMed, Web of Science, Google Scholar, CAS.	A busca por novos métodos de diagnóstico precoce busca identificar a doença em estádios iniciais, uma vez que suas recomendações de rastreio baseiam-se em mulheres de alto risco ou sintomáticas. Com a detecção precoce, espera-se um melhor prognóstico.
9	Mostrar a nova classificação molecular do carcinoma de endométrio, assim como discutir as vantagens que esta traz para a estratificação das pacientes e para a tomada de decisões terapêuticas.	Revisão de Literatura	Artigos de 2014-2020 das bases: PubMed, Cochrane e Medline.	A nova classificação molecular permitirá criar novas estratégias que vão possibilitar a aplicação de melhores protocolos diagnósticos e terapêuticos.

Fonte: elaborado pelas autoras (2024)

O uso destes instrumentos auxiliou na classificação dos artigos selecionados, permitindo uma visão ampla dos resultados de cada um. Daí em diante, foi possível interpretar os dados encontrados e fazer a síntese dos resultados obtidos.

4.4 Avaliação dos estudos incluídos na revisão

Após o agrupamento das referências, foi observado a existência ou não de resultados equivalentes entre os estudos selecionados. A análise buscou encontrar o que havia de parecido ou diferente entre eles e entender como isso se sintetiza na prática clínica e no manejo do câncer de endométrio.

4.5 Interpretação dos resultados

Após reunir as informações pertinentes dos estudos selecionados como referência, sucedeu-se a discussão crítica sobre os resultados encontrados. Dessa forma, observou-se o que há na literatura acerca do tratamento do carcinoma de endométrio, o que está consolidado e o que ainda é controverso, além de identificar quais as lacunas precisam ser preenchidas em relação ao tema.

O câncer de endométrio é uma neoplasia de tendência crescente que requer mais estudos sobre seu manejo e terapia adjuvante.

4.6 Síntese do conhecimento

Por fim, a elucidação das evidências encontradas na revisão de literatura foi exposta na seção “Resultados e discussão” deste trabalho.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento adjuvante do câncer de endométrio tem sido abordado de maneira ampla na literatura no período analisado. Utilizando-se os descritores selecionados e aplicando-se os filtros de “leitura gratuita” e “publicados nos últimos 5 anos”, foram encontrados 1.828 artigos, dos quais 40 foram selecionados de início devido ao título e resumo abrangerem de forma mais completa o tema proposto. Ao final da seleção, 9 artigos foram utilizados para escrita do presente trabalho.

Os autores dos estudos selecionados são filiados ao campo da medicina, em áreas como: ginecologia, oncologia e patologia. A maioria dos trabalhos é internacional, apenas um possui origem brasileira.

No que tange à metodologia, das 9 produções utilizadas, 7 são revisões de literatura, 1 é guideline e 1 é estudo retrospectivo.

Dentre os artigos descartados para a revisão, dois deles traziam os ensaios utilizados para pesquisar a eficácia do tratamento adjuvante. No material de Filippova e Leitão (2020) os ensaios foram bem descritos conforme seus métodos, já Aoki *et al.* (2020) focou em apresentar suas conclusões. Desse modo, ambos os trabalhos serão usados para construção dos resultados.

5.1 Terapia adjuvante nos pacientes de baixo risco

Como pode ser observado, as pacientes diagnosticadas com câncer de endométrio passam pela fase de estadiamento para que a melhor abordagem terapêutica seja utilizada. Nesse sentido, por meio dessa avaliação é possível investigar a necessidade de tratamento adjuvante. O Tratado de Ginecologia da FEBRASGO, bem como os dados de Aoki *et al.* (2020), mostram que as pacientes definidas como baixo risco não devem receber esse tipo de tratamento.

5.2 Terapia adjuvante nos pacientes de risco intermediário

Um dos estudos trazidos por Filippova e Leitão (2020) que mostra os resultados da abordagem adjuvante no câncer de risco intermediário é o PORTEC 1. Esse ensaio prospectivo contou com 715 mulheres em estágio I, sendo segundo a FIGO 1988 estágio IB G1, estágio IA ou IB G2 e estágio IA G3, que receberam o tratamento tradicional: histerectomia total, salpingooforectomia bilateral e linfadenectomia parcial em alguns casos. Posteriormente, de forma randômica, parte foi tratada com radiação pélvica de feixe externo e parte foi apenas observada. Segundo a análise de Aoki *et al.* (2020), os primeiros resultados mostraram que a radiação pós-operatória não deveria ser realizada em pacientes abaixo dos 60 anos com estágio I e G1 e invasão superficial. Com o acompanhamento por 15 anos, pode-se concluir que a radiação total pélvica no tratamento pós-operatório estava associada com sintomas urinários e intestinais de longo prazo, bem como à função física diminuída. Assim, foi mostrado por Aoki *et al.* (2020) que, apesar de sua eficácia na redução da recorrência local, a irradiação total pélvica deveria ser evitada em pacientes de baixo e médio risco.

