



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DANIELA FERRÃO BAGNARI DE CASTRO

TRATAMENTO CONSERVADOR DO CANCRO DO ENDOMÉTRIO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. MARIA JOÃO CARVALHO

MARÇO/2016



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Tratamento conservador do Cancro do Endométrio.

Daniela Ferrão Bagnari de Castro

Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

danielafbc92@gmail.com

Agradecimentos

Dirijo um agradecimento especial à Doutora Maria João Carvalho, por toda a disponibilidade, conselho e incentivo na orientação para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais e irmã, pelo apoio incondicional, pela confiança, pela paciência e pelos esforços feitos em cada etapa deste percurso.

Aos meus amigos, por todo o apoio e ânimo oferecido nos momentos de desalento e pela partilha de conhecimento e vida académica.

Em terceiro lugar, a todos aqueles que se cruzaram comigo ao longo desta caminhada e que me apoiaram, incentivaram e criticaram, contribuindo também para o meu sucesso.

A todos um sincero agradecimento.

Índice

1. – Resumo	2
2. – Introdução	4
3. – Patogénese do cancro do endométrio.....	6
4. – Diagnóstico do cancro do endométrio	9
5. – Terapêutica cirúrgica conservadora	10
5.1. – Critérios de seleção das doentes para tratamento cirúrgico.....	12
5.2. – Abordagem Cirúrgica	13
5.3. – Terapêutica de Consolidação Hormonal.....	15
5.4. – Seguimento	17
5.5. – Resultados Obstétricos	18
5.6. – Recidiva da terapêutica cirúrgica conservadora	19
6. – Terapêutica médica	20
6.1. – Características dos estudos	22
6.2. – Seguimento	23
6.3. – Resultados obstétricos	23
6.4. – Recidiva da terapêutica hormonal conservadora	24
7. – Prognóstico	25
8. – Conclusão.....	27
9. – Bibliografia/ Referências	28
Anexo 1	32
Anexo 2	33
Anexo 3	35

1. – Resumo

O cancro do endométrio representa o cancro ginecológico mais comum nos países desenvolvidos. Em mulheres com idade inferior a 40 anos e desejo de preservar a fertilidade coloca-se a necessidade de uma terapêutica conservadora no tratamento deste tipo de cancro. O objetivo desta revisão foi analisar os estudos publicados sobre terapêutica conservadora no cancro do endométrio; avaliar os resultados da terapêutica conservadora em termos da evolução da doença e caracterizar os resultados reprodutivos da abordagem conservadora. Na terapêutica conservadora cirúrgica, o uso da histeroscopia seguida de hormonoterapia de consolidação revelou resultados positivos em termos de remissão da doença, manutenção da fertilidade e segurança da terapêutica, embora, assentem em amostras reduzidas. Por outro lado, foram revistos 8 artigos englobando um total de 701 mulheres sujeitas a terapêutica conservadora hormonal com progestativos que também se apresentou como uma opção viável com taxas de remissão completa de 48,2-68,8 % e com esquemas com acetato de megesterol 80-160 mg diários e acetato de medroxiprogesterona 200-1500 mg diários. Foram ainda analisados os protocolos seguidos nos casos de recidiva, que revelaram taxas de 24-40,9% na hormonoterapia e de 7-27,3 % na terapêutica cirúrgica. Este tipo de abordagem médica e cirúrgica, poderá ser uma opção viável e segura em mulheres jovens que se apresentem com cancro do endométrio em estádios iniciais (estádio IA da FIGO de 2009), bem diferenciados, sem sinais de metastização regional ou à distância. Contudo é necessário efetuar estudos de modo a consolidar protocolos e estratégia de seguimento.

Palavras-chave: Cancro do endométrio; Terapia conservadora; Histeroscopia; Preservação da fertilidade; Acetato de Megesterol

Abstract

Endometrial cancer is the most common gynecological cancer in developed countries. A conservative approach can be used in this type of cancer in women under the age of 40 years and with fertility-sparing desire. This review aims to analyze the published studies on conservative therapy in endometrial cancer; evaluate the results of conservative therapy concerning the evolution of the disease and characterize the reproductive outcomes of the conservative approach. In surgical conservative therapy, the use of hysteroscopy followed by hormone therapy of consolidation showed positive results regarding remission, fertility-sparing and therapy safety, although based on a reduced sample size. Moreover, 8 articles were reviewed comprising a total of 701 women undergoing hormone conservative therapy with progestins which is also presented as a viable option with complete remission rates of 48.2-68.8% and daily schemes of 80-160 mg of megestrol acetate and 200-1500 mg of medroxyprogesterone acetate. Were also analyzed the protocols followed in cases of recurrence, which showed 24-40.9% rates in hormone therapy and 7-27.3% in the surgical therapy. This kind of therapy, medical and surgical, could be a viable and safe option in young women presenting with endometrial cancer in early stages (stage IA of the 2009 FIGO), well-differentiated, with no signs of regional or distance metastasis. However it is necessary to conduct studies in order to consolidate guidelines and flow up protocols.

Keywords: Endometrial cancer; Conservative therapy; Hysteroscopic Surgery; Fertility Preservation; Megestrol Acetate

2. – Introdução

O cancro do endométrio é a neoplasia maligna proveniente do revestimento interno do útero e representa o cancro ginecológico mais comum nos países desenvolvidos. Por ano, são reportados cerca de 290 000 novos casos de carcinoma do endométrio a nível mundial¹. Em Portugal, registou-se uma incidência de 10,27/100.000 em 2005², correspondendo a uma taxa de 6% da totalidade dos cancros no sexo feminino³.

