

Carcinoma endometriode com deficiência de MMR: à propósito de um caso clínico

Daniela Sofia Santos Delgado

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Renato Alexandre Silva Martins
Co-orientador: Prof. Doutor Carlos Alberto Martins Gomes

Fevereiro 2025

Declaração de Integridade

Eu, Daniela Sofia Santos Delgado, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 44413 do curso de medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 28 /02/2025

Daniela Sofia Santos Delgado

Dedicatória

Agradeço primeiramente a Deus todo poderoso, o alfa, o ómega, o princípio e o fim, que me permitiu chegar até aqui. “No mundo tereis aflições, mas tende bom ânimo, eu venci o mundo”.

Dedico este trabalho aos meus pais pela ajuda incondicional ao longo destes 6 anos, agradeço também aos meus irmãos, que, mesmo à distância, sempre estiveram presentes para me ajudar. Um agradecimento especial ao meu esposo e ao meu filho, pelo incentivo diário e por darem ainda mais sentido à minha vida. Expresso igualmente a minha gratidão pela minha sogra e à Madalena pelo apoio constante. Amo-vos a todos.

“Porque dele e por ele, e para ele, são todas as coisas; glória, pois, a ele eternamente. Amém”

Romanos 11.36.

Resumo

O Carcinoma Endometriode ou Carcinoma Endometrial Endometriode (CEE) com deficiência de MMR (dMMR) é um tipo de carcinoma endometrial com incidência especialmente elevada nos países industrializados.

Trata-se de um tumor que se apresenta sob forma de hemorragia uterina anormal principalmente em mulheres na pós-menopausa no decorrer de uma exposição prolongada do endométrio ao estrogénio ou no decorrer de mutações herdadas geneticamente (como é o caso da Síndrome de Lynch), levando na maioria dos casos à uma hiperplasia endometrial atípica que evolui para carcinoma.

A dMMR ocorre devido à perda de expressão em um dos seus genes, responsáveis por manter a integridade do DNA. O que ocorre mais frequentemente é a perda de expressão de MLH1 e PMS2, devido à metilação do promotor de MLH1 de forma esporádica. Isto faz com que partes do DNA, acumulem erros levando a um fenómeno chamada instabilidade de microssatélites (IMS).

Tumores com dMMR apresentam globalmente um prognóstico intermediário, por isso uma adequada gestão diagnóstica e terapêutica são fundamentais para evitar recidiva destes carcinomas.

O diagnóstico é histológico, realizado por meio de biópsia do endométrio após histerectomia total. Em casos de baixo risco o tratamento geralmente é curativo (cirurgia com histerectomia e salpingo-ooforectomia), mas para um risco intermediário a alto é necessária terapia adjuvante. Já nos estadios avançados ou recorrentes, a combinação de quimioterapia com imunoterapia demonstrou melhores resultados.

Neste trabalho é apresentado um caso clínico de uma mulher de 55 anos que se dirigiu à urgência da Unidade Local de Saúde Cova da Beira por queixas de metrorragias pós-menopausa. A ecografia mostrou espessamento endometrial na região fúndica pelo que foi proposta histeroscopia com biópsia que revelou hiperplasia atípica do endométrio. O exame imunohistoquímico mostrou presença de instabilidade de microssatélites e alteração da expressão do gene MLH1. Foi então proposta uma histerectomia total com anexectomia bilateral que revelou um Carcinoma Endometriode estadio IA3 de grau 1 com dMMR.

A partir deste caso clínico fez-se uma revisão da literatura sobre o Carcinoma Endometriode com dMMR, de forma a apresentar neste trabalho os diversos fatores de risco que têm contribuído para o aumento deste tipo de carcinoma, bem como os desafios

diagnósticos e terapêuticos associados, através de uma revisão de literatura e comparação com um caso clínico.

Palavras-chave

Carcinoma Endometriode; Carcinoma Endometrial; Deficiência no sistema de reparação dos erros de emparelhamento; Instabilidade de Microssatélites (IMS); Hiperplasia Endometrial.

Abstract

Endometrioid Carcinoma or Endometrial Endometrial Carcinoma (EEC) with MMR deficiency (MMRd) is a type of endometrial carcinoma with a particularly high incidence in industrialized countries.

This is a tumor that presents itself in the form of abnormal uterine bleeding mainly in postmenopausal women during prolonged exposure of the endometrium to estrogen or during genetically inherited mutations (as is the case with Lynch Syndrome). leading in most cases to atypical endometrial hyperplasia that evolves into carcinoma.

MMR deficiency occurs due to the loss of expression in one of its genes, responsible for maintaining DNA integrity. What occurs most frequently is the loss of expression of MLH1 and PMS2, due to sporadic methylation of the MLH1 promoter. This causes parts of the DNA that repeat to accumulate errors, leading to a phenomenon called microsatellite instability (MSI).

dMMR tumors generally present an intermediate prognosis, therefore adequate diagnostic and therapeutic management are essential to prevent recurrence of these carcinomas.

The diagnosis is histological, carried out through endometrial biopsy after total hysterectomy. In low-risk cases, treatment is usually curative (surgery with hysterectomy and salpingo-oophorectomy), but for intermediate to high risk, adjuvant therapy is necessary. In advanced or recurrent stages, the combination of chemotherapy and immunotherapy has demonstrated better results.

This paper presents a clinical case of a 55-year-old woman who went to the emergency room at the Cova da Beira Local Health Unit due to complaints of postmenopausal metrorrhagia. Ultrasound showed endometrial thickening in the fundic region, so hysteroscopy with biopsy was performed, which revealed atypical endometrial hyperplasia. Immunohistochemical examination showed the presence of microsatellite instability and alteration in the expression of the MLH1 gene. A total hysterectomy with bilateral adnexectomy was then proposed, which revealed a stage IA3 grade 1 Endometrioid Carcinoma with MMRd.

Based on this clinical case, a review of the literature on Endometrioid Carcinoma with MMR deficiency was carried out in order to present in this work the various risk factors that have contributed to the increase in this type of carcinoma, as well as the diagnostic and therapeutic challenges. associates, through a literature review and comparison with a clinical case.

Keywords

Endometrioid carcinoma; Endometrial carcinoma; Mismatch repair deficiency; Microsatellite instability (MSI); Endometrial hyperplasia.

Índice

Dedicatória	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	x
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas.....	xvii
Lista de Acrónimos.....	xix
Capítulo 1.....	1
Introdução	1
Capítulo 2	3
Objetivos.....	3
Capítulo 3.....	4
Materiais e métodos.....	4
Capítulo 4.....	5
Carcinoma Endometriode com dMMR.....	5
4.1 Fisiopatologia e Etiologia (causas congénitas e adquiridas).....	5
4.2 Apresentação Clínica e Sintomatologia.....	8
4.3 Diagnóstico e Métodos Complementares de Diagnóstico.....	9
4.4 Diagnóstico Histológico.....	15
4.5 Diagnóstico Diferencial.....	19
4.6 Tratamento	20
4.7 Prognóstico	25
Capítulo 5	27
Descrição do caso clínico	27
Capítulo 6.....	30
Discussão do caso clínico.....	30
Capítulo 7	32
Conclusão	32
Capítulo 8.....	33
Bibliografia	33

Lista de Figuras

FIGURA 1: A) e B) Imagem histológica da hiperplasia endometrial atípica com estroma endometrial preservado entre as glândulas; C) e D) Hiperplasia endometrial atípica com suspeita de invasão por CEE grau 1 (36).

FIGURA 2: Critérios para classificar um CEE de grau 1, baseados na arquitetura. A) padrão arquitetônico glandular confluyente; B) crescimento cribriforme; C) padrão de crescimento papilar confluyente; D) crescimento labiríntico complexo; E) ausência de preservação do estroma circundante, sendo um critério necessário para a determinação de um CEE; F) existência de outras células entre as glândulas como os linfócitos, endotélio de vasos sanguíneos, entre outros (36).

FIGURA 3: CEE com dMMR. A) CEE grau 2 corado com hematoxilina e eosina; B – E) Por meio da imuno-histoquímica, as células neoplásicas exibiram marcação positiva para MSH6 (B) e MSH2 (C), enquanto não apresentaram coloração para MLH1 (D) e PMS2 (E), sugerindo uma deficiência dessas últimas proteínas (1).

Lista de Tabelas

TABELA 1: Estádios do CE pela classificação FIGO 2023 (11).

TABELA 2: Estadiamento do CE pela FIGO com conhecimento da classificação molecular (11)

TABELA 3: Classificação de cada estádio do CEE em grupos de risco (16).

Lista de Acrónimos

IMS	Instabilidade de Microssatélites
CEE	Carcinoma Endometrial Endometriode
dMMR	Deficiência no sistema de reparação dos erros de emparelhamento
MMR	Mismatch Repair (sistema de reparação dos erros de emparelhamento)
CE	Carcinoma Endometrial
SOP	Síndrome do Ovário Poliquístico
DIU-LNG	Dispositivo Intrauterino com Levonorgestrel
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
ILV	Invasão linfovascular
HEA	Hiperplasia Endometrial Atípica
SL	Síndrome de Lynch
NIE	Neoplasia Intraepitelial Endometrial
ETV	Ecografia Transvaginal
TC	Tomografia Computorizada
RM	Ressonância Magnética
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
FDG	Fluordesoxiglicose
NOTES	Cirurgia Endoscópica Transluminal por Abertura Aberta
D&C	Dilatação e Curetagem
ESGO- ESTRO-ESP	Sociedade Europeia de Oncologia Ginecológica (ESGO), em conjunto com a Sociedade Europeia de Radioterapia e Oncologia (ESTRO) e a Sociedade Europeia de Patologia (ESP)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
MLH1	MutL Homolog 1
PMS2	Postmeiotic Segregation Increased 2
MSH2	MutS Homolog 2
MSH6	MutS Homolog 6
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
ARID1A	AT-rich Interaction Domain 1A
PIK3CA	Phosphoinositide-3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PIK3R1	Phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 1
CTNNB1	Catenin Beta 1
ATR	Ataxia Telangiectasia and Rad3 related
CTCF	CCCTC-binding Factor
JAK1	Janus Kinase 1
RNF43	Ring Finger Protein 43
RPL22	Ribosomal Protein L22
EPCAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule
IMC	Índice de Massa Corporal
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
EBRT	External Beam Radiation Therapy – Radioterapia de feixe externo
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1

Capítulo 1

Introdução

O Carcinoma Endometriode ou Carcinoma Endometrial Endometriode (CEE) com deficiência de MMR (dMMR, “Mismatch Repair Deficiency”) representa aproximadamente 25 a 30% dos casos de carcinoma do endométrio, independentemente do grau histológico (1).

É um tumor predominantemente observado em mulheres na pós-menopausa, sendo que, na maioria dos casos o principal factor de risco é a exposição prolongada do endométrio ao estrogénio, como observado na obesidade. Outros factores de risco incluem diabetes, nuliparidade, menor uso de terapia hormonal à base de progestagénios e mudanças nos comportamentos reprodutivos (2,3). O sintoma inicial mais frequente é hemorragia uterina anormal, embora também possa ocorrer em mulheres jovens com hemorragias irregulares, intensas ou intermenstruais frequentes, muitas vezes relacionadas à síndrome dos ovários poliquísticos (SOP) (4-7).

