

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-GIN.021 – Página 1/9	
Título do Documento	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	Emissão: 15/12/2021	Próxima revisão: 15/12/2023
		Versão: 2	

1. AUTORES

- Renato Mazon Lima Verde Leal
- Roberta Pontes Braga

2. SIGLAS

CE: Câncer de Endométrio

EC: Estágio Clínico

HE: Hiperplasia Endometrial

NIE: Neoplasia Intraepitelial Endometrial

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

TC: Tomografia Computadorizada

USG: Ultrassonografia

3. OBJETIVO

Oferecer diretrizes para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de mulheres com hiperplasia endometrial e câncer de endométrio.

4. INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio (CE) configura-se como o 4º tipo mais comum de câncer em mulheres nos EUA, sendo o principal tumor ginecológico nos países desenvolvidos. No Brasil, apresenta-se como a 3ª neoplasia ginecológica mais incidente, estimando-se, segundo dados do INCA, 6500 casos novos-ano para o triênio 2020-2022. Com aumento significativo do número de casos novos associados ao envelhecimento populacional e ao aumento da prevalência de obesidade na população nos últimos anos.

Mais de 70% dos casos estão em estádios iniciais ao diagnóstico; com idade média do diagnóstico aos 63 anos nos EUA. A maioria dos casos ocorre na pós-menopausa, com apenas 25% dos casos na pré-menopausa e 4% em pacientes menores que 40 anos.

5. DIAGNÓSTICO

Sangramento uterino anormal se apresenta em 75-90% das mulheres com HE e CE, comumente na pós-menopausa, sendo recomendado USG transvaginal para avaliação da espessura endometrial nessas mulheres, e, caso alterada, determinada pela maioria das diretrizes como uma espessura endometrial maior que 4mm nas mulheres na pós-menopausa sem uso de terapia de reposição hormonal, prosseguimento da investigação com biópsia endometrial.

6. FATORES DE RISCO

O CE, assim como a hiperplasia endometrial (HE), lesão precursora do CE na maioria dos casos, possui relação direta com a alta exposição ao estrogênio sem oposição da progesterona, assim como com a obesidade e síndrome metabólica. São fatores de risco importantes:

- Nuliparidade;



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-GIN.021 – Página 2/9	
Título do Documento	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	Emissão: 15/12/2021	Próxima revisão: 15/12/2023
		Versão: 2	

- Obesidade;
- Anovulação crônica;
- Menarca precoce;
- Menopausa tardia;
- Diabetes;
- HAS;
- RT pélvica prévia;
- Tamoxifeno;
- Idade avançada;
- Predisposição hereditária em 5% dos casos associados a Síndrome de Lynch: história familiar de tumores de endométrio, mama, ovários e cólon.

7. PRECUSORES

A maioria dos casos de CE surge com a progressão de lesões hiperplásicas. De fato, HE é o único precursor direto conhecido da doença invasiva.

8. HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

Quadro 1: Classificação histológica da hiperplasia endometrial (OMS, 1994).

	HISTOLOGIA	RISCO DE PROGRESSAO	TRATAMENTO
Simplex	Proliferação glandular	1%	Terapia hormonal
Complexa	Proliferação glandular com arquitetura revelando adensamento glandular	3%	Terapia hormonal ou cirurgia
Simplex com atipia	Arquitetura de HE simples com células individuais com atipias nucleares	8%	Cirurgia ou hormonioterapia para preservar fertilidade ou baixa condição cirúrgica
Complexa com atipias	Arquitetura de HE complexa com células individuais com atipias nucleares	29%	Cirurgia ou hormonioterapia para preservar fertilidade ou baixa condição cirúrgica

* Journal of Minimally Invasive Gynecology, Vol 19, No 5, September/October 2012

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-GIN.021 – Página 3/9	
Título do Documento	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	Emissão: 15/12/2021	Próxima revisão: 15/12/2023
		Versão: 2	

Quadro 2: Classificação neoplasia intraepitelial endometrial (NIE 2002)

