



GUIDELINE DE BOLSO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

Colombo, N., Creutzberg C., Amant F., ... Chiva, L. (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-Up, International Journal of Gynecological Cancer 27(1), 2-30. DOI:10.1097/IGC.0000000000000609

A primeira conferência de consenso da Sociedade Européia de Oncologia Clínica (ESMO), Sociedade Européia de Radioterapia e Oncologia (ESTRO) e Sociedade Européia de Oncologia Ginecológica (ESGO) sobre o câncer de endométrio foi realizada de 11 a 13 de dezembro de 2014 em Milão, Itália, e contou com painel multidisciplinar de 40 reconhecidos especialistas no tratamento do câncer de endométrio. Antes da conferência, três questões clinicamente relevantes foram identificadas para cada assunto / grupo de trabalho, num total de 12 questões clinicamente relevantes descritas a seguir:

1. Qual vigilância deve ser adotada para mulheres assintomáticas?
2. Quais exames e tratamentos devem ser realizados para a terapia de preservação da fertilidade em pacientes com hiperplasia atípica (HA)/neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) ou câncer endometrióide do endométrio (CEE) grau 1?
3. Quais marcadores (moleculares) podem ajudar a diferenciar lesões pré-malignas de lesões benignas?
4. Como a condição clínica influencia o tratamento cirúrgico?
5. Quais as indicações e qual a extensão da linfadenectomia no tratamento cirúrgico do câncer de endométrio?
6. Quão radical a cirurgia deve ser em diferentes estádios e subtipos patológicos do câncer de endométrio?
7. Qual é a melhor definição atual de grupos de risco para terapia adjuvante?
8. Quais são as melhores estratégias baseadas em evidências de tratamento adjuvante para pacientes com câncer de endométrio de risco baixo e intermediário?
9. Quais são as melhores estratégias baseadas em evidências de tratamento adjuvante para pacientes com câncer endometrial de alto risco?
10. A cirurgia e a radioterapia tem papel no câncer endometrial recorrente ou avançado?
11. Qual é o tratamento sistêmico ótimo para a doença avançada/recorrente?
12. Quais são as terapias alvos mais promissoras e quais projetos de estudo devem ser usados para avaliar seu benefício clínico?

Cada grupo de trabalho foi responsável por revisar a literatura relevante e redigir recomendações preliminares relativas a cada uma das perguntas atribuídas. Durante a conferência, em sessões paralelas, os quatro grupos de trabalho discutiram e chegaram a acordo sobre as recomendações relativas a cada uma das perguntas atribuídas. As recomendações de cada grupo foram então apresentadas a todo o painel de especialistas, onde foram discutidas e modificadas conforme necessário. Foi utilizada uma versão adaptada do sistema de classificação de serviço de saúde da Sociedade Americana de Infectologia (Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System) (tabela 1) para definir o nível de evidência e força de cada recomendação proposta pelo grupo¹. Finalmente, foi realizada uma votação para determinar o nível de concordância entre o painel de especialistas para cada uma das recomendações. Os membros do painel foram autorizados a abster-se de votar nos casos em que eles não possuam conhecimentos suficientes para concordar / discordar com as recomendações ou caso tivessem algum conflito de interesses que pudesse influenciar seu voto.

Tabela 1. Níveis de evidência (NdE) e notas de recomendações

Níveis de evidência

- I Evidência de pelo menos um grande estudo randomizado e controlado de boa qualidade metodológica (baixo potencial de viés) ou meta-análises de ensaios randomizados bem conduzidos sem heterogeneidade
- II Pequenos ensaios randomizados ou grandes ensaios randomizados com suspeita de viés (menor qualidade metodológica) ou meta-análises desses ensaios ou de ensaios com heterogeneidade demonstrada
- III Estudos prospectivos de coorte
- IV Estudos retrospectivos de coorte ou estudos caso-controle
- V Estudos sem grupo de controle, relatos de casos, pareceres de especialistas

Grau de recomendação

- A Forte evidência de eficácia com um benefício clínico substancial, fortemente recomendado
- B Evidência forte ou moderada de eficácia, mas com um benefício clínico limitado, geralmente recomendado
- C Prova insuficiente de eficácia ou benefício não supera o risco ou as desvantagens (eventos adversos, custos, ...), opcional
- D Evidências moderadas de falta de eficácia, ou para resultados adversos, geralmente não recomendado
- E Forte evidência contra a eficácia ou para resultados adversos, nunca recomendado

¹ Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33:139-144.