A maioria dos casos de CEE ocorre de forma esporádica, sendo que apenas 5% dos casos estão associados a síndromes hereditárias, como a síndrome de Lynch (8). No passado, o Carcinoma Endometriode era classificado como carcinoma endometrial tipo 1, de acordo com a proposta de Bokhman em 1983 (9). Estes carcinomas eram considerados dependentes de estrogénio, geralmente de baixo grau, com invasão limitada ao miométrio e melhor prognóstico (10).

Com as atualizações de 2023 nas diretrizes da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) sobre a classificação dos carcinomas endometriais, o subtipo molecular, incluindo a análise da deficiência de MMR, tornou-se um marcador prognóstico relevante, juntamente com o grau histológico e a invasão linfovascular (ILV) (11). Com isto, embora os CEE de grau 1 e 2 em estádios iniciais sejam considerados como não agressivos, sua associação com dMMR está vinculada a um maior risco de recorrência em comparação com os carcinomas de grau 3 (1,11).

A dMMR é um marcador imuno-histoquímico que reflete falhas no sistema de reparação de DNA devido a mutações em genes como MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, ou devido à metilação do promotor de MLH1, levando a instabilidade de microssatélites (IMS). Esta instabilidade, caracterizada por erros acumulados em regiões repetitivas do DNA associado a um achado histológico de Hiperplasia Endometrial Atípica (HEA), são especialmente prevalentes no CEE. Por isso, a determinação do perfil molecular é indispensável em todos os casos de CEE (12,13).

O diagnóstico deste carcinoma inclui análise histopatológica e imunohistoquímica para proteínas MMR, e o estadiamento é cirúrgico com histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral e em alguns casos, biópsia do gânglio sentinela. O tratamento envolve a abordagem cirúrgica combinada com Radioterapia (Braquiterapia ou Radioterapia Externa), sendo que para estádios avançados ou recorrentes, a associação de quimioterapia com imunoterapia (utilizando agentes como pembrolizumabe e dostarlimabe) demonstrou grande eficácia (1,4,14-16).

O estudo aprofundado desta patologia é essencial devido ao impacto significativo na saúde global da mulher. A ausência de avaliação do status da dMMR pode levar à subvalorização do potencial agressivo de tumores aparentemente indolentes, como nos Carcinomas Endometrioides de baixo grau, por isso o diagnóstico detalhado e precoce, bem como a implementação de estratégias terapêuticas adequadas, são fundamentais para reduzir recidivas, evitar metástases e preservar a qualidade de vida das mulheres afetadas.

Capítulo 2

Objetivos

A presente dissertação tem como objetivo reunir conhecimento sobre esta patologia e apresentar os diversos fatores de risco que têm contribuído para o aumento deste tipo de carcinoma, bem como os desafios diagnósticos e terapêuticos associados, através de uma revisão de literatura e comparação com um caso clínico.

O interesse e as vantagens do conhecimento desta patologia passam pelo facto de que quanto mais familiarizados os profissionais de saúde estiverem no que diz respeito ao risco inerente dos Carcinomas Endometrioides com deficiência de MMR, mais precoce será o seu diagnóstico e como tal mais cedo será instituído o tratamento adequado, evitando assim recidivas ou metastizações.

Capítulo 3

Materiais e métodos

Elaborou-se este estudo através da realização de uma pesquisa na base de dados PubMed, abrangendo o período desde 1982, em língua inglesa e portuguesa, utilizando as seguintes palavras-chave: Endometrioid Carcinoma, Endometrial Carcinoma, Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability (MSI), Endometrial Hyperplasia. O relato do caso clínico apresentado foi escrito com base nas informações constantes no processo clínico da paciente.

Capítulo 4

Carcinoma Endometriode com dMMR

4.1 Fisiopatologia e Etiologia (causas congênitas e adquiridas)

O Carcinoma Endometriode é o tipo mais comum de carcinoma endometrial e, de forma geral, o mais frequente entre os carcinomas do útero, especialmente em países industrializados (8). Em grande parte dos casos as pacientes são diagnosticadas com a doença em estadio inicial, o que poderia indicar um prognóstico muito positivo (1).

Contudo, devido aos vários desfechos clínicos observados no tipo histológico Endometriode, foram feitos estudos genômicos que permitiram a identificação de quatro subtipos moleculares (POLE ou ultramutado, instabilidade de microssatélites ou hipermutado, baixo número de cópias ou NMSP e alto número de cópias ou semelhante a seroso) capazes de influenciar o prognóstico deste tipo de carcinoma. Em relação a estes subtipos moleculares, a presença de deficiência no sistema de reparação dos erros de emparelhamento (dMMR, anteriormente chamado de “IMS hipermutado”) mostrou-se muito comum no Carcinoma Endometriode, estando presente em aproximadamente 25% dos Carcinomas Endometrioides de baixo grau e 39% dos Carcinomas Endometrioides de alto grau (1,17).

O sistema MMR desempenha as funções de reconhecer erros no DNA, recrutar proteínas para remoção desses erros e por fim sintetizar e reparar o DNA com precisão. Quando o sistema MMR perde sua função, seja pela inativação ou perda de alguma das proteínas de reparação ou pelo silenciamento epigenético de MLH1 (mais comumente observado), esses erros acumulam-se durante a replicação e recombinação do DNA dando origem à IMS (12). Esta instabilidade ocorre principalmente nos genes *PTEN* (86%), *ARID1A*, *PIK3CA*, *PIK3R1* e *CTNNB1* (ou *beta catenina*), levando ao descontrole celular e a progressão do tumor. Estudos recentes também identificaram outros genes possivelmente envolvidos como o *ATR*, *CTCF*, *JAK1*, *RNF43* e *RPL22* (1).

A origem destas mutações pode ser hereditária ou devido aos fatores esporádicos. A maioria dos casos de CEE com IMS/dMMR mostra perda de MLH1 e PMS2 relacionada à hipermetilação bialélica do promotor MLH1, adquirida de forma esporádica (85% dos casos). Uma percentagem menor (cerca de 5% dos casos) ocorre devido a fatores hereditários como, por exemplo, a Síndrome de Lynch (uma condição autossômica

dominante causada por mutações em genes MMR ou no gene EPCAM, associada ao desenvolvimento de múltiplos tipos de carcinomas) e a Deficiência Constitucional de MMR (uma condição genética rara e recessiva de carcinoma na infância, que resulta de mutações bialélicas em genes MMR herdadas de ambos os pais) (1).

Em tumores que apresentam IMS mas não têm associação com a Síndrome de Lynch (SL), geralmente ocorrem duas mutações somáticas que podem mimetizar a SL (que consiste numa mutação germinativa inicial acompanhada por uma segunda mutação somática). Esses casos eram anteriormente conhecidos como "*síndrome semelhante a Lynch*" (12). Estudos recentes mostram que cerca de 70% desses casos de "*Lynch-like*" resultam de inativação somática bialélica nos genes MMR, o que indica que são tumores esporádicos e não hereditários, dispensando assim a triagem para síndrome de Lynch (18). Deste modo, caso seja identificado a perda de MLH1 por imuno-histoquímica, deve-se realizar o teste para verificar a hipermetilação do promotor de MLH1, a fim de identificar a perda esporádica de MLH1, que não está associada à SL (1).

Os fatores de risco associados às mutações esporádicas no CEE com dMMR variam conforme o grau tumoral. Essa variação ocorre devido às diferenças nos padrões celulares, no comportamento biológico e nas características de agressividade entre os graus, o que, conseqüentemente, influencia os fatores de risco específicos associados a cada um deles.

Fatores de risco para CEE com dMMR de grau 1 e 2

Os Carcinomas Endometrióides de baixo grau (graus 1 e 2) estão relacionados principalmente com a hiperplasia endometrial, resultado da exposição prolongada do endométrio ao estrogênio, seja endógeno ou exógeno. Esta exposição é particularmente relevante em mulheres na pós-menopausa, quando os níveis de progesterona se tornam muito baixos (<0,05 ng/mL) (3).

Entre os fatores de risco endógenos destacam-se a obesidade, a anovulação crônica, tumores secretores de estrogênio, menarca precoce, menopausa tardia e nuliparidade (7,19-21). Por outro lado, os fatores de risco exógenos incluem o uso de tamoxifeno e a terapia hormonal de substituição pós-menopausa sem progestagênios (22,23).

A obesidade, definida como um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m², é o principal fator de risco para Carcinomas Endometrioides de grau 1 e 2 com dMMR, especialmente na pós-menopausa. O excesso de tecido adiposo estimula diretamente o crescimento das células endometriais, favorecendo respostas

inflamatórias associadas à resistência à insulina e à superexpressão de células resistentes à apoptose, o que contribui para a progressão do carcinoma (19).

A anovulação crónica, apresentada tanto em mulheres na pós-menopausa quanto em mulheres jovens com SOP, também é um fator significativo. Nestes casos, ocorre produção contínua de estrogénio sem a contraoposição de progesterona, resultando na exposição prolongada do endométrio e, conseqüentemente, no desenvolvimento de hiperplasia endometrial e carcinoma (7).

Fatores relacionados ao ciclo reprodutivo também influenciam o risco. A menarca precoce e a nuliparidade são fatores de risco bem estabelecidos, pois aumentam a duração da exposição ao estrogénio endógeno. A menopausa tardia também tem sido associada a um risco maior, embora de forma menos consistente (21,22). Além disso, a nuliparidade é também um marcador importante de risco em mulheres inférteis (7).

No âmbito dos fatores exógenos, a terapia hormonal de substituição pós-menopausa apenas com estrogénios, sem uso concomitante de um progestagénio, apresenta um risco elevado de desenvolvimento de hiperplasia endometrial e carcinoma (23). O risco depende diretamente da dose e da duração do tratamento. Doses diárias superiores à 0,625 mg de estrogénio esterificado, superiores à 2 mg de estradiol oral ou à 100 µg de estradiol transdérmico aumentam significativamente esse risco. Estudos mostram que em apenas um ano de tratamento sob estrogénio esterificado, 20% a 50% das mulheres desenvolverão hiperplasia endometrial, mesmo com doses mais baixas (0,3 mg/dia) administradas por mais de oito anos (23,25,26).

A terapia hormonal de substituição pós-menopausa mais adequada envolve preferencialmente baixas doses de estrogénio vaginal, sob a forma de inserções (4 µg), anel (7,5 µg) ou comprimidos (10 µg), bem como estrogénio transdérmico (adesivo de estradiol 25 µg/dia, gel 0,50–1 mg) ou oral (1 mg de estradiol, 0,3–0,45 mg de estrogénios esterificados). Esta abordagem deve ser combinada com progestagénio, como a progesterona micronizada (100–200 mg/dia), para proteção endometrial. Em mulheres com IMC elevado, podem ser necessárias doses mais elevadas de progestagénio, sendo o dispositivo intrauterino com levonorgestrel (DIU-LNG de 20 µg/dia) uma alternativa eficaz (25).