Alteração	Topografia	Crítérios Diagnósticos	Categoria	Risco de Malignidade	Tratamento
Hiperplasia Endometrial Benigna	Difuso	Não avaliável	Benigno	0,6%	Terapia hormonal ou nenhum
Neoplasia Intraepitelial Endometrial	Focal, progressão para difuso	-Glândulas excedendo estroma, amontoadas e citologicamente diferentes -Lesões > 1mm -Ausência de carcinoma	Pré-cancerígeno	19%	Terapia hormonal ou cirurgia
Adenocarcinoma de endométrio	Focal, progressão para difuso	Não avaliável	Câncer	Não avaliável	Cirurgia

* Journal of Minimally Invasive Gynecology, Vol 19, No 5, September/October 2012

9. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria das mulheres com CE e HE se apresenta com sangramento uterino anormal como queixa clínica. Nos casos avançados outras queixas podem existir como dor e distensão abdominal, saciedade precoce e mudança do padrão intestinal e/ou de diurese. O exame físico pode revelar massa abdominal fixa e aderida à pelve, devido aumento do volume uterino, apesar de a maioria dos casos se apresentar com exame físico normal devido quadro inicial da doença à apresentação. O exame citopatológico do colo pode revelar células glandulares atípicas devido à extensão do tumor do endométrio até o colo do útero, assim como presença de células endometriais, merecendo investigação endometrial nesses casos a depender do quadro clínico da paciente.

10. CLASSIFICAÇÃO

10.1. Câncer de Endométrio

O CE se divide em subtipos histológicos, sendo agrupados de acordo com seu comportamento biológico em:

- Tipo I: mais comuns, com comportamento indolente, associados a história de exposição estrogênica sem oposição de progesterona e síndrome metabólica, além da presença de receptores hormonais, podendo ser alvo da terapia medicamentosa; tendo como exemplo o carcinoma endometrióide, o subtipo mais comum entre todos os grupos, representando 75-80% dos casos. O adenocarcinoma endometrióide ainda se subdivide segundo o grau histológico, sendo o grau 1: bem diferenciado; grau 2: moderadamente diferenciado e grau 3: pouco diferenciado. O grau histológico é considerado um bom indicador de agressividade em relação à invasão do miométrio, metástases e resposta à terapêutica.
- Tipo II: mais indiferenciados, agressivos e com pior prognóstico, representando 10-30% dos casos, sendo mais comum em mulheres com faixa etária ainda mais avançada; tendo



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-GIN.021 – Página 4/9	
Título do Documento	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	Emissão: 15/12/2021	Próxima revisão:
		Versão: 2	15/12/2023

como exemplos: O Carcinoma Mucinoso, corresponde a cerca de 5% dos carcinomas endometriais. As células com mucina intracitoplasmática compõem mais de 50% do tumor. Esse tipo apresenta bom prognóstico, semelhante ao do carcinoma endometrióide. O Carcinoma Papilar Seroso representa 3 a 4% das neoplasias malignas do endométrio. É composto por células de padrão tubário, com alto grau de atipia nuclear, arquitetura complexa e necrose proeminente. Comporta-se agressivamente, promovendo metástases via linfática e hematogênica, comprometendo precocemente o miométrio. O Carcinoma de células claras ocorre em menos de 5% dos casos. Compõe-se de células com núcleos extremamente atípicos e citoplasma abundante e claro. Seu comportamento é agressivo, tendendo a comprometer o espaço perivascular linfático e invadir o miométrio. O Carcinoma Misto é composto por 2 ou mais componentes não escamocelulares com cada um ocupando 10% do tumor. O Carcinoma indiferenciado é bastante raro, não possui diferenciação glandular, escamosa ou sarcomatosa. Caracteriza-se por um prognóstico muito desfavorável. O carcinosarcoma, representa um subtipo de tumor que apresenta um componente epitelial e um componente mesenquimal, tendo caráter agressivo e prognóstico reservado.

Tabela 1: Subtipos histológicos

SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO
Carcinoma endometrióide e suas variantes
Carcinoma mucinoso
Carcinoma seroso
Carcinoma de células claras
Carcinoma de células escamosas
Carcinosarcoma
Tumores neuroendócrinos
Adenocarcinoma misto
Carcinoma indiferenciado

*Manual do grupo brasileiro de tumores ginecológicos, 2021

11. ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

O estadiamento do câncer de endométrio é cirúrgico. Os exames de imagem, como USG, TC e RNM (padrão-ouro), auxiliarão na definição do estadiamento, avaliando profundidade de invasão miometrial, invasão linfonodal, extensão cervical, extensão da doença além do útero (anexos uterinos, cavidade peritoneal, linfonodos e órgãos a distância).