Filippova e Leitão (2020) trouxeram também o estudo GOG 99, similar ao PORTEC 1, onde foram analisadas 393 mulheres em estádios FIGO 1988 definidos como IB a II de câncer endometrial. Essas pacientes foram inicialmente tratadas com a cirurgia tradicional, porém com dissecação de linfonodos pélvicos e para-aórticos. Assim, parte do grupo recebeu a irradiação total por feixe externo e parte ficou em observação. Conforme Aoki *et al.* (2020), o resultado de uma meta-análise de quatro ensaios, incluindo o GOG 99, mostrou que essa radioterapia foi considerada como eficaz para reduzir a recorrência pélvica no grupo com estágio

I G3 de câncer endometrial com mais de 50% de invasão muscular. Todavia, não demonstrou contribuir para melhorar a taxa de sobrevivência.

O PORTEC 2, segundo Filippova e Leitão (2020), buscou analisar o efeito da braquiterapia em comparação com a radiação por feixe externo. Esse ensaio foi feito em mulheres com alto risco de recorrência: acima de 60 anos com estágio IC, G1, G2 ou estágio IB, G3 endometrióide, ou estágio IIA em qualquer idade. Esse estudo randomizado contou com 427 pacientes. Aoki *et al.* (2020) mostrou que a incidência de toxicidade gastrointestinal era significativamente menor na braquiterapia, esse dado, juntamente com a semelhança de resultado na análise da recorrência local e da metástase à distância entre os grupos, bem como, a melhora na qualidade de vida, levam à conclusão de que a braquiterapia é um tratamento adjuvante preferível em caso de pacientes com alto risco intermediário de câncer de endométrio. Aoki *et al.* (2020) mostra ainda que um estudo sueco demonstrou que a combinação dessas terapias possui resultado melhor no controle da recorrência local, mas não apresenta melhora na taxa de sobrevivência nos casos de alto risco.

Outro ensaio trazido por Filippova e Leitão (2020) foi o JGOG 2033. Esse estudo japonês contou com 385 pacientes de estágio IC à IIIC - com mais de 50% de invasão muscular - que foram inicialmente tratadas com ressecção completa, depois, de forma randomizada, parte foi tratada com radiação por feixe externo e parte com quimioterapia, com todos os quimioterápicos: cisplatina, ciclofosfamida e doxorubicina. A linfadenectomia pélvica também foi realizada em 96% das pacientes, enquanto que a linfadenectomia para-aórtica foi feita em 29%. Com isso, Aoki (2020) mostrou que não houve diferença na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global, entretanto, olhando especificamente para as pacientes de alto risco intermediário, a sobrevida livre de progressão na quimioterapia apresentou melhores resultados.

O GOG 249 foi um ensaio que incluiu 601 mulheres em estágio I de alto risco intermediário ou estágio II de doença endométrio ou qualquer estágio I ou II de células serosas ou claras que receberam radiação por feixe externo após a cirurgia ou braquiterapia vaginal com 3 ciclos de carboplatina e paclitaxel. Além disso, como mostrado por Filippova e Leitão (2020), a braquiterapia também foi administrada em 32% dos pacientes no braço da radioterapia. Segundo Aoki *et al.* (2020), não foi percebida uma superioridade da braquiterapia associada à quimioterapia, no entanto, uma toxicidade aguda pôde ser percebida nessas pacientes.