Esta neoplasia afeta sobretudo mulheres na pós-menopausa, após a 6ª década de vida, embora, também se possa manifestar em idades inferiores a 40 anos⁴. Este facto constitui-se como um desafio da terapêutica oncológica, especialmente quando afeta nulíparas, para a prática de um tratamento conservador dada a necessidade de manter a fertilidade.

O tratamento padrão desta patologia consiste numa histerectomia total extrafascial com anexectomia bilateral^{1,4-6}, o que conduz invariavelmente à infertilidade. A opção por um tratamento conservador pode ser ponderada, se aceite pela doente, sendo indispensável a delimitação prévia de um plano de interrupção da estratégia, caso ocorra a necessidade de abandono desta terapêutica.

Atualmente, a abordagem conservadora é apenas indicada e realizada nos casos de cancro do endométrio em que se verifique hiperplasia endometrial atípica ou carcinoma do endométrio em estágio IA, segundo o estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) de 2009 (anexo 1)^{4,7,8}. O estágio IA da FIGO resulta de uma definição através de estadiamento cirúrgico que se define por tumor do endométrio restrito ao corpo uterino com uma invasão ausente ou inferior a metade do miométrio¹. Aqui, a alternativa de terapêutica conservadora propõe hormonoterapia com progestativos ou a terapêutica cirúrgica com remoção via histeroscópica do tumor seguida de hormonoterapia de consolidação. No entanto, doentes que apresentem grau 2, 3 ou estágio que não IA, por norma,

são excluídas do tratamento conservativo por acarretarem um elevado risco de metastização extrauterina e baixa taxa de resposta à terapêutica hormonal⁸.

A terapêutica progestativa demonstrou diminuição da progressão do tumor bem como regressão da hiperplasia na maioria dos casos e é um tratamento tido como seguro devido ao baixo risco de progressão para um estágio mais agressivo. Os regimes mais utilizados na literatura foram o acetato de megestrol (MA, do inglês *megestrol acetate*) com doses entre 80 - 160 mg por dia e o acetato de medroxiprogesterona (MPA, do inglês *medroxyprogesterone acetate*) a 200 - 800 mg por dia por um período mínimo de 6 a 9 meses, apresentando uma taxa de resposta inicial de 60% a 80% e uma taxa de recorrência entre os 25% e os 40%^{6,9,10}.

Ainda assim, a terapêutica por via histeroscopia, seguida de hormonoterapia, tem registado uma importância crescente como método de tratamento para manutenção da fertilidade. Neste contexto, não obstante a terapêutica hormonal ser alvo de inúmeros trabalhos científicos reveladores de resultados positivos, deixa por responder uma série de questões, designadamente, a opção pelo fármaco, a dosagem adequada, a duração da terapêutica e os critérios de seleção e medidas de seguimento que enquadram os objetivos deste trabalho. É com base nestas interrogações que se desenhou este trabalho cujos objetivos são: i) rever os estudos publicados sobre terapêutica conservadora no cancro do endométrio; ii) analisar os resultados da terapêutica conservadora em termos da evolução da doença; iii) caracterizar os resultados reprodutivos da abordagem conservadora.

3. – Patogénese do cancro do endométrio

De acordo com a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e a pela FIGO os tumores do endométrio podem ser histologicamente categorizados em 9 tipos distintos: carcinoma endometriode; adenocarcinoma mucinoso; adenocarcinoma seroso; adenocarcinoma de células claras; adenocarcinoma indiferenciado e carcinoma misto¹. Além da classificação histológica, o cancro do endométrio pode, de um ponto de vista biológico, ser incluído numa de duas categorias: a primeira, tipo 1, representa cerca de 80 a 85 %^{4,11} dos casos e compreende o carcinoma endometriode e a segunda, tipo 2 abrange os tumores não endometriodes, maioritariamente serosos e de células claras.

O cancro do endométrio tipo 1, também denominado por endometriode, tem uma carcinogénese originada numa lesão pré-neoplásica intraepitelial¹² decorrente de um endométrio com hiperplasia atípica. Este tipo de tumores são estrogénio-dependentes, desenvolvendo-se normalmente em ambientes sujeitos a uma estimulação prolongada de estrogénio insuficientemente contrabalançada pela progesterona^{8,11}. Deste modo, e sendo o endométrio sensível a estímulos hormonais, nomeadamente de progesterona e estrogénios, acaba por sofrer modificações estruturais de proliferação em resposta ao efeito mitogénico dos estrogénios sem oposição da progesterona¹³. O crescimento do tecido endometrial origina, por sua vez, uma hiperplasia propícia ao desenvolvimento de formas atípicas, culminando em transformação neoplásica¹¹. Em mulheres na pré-menopausa, o risco de desenvolver esta neoplasia será maior devido a uma diminuição dos níveis séricos de progesterona¹³. A confirmar a importância da baixa concentração de progesterona surge a própria teoria da obesidade, enquanto fator de risco, na medida em que, não obstante o aumento dos estrogénios, pode verificar-se uma situação de anovulação crónica e conseqüente redução da progesterona¹³.

De algumas pesquisas genéticas resulta ainda que grande parte de lesões pré-malignas e malignas apresentam mutações do gene supressor tumoral *PTEN*, e que nestes ambientes de hiperestrogenismo, a expressão do mesmo se encontra suprimida na fase inicial do processo neoplásico¹⁴. Em diversas amostras histopatológicas, Zheng *et al*¹⁵ comprovaram que a progesterona tem um efeito involutivo em glândulas do endométrio suprimindo a expressão dos genes *PTEN* mutados, o que acaba por afetar a evolução da neoplasia. O cancro do endométrio tipo 1 foi também associado a outras mutações, designadamente *KRAS2* oncogene, anomalias no mecanismo de reparação de incorreto emparelhamento no DNA e cariótipo diploide^{11,13}. Os tumores endometrioides podem ainda ser classificados quanto ao grau histopatológico¹ que apresentam, encontrando-se divididos em 4 grupos: grau x - impossível definir um grau; grau 1 - tumor bem diferenciado; grau 2 - tumor moderadamente diferenciado; grau 3 - tumor indiferenciado. Os adenocarcinomas de diferenciação escamosa são classificados de acordo com o grau nuclear da componente glandular que os forma.