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-GIN.021 – Página 5/9	
Título do Documento	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	Emissão: 15/12/2021	Próxima revisão: 15/12/2023
		Versão: 2	

Tabela 2: Estadiamento do carcinoma de endométrio segundo a FIGO 2009

*Ginecologia de WILLIAMS. 2 ed

Estádio ^a	Características
I	Tumor restrito ao corpo uterino
IA	Invasão de menos de metade do miométrio
IB	Invasão de no mínimo metade do miométrio
II	Tumor invade o estroma do colo uterino, mas não se estende além do útero^b
III	Disseminação local e/ou regional do tumor
IIIA	Tumor invade a serosa do corpo uterino e/ou os anexos ^c
IIIB	Envolvimento de vagina e/ou de paramétrios ^c
IIIC	Metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos ^c
IIIC1	Linfonodos pélvicos positivos
IIIC2	Linfonodos para-aórticos positivos com ou sem linfonodos pélvicos positivos
IV	Tumor invade bexiga e/ou intestino e /ou metástase à distância
IVA	Invasão tumoral de mucosa vesical e/ou intestinal
IVB	Metástases à distância, incluindo metástase intra-abdominal e/ou para linfonodos inguinais

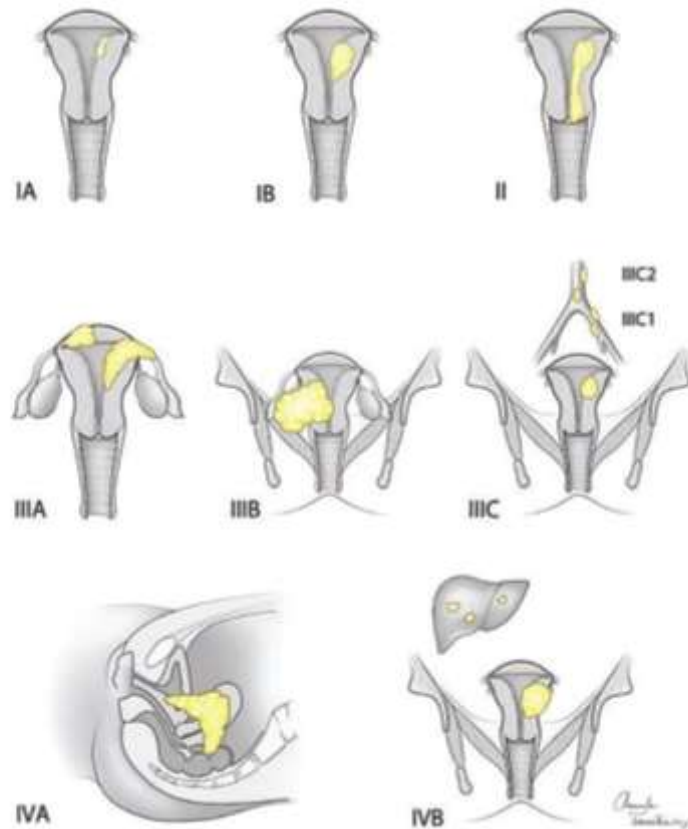
^a G1, G2 ou G3^b O envolvimento glandular endocervical deve ser considerado estágio I e não mais estágio II.^c Citologia positiva deve ser relatada separadamente sem alterar o estadiamento.

FIGO = Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria.

*Invasão glandular do colo deve ser considerado Estádio I.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-GIN.021 – Página 6/9	
Título do Documento	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	Emissão: 15/12/2021	Próxima revisão: 15/12/2023
		Versão: 2	

Figura 1: Estadiamento do carcinoma de endométrio segundo a FIGO 2009



*Ginecologia de WILLIAMS. 2 ed

Recentemente a compreensão da biologia molecular dos carcinomas de endométrio a partir do sequenciamento genético do Tumor Comprehensive Genome Atlas (TDGA) propôs uma nova classificação, distribuindo os carcinomas de endométrio em quatro grupos:

- Grupo POLE ultramutado: taxas mutacionais elevadas do gene POLE. Carcinomas endometrióides de alto e baixo grau. Melhor prognóstico.
- Grupo hipermutado/instabilidade de microssatélites: mutações dos genes de reparo (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), PI3K, PTEN, KRAS. Carcinomas endometrióides de alto e baixo grau.
- Grupo de baixo número de cópias/estabilidade de microssatélites: PI3K. Carcinomas endometrióides de baixo grau, alto grau, mistos e serosos em menor número.
- Grupo de elevado número de cópias/seroso-símile: mutação do TP53. Pior prognóstico. Carcinomas serosos na sua maioria, Carcinomas endometrióides de baixo grau, alto grau e mistos.