ÍNDICE

1. Qual vigilância deve ser adotada para mulheres assintomáticas?	5
2. Quais exames e tratamentos devem ser realizados para a terapia de preservação da fertilidade em pacientes com hiperplasia atípica (HA)/neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) ou câncer endometrióide do endométrio (CEE) grau 1?	6
3. Quais marcadores (moleculares) podem ajudar a diferenciar lesões pré-malignas de lesões benignas?	7
4. Como a condição clínica influencia o tratamento cirúrgico?	8
5. Quais as indicações e qual a extensão da linfadenectomia no tratamento cirúrgico do câncer de endométrio?	9
6. Quão radical a cirurgia deve ser em diferentes estádios e subtipos patológicos do câncer de endométrio?	9
7. Qual é a melhor definição atual de grupos de risco para terapia adjuvante?	10
8. Quais são as melhores estratégias baseadas em evidências de tratamento adjuvante para pacientes com câncer de endométrio de risco baixo e intermediário?	11
9. Quais são as melhores estratégias baseadas em evidências de tratamento adjuvante para pacientes com câncer endometrial de alto risco?	12
10. A cirurgia e a radioterapia tem papel no câncer endometrial recorrente ou avançado?	14
11. Qual é o tratamento sistêmico ótimo para a doença avançada/recorrente?	15
12. Quais são as terapias alvos mais promissoras e quais projetos de estudo devem ser usados para avaliar seu benefício clínico?	15

PREVENÇÃO E RASTREAMENTO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

1. Qual vigilância deve ser adotada para mulheres assintomáticas?

- A Não há evidência para o rastreamento de câncer de endométrio na população geral (*NdE II*)
- A Tratamento hormonal com estrógeno isolado não deve ser iniciado e deve ser interrompido se em uso por mulheres com útero (*NdE III*).
- B Rastreamento de rotina em mulheres assintomáticas obesas, com síndrome do ovário policístico, diabetes mellitus, infertilidade, nulíparas ou com menopausa tardia não é recomendado (*NdE III*)
- B Para mulheres com tumores de célula da granulosa do adulto, se histerectomia não foi realizada, amostragem endometrial é recomendada. Se não for evidenciada doença (pré) maligna, não é necessário rastreamento adicional para câncer de endométrio (*NdE IV*)
- B Em pacientes com carcinoma epitelial do ovário candidatas a tratamento de preservação de fertilidade, amostragem endometrial é recomendada no momento do diagnóstico (*NdE IV*)
- B Rastreamento de rotina de câncer de endométrio não é indicado em mulheres assintomáticas usuárias de tamoxifeno (*NdE III*)
- B Vigilância do endométrio por exame ginecológico, ultrassom transvaginal e biópsia aspirativa a partir dos 35 anos de idade (anualmente até histerectomia) deve ser oferecida a todas as pacientes com mutação compatível com síndrome de Lynch (*NdE IV*)
- B Cirurgia profilática (histerectomia e salpingo-ovarectomia bilateral), preferencialmente com abordagem minimamente invasiva, deve ser discutida aos 40 anos de idade como uma opção para mulheres com mutação compatível com síndrome de Lynch para a prevenção do câncer de endométrio e de ovário. Todos os prós e contras de uma cirurgia profilática devem ser discutidos (*NdE IV*).

2. Quais exames e tratamentos devem ser realizados para a terapia de preservação da fertilidade em pacientes com hiperplasia atípica (HA)/neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) ou câncer endometrióide do endométrio (CEE) grau 1?