O cancro do endométrio tipo 2, habitualmente associa-se a endométrio atrofiado^{1,4,13}, sendo prevalente neste grupo um grau histológico indiferenciado ou não endometriode onde se encontram, geralmente, lesões de alto risco. Tumores desta tipologia caracterizam-se ainda por uma elevada taxa de recidivas e doença metastática¹¹. Aqui podem ser encontrados dois tipos de carcinomas: i) carcinoma seroso; ii) carcinoma de células claras que, por definição, são carcinomas de alto grau¹, cuja evolução é devida a mutações, em especial, a mutação do gene *P53* e *ERBB-2*^{11,13}.

Os fatores de risco associados ao surgimento da neoplasia do endométrio apresentam uma correlação direta com a hereditariedade, a obesidade, estrogénios exógenos, tamoxifeno, nuliparidade, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, menarca precoce e menopausa tardia. A hereditariedade envolve um risco acrescido ligado a síndromes com mutações genéticas, sobretudo nos casos de Síndrome de Lynch¹⁶. A menarca precoce e menopausa tardia estão

associadas a maior número de ciclos menstruais e invariavelmente a um maior tempo de vida de exposição aos estrogénios. A obesidade representa um fator de risco importante no cancro do endométrio sendo talvez o denominador que diferencia a incidência desta neoplasia, maior nos países desenvolvidos e menor nos países em desenvolvimento¹. Duska *et al*⁷ registou no estudo efetuado numa amostra de 95 mulheres com cancro do endométrio de idade inferior a 40 anos, a prevalência de obesidade em 48% da amostra. Esta correspondência surge noutros estudos¹⁷⁻²², parecendo evidenciar uma íntima relação entre o cancro do endométrio e este fator de risco, na medida que o distúrbio metabólico da obesidade desencadeia a proliferação de células do endométrio e a inibição da apoptose promovendo a angiogénese¹¹.

Outro fator de risco é a DM tipo 2 pelo facto de se instalar um estado de insulinoresistência. Na realidade existe uma ineficácia dos recetores de insulina provocando uma hiperinsulinémia que atua como fator de crescimento do endométrio¹³. Outro aspeto a ter em atenção é o facto do tecido tumoral do endométrio expressar, por si só, mais recetores de fator de crescimento tipo insulina-1 (IGF-1), o que, mais uma vez, acarreta um efeito acrescido no crescimento do mesmo. Todavia, em mulheres com síndrome metabólica - hipertensão arterial e DM tipo 2 – as evidências como fatores desencadeantes do tumor, foram pouco significativas, sendo atribuído, principalmente, à obesidade que se verifica nesta síndrome^{19,21} causando um excesso de androgénios ováricos, anovulação e deficiência crónica de progesterona¹¹.

Em mulheres na pré-menopausa, o risco do uso de estrogénios exógenos associado ao cancro do endométrio não será devido a níveis séricos elevados de estrogénios, mas antes ao facto de estes condicionarem um estado de anovulação que predispõem a uma diminuição da síntese de progesterona¹³. Está descrito que mulheres sob terapêutica contraceptiva oral combinada com estrogénio e progesterona apresentam níveis endógenos de estrogénio mais baixos quando comparadas com mulheres que nunca realizaram tal terapêutica²⁰. O uso destes

contracetivos orais combinados não se acompanham de um aumento isolado dos níveis séricos de estrogénios que são contrabalançados pelo aumento sérico de progesterona e representam um menor risco ao desenvolvimento de cancro do endométrio¹¹. Noutro estudo comparativo entre mulheres utilizadoras de contracetivos orais e mulheres que nunca os utilizaram verificou-se uma maior redução do risco em mulheres com idades inferiores a 55 anos e que utilizavam método contracetivo oral²⁰.

Também a utilização de tamoxifeno como terapêutica ao combate do cancro da mama pode ser considerado um fator de risco ao aparecimento da neoplasia do endométrio. Ainda que respeite a um grupo de mulheres mais restrito, é sabido que este fármaco associa-se a um aumento da incidência do cancro do endométrio²³.

4. – Diagnóstico do cancro do endométrio

Cerca de 90 % das doentes manifesta como sintoma primário, hemorragia uterina anormal^{3,4}, permitindo um diagnóstico precoce da neoplasia. O diagnóstico definitivo será o diagnóstico histológico, pelo que é necessária uma verificação microscópica através da realização de uma biopsia endometrial. Tal permite, *a posteriori*, a classificação da neoplasia segundo os parâmetros histológicos, biológicos e grau de diferenciação. A biopsia por histeroscopia tem demonstrado uma sensibilidade de 93,8% e especificidade de 94,7%, na deteção de carcinomas²⁴. Num estudo realizado a 276 mulheres, quando comparada a curetagem e dilatação com a biopsia guiada por histeroscopia foi encontrada congruência de resultados em 223 mulheres, embora se registre uma superioridade por parte da histeroscopia a nível de informação fornecida²⁵. O diagnóstico do cancro do endométrio, em mulheres em idade fértil, requer uma atenção especial a condições de hiperestrogenismo tais como o síndrome do ovário poliquístico e mais raramente tumor de células da granulosa⁸.