Testes para estudo molecular e classificação dos carcinomas de endométrio (ProMisE):



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-GIN.021 – Página 7/9	
Título do Documento	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	Emissão: 15/12/2021	Próxima revisão: 15/12/2023
		Versão: 2	

- Imunoistoquímica para pesquisa de enzimas de genes de reparo do DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2);
- Análise mutacional do gene POLE;
- Imunoistoquímica para p53.

12. TRATAMENTO

12.1. Câncer de Endométrio

O tratamento do câncer de endométrio é cirúrgico, devendo as mulheres acometidas serem submetidas a histerectomia, salpingooforectomia bilateral e pesquisa de linfonodo sentinela, de preferência por via laparoscópica. No ato cirúrgico é realizado o estadiamento do câncer, sendo realizado lavado peritoneal e coleta para exame citológico. A linfadenectomia pélvica e para-aórtica sistemática, ainda é motivo de controvérsias sobre seu uso rotineiro ou voltado apenas para subtipos histológicos de alto risco, não havendo consenso na literatura. A omentectomia infracólica é indicada naquelas pacientes com variantes tumorais específicas agressivas e de pior prognóstico, como carcinoma de células claras. Em geral, se faz necessário o tratamento complementar com braquiterapia no EC IB, radioterapia externa no EC II e radioterapia e quimioterapia no EC III-IVa ou histologia desfavorável independente do estadiamento clínico (endometrióide G3, seroso, células claras, carcinosarcoma). Os casos com metástases a distância (EIVb) e tumor inoperável podem ser tratados com QT ou hormonioterapia, de forma paliativa.

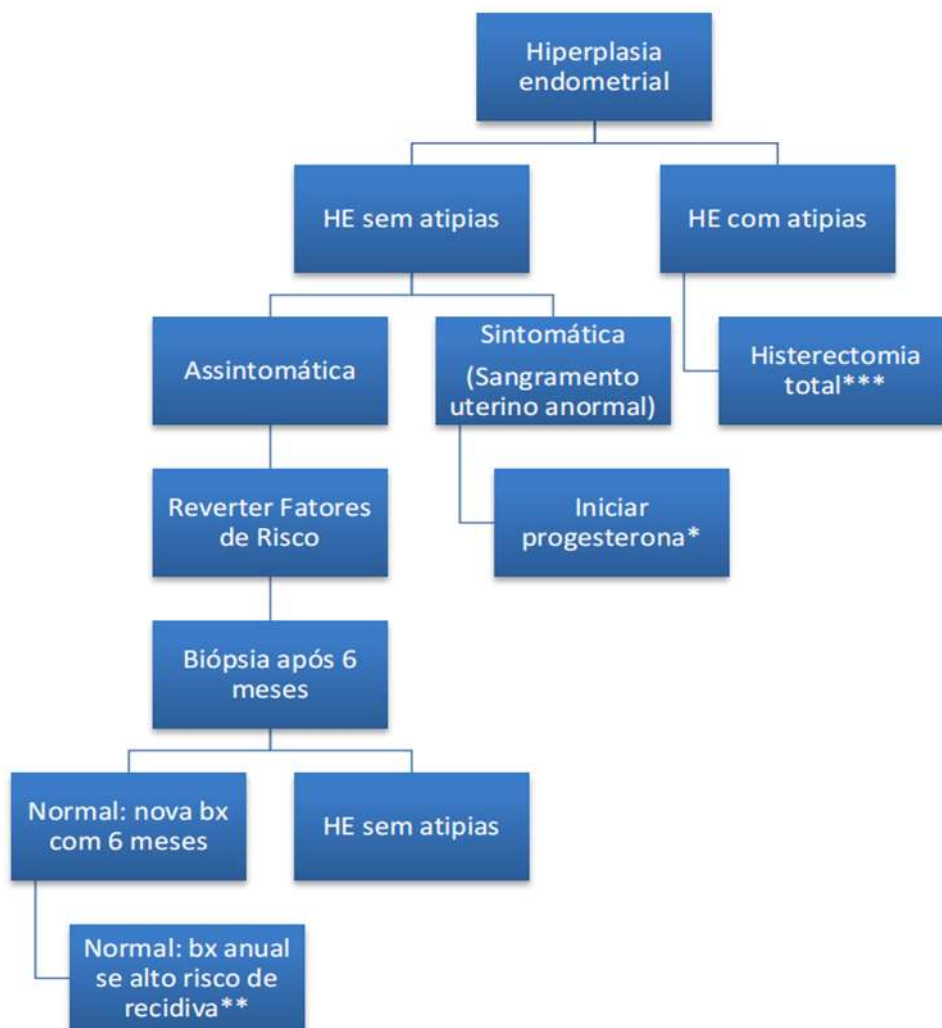
Em casos específicos pode ser avaliado a possibilidade de tratamento conservador nas mulheres com desejo de preservar fertilidade, desde que se enquadrem nos seguintes critérios: subtipo adenocarcinoma endometrióide grau 1, doença limitada ao endométrio confirmada por RNM da pelve e ausência de envolvimento linfonodal ou suspeita de metástase à distância. Esclarecimento da paciente de que o padrão-ouro de tratamento é a histerectomia, que deve ser realizada após término da gestação. Nesses casos, o tratamento será realizado com progestágenos + histeroscopia com biópsia a cada 3-6 meses.