- A Pacientes com HA / NIE ou CEE grau 1 que solicitem terapia de preservação da fertilidade devem ser encaminhadas para centros especializados (*NdE V*)
- A Nestas pacientes, a dilatação e curetagem (D&C) com ou sem histeroscopia deve ser realizada (*NdE IV*)
- A HA/NIE ou CEE grau 1 deve ser confirmado / diagnosticado por um ginecologista especializado (*NdE IV*)
- B A Ressonância Magnética (RM) pélvica deve ser realizada para excluir invasão miometrial e envolvimento dos anexos. O ultra-som por especialista pode ser considerado como uma alternativa (*NdE III*)
- A Pacientes devem ser informadas de que o tratamento de preservação de fertilidade é um tratamento não padronizado e os prós e contras devem ser discutidos. As pacientes devem estar dispostas a aceitar um acompanhamento próximo e estar informadas sobre a necessidade de uma histerectomia futura (*NdE V*)
- B Pacientes submetidas a terapia de preservação de fertilidade, o tratamento recomendado é Acetato de Medroxiprogesterona (400-600 mg/dia) ou Acetato de Megestrol (160-320 mg/dia). No entanto, o tratamento com dispositivo intrauterino com levonorgestrel (DIU- LNG) com ou sem análogos de GnRH também pode ser considerado (*NdE IV*)
- B Para avaliar a resposta, a histeroscopia com dilatação e curetagem e imagem aos 6 meses devem ser realizadas. Se nenhuma resposta for obtida após 6 meses, o tratamento cirúrgico padrão deve ser realizado (*NdE IV*)
- B Em caso de resposta completa, a concepção deve ser encorajada e o referenciamento para uma clínica de fertilidade é recomendada (*NdE IV*)
- B O tratamento de manutenção deve ser considerado em respondedoras que desejam postergar a gravidez (*NdE IV*)
- B Pacientes que não realizarem histerectomia devem ser reavaliadas clinicamente a cada 6 meses (*NdE IV*)
- B Após a prole constituída, recomenda-se histerectomia e salopingo-ooftorectomia. A preservação dos ovários pode ser considerada dependendo da idade e dos fatores de risco genéticos (*NdE IV*)

3. Quais marcadores (moleculares) podem ajudar a diferenciar lesões pré-malignas de lesões benignas?

- A Em caso de dúvida, recomenda-se o encaminhamento para um ginecopatologista especialista (NdE V)
- B Imunoistoquímica (IHQ) para PTEN e PAX-2 é recomendada para distinguir HA/NIE de lesões benignas. Outros marcadores IHQ que podem ser utilizados neste contexto são o MLH1 e ARID1 (NdE IV)
- B IHQ não é recomendado para diferenciar o adenomiofibroma polipoide atípico (APA) da HA/NIE (NdE V)
- B p53 por IHQ é recomendado para diferenciar o carcinoma intraepitelial endometrial seroso (CIES) de seus semelhantes (NdE IV)
- B Um painel de marcadores deve ser utilizado quando houver suspeita de câncer endocervical. Este painel deve incluir, no mínimo, receptor estrógeno (RE), vimetina, CEA e o p16 por IHQ e deve ser interpretado dentro do contexto histológico e clínico. A análise para HPV também deve ser considerada (NdE IV)
- A WT-1 por IHQ é o marcador recomendado para determinar a origem do câncer seroso (NdE IV)
- A Morfologia (e não IHQ) deve ser usada para distinguir HA/NIE do CEE (NdE IV)

CIRURGIA

4. Como a condição clínica influencia o tratamento cirúrgico?

- A A avaliação obrigatória deve incluir: história familiar; avaliação geral e inventário de comorbidades; avaliação geriátrica, se for apropriado; exame clínico, incluindo exame pélvico; ultra-som transvaginal ou transrectal; e avaliação de patologia completa (tipo histológico e grau) de uma biópsia endometrial ou amostra de curetagem (NdE V)
- A A extensão da cirurgia deve ser adaptado à condição clínica da paciente (NdE V)
- A No estadio clínico I, grau 1 e 2: Pelo menos uma das três ferramentas a seguir deve ser usada para avaliar a invasão do miometrial, se a LND for considerada: ultra-sonografia especializada e / ou RM e / ou exame patológico intra-operatório (NdE IV)
- C Outros métodos de imagem (tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, ressonância magnética, PET/CT ou ultra-som) devem ser considerados para avaliar doença ovariana, nodal, peritoneal ou metastática (NdE IV)
- B Não há evidências quanto à utilidade clínica dos marcadores tumorais, incluindo CA 125 (NdE IV)
- A A cirurgia padrão é histerectomia total com salpingo-ooftorectomia bilateral sem manguito vaginal (NdE IV)
- B A preservação dos ovários pode ser considerada em pacientes com menos de 45 anos de idade com carcinoma endometrióide grau 1 com invasão miometrial <50% e ausência de doença ovariana ou extra-uterina (NdE IV)
- B Nos casos de preservação do ovário, recomenda-se a salpingectomia (NdE IV)
- B A preservação dos ovários não é recomendada para pacientes com história familiar de câncer envolvendo risco
- B de câncer de ovário (por exemplo, mutação BRCA, Síndrome de Lynch, etc.). O aconselhamento / teste genético deve ser oferecido (NdE IV)
- A A cirurgia minimamente invasiva é recomendada no tratamento cirúrgico do câncer de endométrio de baixo e intermediário risco (NdE I)
- C A cirurgia minimamente invasiva pode ser considerada no tratamento de câncer de endométrio de alto risco (NdE IV)
- C A histerectomia vaginal com salpingo-ooftorectomia pode ser considerada em pacientes não aptos para a cirurgia recomendada, e em pacientes selecionados com câncer de endométrio de baixo risco (NdE IV)
- C Em pacientes sem condições clínicas para a cirurgia, o RT ou o tratamento hormonal podem ser considerados (NdE IV)