De acordo com a Sociedade Portuguesa de Ginecologia⁴, no que ao cancro do endométrio importa, a avaliação primária da doente deve incluir um exame objetivo completo, focando com especial atenção o tamanho e mobilidade uterinas, a presença de massas extrauterinas, ascite e potenciais locais de metastização, como os gânglios supraclaviculares. Além do exame ginecológico, recomenda-se ainda a realização de uma radiografia torácica e de uma ressonância magnética (RM) pélvica⁴. Note que, nas mulheres em que o tratamento conservador é uma opção, será de extrema importância excluir doença metastática.

O papel da RM pélvica como instrumento de caracterização dos tumores do endométrio é amplamente aceite pela comunidade médica^{1,4,26}. Detendo a capacidade de avaliar o tamanho do tumor, o grau de miométrio invadido e a extensão cervical do tumor, este exame imagiológico permite a recolha de dados determinantes para o procedimento cirúrgico a realizar. Foi demonstrado que a RM permite um correto estadiamento em 81,4 % de 86 doentes²⁷ e em 84 % de 31 doentes²⁸ com cancro do endométrio estadio I. O grau de invasão do miométrio e envolvimento cervical fornecidos pela RM demonstraram resultados semelhantes ao estadiamento intraoperatório²⁶, assumindo que o uso da RM em tumores de estadio I viabiliza o recurso ao tratamento conservador, já que fornece informação determinante para a possível elegibilidade das doentes para esta terapêutica^{5,9,29}, nos quais a invasão do miométrio se revelou um elemento decisivo para a inclusão das doentes nos estudos.

5. – Terapêutica cirúrgica conservadora

A revisão bibliográfica que se apresenta refere-se a estudos realizados em mulheres com cancro do endométrio em idade fértil submetidas a tratamento conservador (ANEXO 2). Destacam-se dois estudos, Mazzon *et al* e Laurelli *et al*, de natureza prospetiva cujo objetivo

principal se reportava à preservação da fertilidade através da remoção do cancro do endométrio via histeroscópica, seguida de terapêutica hormonal de consolidação e respetivos resultados obstétricos. Na mesma linha de orientação, procedeu-se ainda, à revisão de artigos que reportaram casos clínicos onde se procedeu à remoção histeroscópica da lesão do endométrio.

Em 2010, Mazzon *et al*⁵ publicou um estudo prospetivo que incluiu 6 mulheres com cancro do endométrio estágio IA, segundo o estadiamento clínico da FIGO de 2009. No mesmo ano, também Laurelli *et al*²⁹ divulgou um estudo prospetivo que englobou 14 mulheres com cancro do endométrio com estágio FIGO IA. Nos estudos citados destaque para a utilização do mesmo procedimento cirúrgico, critérios de seleção de doentes e terapia de consolidação. Também Shanet *al*⁹ realizou um estudo prospetivo abrangendo 14 mulheres com cancro do endométrio em estadio IA e 12 mulheres com hiperplasia atípica. Apenas foram analisados os casos das 14 mulheres diagnosticadas com adenocarcinoma do endométrio e sujeitas a curetagem seguida de hormonoterapia.

De referir ainda, por partir do mesmo propósito de preservação da fertilidade em mulheres jovens, os casos de Marton *et al*³⁰, de 2014, que representam dois casos de doentes com cancro do endométrio em estágio IA associado a síndrome de Lynch e submetidas a histeroscopia e tratamento hormonal de consolidação. Já em 2015, Arendas *et al*³¹ descreveu, de igual forma, dois casos de cancro do endométrio em estágio IA que realizaram histeroscopia cirúrgica. Por último, descreve-se o caso publicado em 2007 no estudo de Vilos *et al*³², em que o recurso ao tratamento histeroscópico se justificou não pelo tradicional propósito de manutenção da fertilidade, mas pela recusa manifestada pela doente de 53 anos em realizar histerectomia.

5.1. – Critérios de seleção das doentes para tratamento cirúrgico

Nos critérios de seleção, os estudos referidos incluíram mulheres com idade igual ou inferior a 40 anos^{5,9,29-31}, com uma média de idade de 33 anos e uma faixa etária compreendida entre os 18 e os 40 anos. Em especial, no estudo elaborado por Mazzon *et al*⁵ registou-se uma média de 33 [27-39] anos; 38 [26-40] anos em Laurelli *et al*²⁹; e 30 [18-38] anos em Shan *et al*⁹. Já nos casos reportados por Marton *et al*³⁰, as doentes tinham 30 e 39 anos, enquanto que nos de Arendas *et al*³¹ as mulheres tinham idade entre os 25 e 35 anos.

Nestes casos, o diagnóstico da neoplasia foi comprovado histologicamente e por imunohistoquímica como cancro do endométrio bem diferenciado, com expressão de recetores de estrogénio e progesterona, sendo que Mazzon *et al*⁵ e Shan *et al*⁹ exigiram ainda biopsias revistas por 2 anatomopatologistas distintos com resultados concordantes no estadiamento de FIGO IA e ausência de envolvimento linfovascular. Adicionalmente, Mazzon *et al*⁵ excluíram resultados histológicos diferentes do tipo endometrióide justificado pela maior agressividade dos outros tipos histológicos. A maioria dos autores referencia a ausência radiológica de invasão cervical e do miométrio, gânglios linfáticos pélvicos e para-aórticos e exclusão de tumores síncronos do ovário através da realização de ecografia transvaginal e ressonância magnética pélvica. Saliente-se que a opção pelo tratamento conservativo aumenta o risco de não diagnosticar o tumor do ovário. Esta preocupação foi, de resto, demonstrada por diversos autores no decorrer das suas investigações. Laurelli *et al*²⁹, em 50% das participantes na sua série, assim como Shan *et al*⁹, realizaram uma laparoscopia com o intuito de aumentar a acuidade na exclusão de tumores do ovário. Sendo o cancro do ovário síncrone mais prevalente em mulheres com idades inferiores a 40 anos de idade, comparativamente a mulheres mais velhas^{33,34}, apresenta uma prevalência entre os 7% e os 29%³⁵⁻³⁸, tornando-se imperativa a exclusão desta neoplasia. Outro estudo³⁹, guiado pelo objetivo de avaliar a taxa de sobrevida, relacionou a segurança da preservação do ovário e/ou útero em doentes com