O tratamento das recidivas depende da localização, do volume tumoral e das terapias anteriormente administradas.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.MED-GIN.021 – Página 8/9	
Título do Documento	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	Emissão: 15/12/2021	Próxima revisão: 15/12/2023
		Versão: 2	

12.2. Hiperplasia de Endométrio

ALGORITMO 1 – CONDUTA RECOMENDADA DE ACORDO COM CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL



*1a linha: DIU de levonorgestrel

*2a linha (contínuo): medroxiprogesterona 10-20mg/dia ou noretisterona 10-15mg/dia

**Indica-se histerectomia em mulheres que não desejam preservar fertilidade quando há progressão para hiperplasia atípica, não há regressão histologia após 12 meses de tratamento, há persistência de sangramento ou há impossibilidade de seguimento.

1***Se paciente pós menopausa, oferecer salpingooforectomia bilateral. Se paciente pré-menopausa, individualizar, mas sempre pensar em salpingectomia.



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.MED-GIN.021 – Página 9/9
Título do Documento	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO		Emissão: 15/12/2021
			Próxima revisão: 15/12/2023
		Versão: 2	

Obs.: Algoritmo baseado nas recomendações do Guideline do Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2016.

13. MONITORAMENTO

As pacientes com câncer de endométrio tratadas cirurgicamente podem ser acompanhadas com exame pélvico a cada 3-4 meses nos dois primeiros anos e a cada 6 meses por mais 3 anos, após isso, serão avaliadas anualmente. Nos casos de doença avançada, o seguimento será individualizado.

14. PROGNÓSTICO

Os fatores definidores de prognóstico da doença são estadiamento clínico; subtipo histológico; grau histológico; grau de invasão miometrial; presença de invasão angiolinfática e idade > 60 anos (pior prognóstico).

15. REFERÊNCIAS

1. HOFFMAN BL, et al: Ginecologia de WILLIAMS. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. RODRIGUES AN, et al: Manual do Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos. 1 ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2021.
3. KAREN HL, RUSSEL RB. Endometrial Cancer. N Engl J Med 2020; 383:2053-64.
4. WASHINGTON CR, HAGGERTY A, RONNER W, NEFF PM, Ko EM. Knowledge of endometrial cancer risk factors in a general gynecologic population. Gynecol Oncol 2020; 158:137-42.
5. CREASMAN W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105:109.
6. ARMSTRONG AJ, HURD WW, ELGUERO S, NICHOLE M. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2012; 19(5):562-571.
7. S. Imboden, D. Nastic, M. Ghaderi, et al., Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer, Gynecologic Oncology, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.026>

16. HISTÓRICO DE REVISÃO

VERSÃO	DATA	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO
2	15/12/2021	Alteração completa.

REVISÃO

Pâmela Mendes Arruda