5. Quais as indicações e qual a extensão da linfadenectomia no tratamento cirúrgico do câncer de endométrio?

- A Lavado peritoneal não é mais considerado essencial para o estadiamento (NdE IV)
- B Se a linfadenectomia é realizada, deve ser considerada a remoção sistemática de linfonodos pélvicos e paraaórticos até o nível das veias renais (NdE IV)
- D Pesquisa de linfonodo sentinel (PLNS) continua experimental apesar de grandes séries mostrem-no factível. PLNS aumenta a detecção de linfonodos com pequenas metastases e células tumorais isoladas; no entanto, a importância desses achados é incerta (NdE IV)
- B Linfadenectomia é um procedimento de estadiamento e permite a individualização do tratamento adjuvante (NdE III)
- A Paciente com carcinoma endometrióide de baixo risco (grau 1 ou 2 e invasão miometrial superficial <50%) têm um baixo risco de envolvimento linfonodal, e dois ECR não demonstraram benefício de sobrevida. Desta forma, a linfadenectomia não é recomendada para estes pacientes (NdE II)
- C Para pacientes com risco intermediário (invasão miometrial >50% ou grau 3 com invasão miometrial superficial <50%), os dados não demonstraram benefício de sobrevida. Nestes pacientes, a linfadenectomia pode ser considerada para fins de estadiamento (NdE II)
- B Para pacientes de alto risco (grau 3 com invasão miometrial >50%), a linfadenectomia deve ser recomendada (NdE IV)
- C A linfadenectomia para estadiamento pode ser considerada para pacientes de alto risco submetidos à cirurgia incompleta afim de individualizar a terapia adjuvante (NdE V)

6. Quão radical a cirurgia deve ser em diferentes estádios e subtipos patológicos do câncer de endométrio?

- B A histerectomia radical não é recomendada para o tratamento do câncer de endométrio no estágio II (NdE IV)
- B Histerectomia radical modificada (tipo B) ou tipo A deve ser considerada somente se necessário para a obtenção de margens livres (NdE IV)
- B A linfadenectomia é recomendada para câncer de endometrio de estadio II clínico ou intra-operatório (NdE IV)
- A A citorredução macroscópica completa e o estadiamento completo são recomendados no câncer de endometrio avançado (NdE IV)
- B O tratamento multidisciplinar deve ser considerado para o tratamento de câncer de endométrio avançado quando a cirurgia pode prejudicar significativamente a função vaginal (NdE IV)
- B Em câncer endometrial não endometrióide (estadio aparente I), recomenda-se a linfadenectomia (NdE IV)
- C Omentectomia de estadiamento não é obrigatória em carcinoma endometrial de células claras ou indiferenciado e carcinosarcoma (NdE IV)
- C A omentectomia de estadiamento deve ser considerada no carcinoma seroso (NdE IV)

TRATAMENTO ADJUVANTE

7. Qual é a melhor definição atual de grupos de risco para terapia adjuvante?

A definição de grupos de risco para identificar pacientes com risco de recorrência que possam beneficiar de terapia adjuvante foi elaborada e é mostrada na tabela 2.