idade inferior a 40 anos portadoras de cancro do endométrio de estágio IA, concluindo que a taxa de sobrevivência aos 71 meses foi semelhante entre 3 grupos de doentes: um primeiro grupo submetido a cirurgia radical; outro submetido a histerectomia sem anexectomia; e, por fim, um grupo em que se optou pela preservação do útero. Contudo, o mesmo estudo sugere que deverá ser realizada uma histerectomia total com anexectomia após o termo da gravidez³⁹.

Um exame clínico geral e ginecológico sem alterações, valor do CA 125 inferior a 35 U/ml²⁹ ou 20 U/ml⁹ e radiografia torácica sem alterações, foram exames adicionalmente impostos a todas as doentes de Laurelli *et al*²⁹. Apesar de diferentes abordagens, os estudos tentaram assegurar a inexistência de metastização local e à distância.

A nuliparidade das doentes foi um elemento transversal a todos os estudos, e sendo a preservação da fertilidade o principal objetivo do tratamento conservador, foi verificada 100% de nulíparas nos diversos estudos revistos^{5,9,30,31}.

A prevalência de infertilidade foi descrita em 42,4 % das doentes nulíparas. No estudo de Mazzon *et al*⁵, 67% (4) das mulheres registavam antecedentes de infertilidade. Pelo contrário, no estudo de Laurelli *et al*²⁹ apenas 78,57% das doentes eram nulíparas, sendo que 18% (2) destas tinham antecedentes de infertilidade. As restantes três doentes (21%) tinham 1 filho mas manifestavam o desejo de uma futura gravidez. No que concerne ao estudo de Shan *et al*⁹, 42,9 % (6) das doentes apresentavam historial de infertilidade, enquanto em Arendas *et al*³¹ ambas as doentes apresentavam infertilidade.

5.2. – Abordagem Cirúrgica

Nos estudos de Mazzon *et al*⁵, Laurelli *et al*²⁹ e Vilos *et al*³², as doentes foram submetidas a uma histeroscopia cirúrgica sob anestesia geral, com utilização de ressetoscópio de 9 mm^{5,32} a 10 mm²⁹, com uma lente de 0°. A lesão endometrial, juntamente com uma

pequena camada de miométrio adjacente, foi ressecada através de um elétron com alça de corte de 5 mm^{5,29} a 8 mm³² com uma potência de 100 W^{5,29} ou 125 W³². As doentes com margens livres de doença foram incluídas para tratamento conservador^{5,29}.

Por sua vez, Shan *et al*⁹, iniciou hormonoterapia, recorrendo a MA 160 mg/dia por um período de 6 meses, seguida de curetagem do endométrio guiada por histeroscopia sob anestesia geral.

Arendas *et al*³¹, tal como Shan *et al*⁹, iniciou, no caso 1, a terapêutica da neoplasia através de hormonoterapia com MPA 20 mg/dia durante 3 meses. No caso 2, a terapêutica foi polipectomia e MPA 100 mg 2/dia durante 4 meses. No entanto, as abordagens não demonstraram eficácia motivando uma abordagem histeroscópica com o recurso a ressetoscopia. No caso 1 procedeu-se, *a posteriori*, à inserção de cateter pediátrico de Foley, tamanho 6F infiltrado com 1 ml de solução salina, na cavidade endometrial durante uma semana com o objetivo de evitar sinequias endometriais. Ainda, com o intuito de prevenir eventuais infeções associadas ao uso do cateter, Arendas *et al*³¹ prescreveram antibioterapia profilática com doxiciclina 100 mg 2 diários. Foram também ressecadas a lesão endometrial e uma pequena margem de miométrio adjacente.

Nos casos de Marton *et al*³⁰, foi ressecado por histeroscopia, um pólipos de natureza neoplásica no primeiro caso e múltiplos pólipos no segundo caso. Em ambos os casos, após o primeiro mês, foi repetida a histeroscopia, a qual revelou negatividade para malignidade ou hiperplasia atípica.

Uma revisão sistemática de 38 estudos⁴⁰, relacionados com o risco de disseminação neoplásica através da técnica de histeroscopia, permitiu concluir a inexistência de correlação entre a técnica histeroscópica e o aumento do risco de disseminação de células neoplásicas na cavidade peritoneal ou agravamento do prognóstico em mulheres com cancro do endométrio.

Vilos *et al*³², no caso que reporta, apenas recorreu à técnica histeroscopia como método de tratamento e demonstra que em 5 anos de seguimento não se verificou recidiva.

A técnica de histeroscopia cirúrgica não demonstrou complicações em nenhum dos estudos descritos, mostrando-se simultaneamente segura na avaliação e eficaz na ressecção do tumor. Também na literatura, a histeroscopia demonstra capacidade para ultrapassar algumas críticas dirigidas a outras técnicas, designadamente a curetagem, onde as amostras podem não abranger a área do endométrio mais afetada e, em consequência, não se obtém material adequado para estudo histológico, ao contrário da histeroscopia, em que é realizada uma biopsia dirigida¹⁰.

5.3. – Terapêutica de Consolidação Hormonal

Concluído o tratamento cirúrgico e uma vez que, como critério de seleção, as neoplasias expressavam recetores de estrogénios e de progesterona, as doentes foram submetidas a hormonoterapia de consolidação que teve início entre cinco dias a uma semana⁵²⁹ após o procedimento cirúrgico. Alguns autores foram omissos quanto ao momento em que iniciaram a terapia hormonal.