Outro fator de risco exógeno relevante é o uso prolongado de tamoxifeno. Este modulador seletivo do receptor de estrogénio, embora tenha uma ação antiestrogénica na mama, ele atua como um agonista parcial dos recetores de estrogénio no endométrio, o que pode levar à hiperplasia endometrial especialmente em mulheres na pós-

menopausa. O uso de tamoxifeno por mais de cinco anos aumenta o risco de CEE em 3,1%, comparado a 1,6% para aqueles que interromperam o uso nesse período (22).

Outras condições de risco com evidências limitadas incluem antecedentes familiares de carcinoma endometrial em parentes de primeiro grau (este está associado a um risco cumulativo de 3,3% devido a fatores genéticos e ambientais compartilhados). Além disso, antecedentes pessoais de carcinoma de mama podem aumentar o risco de CEE, possivelmente devido ao uso de tamoxifeno, obesidade e predisposições genéticas comuns, como a síndrome de Cowden (22). Diabetes mellitus e hipertensão também aumentam o risco, especialmente quando associados à obesidade. Contudo, alguns estudos sugerem que o diabetes mellitus pode ter um efeito direto, mediado por mecanismos como resistência à insulina e inflamação crônica (19).

Fatores de risco para CEE com dMMR de grau 3

Os carcinomas endometrioides de alto grau (grau 3) apresentam fatores de risco distintos pois estes não são dependentes do estrogênio. Estes tumores, caracterizados por perda de diferenciação glandular, tendem a se desenvolver em endométrio atrófico (9). Estudos sobre os fatores de risco para esse tipo de carcinoma ainda são limitados devido à baixa incidência, mas os fatores específicos incluem IMC normal, idade avançada, raça negra, historial de carcinoma de mama ou colorretal e multiparidade. Curiosamente, embora a multiparidade reduza o risco de carcinoma endometrial devido à exposição prolongada à progesterona durante a gravidez, quando o carcinoma ocorre em mulheres multíparas, é mais provável que evolua para um grau alto (20,24).

4.2 Apresentação Clínica e Sintomatologia

O CEE com dMMR frequentemente manifesta-se por hemorragia uterina anormal, sendo este o sintoma mais comum da doença (4). Nos estádios iniciais, o exame pélvico tende a não revelar alterações significativas, mas em fases avançadas, o útero pode apresentar-se aumentado. A ecografia transvaginal (ETV) é frequentemente utilizada para avaliação inicial e, a presença de espessamento endometrial superior a 5 mm requer investigação adicional (27).

A HEA, também conhecida como Neoplasia Intraepitelial Endometrióide (NIE), é uma condição pré-maligna de CEE com dMMR. Caracteriza-se pelo crescimento excessivo e atípico das células endometriais, frequentemente relacionado ao estímulo estrogénico desequilibrado e às mutações nos genes *PTEN*, *PIK3CA*, bem como disfunções nas vias *PI3K* e *CTNNB1*, entre outras. Essas alterações elevam significativamente o risco de progressão para carcinoma (13).

A hemorragia uterina anormal é o sintoma mais prevalente, presente tanto em carcinomas com MMR funcional quanto em casos de dMMR. Em pacientes na pós-menopausa, embora a quantidade de hemorragia não esteja diretamente associada ao risco de CEE, a associação com fatores de risco, como obesidade ou terapia hormonal estrogénica sem oposição de progestagénios, aumenta a probabilidade de malignidade (4,27). Já em mulheres na pré-menopausa, os sintomas podem incluir hemorragias irregulares ou intensas, como ciclos menstruais prolongados (mais de sete dias), perdas volumosas (superiores a 80 ml) e sangramento intermenstrual frequente (4,5,27).

Embora a maioria dos casos de CEE sejam diagnosticados em estadios iniciais, os tumores com dMMR podem apresentar maior agressividade, com risco de invasão linfovascular e metástases. Sendo assim, outros sintomas que estas pacientes podem apresentar (embora em menor quantidade) é a dor pélvica ou abdominal persistente (28).

Alterações citológicas identificadas em exames de rastreio cervical também podem ser um indicativo de carcinoma endometrial. Achados incluem a presença de células endometriais, células glandulares atípicas ou adenocarcinomas (29).

A apresentação clínica, especialmente a ocorrência de hemorragia pós-menopausa, muitas vezes leva ao diagnóstico precoce, o que aumenta significativamente as chances de sucesso no tratamento. Os achados clínicos frequentemente motivam investigações adicionais por ecografia transvaginal, histeroscopia com biópsia endometrial ou exames de imagem para avaliar extensão e estadiamento da doença.

4.3 Diagnóstico e Métodos Complementares de Diagnóstico

O diagnóstico do CEE com dMMR é baseado numa avaliação histológica. No entanto, é fundamental realizar uma avaliação inicial abrangente para determinar se a paciente é candidata à histerectomia. Esse processo envolve diversas etapas, começando pela recolha dos antecedentes pessoais e familiares, essenciais para identificar comorbilidades que possam influenciar o planeamento cirúrgico e rastrear a suscetibilidade hereditária (30).

Posteriormente, é necessária uma adequada avaliação clínica através do exame pélvico para descartar outras fontes de hemorragia anormal, como lesões na vagina ou no colo do útero (4).

Caso o tamanho do útero não possa ser determinado no exame físico, a Ecografia Transvaginal (ETV) é o método preferido antes da histerectomia. A ETV destaca-se pela disponibilidade, custo acessível e alta sensibilidade. É usado para medir a espessura do endométrio, sendo que para mulheres na pós-menopausa com espessura endometrial superior a 5 mm associada a uma hemorragia anormal, está indicada a realização de uma biópsia endometrial (27).

A biópsia endometrial é uma técnica simples, mas limitada, com precisão dependente do comprometimento de pelo menos 50% do endométrio pela doença (10). Deste modo, a Histeroscopia com biópsia dirigida é mais sensível (>90%) e eficaz para detectar lesões focais não acessíveis pela “técnica cega”, embora seja mais invasiva e onerosa (4). Em situações em que a histeroscopia com biópsia dirigida não esteja disponível ou seja contraindicada, pode realizar-se uma dilatação e curetagem (D&C) (4,10,13). A D&C, além de diagnóstica, pode ser terapêutica em pacientes com sangramento intenso ou risco elevado de CE, como aqueles com SL. No entanto, nem a histeroscopia com biópsia dirigida, nem a D&C são suficientes para garantir a exclusão de malignidade (4,10).

Relativamente aos exames laboratoriais, estes não são específicos para o diagnóstico de CEE. No entanto, em pacientes em idade fértil, deve ser realizado um teste de gravidez, enquanto um hemograma completo, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial são recomendados para pacientes com hemorragia intensa (4).

Imagens abdominais e pélvicas raramente são realizadas em pacientes com CEs não agressivas, mas são frequentemente utilizados para excluir metástases em CEs agressivas (31). No entanto, nos casos de CEE com dMMR, mesmo nos graus 1 e 2, o risco de recidiva é elevado, tornando necessária a avaliação por imagens abdominais e pélvicas. A TC e RM podem ser utilizadas para verificar invasão do miométrio, envolvimento cervical, estado dos gânglios linfáticos e metástases regionais ou à distância (27). Para a avaliação de metástases, o melhor método de imagem é a PET com FDG, que se baseia no aumento do metabolismo da glicose característico das células tumorais, permitindo, especialmente quando combinada com a TC, a identificação de gânglios linfáticos metastáticos de pequenas dimensões (<1 cm) e metástases ocultas (31).

Esta abordagem integrada permite uma avaliação detalhada da clínica da paciente, de forma a prosseguir com o estadiamento e diagnóstico definitivo.

O diagnóstico padrão do CEE é realizado por Histerectomia total com Salpingo-Ooforectomia bilateral, acompanhada em alguns casos de biópsia do gânglio sentinela (4). A histerectomia pode ser realizada por várias técnicas dependendo do estadiamento do tumor, das comorbidades da paciente e da disponibilidade de tecnologia no hospital.

Essas técnicas incluem a Laparoscopia convencional, a Laparoscopia robótica e a Laparotomia aberta. A Histerectomia vaginal não está recomendada devido a impossibilidade de realizar um estadiamento completo (27).

Para mulheres na pré-menopausa que desejam preservar a fertilidade, o estadiamento cirúrgico pode ser substituído por Ecografia Transvaginal. Embora essa abordagem preservadora apresente menos certeza diagnóstica, ela pode ser adequada em casos selecionados (16).

O estadiamento cirúrgico segue a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), revista em 2023, que divide o CEE em quatro estádios, considerando o grau de lesão, a ILV, bem como testes moleculares e imuno-histoquímicos para detecção de dMMR. A avaliação do subtipo molecular é indicada em todos os casos de carcinoma endometrial, de forma a orientar o planejamento terapêutico de maneira personalizada e eficiente (11).

A amostra utilizada na imuno-histoquímica para pesquisar a dMMR pode ser obtida através de biópsias endometriais, curetagens ou histerectomia (14,15). Além disso, a imuno-histoquímica, auxilia também na avaliação dos receptores hormonais (estrogênio e progesterona, geralmente positivos nos CEE de baixo grau) (1).

Embora a imuno-histoquímica para proteínas MMR seja o “padrão-ouro” atual para detecção de IMS, técnicas como a reação em cadeia da polimerase (PCR) também podem ser usadas (32). Ambas as abordagens exigem uma triagem de metilação do promotor do MLH1 a fim de identificar pacientes com maior risco de SL (28).

TABELA 1: Estádios do CE pela classificação FIGO 2023 (11).