5.3 Terapia adjuvante nos pacientes de alto risco

O efeito da adição de quimioterapia à radioterapia por feixe externo foi avaliado no PORTEC 3, trazido por Filippova e Leitão (2020). Esse ensaio contou com 660 mulheres com câncer endometrial de alto risco segundo a FIGO 2009. Essas pacientes foram randomicamente tratadas com radioterapia ou radioterapia com cisplatina, seguida de 4 ciclos de carboplatina e paclitaxel. Nesse caso, a linfadenectomia não era mandatória e foi realizada em 58% das pacientes de ambos os grupos. Como resultado, Aoki *et al.* (2020) mostrou que entre o primeiro e segundo ano de tratamento a qualidade de vida foi similar entre os grupos, mas que a função física dos pacientes que receberam quimioterapia permaneceram levemente abaixo das do grupo comparativo. Além disso, foi concluído que o aumento da toxicidade na adição dos quimioterápicos foi aceitável, mas era necessário continuar a investigação. Por conseguinte, no acompanhamento de 5 anos foi demonstrado que a adição de quimioterapia durante ou após a radioterapia nas pacientes não melhorou a sobrevida global em 5 anos, mas aumentou a sobrevivência livre de progressão. Ademais, também foi visto que em mulheres com câncer endometrial de alto risco, essa terapia combinada deve ser considerada separadamente. Por fim, embora as pacientes em estágio III, especialmente as com adenocarcinoma seroso e com mais de 70 anos, tenham apresentado resultados nítidos com a terapia combinada, é necessário um acompanhamento contínuo para avaliação da sobrevida em longo prazo. Todavia, devido a uma avaliação inadequada de linfonodos, é possível que haja algum viés em relação ao câncer de estágio III da FIGO.

O ensaio GOG 122, conforme Filippova e Leitão (2020), comparou a radiação abdominal total com a combinação de doxorubicina e cisplatina. O estudo contou com 388 mulheres em estágio III ou IV com no máximo 2cm residuais após a cirurgia. Nos resultados de Aoki *et al.* (2020), a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram consideravelmente superiores no grupo em uso dos quimioterápicos, porém, foi percebido que a dose de radiação foi inadequada.

No GOG 184, Filippova e Leitão (2020) mostrou que o ensaio comparou o uso de cisplatina e doxorubicina com cisplatina, doxorubicina e paclitaxel, ambos com 6 ciclos, em 552 mulheres de estádios III e IV de doença cirurgicamente ressecada com 2 cm ou menos de residual, os medicamentos foram administrados após

radioterapia. Conforme mostrou Aoki *et al.* (2020), cerca de 80% das pacientes conseguiram completar os 6 ciclos. Foi observado efeitos adversos hematológicos, neuropatia sensorial e mialgia, sendo que eles eram mais frequentes e severos no grupo que fez uso do paclitaxel. Já no que diz respeito às que sobreviveram e não tiveram recorrência da doença em 36 meses, foram 62% no grupo sem paclitaxel e 64% no grupo comparativo. Assim, a combinação do paclitaxel com a cisplatina e doxorrubicina após cirurgia e radioterapia não está associada com uma melhora significativa da sobrevida livre de recorrência, pelo contrário, se associa com maior neurotoxicidade devido ao paclitaxel, inclusive, este está relacionado com a piora da neuropatia periférica.

5.4 Terapia adjuvante nos pacientes de câncer endometrial avançado

O GOG 177, como mostrado por Filippova e Leitão (2020), foi um teste randômico com 263 mulheres em estágio III ou IV de doença ou recorrência que nunca fizeram quimioterapia. Tais pacientes foram tratadas com doxorrubicina e cisplatina, com ou sem paclitaxel. Segundo Aoki *et al.* (2020), o grupo que recebeu paclitaxel melhorou em sobrevivência livre de progressão e sobrevida global, todavia, também apresentaram frequentemente neuropatia periférica. Além disso, 3 das mulheres em uso de paclitaxel desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva e 5 vieram a óbito. Com isso, concluiu-se que é preciso cautela para o uso dos três quimioterápicos e que essa terapia não é considerada como substituta da terapia sem o paclitaxel.

O ensaio GOG 209, segundo Filippova e Leitão (2020), foi um estudo randomizado, não-inferior, com 1.312 mulheres em estágios III ou IV de doença ou aquelas em recorrência que não fizeram uso anterior dos esquemas quimioterápicos: carboplatina/paclitaxel ou doxorrubicina/cisplatina/paclitaxel. Desse modo, Aoki *et al.* (2020) mostrou que não houve diferença na progressão livre de doença e na sobrevida global. Por fim, ambas as terapias são consideradas efetivas no tratamento de câncer endometrial avançado, porém, ao considerar-se a toxicidade do uso do trio medicamentoso, a combinação carboplatina/paclitaxel deve ser o tratamento padrão.