Tabela 2. Novos grupos de risco para orientar o uso de terapia adjuvante

Grupo de Risco	Descrição	NdE
Baixo	estadio I endometrióide, grau 1-2, <50% invasão miometrial, ILV ausente	I
Intermediário	Estadio I endometrióide, grau 1-2, ≥50% invasão miometrial, ILV ausente	I
Intermediário-alto	Estadio I endometrióide, grau 3, <50% invasão miometrial, independente de ILV	I
	Estadio I endometrióide, grau 1-2, ILV inequivocamente positivo, independentemente da profundidade de invasão	II
Alto	Estadio I endometrióide, grau 3, ≥50% invasão miometrial, independentemente ILV	I
	Estadio II	I
	Estadio III endometrióide, sem doença residual	I
	Não endometrióide (carcinoma indiferenciado, seroso, células claras ou carcinosarcoma)	I
Avançado	Estadio III com doença residual ou estadio IVA	I
Metastático	Estadio IVB	I

Utilizado o estadiamento FIGO 2009; fatores moleculares foram considerados, mas não incluídos; tamanho do tumor foi considerado, mas não incluído; O status nodal pode ser considerado para recomendações de tratamento. Abreviatura: ILV- invasão linfovascular. NdE- nível de evidência.

8. Quais são as melhores estratégias baseadas em evidências de tratamento adjuvante para pacientes com câncer de endométrio de risco baixo e intermediário?

- A Em pacientes com câncer de endométrio de baixo risco (estágio I endometrioide, grau 1-2, <50% de invasão miometrial, LVSI negativo), nenhum tratamento adjuvante é recomendado (*NdE I*)
- B Em pacientes com câncer de risco de endometrio intermediário (estadio I endometrioide, grau 1-2, ≥50% de invasão miometrial, LVSI negativo), é recomendada a braquiterapia adjuvante para diminuir a recorrência vaginal (*NdE I*)
- C Em pacientes com câncer de endométrio de risco intermediário (estadio I endometrioide, grau 1-2, ≥50% de invasão miometrial, LVSI negativo), nenhum tratamento adjuvante é uma opção, especialmente para pacientes com idade inferior a 60 anos (*NdE II*)
- Em pacientes com câncer de endométrio risco alto-intermediário (estadio I endometrioide, grau 3, <50% de invasão miometrial, independentemente do status LVSI, ou estadio I endometrioide, grau 1-2, LVSI inequivocamente positivo, independentemente da profundidade de invasão):
1. **Ensaio nodal cirúrgico realizado, nó negativo:**
 - a. A braquiterapia adjuvante é recomendada para diminuir a recorrência vaginal (*NdE III*)
 - b. Não realizar terapia adjuvante é uma opção (*NdE III*)
 2. **Sem estadiamento nodal cirúrgico:**
 - a. Radioterapia externa adjuvante é recomendada para LVSI inequivocamente positivo para diminuir a recorrência pélvica (*NdE III*)
 - b. Braquiterapia adjuvante é recomendada para a Grau 3 e LVSI negativa para diminuir a recorrência vaginal (*NdE III*)
 3. **A terapia sistêmica é de benefício incerto; Estudos clínicos são encorajados (*NdE III*)**

9. Quais são as melhores estratégias baseadas em evidencias de tratamento adjuvante para pacientes com câncer endometrial de alto risco?

Em pacientes com câncer endometrial de alto risco (Estagio I endometrioide, grau 3, ≥ 50% invasão do miometrio, independente do status do LVSI):

1. Realizado estadiamento cirúrgico linfonodal, linfonodos negativos:

- B** a. Radioterapia externa adjuvante com campos limitados deve ser considerada para reduzir a recidiva locoregional (*NdE I*)
- B** b. Braquiterapia adjuvante pode ser considerada como uma alternativa para reduzir a recorrência vaginal (*NdE III*)
- C** c. Tratamento sistêmico esta sob investigação (*NdE II*)

2. Sem estadiamento cirúrgico linfonodal:

- B** a. Radioterapia externa adjuvante é geralmente recomendada para o controle pélvico e sobrevida livre de recorrência (*NdE III*)
- C** b. Quimioterapia adjuvante sequencial pode ser considerada para melhorar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida câncer específica (*NdE II*)
- B** c. A mais evidencia dando suporte a quimioterapia e a radioterapia externa combinadas do que para qualquer modalidade terapêutica isolada (*NdE II*)