Estádio	Descrição
Estádio I	Confinado ao corpo uterino e ovário
IA	Doença limitada ao endométrio OU tipo histológico não agressivo, ou seja, endometrióide de baixo grau, com invasão de menos da metade do miométrio sem envolvimento focal do espaço linfovascular (ILV) OU doença de bom prognóstico
	IA1: Tipo histológico não agressivo limitado a um pólipos endometrial OU confinado ao endométrio
	IA2: Tipos histológicos não agressivos envolvendo menos da metade do miométrio sem ILV ou com ILV focal
	IA3: Carcinomas endometrioides de baixo grau limitados ao útero e ovário

Estadio	Descrição
IB	Tipos histológicos não agressivos com invasão de metade ou mais do miométrio, sem ou com ILV focal
IC	Tipos histológicos agressivos limitados a um pólipo ou confinados ao endométrio
Estadio II	Invasão do estroma cervical sem extensão extrauterina OU com ILV substancial OU tipos histológicos agressivos com invasão miometrial
IIA	Invasão do estroma cervical de tipos histológicos não agressivos
IIB	ILV substancial de tipos histológicos não agressivos
IIC	Tipos histológicos agressivos com qualquer envolvimento miometrial
Estadio III	Disseminação local e/ou regional do tumor de qualquer subtipo histológico
III-A	Invasão da serosa uterina, anexos ou ambos por extensão direta ou metástase
	IIIA1 Disseminação para ovário ou trompa de Falópio (exceto quando atende aos critérios do estágio IA3)
	IIIA2 Envolvimento da subserosa uterina ou disseminação através da serosa uterina
IIIB	Metástase ou disseminação direta para a vagina e/ou para os paramétrios ou peritoneu pélvico
	IIIB1 Metástase ou disseminação direta para a vagina e/ou paramétrios
	IIIB2 Metástase para o peritoneu pélvico
IIIC	Metástase para os gânglios linfáticos pélvicos ou para-aórticos ou ambos
	IIIC1 Metástase para os gânglios linfáticos pélvicos
	IIIC1i Micrometástase
	IIIC1ii Macrometástase
	IIIC2 Metástase para gânglios linfáticos para-aórticos até aos vasos renais, com ou sem metástase para os gânglios linfáticos pélvicos
	IIIC2i Micrometástase
	IIIC2ii Macrometástase
Estadio IV	Disseminação para a mucosa da bexiga e/ou mucosa intestinal e/ou metástase à distância
IVA	Invasão da mucosa da bexiga e/ou da mucosa intestinal/intestino

Estádio	Descrição
IVB	Metástase peritoneal abdominal além da pelve
IVC	Metástase à distância, incluindo metástase para quaisquer gânglios linfáticos extra ou intra-abdominais acima dos vasos renais, pulmões, fígado, cérebro ou osso

TABELA 2: Estadiamento do CE pela FIGO com conhecimento da classificação molecular (11)

Designação de estágio	Achados moleculares em pacientes com carcinoma endometrial inicial (estádios I e II após estadiamento cirúrgico)
Estádio IAm <i>POLEmut</i>	Carcinoma endometrial <i>POLEmut</i> , confinado ao corpo uterino ou com extensão cervical, independentemente do grau de ILV ou tipo histológico
Estádio IICm <i>p53abn</i>	Carcinoma endometrial <i>p53abn</i> confinado ao corpo uterino com qualquer invasão miometrial, com ou sem invasão cervical, e independentemente do grau de ILV ou tipo histológico

Tendo em conta o estadiamento FIGO 2023, a presença de dMMR não altera os estádios iniciais (tal como *POLE* ou *TP53*) contudo, o seu registro é essencial devido ao valor preditivo para tratamento com imunoterapia. Os estádios avançados (III e IV), por sua vez, permanecem inalterados pela caracterização molecular, ou seja, estádios iniciais com dMMR terão um prognóstico intermediário, enquanto que, o prognóstico nos estádios avançados com ou sem dMMR terão sempre um pior prognóstico (1,11).

A avaliação dos gânglios linfáticos em pacientes com carcinoma endometrial demonstra que a taxa de metástases aumenta com o grau tumoral e com a profundidade da invasão miometrial. Embora a remoção de um maior número de gânglios linfáticos (Linfadenectomia completa) historicamente fosse vista como vantajosa para identificar metástases, essa prática está associada a complicações significativas. Entre os riscos intraoperatórios estão a maior duração da cirurgia, perda sanguínea significativa e danos a vasos e nervos. No pós-operatório pode ocorrer linfedema dos membros inferiores, obstruções intestinais e trombose venosa profunda. Apesar dessas complicações, em alguns casos avançados, ainda é considerada esta abordagem já que além de remover metástases visíveis, pode ajudar a remover focos metastáticos ocultos (27).

A Biópsia do Gânglio Sentinela (BGS), é uma técnica menos invasiva, na qual apenas gânglios sentinelas são removidos. Essa abordagem oferece alta precisão diagnóstica, pois a ausência de metástase no primeiro gânglio indica, com grande probabilidade, a

ausência de comprometimento dos gânglios subsequentes. Para identificar esses gânglios sentinelas, é mais comumente feito um mapeamento linfático (11,27).

O mapeamento linfático, geralmente, é feito por meio de injeção de marcadores, como a indocianina verde (ICG), que utiliza imagens de fluorescência capturadas por câmera de infravermelho, permitindo assim a identificação dos gânglios sentinelas (que são os primeiros gânglios que recebem a drenagem linfática do tumor primário). O marcador é aplicado no estroma cervical, superficial e profundo, antes da histerectomia, em uma dose total de 2-4 mL. A principal desvantagem desta técnica é uma baixa sensibilidade para gânglios para-aórticos. Outros métodos incluem o corante azul, radionuclídeos, nanopartículas de carbono (CNP) e técnicas combinadas (27).

A biópsia do gânglio sentinela é amplamente utilizada para a identificação de carcinomas endometriais classificados como de risco intermediário-alto ou alto. Nos casos em que o mapeamento linfático não for bem-sucedido, recomenda-se a realização de uma Linfadenectomia Seletiva (27).

A indicação desta Linfadenectomia Seletiva é orientada pelos "critérios de Mayo", que incluem a profundidade da invasão do miométrio, o grau e o tamanho do tumor, considerando que o estadiamento linfático pode ser dispensada em casos de carcinoma endometrial de baixo risco, carcinomas com menos de 50% de invasão miometrial e tumores com diâmetro inferior a 2 cm (27).

TABELA 3: Classificação de cada estadio do CEE em grupos de risco (16).

Grupo de risco	Classificação
Baixo	CEE estadio IA + baixo grau + ILV negativo ou focal
Intermediário	CEE estadio IB + baixo grau + ILV negativo ou focal CEE estadio IA + alto grau + ILV negativo ou focal
Intermediário alto	CEE estadio I + ILV substancial, independentemente do grau e da profundidade da invasão CEE estadio IB de alto grau independentemente do estado do ILV CEE estadio II
Alto	CEE estadio III–IVA sem doença residual

Metastático avançado	CEE estadio III–IVA com doença residual CEE estadio IVB
-------------------------	--

Contudo, nestes pacientes com CEE, é importante a avaliação molecular, visto que, que a dMMR constitui um fator de risco para recidiva nestes carcinomas. A ILV também reforça a possibilidade de existirem metástases linfáticas. Em casos de impossibilidade de detecção da dMMR, a biópsia do gânglio sentinela, por vezes, pode ser usada para confirmar doença restrita ao útero e detectar gânglios linfáticos metastáticos ocultos (11,27).

Outro modelo para avaliar os gânglios linfáticos, porém menos utilizado, é o modelo KGOG (Korean Gynecologic Oncology Group model), que avalia o risco de metástase linfática com base em critérios pré-operatórios. Estes critérios incluem a avaliação dos níveis séricos de CA-125 e dos parâmetros observados na RM como a profundidade da invasão miometrial, aumento de gânglios linfáticos e extensão tumoral. Esta, porém, é um modelo pouco sensível e que limita o estadiamento (27).

4.4 Diagnóstico Histológico

O CEE pode apresentar características clínicas semelhantes à HEA, sua lesão precursora, o que torna essencial a diferenciação entre esses quadros clínicos. Para tanto, um diagnóstico histológico detalhado é imprescindível, especialmente em casos associados à dMMR (33). Atualmente, o diagnóstico histológico consiste na avaliação da amostra obtida por biópsia ou histerectomia associado à imuno-histoquímica e testes moleculares.

A HEA ou NIE engloba lesões endometriais com potencial para transformação maligna. Trata-se de uma proliferação glandular monoclonal de células endometriais com mutações, apresentando alterações tanto na citologia quanto na arquitetura, o que permite sua diferenciação em relação ao endométrio circundante (34). Neste quadro, a disposição glandular é tão densa que o estroma endometrial é reduzido a menos de metade do volume do tecido encontrado no endométrio não secretor. Características típicas incluem desorganização glandular, projeções luminosas, mitoses anormais e atipias nucleares, como núcleos aumentados, pleomórficos, hiper cromáticos e com cromatina irregular (33).

Estudos indicam que 41% das mulheres com diagnóstico de NIE serão diagnosticadas com carcinoma endometrial dentro de 1 ano. Uma característica distintiva entre a forma

benigna de hiperplasia (sem atipia) e o NIE é a ausência de alterações citológicas observadas na hiperplasia benigna (34).

Em relação ao CEE, as biópsias revelam células altas e colunares, revestindo glândulas adjacentes sem tecido estromal intercalado entre elas, o que sugere invasão. Padrões cribriformes (com glândulas dentro de outras glândulas) são frequentemente observados, assim como padrões de crescimento papilar ou viloglandular em alguns casos. As células tumorais geralmente demonstram pleomorfismo nuclear, além de metaplasia mucinosa ou escamosa (35,36).

A dMMR confere ao CEE características histopatológicas distintas, incluindo sua origem frequentemente no segmento inferior do útero, acentuada atipia nuclear com áreas de células indiferenciadas, acentuada infiltração de linfócitos tumorais, elevado índice mitótico, invasão extensa de espaços linfovasculares, infiltração profunda no miométrio, heterogeneidade morfológica marcada e, em alguns casos, ocorrência concomitante de carcinoma de ovário (1).

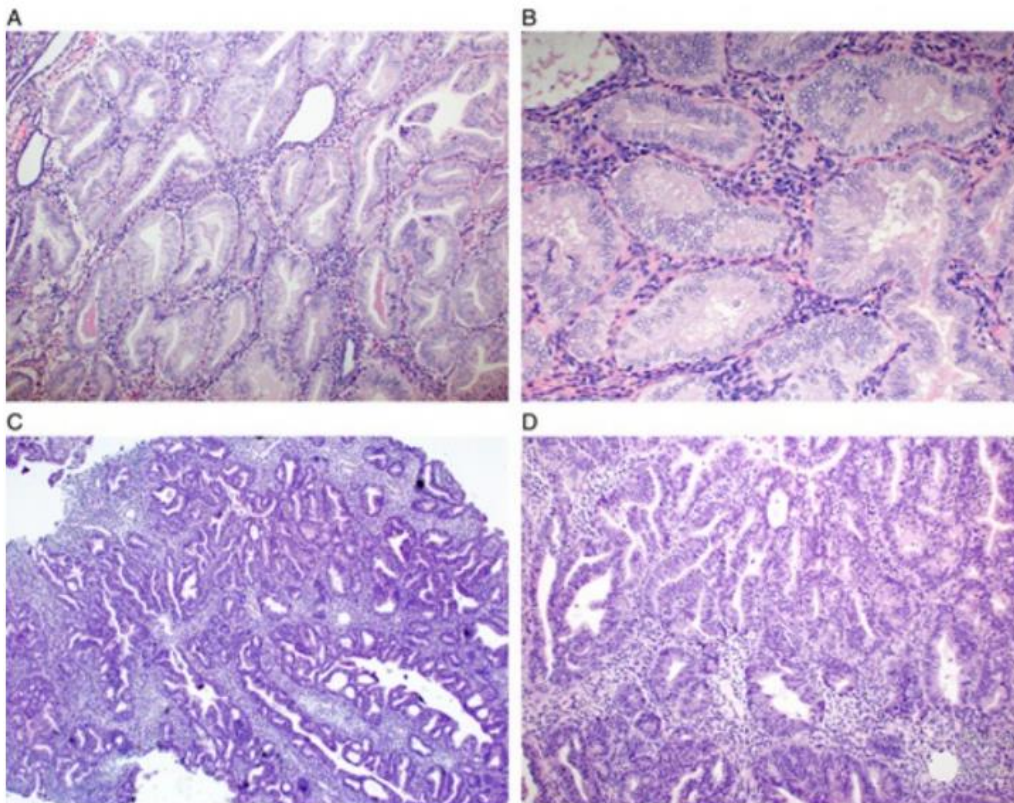


FIGURA 1: A) e B) Imagem histológica da hiperplasia endometrial atípica com estroma endometrial preservado entre as glândulas; C) e D) Hiperplasia endometrial atípica com suspeita de invasão por CEE grau 1 (36).