O uso de progestativos no cancro do endométrio tem sido largamente utilizado, uma vez que estes fármacos são conhecidos por produzirem diferenciação secretora, inibição da função de recetores de estrogénios e provável inibição da mitose das células neoplásicas, promoção de apoptose e contando alguns ainda com efeito anti-angiogénico⁴¹.

Os tratamentos de consolidação consistiram, na série de Laurelli *et al* e de Shan *et al*, em 6 doentes (43%)²⁹ em remissão completa⁹, MA 160 mg/dia durante 6 meses^{9,29} e em 8 doentes (57%) com sistema intrauterino com libertação de levonorgestrel (SIU-LNG) 52mg, removido após 12 meses²⁹. O tratamento foi bem tolerado e sem interrupção. Mazzon *et al*⁵

realizou a terapêutica hormonal com MA 160 mg/dia por um período de 6 meses, enquanto que em Marton *et al*³⁰, a hormonoterapia consistiu em 400 mg/dia de MPA durante 3 meses, num dos casos, e SIU-LNG por 3 meses, no outro caso. Arendas *et al* consolidou a terapêutica cirúrgica, no primeiro caso, através de MPA 300 mg/dia durante 1 ano e, no segundo caso iniciou MPA 50 mg 2 diários por 2 meses, sendo que, face à negatividade da biópsia aí realizada diminui a dose de progestativo para 10 mg 2 vezes ao dia³¹.

No final da terapêutica de consolidação impunha-se a confirmação da remissão da doença, definida pela ausência de atividade neoplásica. Seria ainda necessário definir o seguimento periódico das doentes. A remissão completa foi comprovada através de biópsias de endométrio realizadas via histeroscopia^{5,9,29}.

Embora a terapêutica hormonal utilizada nos estudos sugira resultados encorajadores, esta não é isenta de efeitos adversos associados à utilização de progestativos, em especial alterações do humor, cefaleias, ganho ponderal e mastalgia^{6,34}. De salientar que alguns autores utilizaram SIU-LNG^{29,30}, com efeitos sistémicos dos progestativos reduzidos. Laurelli *et al*²⁹ justificaram a escolha de tratamento progestativo através do SIU-LNG baseando-se no facto destes atingirem maiores concentrações de fármaco na mucosa do endométrio em detrimento da via oral. Apesar de não existirem relatos de tais efeitos nos estudos supramencionados, Ushijima *et al*⁴² refere que o ganho ponderal foi o efeito adverso principal, registando também alguns casos de disfunção hepática, após terapêutica com MPA 600 mg diários. Guven *et al*⁴³ ao estudar os efeitos metabólicos da terapêutica com MA 160 mg diários, indicou, à semelhança do estudo anterior, como principal efeito secundário, ganho ponderal, e a diminuição dos níveis séricos de colesterol total, colesterol HDL e apolipoproteína A-I. Contudo, não foram registadas alterações no metabolismo da glucose.

5.4. – Seguimento

Mazzon *et al*⁵ e Laurelli *et al*²⁹ definiram como seguimento após o final da terapêutica nas doentes com remissão completa, a realização de ecografia transvaginal e histeroscopia com biopsias endometriais a cada 3 meses, até perfazer um total de 12 meses, alterando a periodicidade para semestral durante os seguintes 24 meses⁵, e entre o 3º e 5º ano²⁹. Durante o segundo ano de seguimento, Laurelli *et al* mantiveram a periodicidade dos 3 meses com os mesmos exames acima descritos. Nesta série²⁹ foi ainda doseado, a cada 3 meses, o CA 125 e a cada 6 meses de seguimento foi realizada uma Tomografia Computorizada (TC) abdomino-pélvica. Marton *et al*³⁰ realizou um controlo de modo distinto. No primeiro caso, as biopsias foram realizadas ao 2º mês de hormonoterapia, enquanto no segundo caso foram efetuadas no fim do tratamento hormonal. Shan *et al*⁹, definiu um seguimento mensal durante a terapêutica hormonal com avaliação bioquímica da função renal, hepática, provas de coagulação, doseamento sérico de CA 125 e avaliação da espessura do endométrio por ecografia transvaginal. Após a terapêutica implementou a realização de exame objetivo pélvico, doseamento do CA125 e avaliação da espessura do endométrio trimestrais e curetagem semestral até a doente engravidar. Arendas *et al*³¹ concentrou o seguimento do caso 1 em biopsias endometriais e exames de imagem bianuais durante 4 anos.

O seguimento completo durou em média 32 [15-66] meses⁹, 50,5 meses [21-82] meses⁵, 40 [13-79] meses²⁹, 48 meses³¹ e 60 meses³². O seguimento no estudo desenvolvido por Laurelli *et al*²⁹ e apenas no caso de uma doente sob terapêutica com MA, foi prolongado dado o aparecimento de hiperplasia do endométrio sem atipia, na histeroscopia do 3º e 6º mês. Esta doente prolongou por mais 2 meses a hormonoterapia com MA, revertendo a hiperplasia. Shan *et al*⁹ difere dos restantes autores na medida em que distingue a doença em 3 estádios distintos: remissão completa, remissão parcial e doença estável. A distinção tem por base o grau de proliferação que a doença apresenta, sendo que a remissão parcial traduz um estádio

da doença no qual se verifica a regressão da neoplasia para hiperplasia complexa ou simples, com ou sem atipia. Por outro lado, a doença estável pode ser definida como a persistência do tipo de lesões já presentes antes do início do tratamento. Neste panorama, concedeu ainda uma segunda oportunidade às 2 doentes (14,3 %) em remissão parcial ou 3 doentes (21,4 %) com doença estável, prolongando o tratamento de consolidação hormonal por um período adicional de 12 semanas e aumentando a dose em 25%, passando assim as doentes a realizar 200 mg/dia de MA. A estas últimas foi ainda recomendada cirurgia padrão às 24 semanas. Por recusa à cirurgia, uma doente em condição de doença estável optou por aumento de dose da terapêutica hormonal com MA 320 mg/dia, acabando por ser excluída do estudo.