Pacientes de alto risco, câncer endometrial estagio II:

1. Histerectomia simples, realizado estadiamento cirúrgico linfonodal, linfonodos negativos:

- B** a. Grau 1-2, LVSI negativo: recomendado braquiterapia vaginal para aumentar o controle local (*NdE III*)
- B** b. Grau 3 ou LVSI inequivocamente positivo:
 - I** Recomendado radioterapia externa com campos limitados (*NdE III*)
 - II** Considerar boost com braquiterapia (*NdE IV*)
 - C** III Quimioterapia esta sob investigação (*NdE III*)

2. Histerectomia simples, sem estadiamento cirúrgico linfonodal:

- B** a. Radioterapia externa é recomendada (*NdE III*)
- C** b. Considerar boost com braquiterapia (*NdE IV*)
- B** c. Grau 3 ou LVSI inequivocamente positivo: quimioterapia adjuvante sequencial deve ser considerada (*NdE III*)



9. Quais são as melhores estratégias baseadas em evidencias de tratamento adjuvante para pacientes com câncer endometrial de alto risco? (continuação)

Pacientes de alto risco, câncer endometrial estagio III sem doença residual:

1. Radioterapia externa é recomendada para:

B a. Reduzir a recorrência pélvica (*NdE I*)

B b. Aumentar a sobrevida livre de progressão (*NdE I*)

B c. Aumentar a sobrevida (*NdE IV*)

B 2. Quimioterapia é recomendada para melhorar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida câncer específica (*NdE II*)

3. A mais evidencia dando suporte a quimioterapia e a radioterapia combinadas do que para qualquer modalidade terapêutica isolada no estagio III:

B a. IIIA: Quimioterapia e radioterapia externa devem ser consideradas (*NdE II*)

B b. IIIB: Quimioterapia e radioterapia externa devem ser consideradas (*NdE II*)

B c. IIIC1: Quimioterapia e radioterapia externa devem ser consideradas (*NdE II*)

B d. IIIC2: Quimioterapia e radioterapia externa com campo extendido devem ser consideradas (*NdE II*)

Pacientes com alto risco, cânceres não-endometriais:

1. Seroso e células claras após estadiamento completo:

B a. Considerar quimioterapia, estudos clínicos são encorajados (*NdE III*)

C b. Estagio IA, LVSI negativo: considerar apenas braquiterapia vaginal sem quimioterapia (*NdE IV*)

C c. Estagio \geq IB: radioterapia externa pode ser considerada associada a quimioterapia, especialmente para doença com linfonodo-positivo (*NdE III*)

2. Carcinossarcoma e tumores indiferenciados:

B a. Quimioterapia é recomendada (*NdE II*)

C b. Considerar radioterapia externa; estudos clínicos são encorajados (*NdE III*)

CÂNCER ENDOMETRIAL AVANÇADO E RECORRENTE

10. A cirurgia e a radioterapia tem papel no câncer endometrial recorrente ou avançado?

- C Para pacientes com câncer avançado ou recorrente, a cirurgia é recomendada apenas se a citoredução completa (ausência de doença residual) pode ser alcançada. Em casos selecionados, a cirurgia paliativa é recomendada para aliviar sintomas específicos. (NdE IV)
- C A exanteração pode se considerada em pacientes selecionados com tumores localmente avançados, e para a recorrência local central isolada após a radioterapia, se margens livres são esperadas (NdE V)
- C A ressecção completa de oligometástases à distância e linfonodos pélvicos ou retroperitoneais recorrentes pode ser considerada se tecnicamente possível de acordo com a localização da doença (NdE V)
- B O tipo histológico não deve influenciar a decisão de proceder ou não com a cirurgia (NdE IV)
- A Radioterapia com intenção curativa é indicada para pacientes com recorrência vaginal isolada após a cirurgia (NdE III)
- C Para a recorrência vaginal ou linfonodal pélvica, quimioterapia com radioterapia deve ser considerada em pacientes com características de alto risco para recidiva sistêmica (NdE IV)
- C O uso de tratamento sistêmico ou cirúrgico prévio à radioterapia para recorrência vaginal ou linfonodal pélvica pode ser considerado em certas pacientes (NdE V)
- C A Re-irradiacão pode ser considerada em pacientes altamente selecionadas usando técnicas especializadas (NdE V)
- A A radioterapia pode ser indicada para a paliação de sintomas relacionados a recorrência local ou a doença sistêmica (NdE IV)
- B A radioterapia pode ser indicada para tumores primários irressecáveis, ou se a cirurgia não pode ser realizada ou esta contra-indicada por razões médicas (NdE IV)