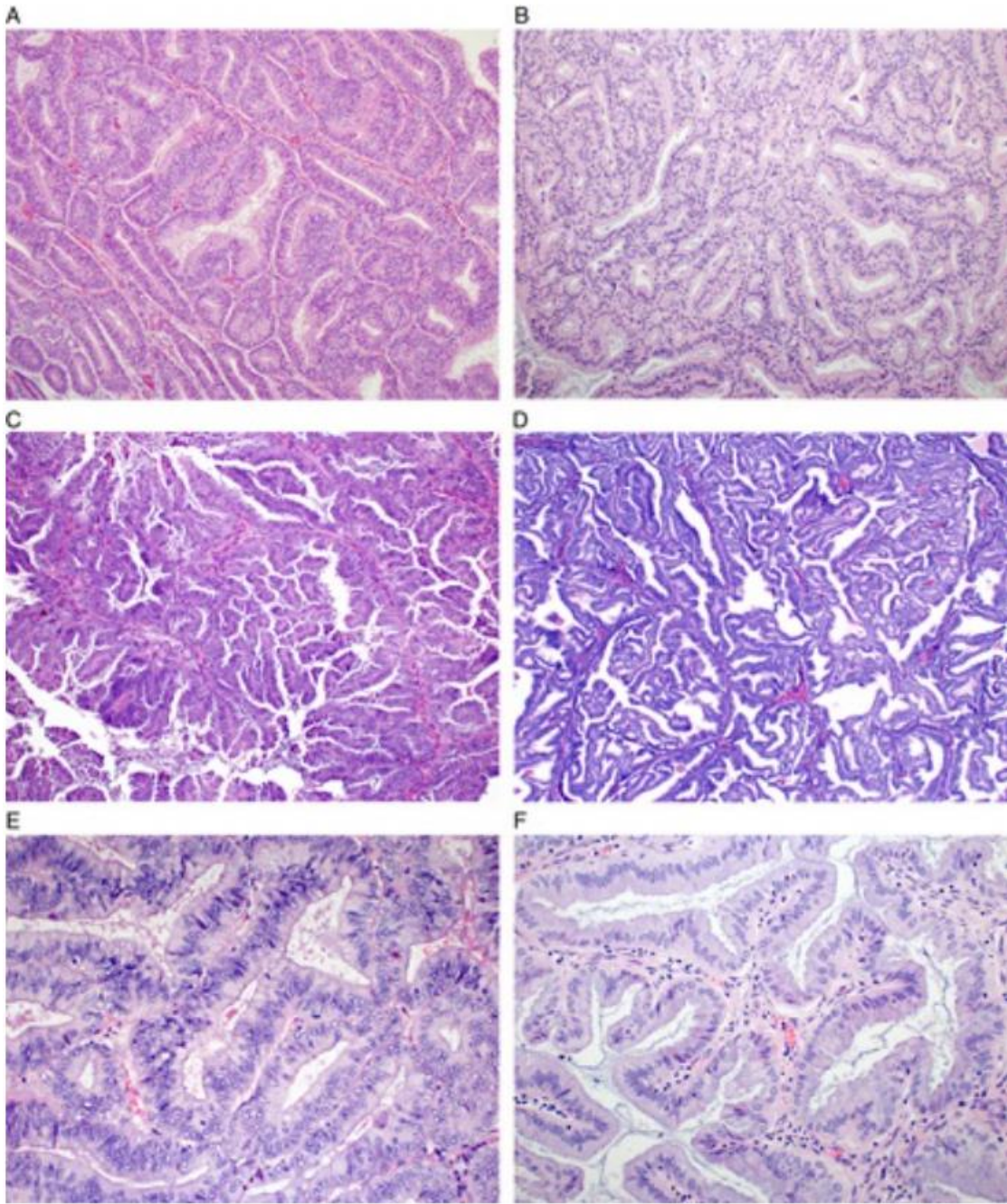


FIGURA 2: Critérios para classificar um CEE de grau 1, baseada na arquitetura. A) padrão arquitetônico glandular confluyente; B) crescimento cribriforme; C) padrão de crescimento papilar confluyente; D) crescimento labiríntico complexo; E) ausência de preservação do estroma circundante, sendo um critério necessário para a determinação de um CEE; F) existência de outras células entre as glândulas como os linfócitos, endotélio de vasos sanguíneos, entre outros (36).

Dependendo da aparência das células no CEE dMMR, pode-se definir 3 graus distintos. No Grau 1 (bem diferenciado), as células cancerígenas são relativamente semelhantes às células normais e mantem estruturas glandulares organizadas, com apenas 5% de crescimento sólido. No Grau 2 (moderadamente diferenciado), as células mostram menor organização glandular e uma atipia nuclear mais evidente, apresentando cerca de

6-50% de crescimento sólido. Já no Grau 3 (pouco diferenciado), as células têm uma acentuada atipia nuclear e perdem a estrutura glandular, apresentando áreas sólidas extensas que correspondem a mais de 50% do tumor e características de maior agressividade (11).

A dMMR ou a instabilidade de microsátélites, detectados por imunohistoquímica, apresenta-se em cerca de 40% dos CEE de alto grau (grau 3), e em cerca de 25% dos CEE de baixo grau (grau 1 e 2) apresentando de forma abrangente um prognóstico intermediário (1).

O diagnóstico de dMMR por imunohistoquímica é feito quando há alteração de certas proteínas que constituem o sistema MMR. As proteínas do sistema MMR, formam dois pares funcionais: MLH1-PMS2 e MSH2-MSH6, sendo que a maioria dos casos de deficiência de MMR está relacionada à perda de expressão das proteínas MLH1 e PMS2, frequentemente causada por hipermetilação esporádica do promotor de MLH1. Quando a perda de MLH1 é detectada por imunohistoquímica, recomenda-se a realização de testes de hipermetilação do promotor de MLH1 para diferenciar os casos esporádicos daqueles relacionados à SL (1).

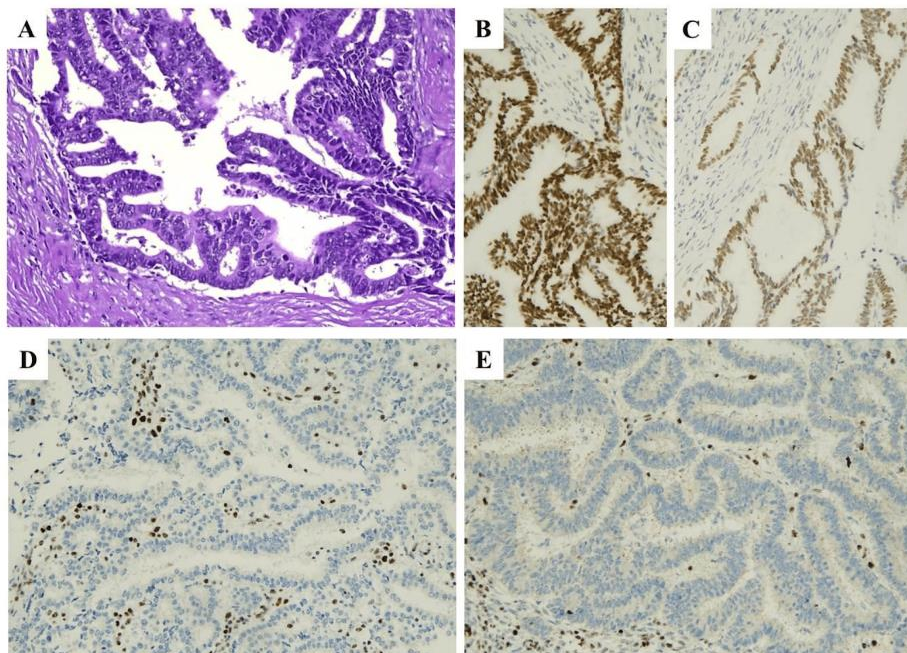


FIGURA 3: CEE com dMMR. A) CEE grau 2 corado com hematoxilina e eosina; B – E) Por meio da imunohistoquímica, as células neoplásicas exibiram marcação positiva para MSH6 (B) e MSH2 (C), enquanto não apresentaram coloração para MLH1 (D) e PMS2 (E), sugerindo uma deficiência dessas últimas proteínas (1).

4.5 Diagnóstico Diferencial

O CEE dMMR pode exibir características semelhantes a diversas neoplasias e condições benignas, tornando o diagnóstico diferencial essencial para garantir precisão e orientar o tratamento adequado. A distinção correta envolve uma análise histopatológica detalhada, o uso de marcadores imuno-histoquímicos e, em alguns casos, estudos moleculares.

A maior parte dos episódios de hemorragia pós-menopausa está associada a causas benignas, com apenas 10 a 15% dos casos sendo atribuídos a condições malignas (27). Apesar de a hemorragia vaginal ser frequentemente atribuída a causas intrauterinas, ela também pode ter origem em qualquer parte do trato genital inferior (como vulva, vagina, colo do útero) ou até mesmo em locais não ginecológicos, como uretra, bexiga, ânus ou intestino. Além disso, fatores como medicamentos, radioterapia, infecções ou disfunção tiroideia também podem estar envolvidos (38).

Outras alterações benignas, como pólipos endometriais e miomas, aumentam com a idade o que contribui para uma maior incidência de hemorragias uterinas anormais nestas mulheres (38).

Entre as condições malignas que podem mimetizar um CEE com dMMR destacam-se alguns tipos de carcinoma endometrial como é o caso do carcinoma seroso, o carcinoma de células claras, os carcinosarcomas, os carcinomas indiferenciados, bem como outras condições como SL e HEA (35,36,39,40).

O carcinoma seroso, o carcinosarcoma e o carcinoma indiferenciado podem simular um CEE de grau 3 devido a presença de atipias nucleares acentuadas, padrões glandulares desorganizados e áreas de crescimento sólido. Essas neoplasias apresentam um comportamento clínico agressivo e taxas elevadas de recorrência, características também observadas no CEE de baixo grau com dMMR (1,39).

Embora os marcadores imuno-histoquímicos não sejam específicos para diferenciar esses carcinomas, é de salientar que a dMMR também é frequentemente observada em cerca de metade dos carcinomas indiferenciados. Estes tumores, quando associados a um CEE de baixo grau, configuram o carcinoma desdiferenciado. Já o carcinoma seroso e o carcinosarcoma apresentam menor frequência de dMMR, além de negatividade para receptores de estrogênio e progesterona, frequentemente positivos no carcinoma endometriode (35,36,40).