5.5. – Resultados Obstétricos

Decorrido o período de terapêutica hormonal as doentes foram encorajadas a engravidar, com ou sem recurso a reprodução medicamente assistida. Este intervalo temporal, que compreendeu o período entre a consolidação da terapêutica cirúrgica e o início da tentativa de gravidez, variou entre 3^{9,30}, 6⁵ e 12 meses^{29,31}. Algumas doentes não manifestaram desejo de engravidar no momento admitido pelos autores. Shan *et al*⁹ aconselhou a utilização de contraceção oral e seguimento trimestral, e Arendas *et al*³¹, no caso 1, propôs a inserção de SIU-LNG.

No que se refere aos resultados reprodutivos, num total de 38 doentes, foram registadas 10 gravidezes, das quais 8 sem recurso a técnicas de reprodução medicamente assistida^{5,9,29,30}, e 2 após fertilização *in vitro*^{30,31}. Relativamente aos resultados obstétricos, verificou-se o nascimento de 7 crianças saudáveis estando ainda uma gravidez em curso com 38 semanas à data da publicação^{5,9,30,31}. À data da publicação tanto no estudo de Mazzon *et al*⁵, como em Laurelli *et al*²⁹, 2 das participantes ainda se encontravam a tentar engravidar.

Os partos registados ocorreram sem intercorrências: 5 por cesariana após 39 ou 38³¹ semanas de gestação; 1 parto eutócico às 41 semanas de gestação⁵; e uma gravidez de termo²⁹.

Após a primeira gravidez ou insucesso em engravidar, as doentes foram aconselhadas a realizar histerectomia com anexectomia bilateral. Tal justifica-se pela elevada possibilidade de recorrência do cancro do endométrio e probabilidade de tumores síncronos do ovário em mulheres jovens³⁷. Shan *et al*⁹, após o parto, recomendou curetagem ou biopsia histeroscópica a cada 6 meses até à histerectomia. As restantes doentes, que recusaram a terapêutica definitiva, em particular no caso 2 do estudo de Arendas *et al*³¹, continuou após o parto a terapia com progesterona oral e o seguimento reportado atingiu os 4 anos.

5.6. – Recidiva da terapêutica cirúrgica conservadora

Nos artigos revistos sobre a terapêutica histerocópica existe também evidência de recidiva após a consolidação hormonal, atingindo-se uma taxa de recidiva de 7%, correspondendo a uma doente sob SIU-LNG²⁹ e de 27,3 %⁹. Este facto vem reforçar a ideia de que após o termo da gravidez a histerectomia total deva constituir uma indicação. Nos estudos^{5,30-32} foi registada uma taxa de 0% de recidivas durante todo o seguimento. Contudo, Marton *et al*³⁰, após avaliação da peça de histerectomia, realizada no final da gestação, descreveu como resultado anatomopatológico hiperplasia complexa com atíпия e neoplasia do endométrio estágio IA, sem invasão do miométrio, pelo que a doente não foi submetida a outro procedimento mais invasivo.

6. – Terapêutica médica

O desequilíbrio hormonal entre o excesso de estrogénio e carência de progesterona é uma fator de risco bem reconhecido e fornece a base para o tratamento médico conservador. Não existe, no entanto, consenso entre autores sobre a escolha do fármaco, dosagem e duração de tratamento, pelo que a hipótese da indução de regressão tumoral através do uso de progestativos tem sido estudada por diversos autores (ANEXO 3).

O uso de progestativos no tratamento conservador é muitas vezes reportado como primeira opção com esquemas de MPA, MA e, mais recentemente, SIU combinado ou não com goserelina, um agonista da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH, do inglês *Gonadotropin-releasing hormone*). O MPA surge como primeira opção de tratamento na maioria dos estudos efetuados seguido da utilização do MA e por fim outras formas de progestativos. Não existindo acordo relativamente à dosagem utilizada pelos autores, em qualquer dos fármacos utilizados, estão descritas, para o MPA variações de doses entre 200 e 1500 mg/dia, enquanto que para o MA se observam doses entre 80 e 160 mg/dia⁴⁴⁻⁴⁷.

A influência da hormonoterapia no endométrio foi observada após 10 semanas de terapêutica⁴⁶, embora este período possa ser prolongado por um período mínimo de 3 meses até à primeira avaliação⁶. Relativamente à duração do tratamento também não parece haver consenso entre os autores, na medida em que surgem períodos de duração média de 3 meses⁴⁷, 6 [1-18⁴⁵; 43⁴⁶ meses], 8 [2-31 meses]⁴⁴ e 9 [2-12 meses]⁴⁸.

A maioria das doentes com cancro bem diferenciado em fase inicial responde à terapêutica hormonal. São reportadas taxas de resposta inicial ao tratamento com progestativos entre 74,6 – 77,7 %^{44-47,49,50} acompanhadas por taxas de remissões completas de 48,2 – 68,8 %^{44,45,47,48}. Hahn *et al* categoriza as doentes que não atingiram a remissão completa, segundo o seu estágio após 6 meses de hormonoterapia, em remissão parcial em 2,9% e doença persistente em 34,3%⁴⁸. As variações encontradas entre os diversos estudos

podem justificar-se por definições não concordantes de remissão completa ou ainda, por diferenças entre a duração, dose e progestativo escolhido decorrentes da falta de padronização dos mesmos.