11. Qual é o tratamento sistêmico ótimo para a doença avançada/recorrente?

- C Terapia hormonal está indicada na doença avançada ou recorrente (NdE II)
- B Terapia hormonal tende a ser mais efetiva em tumores endometrioides graus 1 ou 2 (NdE IV)
- B O *status* dos receptores hormonais deve ser determinado antes da terapia hormonal ser iniciada, uma vez que há maior probabilidade de eficácia em pacientes com receptores de estrógeno e progesterona positivos (NdE III)
- C Biópia da doença recorrente pode ser considerada, uma vez que pode haver diferença no *status* do receptor hormonal entre o tumor primário e a metástase (NdE III).
- A Terapia hormonal é o tratamento de escolha de primeira linha para pacientes com tumores positivos para receptores hormonais, graus 1 ou 2 e na ausência de crescimento acelerado (NdE V)
- A Progestágenos (ex., AMP 200 mg ou AM 160 mg) são geralmente recomendados (NdE III)
- C Outros agentes hormonais a serem considerados após os progestágenos incluem tamoxifeno, fulvestranto e inibidores de aromatase (NdE III)
- A O padrão de tratamento são seis ciclos de carboplatina e paclitaxel a cada 21 dias. Esta recomendação se baseia em comunicação preliminar de estudo randomizado que comparou este esquema terapêutico a cisplatina/doxorubicina/paclitaxel, mostrando eficácia semelhante, com menor toxicidade (NdE I)
- C Não há padrão para o tratamento quimioterápico de segunda linha (NdE V)

12. Quais são as terapias alvos mais promissoras e quais projetos de estudo devem ser usados para avaliar seu benefício clínico?

- B As vias PI3K / PTEN / AKT / mTOR, PTEN, RAS-MAPK, angiogênese (especialmente FGFR2 e VEGF / VEGFR), receptores hormonais de estrógeno (RE) e progesterona (Rpg) e deficiência de recombinação homóloga (DRH) / instabilidade de microsatélites (IMS) são alteradas no câncer de endométrio e sua relevância deve ser estudada em ensaios clínicos com agentes direcionados (NdE III)
- A As drogas que visam a sinalização de via PI3K / mTOR e angiogênese mostraram atividade modesta, mas nenhum agente foi aprovado para uso clínico, e outros estudos com biomarcadores são necessários (NdE III)
- Desenhos de ensaios clínicos para novas terapias alvo:
1. Estudos com múltiplas coortes envolvendo subtipos histológicos e / ou alterações moleculares são considerados prioridade
 2. Ensaios clínicos de biomarcadores com biópsia ao diagnóstico e biópsias seqüenciais em ensaios para desfechos moleculares são recomendados
 3. Sobrevida livre de progressão (SLP) a partir de um ponto de tempo definido é o desfecho primário preferido para estudos de fase I e II.
 4. Sobrevida Global (SG) é o desfecho primário preferido nos estudos de fase III, a menos que o crossover seja planejado ou esperado (NdE V)

Abreviatura: NdE- nível de evidência.

Essas diretrizes foram desenvolvidas pela ESMO, ESGO e ESTRO, e publicadas conjuntamente no *Annals of Oncology*, no *International Journal of Gynecological Cancer and Radiotherapy & Oncology*. As três sociedades nomearam membros que participaram da conferência de consenso.