Outras características distintivas também podem ser determinadas através da disposição celular. O carcinoma seroso é frequentemente associado ao carcinoma intraepitelial, geralmente envolvendo pólipos, perda de polaridade nuclear e padrões específicos, como mioinvasão específica por “glândulas abertas”. O carcinoma de células claras distingue-se por citoplasma claro e arquitetura predominantemente papilar, enquanto os carcinossarcomas apresentam uma composição bifásica com elementos epiteliais e mesenquimais. O carcinoma indiferenciado por sua vez, forma lâminas de células monótonas frequentemente sem formação glandular, ao contrário do CEE com dMMR que tende a exibir um padrão homogêneo glandular ou sólido com células epiteliais atípicas e frequentemente um infiltrado linfocitário denso (11,35,36).

A HEA pode, em alguns casos, ser confundida com o CEE com dMMR pela semelhança da apresentação glandular com atipia nuclear acentuada, especialmente em endométrio atrófico e em contextos de fatores de risco semelhantes (33). A principal distinção com o carcinoma endometriode é a ausência de invasão tecidual na HEA, a ausência de coalescência, e a presença de estroma endometrial circundado às glândulas. Além disso, a deficiência da MMR é mais frequentemente observada no CEE do que na HEA (apesar dos marcadores imuno-histoquímicos não serem o método específico para os diferenciar) (36).

Por fim, indivíduos com síndrome de Lynch e carcinoma colorretal associado também costumam apresentar dMMR. Para uma distinção correta, é necessária uma avaliação detalhada da história familiar, análise de instabilidade de microssatélites e testes genéticos para identificação de mutações germinativas em genes específicos (18).

4.6 Tratamento

O tratamento do CEE com dMMR é determinado pelo grau de lesão, presença de invasão linfovascular, tipo histológico Endometriode e a classificação molecular dMMR (11).

Antes de iniciar o tratamento, é essencial que a paciente passe por uma avaliação detalhada, que inclui um historial clínico completo, exame físico e recolha de amostras endometriais para estabelecer o diagnóstico de carcinoma. O estadiamento da doença é feito cirurgicamente através de Histerectomia total e Salpingo-ooforectomia bilateral (lavagens pélvicas não são necessárias para o estadiamento cirúrgico), seguindo as diretrizes de classificação FIGO de 2023 (4).

O planeamento terapêutico depende tanto da capacidade do paciente em suportar uma cirurgia, como também da histologia, grau e extensão do tumor (11).

A abordagem cirúrgica pode ser realizada por meio de técnicas laparoscópicas (Laparoscopia Convencional e Laparoscopia robótica) ou por cirurgia aberta (Laparotomia), visto que ambas as abordagens apresentam desfechos oncológicos e taxas de sobrevivência comparáveis. A histerectomia vaginal assistida por laparoscopia, descrita em 1989, foi progressivamente abandonada devido às suas limitações no estadiamento cirúrgico, uma vez que impede o acesso aos gânglios linfáticos e às superfícies peritoneais, ficando a avaliação oncológica dependente exclusivamente dos exames de imagem pré-operatórios (27).

A Laparoscopia Convencional e a Cirurgia Robótica têm vindo a afirmar-se como alternativas eficazes no tratamento de casos aparentemente em estadio inicial, devido ao menor número de complicações em relação à dor pós-operatória, recuperação mais rápida e melhores resultados estéticos em comparação com a Laparotomia (4,27).

Em relação à Cirurgia Robótica, evidências indicam que ela está associada a menos complicações intraoperatórias, menor necessidade de transfusões e menor tempo de internamento hospitalar, em comparação com a Laparoscopia Convencional e com a Laparotomia, embora apresente um tempo operatório prolongado que se deve principalmente ao tempo de instalação e preparação e não do procedimento em si (27). Também é a mais adequada para pacientes obesas sobretudo devido à intolerância posicional. Contudo, não se pode concluir que a Cirurgia Robótica seja superior à Laparoscopia Convencional, pois ainda acarreta um custo elevado (2).

A Laparoscopia Convencional também oferece benefícios em comparação com a Laparotomia aberta, sendo importante destacar o menor risco de trombose e embolia pulmonar, além de proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes e melhor custo-efetividade. A principal desvantagem desta técnica inclui a dificuldade na detecção de metástases, especialmente em gânglios para-aórticos altos, e possíveis alterações nos padrões de recorrência devido à alta pressão intra-abdominal e ao uso de manipulador intrauterino (27).

A Laparotomia, também denominada “cirurgia aberta”, consiste numa incisão abdominal na linha média, permitindo a identificação direta das principais localizações de metástases, como os gânglios linfáticos pélvicos e para-aórticos, os anexos e as superfícies peritoneais, durante o tratamento cirúrgico primário. A principal desvantagem desta abordagem é o elevado risco de complicações principalmente nas pacientes com muitas comorbidades (39).

Uma técnica recente que também pode ser usada no tratamento deste tipo de carcinoma, é a Cirurgia Endoscópica Transluminal por Abertura Natural (NOTES). Esta é uma técnica que visa a estética, utilizando orifícios naturais do corpo para acesso cirúrgico, eliminando cicatrizes na pele e diminuindo danos. Estudos sugerem que o NOTES é uma alternativa segura e eficaz à Laparoscopia Convencional, apesar do seu prognóstico a tempo prolongado ainda não estar bem definido (27).

Sendo assim, o tratamento passa pela abordagem cirúrgica, visando a remoção completa do tumor primário e a avaliação de fatores prognósticos para determinar a necessidade de associar tratamento adjuvante (4).

O sistema de classificação FIGO 2023 integra 4 estadios para os CEE dMMR que se distinguem pelo seu comportamento biológico, permitindo melhor direcionamento do tratamento. Em cada estadio, é necessário documentar o grau de lesão, o tipo histológico e o envolvimento linfovascular. Além disso, sempre que possível, recomenda-se a realização de testes de classificação molecular. Desta forma, o tratamento deve seguir certas diretrizes, tendo em conta a classificação FIGO 2023, e as normas da ESGO-ESTRO-ESP (16).

As normas ESGO-ESTRO-ESP recomendam: abster-se de tratamento adjuvante para pacientes com risco baixo; Ponderar adição de braquiterapia adjuvante em pacientes de risco intermediário para diminuir a recorrência vaginal; Incorporar braquiterapia adjuvante ou radioterapia de feixe externo em pacientes com risco intermediário-alto, e ponderar quimioterapia adjuvante especialmente nos casos com ILV significativa; Associar radioterapia de feixe externo à quimioterapia adjuvante e concomitante, ou, alternativamente, aplicação sequencial de quimioterapia e radioterapia, para pacientes classificados como de alto risco; E fazer citorredução máxima com linfadenectomia sistemática pélvica e para-aórtica ou terapia sistêmica nos casos de doença metastática avançada (1,16).

No CEE dMMR por existir no geral um prognóstico intermediário, deve-se ponderar a adição de radioterapia adjuvante dependendo do risco individual de cada paciente. Quanto à radioterapia adjuvante, esta pode ser realizada sob forma de Radioterapia Externa/EBRT e Braquiterapia. A EBRT utiliza uma fonte de radiação direcionada à região pélvica para eliminar células cancerígenas residuais após uma cirurgia ou para tumores localmente avançados, enquanto que, a Braquiterapia é uma forma de radioterapia interna onde a fonte de radiação é inserida diretamente no canal vaginal, focando no tratamento do carcinoma endometrial residual com risco intermediário (16).

Para o tratamento de metástases ganglionares identificadas com a técnica da biópsia do glânglio sentinela, a Linfadenectomia Selectiva (pélvica ou para-aórtica) ganhou destaque no tratamento destas metástases, como alternativa à Linfadenectomia completa (remoção extensa dos linfonodos pélvicos e aórticos) (27). A realização da biópsia do glânglio sentinela para identificação de glânglios metastáticos é muito precisa e está ligada a uma redução significativa no risco de complicações pós-operatórias, particularmente o linfedema nos membros inferiores (16,27).

O estadiamento cirúrgico dos glânglios é indicado em pacientes com doença de risco intermediário-alto ou alto. Caso houver envolvimento dos glânglios pélvicos, pode-se considerar o estadiamento para-aórtico, seja por exames de imagem ou por abordagem cirúrgica. Este estadiamento ganglionar é de extrema importância para determinar a extensão da doença e orientar decisões sobre a necessidade de tratamento adjuvante (16,27).

Em casos recorrentes de CEE com dMMR, a gestão terapêutica inclui uma abordagem multidisciplinar, que pode incluir Cirurgia, Radioterapia e/ou Terapia Sistêmica (Quimioterapia e/ou Imunoterapia), dependendo do tratamento previamente realizado (1,16).

Em pacientes que não receberam radiação previamente e com recorrência local, a radioterapia (EBRT ou braquiterapia), constitui a terapia primária a ser usada. Já em pacientes que previamente receberam apenas braquiterapia, recomenda-se EBRT associado à um reforço de braquiterapia para tratamento definitivo (16).

Em caso de recorrência locorregional, a terapia primária preferida deve ser EBRT ± quimioterapia com braquiterapia. Pacientes pré-tratados com radioterapia (EBRT±braquiterapia) e com persistência de recidiva locorregional, devem ser submetidos a terapia sistêmica, e em último caso, a uma cirurgia radical incluindo exenteração, com a intenção de ressecção completa dos órgãos afetados com margens livres (16).

Como opção de terapia sistêmica, o tratamento hormonal com progestagênios, inibidores de aromatase e fulvestranto é a primeira linha, especialmente se houver recorrência de carcinoma de baixo grau e se houver positividade para receptores hormonais (16). Contudo, diversos estudos indicaram que os CEE dMMR possuem menor resposta à terapia hormonal, mesmo se baixo grau, devido à maior propensão à ILV (1). Posto isto, nestes casos é mais adequado o tratamento quimioterápico com carboplatina e paclitaxel, e em casos de resistência, associar imunoterapia (16).

A elevada carga mutacional e a abundância de infiltrados imunológicos tornam o CEE dMMR um candidato ideal à imunoterapia. A eficácia dos inibidores dos pontos de verificação imunológicos (inibidores de PD-1), nomeadamente o dostarlimab e o pembrolizumab, em associação com a quimioterapia à base de carboplatina/paclitaxel, foi amplamente documentada em diversos estudos envolvendo carcinomas dMMR de alto risco e/ou recorrentes. Resultados positivos também foram observados com nivolumab, atezolizumab, avelumab e durvalumab (1).

Atualmente, estão em desenvolvimento vários ensaios clínicos que investigam a eficácia do pembrolizumab e do dostarlimab no tratamento de carcinomas endometriais dMMR avançados ou recorrentes, tanto em doentes que não receberam previamente quimioterapia como naqueles com resistência ao tratamento quimioterápico (1).

Situações clínicas especiais, que incluem pacientes que desejam preservar a fertilidade e pacientes inoperáveis, requerem uma gestão clínica diferente, sendo necessária uma avaliação criteriosa para determinar a segurança dessa abordagem.

A preservação da fertilidade pode ser considerada exclusivamente se houver HEA ou CEE com dMMR em estadio IA, grau baixo com ausência de ILV. Nestas mulheres, a realização da histerectomia pode ser adiada até depois da gravidez, desde que não haja invasão do miométrio nem fatores de risco genético associados. Nestes pacientes, o estadiamento clínico pode ser feito através de uma Ecografia Transvaginal em vez da RM pélvica, e o tratamento, é feito essencialmente pela terapia com progesterona, mais especificamente dispositivo intrauterino de levonorgestrel em combinação com progestagénios orais (acetato de medroxiprogesterona oral/levonorgestrel) (16).