O último estudo trazido por ambos, Filippova e Leitão (2020) e Aoki *et al.* (2020), foi o GOG 258. Esse ensaio foi controlado e randomizado com 707 mulheres

em estágio III ou IVA de doença. As pacientes foram tratadas com radioterapia por feixe externo e cisplatina seguida por 4 ciclos de carboplatina e paclitaxel ou com 6 ciclos de carboplatina e paclitaxel apenas. Desse modo, o grupo que associou quimioterapia com radioterapia apresentou menor incidência de recorrência vaginal em 5 anos e também menor recorrência de linfonodos pélvicos e para-aórticos. Entretanto, a taxa de recorrência à distância também foi maior neste grupo.

5.5 A terapia hormonal como tratamento adjuvante

Ao falar da terapia hormonal, Aoki *et al.* (2020) diz que o tratamento usado para preservação da fertilidade é baseado na terapia com acetato de medroxiprogesterona para adenocarcinoma endometrióide sem invasão muscular. Todavia, atualmente não existem relatórios que demonstram uma eficácia clara dessa terapia como adjuvante.

6 CONCLUSÃO

O câncer de endométrio (CE) está entre os cânceres mais incidentes na população feminina do Brasil segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) e sua prevalência vem aumentando ao longo dos anos. Essa é uma patologia de classificação complexa e discutível, que foi modificada muitas vezes ao longo dos anos, conforme os estudos avançam. O tratamento do CE é primariamente cirúrgico, mas a terapia adjuvante, que inclui quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia, tem papel fundamental no prognóstico das pacientes.

Durante a preparação desta revisão de literatura, foi possível entender a classificação molecular do CE, responsável por direcionar o tratamento em todas as pacientes. Além disso, a leitura das referências permitiu compreender a epidemiologia e como é feito o diagnóstico, estadiamento e o tratamento da doença.

A terapia adjuvante no câncer de endométrio, conforme discutido neste artigo, não tem uso nas pacientes de baixo risco. Nas pacientes com risco intermediário, diferentes métodos, incluindo radioterapia, braquiterapia e quimioterapia apresentaram diferentes resultados em diferentes estudos, sendo a melhora de sobrevida ou a redução da taxa de recidiva local, os principais desfechos buscados.

Nos casos de alto risco, a quimioterapia combinada pode melhorar a sobrevivência livre de progressão, no entanto, deve ser avaliada a necessidade individualmente. Foram comparados diferentes combinações de quimioterápicos, sendo que a adição de Paclitaxel não demonstrou superioridade e, inclusive, esteve relacionada a efeitos colaterais como neuropatia sensorial.

No câncer de endométrio avançado, a quimioterapia com Carboplatina e Paclitaxel é padrão, mas com cuidado devido à toxicidade, sobretudo se associados a Doxorrubicina. Ambas as combinações são efetivas, porém quando usa-se os três fármacos há maiores efeitos colaterais. Em relação à terapia hormonal, sua eficácia como adjuvante ainda não é clara.

Em suma, os estudos revisados fornecem ampla compreensão sobre a terapia adjuvante no tratamento do CE em diferentes estágios de risco. Entretanto, é evidente que há lacunas significativas no conhecimento, especialmente em relação à eficácia e à segurança de determinadas abordagens terapêuticas. Ademais, a variabilidade nos resultados observados em diferentes ensaios mostra a necessidade de mais pesquisas para guiar adequadamente a prática clínica. Por tudo isso, estudos adicionais são necessários para elucidar de forma mais abrangente o papel da terapia adjuvante em pacientes com câncer de endométrio, proporcionando uma base para decisões terapêuticas baseadas em evidências.