Membros do Grupo de Trabalho da Conferência de Consenso Endometrial ESMO-ESGO-ESTRO:

M. Abal, Translational Medical Oncology (IDIS), Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS), Santiago de Compostela, Spain; O. Altundag, Department of Medical Oncology, Başkent University Hospital, Ankara, Turkey; F. Amant, Department of Gynecological Oncology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium and Center for Gynecological Oncology Amsterdam (CGOA), Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, The Netherlands; S. Banerjee, Gynaecology Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; T. Bosse, Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; A. Casado, EORTC Gynecological tumor group, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain; L. C. de Agustín, MD Anderson Câncer Center, Madrid, Spain and University of Texas, USA; D. Cibula, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University, Prague, Czech Republic; N. Colombo, Division of Medical Gynecologic Oncology, European Institute of Oncology and University of Milan- Bicocca, Milan, Italy; C. Creutzberg, Department of Radiation Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; J.-M. del Campo, Division of Medical Oncology, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; G. Emons, Department of Obstetrics & Gynecology, Georg-August-Universität Göttingen, Frauenklinik, Göttingen, Germany; F. Goffin, Department of Gynecologic Oncology, CHU Liège, Site Hôpital de la Citadelle, Liège, Belgium; A. González- Martín, Department of Medical Oncology, GEICO and MD Anderson Câncer Center, Madrid, Spain; S. Gregg, Department of Gynecologic Oncology, National Câncer Institute of Naples, Naples, Italy; C. Haie-Meder, Department of Radiation Oncology, Brachytherapy Service, Gustave Roussy Hospital, Villejuif, France; D. Katsaros, Department of Gynecologic Oncology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute, Sant'Anna Hospital and University of Turin, Turin, Italy; V. Kesic, Medical Faculty, University of Belgrade and Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; C. Kurzeder, Department of Gynaecology and Gynaecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; S. Lax, Department of Pathology, Hospital Graz West, Graz, Austria; F. Lécuru, Service de Chirurgie Gynécologique et Cancérologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France; J. Ledermann, Department of Oncology and Câncer Trials, UCL Câncer Institute, London, UK; T. Levy, Division of Gynecologic Oncology, Wolfson Medical Center, Tel-Aviv University, Holon, Israel; D. Lorusso, Department of Gynecologic Oncology, Fondazione 'IRCCS' National Câncer Institute of Milan, Milan, Italy; J. Mäenpää, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tampere and Tampere University Hospital, Tampere, Finland; C. Marth, Department of Obstetrics and Gynecology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria; X. Matias-Guiu, Department of Pathology and Molecular Genetics and Research Laboratory, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, University of Lleida, Lleida, Spain; P. Morice, Department of Gynaecological Surgery, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; H. W. Nijman, Department of Gynaecologic Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; R. Nout, Department of Radiotherapy, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; M. Powell, Department of Clinical Oncology, Barts Health NHS Trust, St Bartholomew's Hospital, West Smithfield, London, UK; D. Querleu, Department of Surgery, Institut Bergonié, Bordeaux, France and Department of Gynecology and Obstetrics, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; M. R. Mirza, Department of Oncology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; N. Reed, Department of Clinical Oncology, Beatson Oncology Centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, UK; A. Rodolakis, First Department of Obstetrics and Gynecology, Athens University, Alexandra Hospital, Athens, Greece; H. Salvesen, Department of Clinical Science, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; J. Sehouli, Department of Gynecology, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; C. Sessa, Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland; A. Taylor, Gynaecology Unit and Department of Radiotherapy, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; A. Westermann, Department of Medical Oncology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; A. G. Zeimet, Department of Obstetrics and Gynecology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria.

Este guideline foi traduzido para o português por Reitan Ribeiro, Tiago Castilho, Donato Collegaro Filho, Angélica N. Rodrigues e Helvion Antônio Ribeiro. Resultado de parceria da ESGO com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO), Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT) e Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos (EVA).

Acesse as Diretrizes completas da ESGO



Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste livro pode ser reimpressa, reproduzida, transmitida ou utilizada de qualquer forma por qualquer meio eletrônico, mecânico ou outro, agora conhecido ou, a seguir, inventado, incluindo photocópias, microfilmagem e gravação, ou qualquer sistema de armazenamento ou recuperação de informações, sem permissões escritas da ESGO.

Foram feitos esforços razoáveis para publicar dados e informações confiáveis, mas os autores e editores não podem assumir a responsabilidade pela validade de todos os materiais ou pelas consequências de seu uso, e a responsabilidade final cabe ao médico prescritor.



ESGO Office
7, Rue François-Versonnex
1211 Geneva 6, Switzerland
Email: adminoce@esgomail.org
www.esgo.org