Em pacientes inaptos para cirurgia (por exemplo pacientes com obesidade de grau 3), o estadiamento clínico pode ser feito através de exames de imagem como RM e Histeroscopia. O tratamento é essencialmente feito com Radioterapia (braquiterapia se grau baixo, EBRT ou a combinação de ambas se alto grau e/ou invasão miometrial profunda). Para pacientes que não estão clinicamente aptos a serem submetidos à radioterapia, pode-se considerar o tratamento sistémico (16).

4.6.1 Tratamento Pós-Operatório e Vigilância

A abordagem pós-operatória e de vigilância para pacientes com CEE com dMMR é geralmente personalizada para monitorizar recidivas e gestão de complicações relacionadas. No caso de pacientes que não recorreram a cirurgia por preservação da fertilidade, recomenda-se vigilância rigorosa a cada 6 meses com ETV e exame físico. A

biópsia endometrial pode ser realizada, no decorrer do acompanhamento, apenas em caso de sangramento uterino anormal ou achados ecográficos atípicos. Pacientes submetidas à cirurgia também devem manter um acompanhamento rigoroso pelo risco de recidiva destes carcinomas (16).

4.7 Prognóstico

O prognóstico do CEE depende de vários fatores como o estadio da doença, o grau tumoral, a histologia e, quando disponível, a classificação molecular. De acordo com a atualização de 2023 do sistema FIGO para estadiamento do CE, os subtipos histológicos são categorizados em dois grupos: tipos não agressivos e tipos agressivos. Os tumores Endometrioides de baixo grau (grau 1 e 2) apresentam um prognóstico mais favorável, enquanto que os Endometrioides de alto grau (grau 3) apresentam um prognóstico intermediário. Contudo, esta avaliação histológica isolada não fornece precisão para o prognóstico devido a diferenciação entre subtipos de alto grau e sobreposição histológica de alguns subtipos (1).

Além da histologia, outros fatores prognósticos, como a invasão do miométrio, a invasão dos espaços linfovasculares e a classificação molecular, têm sido utilizados para ajustar a avaliação de risco de metastização. A classificação molecular do projeto “The Cancer Genome Atlas (TCGA)” trouxe avanços importantes para identificar quatro grupos moleculares, sendo um deles a IMS, proporcionando uma previsão mais precisa do prognóstico dos CEE (1).

No entanto, dentro do grupo molecular dMMR, o tipo histológico não influencia a classificação. Em termos de prognósticos, os CEs com dMMR apresentam um desfecho geral intermediário, com maior risco de recidiva em CEE de baixo grau em estadios iniciais e um prognóstico moderado em CEE de alto grau (1).

As taxas de sobrevivência em cinco anos variam de acordo com o estadio, sendo aproximadamente 95% para doenças localizadas, 70% para doenças regionais e 18% para casos com metástases distantes (37).

Outros fatores prognósticos dizem respeito à idade avançada, citologia peritoneal positiva e raça. Pacientes idosas apresentam maior risco de recorrência e menor sobrevida, possivelmente devido à maior frequência de tumores de alto grau e estadios avançados (35). A citologia com presença de células tumorais na cavidade peritoneal, embora controversa, pode indicar pior prognóstico (29). Pacientes negras têm, em geral, piores resultados, enquanto pacientes asiáticas apresentam melhores taxas de

sobrevivência, atribuídas em parte à idade mais jovem no diagnóstico e diferenças moleculares nos tumores (20,41).

Esses fatores destacam a complexidade do CEE dMMR e reforçam a importância de abordagens específicas para estratificação de risco e tratamento.

Capítulo 5

Descrição do caso clínico

Uma mulher de 55 anos, caucasiana, natural da freguesia de Cortes do Meio, em 17 Janeiro de 2023 foi ao serviço de Urgência do Hospital Cova da Beira, com queixas de metrorragias pós menopausa.

A paciente tinha como antecedentes pessoais obesidade (IMC 31,2), hipertensão, arritmia cardíaca, asma brônquica alérgica ligeira, rinossinusite crónica alérgica, ansiedade e nódulo da tiróide.

Tem antecedentes de apendicectomia aos 15 anos, exérese de nódulo mamário há 30 anos e cesariana há 36 anos. Em relação aos antecedentes familiares, a avó materna teve carcinoma da pele e o tio materno teve carcinoma do pulmão. Nega alergias, exceto alergias ambientais.

Relativamente aos antecedentes ginecológicos, teve a menarca aos 12 anos, coitarca aos 16 anos, Gesta4 Para3, (2 partos com fórceps e 1 cesariana). Até 2013 tinha ciclos regulares 3/28 dias, com fluxo normal e cólicas discretas, a partir daí apresentou menorragias com dor pélvica crónica e ciclos irregulares (até Novembro de 2022). Estas alterações motivaram o início da terapêutica hormonal com contraceptivos orais combinados, sendo que a última ecografia de Setembro de 2022 foi sugestiva de “útero globoso, cavidade uterina com espessamento endometrial localizado a nível da região fúndica com 20-25 mm”. A última citologia do colo do útero terá sido efectuada em 2012, a qual não apresentava alterações significativas.

Como terapêutica actual fazia: Fisiogen Ferro forte 30 mg; Budesonida 160 µg/dose + Formoterol 4.5 µg/dose (Symbicort Turbohaler); Perindopril 4mg; Drospirenona 3 mg + Etinilestradiol 0.03 mg (Aranka).

No serviço de Urgência foi feita nova ecografia que demonstrou que mantinha espessamento endometrial de 20 mm na região fúndica. O exame objetivo mostrou escassa metrorragia e o hemograma mostrou Hemoglobina de 8,4 g/dl, pelo que mantém fisiogen ferro forte e inicia Ac. Tranexâmico 500 mg (Tafixyl). Foi proposta para histeroscopia por metrorragia pós-menopausa/espessamento endometrial e orientada para consulta de imunohemoterapia por anemia.

Em Março de 2023, na consulta de ginecologia, é feita nova ecografia vaginal com o seguinte resultado “endométrio espessado (16 mm) e de aspecto polipoide; utero com fibromiomatose difusa, aumento de tamanho (12x6x5,5 cm); ovários, bexiga e rins normais; sem massas pélvicas e sem derrame de líquido peritoneal”. Foi medicada com Tafixil em SOS enquanto aguarda Histeroscopia. Os estudos analíticos mostraram uma hemoglobina de 12,5 g/dl. O exame ginecológico mostrou colo normal.

Em Junho de 2023 foi submetida a histeroscopia que revelou uma cavidade uterina com endométrio discretamente irregular, com estrutura arredondada que ocupa 80% da cavidade sugestivo de pólipos fibrosos/miomas submucosos; na lateral à direita imagem friável, muito vascularizada, sugestiva de atipia.

Posteriormente foi feita uma biópsia (dirigida com Novak/ aspirativa) que mostrou sangue, muco e escassos fragmentos de endométrio envolvidos por lesão com características de hiperplasia atípica do endométrio/neoplasia intraepitelial endometrióide. Foi efectuado estudo imuno-histoquímico que mostrou positividade para vimentina e receptor de estrogénio, negatividade para PTEN e CEA, inconclusivo para p16 e marcação de tipo "wild-type" para DOS. Observou-se expressão de MSH2 (clone G219-1129) e MSH6 (clone SP93), e ausência de expressão de MLH1 (clone BS29) e PMS2 (clone A16-4).

O estudo imunohistoquímico da expressão dos genes MMR, mostrou ser compatível com presença de instabilidade de microssatélites e alteração da expressão do gene MLH1. Foi proposta para Histerectomia.

A paciente foi submetida a Histerectomia total e Anexectomia bilateral por abordagem aberta sob anestesia geral, em Agosto de 2023, permanecendo no internamento por 4 dias.

À observação macroscópica, a peça operatória (útero) apresentava as seguintes dimensões: 11,5x7,0x6,0 cm, com um peso de 228,3g. No miométrio observava-se uma estrutura multinodular com 3 nódulos bem delimitados, esbranquiçados, turbilhonados e elásticos, intramural, o maior com 0,7x0,5x0,5 cm. O endométrio possuía uma espessura de 2 cm e observava-se uma superfície irregular com formação polipoide com 5,0x1,5x1,5 cm. O ovário direito apresentava um peso de 3g, com as dimensões de 2,5x2,0x0,8 e apresentava lesão cística de conteúdo seroso, enquanto que, o ovário esquerdo apresentava um peso de 8,7g, com as dimensões de 4,0x2,5x2,0 e apresentava duas lesões, a maior cística de conteúdo esbranquiçado e pastoso com 1,2x0,9x0,9cm, e a menor sólida, acastanhada e firme com 1,1x1,0x1,0cm. Trompas não apresentavam alterações evidentes.

A descrição microscópica revelou um Carcinoma Endometrióide grau 1 com deficiência de MMR com extensão tumoral para o ovário esquerdo mas sem informação de disseminação linfática. A avaliação microscópica também confirmou a presença de um miométrio com adenomiose e leiomiomas mas sem extensão tumoral, ovário direito com cistadenoma seroso e ovário esquerdo com corpo amarelo e metátese ovárica com 12mm de maior dimensão.

Foi efetuada estudo imuno histoquímica da expressão dos genes MMR sendo compatíveis com presença de instabilidade de microssatélites e perda de expressão de MLH1.

Foi considerado como sendo um estadio IA3 pela classificação FIGO 2023 e iniciou terapia adjuvante com Braquiterapia Endovaginal. Após 3 ciclos de Braquiterapia, foi feita uma RM pélvica e posteriormente uma PET que mostraram provável metastização ganglionar abdomino-pélvica e supraclavicular esquerda.

A biopsia do ganglio cervical feita em Outubro de 2024, confirmou metastização ganglionar compatível com carcinoma endometrióide do endométrio. Foi então orientada para consulta de Oncologia onde iniciou tratamento quimioterápico com carboplatina e paclitaxel.

Capítulo 6

Discussão do caso clínico

O caso em discussão representa o diagnóstico de um tipo histológico de carcinoma endometrial, mais especificamente, um Carcinoma Endometriode com dMMR grau 1 em estadio IA3. Tendo em conta a classificação FIGO 2023, o estadio Ia3 significa que se trata de um tipo de um CEE de baixo grau limitado ao útero e ovário, com menos de 50% de invasão miometral. Esta paciente também não apresentava invasão dos espaços linfovasculares.

O status MMR é avaliado para três propósitos principais. O primeiro é rastrear pacientes para o diagnóstico potencial da síndrome de Lynch, o segundo é para predição de resposta à inibição do eixo PD-1 e, por último, como um biomarcador prognóstico.