REFERÊNCIAS

- AOKI, Y. *et al.* Adjuvant treatment of endometrial cancer today. **Jpn J Clin Oncol**, Tokyo, v. 50, n. 7, p. 753-765, 9 de julho 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/jjco/article/50/7/753/5848073?login=false>. Acesso em: 23 maio 2024.
- BARCELLINI, A. *et al.* Endometrial Cancer: When Upfront Surgery Is Not an Option. **Oncology**, [S. l.], v. 99, n. 2, p. 65-71, 2020. Disponível em: <https://karger.com/ocl/article/99/2/65/230866/Endometrial-Cancer-When-Upfront-Surgery-Is-Not-an>. Acesso em: 23 maio 2024.
- BENDIFALLAH, S.; ILENKO, A.; DARAI, E. High risk endometrial cancer: Clues towards a revision of the therapeutic paradigm. **J Gynecol Obstet Hum Reprod**, Paris, v. 48, p. 863-871, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468784718304422?via%3DiHub>. Acesso em: 23 maio 2024.
- BEZERRA, A. L. R. *et al.* Surgical treatment of clinically early-stage endometrial carcinoma without systematic lymphadenectomy. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 60, n. 6, p. 571-576, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/RrPFYZtnzBntWwhfCx5xyMh/?lang=en>. Acesso em: 23 maio 2024.
- BROOKS, R. *et al.* Current Recommendations and Recent Progress in Endometrial Cancer. **CA Cancer J Clin**, New York, v. 69, n. 4, p. 258-279, 2019. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21561>. Acesso em: 23 maio 2024.
- COSTAS, L. *et al.* New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. **Int J Cancer**, [S. l.], v. 145, p. 3194-3206, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.32514>. Acesso em: 23 maio 2024.
- FERNANDES, C. E.; SÁ, M. F. S. (ed.). Tratado de Ginecologia FEBRASGO. 1. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2019.
- FILIPPOVA, O.; LEITAO, M. M. The current clinical approach to newly diagnosed uterine cancer. **Expert Rev Anticancer Ther**, London, v. 20, n. 7, p. 581-590, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416456/>. Acesso em: 23 maio 2024.
- KAHRAMANOGLU, I. Hysteroscopic treatments for endometrial malignancies and premalignancies: state of the art. **Minim Invasive Ther Allied Technol**, Oxford, v. 30, n. 5, p. 272-277, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13645706.2021.1919904>. Acesso em: 23 maio 2024.
- KUHN, T.M.; DHANANI, S; AHMAD S. An Overview of Endometrial Cancer with Novel Therapeutic Strategies. **Curr Oncol**, Toronto, v. 30, p. 7904-7919, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1718-7729/30/9/574>. Acesso em: 23 maio

2024.

MÉNDEZ-MÍGUEZ, I. *et al.* Análisis del cáncer de endometrio en un hospital universitario de Ourense, España. **Ginecol. Obstet. Mex.**, Cidade do México, v. 90, n. 10, p. 819-825, 2022. Disponível em: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412022001000003. Acesso em: 23 maio 2024.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**. Florianópolis, v. 17, n. 04, p. 758-64 Out/Dez 2008.

MIGUEL, L. *et al.* A propensity score-matched case-control study of laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 67, n. 5, p. 753-758, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/K6x7Tq4XBjGpsHwMNq8WR3h/>. Acesso em: 23 maio 2024.

MURALI, R. *et al.* Evolving Roles of Histologic Evaluation and Molecular/Genomic Profiling in the Management of Women with Endometrial Cancer. **J Natl Compr Canc Netw**, United States, v. 16, n. 2, p. 201-209, 2018. Disponível em: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/16/2/article-p201.xml>. Acesso em: 23 maio 2024.

OAKNIN, A. *et al.* Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, England, v. 33, p. 860-877, 2022. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)01207-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)01207-8/fulltext). Acesso em: 23 maio 2024.

PALEARI, L. *et al.* New Insights into Endometrial Cancer. **Cancers**, [S. l.], v. 13, p.1496, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/7/1496>. Acesso em: 23 maio 2024.

PALEARI, L. *et al.* New Strategies for Endometrial Cancer Detection and Management. **Int J Mol Sci**, Switzerland, v. 24, p. 6462, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/7/6462>. Acesso em: 23 maio 2024.

PÉREZ-MONTIEL, C. *et al.* A. Nueva clasificación molecular del carcinoma de endometrio: impacto en el diagnóstico histopatológico, tratamiento y pronóstico. **MedUNAB**, Bucaramanga, v. 24, n. 3, p. 365-474, 20 out. 2021. Disponível em: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/4015>. Acesso em: 23 maio 2024.

PASSARELLO, K.; KURIAN, S.; VILLANUEVA, V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. **Semin Oncol Nurs**, Orlando, v. 35, p. 157-165, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749208119300130?via%3Dihub>. Acesso em: 23 maio 2024.

PIOTTO, M. A. S. B. *et al.* Assessment of Preoperative Endometrial Histopathological Sampling as a Predictor of Final Surgical Pathology in Endometrial Cancer. **Rev Bras Ginecol Obstet**, São Paulo, v. 42, n. 10, p. 643-649, 2020. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1713802>. Acesso em: 23 maio 2024.