De acordo com as diretrizes ESGO-ESTRO-ESP de 2021, em relação aos grupos de risco, esta paciente poderia ser classificada como sendo de baixo risco por ser um carcinoma de estadio inicial, baixo grau, que não ultrapassa 50% de invasão miometral e sem envolvimento dos espaços linfovasculares. Por ser um tumor localizado, a sobrevida em 5 anos é favorável, contudo, a presença de dMMR, coloca a paciente num risco intermediário para a probabilidade de recidiva, pelo que há necessidade de manter um acompanhamento mais rigoroso.

Carcinomas Endometrioides de baixo grau (grau 1 e 2) constituem a maioria dos casos e costumam apresentar um prognóstico mais favorável sem metastização, porém a existência de dMMR nestes carcinomas de estágio inicial e baixo grau, confere um fator de risco para recorrência.

A dMMR quando associada à ILV substancial e maior profundidade de invasão miometral ou recidivas com estas características, também pode conferir um maior risco de disseminação linfática, o que explica o facto de a paciente ter posteriormente apresentado metastização ganglionar abdomino-pélvica e supra-clavicular esquerda.

Como sintoma inicial, a paciente apresentou hemorragia uterina anormal após a menopausa que pela idade da paciente, pelos achados ecográficos e pelos factores de risco, ponderou-se fazer histeroscopia e biópsia para descartar malignidade. O exame histológico demonstrou uma hiperplasia endometrial atípica (percursor comum dos CEE com dMMR), e a avaliação imuno-histoquímica da peça da biópsia mostrou positividade

para vimentina, recetor de estrogénio e ausência de expressão de MLH1 sendo compatível com instabilidade de microssatélites, levando a suspeita de Carcinoma Endometrióide de baixo grau com dMMR.

No caso desta paciente, a ausência de história familiar relevante para Síndrome de Lynch reforça uma provável causa esporádica. Quanto aos factores de risco nesta paciente, é importante destacar que o CEE dMMR de grau 1, é um tipo de carcinoma induzido por estrogénio, e a paciente tem um IMC de 31,2 (obesidade), o que pode explicar que o excesso de estrogénio na paciente pode ter sido endógeno. Também estamos perante uma paciente hipertensa o que suscita um risco aumentado para o desenvolvimento deste tipo de carcinoma especialmente quando associado à obesidade.

A paciente foi submetida a Histerectomia total e Anexectomia bilateral por Laparotomia, e o carcinoma foi classificado como um Carcinoma Endometrióide no estadio IA3, grau 1 com dMMR, com ausência de invasão linfo-vascular pelo que não se prosseguiu com um mapeamento linfático no momento da Histerectomia, visto que o mapeamento está indicado para carcinomas de risco intermediário-alto e alto com ILV substancial.

Como opção terapêutica, optou-se por iniciar Braquiterapia Endovaginal pelo risco de recorrência destes carcinomas. Passado cerca de 1 ano, a RM e a PET mostraram suspeita de metastização abdomino-pélvica e supraclavicular esquerda que foi confirmada pela biópsia, e por isso iniciou-se tratamento quimioterápico.

Com isto, conclui-se que a dMMR nesta paciente foi o fator determinante para a recidiva do carcinoma aparentemente não agressivo, colocando a paciente num prognóstico intermediário com cerca de 70% de sobrevivência em 5 anos, pelo que houve necessidade de iniciar tratamento quimioterápico com carboplatina e paclitaxel. O tratamento de segunda linha a ser posteriormente seguido, tendo em conta que a paciente já foi submetida a Braquiterapia, iniciou Quimioterapia e tendo em conta que trata-se de uma recidiva de um carcinoma de baixo grau com dMMR, inclui a associação de Quimioterapia com Imunoterapia (Pembrolizumab ou Dostarlimab) pela elevada eficácia documentada para este tipo de carcinoma. Em último caso a paciente poderá necessitar de uma cirurgia radical com citorredução completa e linfadenectomia sistemática pélvica e para-aórtica.

Capítulo 7

Conclusão

O presente trabalho de dissertação teve como objetivo descrever e sistematizar as informações mais recentes e relevantes sobre o Carcinoma Endometriode com deficiência no sistema de reparação dos erros de emparelhamento (dMMR), abrangendo desde sua etiologia até o tratamento e prognóstico.

O CEE dMMR representa um subtipo de carcinoma do endométrio, caracterizado pela instabilidade de microssatélites (MSI) e frequentemente associada a uma carga mutacional elevada. Esta característica molecular confere ao tumor um prognóstico intermediário e influencia tanto a progressão da doença quanto a resposta terapêutica.

Pacientes com carcinomas dMMR apresentam maior risco de recorrência em estágios iniciais, mas respondem favoravelmente à imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico, uma abordagem que tem se mostrado eficaz, especialmente em casos avançados ou recorrentes. Apesar de não alterar diretamente o estadiamento inicial da doença segundo as diretrizes FIGO 2023, a avaliação molecular do status MMR é essencial para o planejamento terapêutico, fornecendo informações prognósticas e preditivas relevantes.

A gestão desses tumores envolve uma abordagem multidisciplinar que combina cirurgia, terapias adjuvantes direcionadas ao risco individual e, em casos específicos, quimioterapia com imunoterapia. A introdução de testes de hipermetilação do promotor MLH1 e a identificação de síndromes hereditárias, como a síndrome de Lynch, são fundamentais para distinguir entre casos esporádicos e hereditários, impactando o aconselhamento genético e o monitoramento de longo prazo.

Em resumo, o CEE dMMR exige uma abordagem individualizada e fundamentada em sua caracterização molecular. O progresso contínuo na compreensão de seus aspectos biológicos, aliado ao desenvolvimento de terapias personalizadas, é essencial para melhorar os estádios clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados com esta neoplasia.

Capítulo 8

Bibliografia

1. Addante F, d'Amati A, Santoro A, Angelico G, Inzani F, Arciuolo D, et al. Mismatch Repair Deficiency as a Predictive and Prognostic Biomarker in Endometrial Cancer: A Review on Immunohistochemistry Staining Patterns and Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jun 5];25(2):1056. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/2/1056>
2. Mäenpää MM, Nieminen K, Tomás EI, Laurila M, Luukkaala TH, Mäenpää JU. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 Nov;215(5):588.e1–7.
3. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *International Journal of Cancer*. 2019 Feb 20;145(7):1719–30.
4. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *American Family Physician* [Internet]. 2016 Mar 15;93(6):468–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26977831/>
5. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2004 Feb 27;85(2):145–50.
6. Soliman PT, Oh J, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk Factors for Young Premenopausal Women With Endometrial Cancer. 2005 Mar 1;105(3):575–80.
7. Gompel A. Progesterone and endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2020 Nov 1;69:95–107. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693420300808>
8. Urick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2019 Aug 6;19(9):510–21.
9. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 1983 Feb;15(1):10–7.
10. Huvila J, Pors J, Thompson EF, Gilks CB. Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis. *The Journal of Pathology*. 2021 Feb 6;253(4):355–65.

11. Berek JS, Matias-Guiu X, Carien Creutzberg, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. 2023 Jun 20;
12. Olave MC, Graham RP. Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2021 Dec 9;61(6).
13. Russo M, Broach JR, Sheldon K, Houser KR, Liu DJ, Kesterson J, et al. Clonal evolution in paired endometrial intraepithelial neoplasia/atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma. 2017 Sep 1;67:69–77.
14. Abdulfatah E, Wakeling E, Sakr S, Al-Obaidy K, Bandyopadhyay S, Morris R, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: Towards early personalized patient management. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Sep 11];154(3):467–74. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009082581931323X?casa_token=rR-DTL8L6eoAAAAA:h1G8Qj94hiwIx7Z3SmbG86RfdloH988U3P0ooUs4-uxdVButPvVGbIWgGNtztNgxjo9cBXRpg
15. Stelloo E, Nout RA, Naves LCLM, ter Haar NT, Creutzberg CL, Smit VTHBM, et al. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2014 May;133(2):197–204.
16. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. 2021 Jan 1;31(1). Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/31/1/12#article-bottom>
17. Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May;497(7447):67–73.
18. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Familial Cancer*. 2019 Jan 9;18(2):211–9.
19. King L, Gajarawala S, McCrary MD. Endometrial cancer and obesity. *JAAPA*. 2023 Jan;36(1):28–31.
20. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes & Control*. 2010 Jul 14;21(11):1851–6.
21. Katagiri R, Iwasaki M, Abe SK, Islam MdR, Rahman MdS, Saito E, et al. Reproductive Factors and Endometrial Cancer Risk Among Women. *JAMA Network Open* [Internet]. 2023 Sep 5;6(9):e2332296. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2808906?resultClick=1>

22. Sénéchal C, Cottreau E, de Pauw A, Elan C, Dagousset I, Fourchette V, et al. Environmental and genetic risk factors for endometrial carcinoma. *Bulletin du cancer* [Internet]. 2015 Mar;102(3):256–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25725922/>
23. Woodruff JDonald, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994 May;170(5):1213–23.
24. Gehrig PA, Bae-Jump V, Boggess JF, Groben PA, Fowler WC, Linda Van Le. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecologic Oncology*. 2004 Jul 1;94(1):208–11.
25. Genazzani, A. R., Monteleone, P., Giannini, A., & Simoncini, T. (2021). Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice. *Human Reproduction Update*, 27(6), 1115–1150. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMAB026>
26. Genant HK. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Estratab/Osteoporosis Study Group*. *Archives of Internal Medicine*. 1997 Dec 8;157(22):2609–15.
27. Pados G, Dimitrios Zouzoulas, Dimitrios Tsolakidis. Recent management of endometrial cancer: a narrative review of the literature. *Frontiers in Medicine*. 2024 Jan 3;10.
28. Riedinger CJ, Esnakula A, Haight PJ, Suarez AA, Chen W, Gillespie J, et al. Characterization of mismatch-repair/microsatellite instability-discordant endometrial cancers. *Cancer* [Internet]. 2024 Jan;130(3):385–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37751191/>
29. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap Smears in Women with Endometrial Carcinoma. *Acta Cytologica*. 2001;45(4):555–60.
30. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family History and Risk of Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2015 Jan;125(1):89–98.
31. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Ichio Fukasawa, Inaba N, Kaji Y, et al. Accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in Detecting Pelvic and Paraaortic Lymph Node Metastasis in Patients with Endometrial Cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2008 Jun 1;190(6):1652–8.
32. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, Nout RA, Creutzberg CL, Ruano D, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Annals of Oncology*. 2017 Jan;28(1):96–102.

33. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985 Jul 15;56(2):403–12.
34. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JPA, Bentley RC, Robboy SJ. Benign Endometrial Hyperplasia Sequence and Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2007 Apr;26(2):103–14.
35. Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology* [Internet]. 2000 Oct;79(1):79–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11006036/>
36. Rabban JT, Gilks CB, Malpica A, Matias-Guiu X, Mittal K, Mutter GL, et al. Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019 Jan;38:S25–39.
37. National Cancer Institute. Cancer of the Endometrium – Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. 2018. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
38. Dreisler E, Christian Seerup Frandsen, Ulrich L. Perimenopausal abnormal uterine bleeding. *Maturitas*. 2024 Feb 1;107944–4.
39. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2005 Aug 1;366(9484):491–505.
40. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers*. 2021 May 26;13(11):2623.
41. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024 Jan 17;74(1).