Park *et al*⁴⁴ ao investigar os motivos de insucesso em alcançar a remissão completa e recidiva, assume que o único fator preditivo é um IMC superior a 25 kg/m², excluindo idade, comorbilidades, síndrome do ovário poliquístico, gravidezes e tipo ou duração do progestativo utilizados.

Os fármacos MPA e MA mostram eficácia perante diversas dosagens e durações de tratamento⁴⁸ sendo que não demonstram diferenças significativas nas taxas de alcance de remissão completa. Contudo, Park *et al* estabeleceram uma relação de superioridade do MPA em relação ao MA, tendo associado ao MPA evidências de menor risco de recorrência, melhores resultados de manutenção de remissão completa após tratamento e de alcance de gravidez⁴⁴. Foi evidente para Hahn *et al* que uma dose mais elevada de MPA 500-1000 mg diários atingiu um maior sucesso de remissão comparando com uma dose inferior de 250 mg diários⁴⁸.

Kim *et al*⁵¹ realizaram um estudo prospetivo a uma população com idades inferiores a 40 anos com diagnóstico de cancro do endométrio estágio IA que foram submetidas a terapêutica combinada com MPA oral 500 mg/dia e SIU-LNG durante 9 [3-35 meses]. Esta abordagem terapêutica alcançou 87,5% de remissão completa sendo que 14,3% recidivaram num período de 31 [16-50] meses de seguimento. Doentes que apresentavam remissão parcial ou doença estável foram submetidas a outro ciclo de 3 meses com a mesma terapêutica. Nos casos de doença progressiva procedeu-se, como em todos os estudos abordados a cirurgia padrão. O estudo, apesar de englobar apenas 16 mulheres, concluiu que a terapêutica combinada pode ser uma alternativa na hormonoterapia conservadora embora pudesse beneficiar de novos estudos com maior número de participantes.

6.1. – Características dos estudos

Gunderson *et al*⁴⁵ elaboraram uma metanálise sobre o tema onde incluiu um total de 280 mulheres em estágio IA, com média de idades de 31,7 anos, submetidas a MPA (49% das doentes), a MA (em 25 %) e a SIU (19%) como terapêutica hormonal para tratamento conservador do cancro do endométrio. Park *et al*⁴⁴, num estudo retrospectivo a 148 mulheres definiram como critérios de inclusão: adenocarcinoma em estágio IA; ausência de invasão do miométrio; idade inferior ou igual a 40 anos (média de 31,3 [21-40 anos]), amostras para anatomia patológica revistas por anatomopatologista especializado em oncologia ginecológica. As doentes analisadas tinham sido submetidas, em 61,5 % dos casos, a tratamento com MPA com dose média de 500 mg diários [30-1500] e nos restantes 38,5 % com MA em dose média de 160 mg diários [40-240]. Para avaliar a resposta ao tratamento Park *et al* aceitou estudos que tenham utilizado como técnica biopsia do endométrio a curetagem ou biopsia histeroscópica. Ainda nesta perspetiva, Ramirez *et al*⁴⁶ no seu estudo retrospectivo analisou 81 mulheres com uma média de idade de 30,5 diagnosticadas com cancro do endométrio grau 1 através de biopsia do endométrio e dilatação e curetagem. Os tumores eram positivos para recetores de estrogénio e progesterona. A maioria das doentes, 44 %, foi submetida a terapêutica com MPA, 35 % com MA e as restantes com vários progestativos.

Na mesma linha de orientação, Ohyagi-Hara *et al*⁴⁷ elegeram 16 mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 45 anos, com diagnóstico de cancro do endométrio estágio IA e ausência de invasão de miométrio em RM pélvica. As doentes realizaram 400–600 mg diários de MPA durante 3 meses, enquanto Hahn *et al*⁴⁸ analisou retrospectivamente dados de um grupo constituído por 35 doentes com adenocarcinoma grau 1 dispostas a realizar hormonoterapia conservadora. Destas doentes, 20 realizaram MPA 250-1500 mg diários, 8

realizaram MA 160 mg diários e as restantes 7 cumpriram MPA combinado com MA. A média de idades era de 31 [21-43] anos. Por fim, devido a diversos motivos, como por exemplo pessoais e recidiva da doença, 17 doentes acabaram por ser submetidas a histerectomia.

6.2. – Seguimento

O plano de seguimento mais frequentemente adotado assenta na realização periódica, de 3-6 meses, de um exame ginecológico, biopsia endometrial, ecografia transvaginal e ou RM pélvica, alguns autores realizam também tomografia computadorizada abdomino-pélvica e doseamento de marcadores tumorais^{44,45,47,48}. Ohyagi-Hara *et al*⁴⁷ baseou o seguimento apenas na realização de biopsia endometrial e ecografia transvaginal a cada 3 meses.

A duração média de seguimento difere entre os autores com um seguimento médio de 58 [14-151] meses⁴⁴, 39 meses^{45,48} e 36 semanas [0-30 anos]⁴⁶. Mulheres que ao fim de 6-9 meses de terapêutica hormonal apresentam doença estável ou doença progressiva foram aconselhadas a abandonar a terapêutica e a serem submetidas a cirurgia padrão⁶.

6.3. – Resultados obstétricos

Gunderson *et al*⁴⁵ apresentaram uma taxa de gravidezes de 34,8 % com um total de 89 crianças nascidas. Ramirez *et al* mostraram um total de 20 gravidezes entre as quais 12 recorreram a tratamentos de reprodução medicamente assistida⁴⁶. Ohyagi-Hara *et al*⁴⁷ reporta 1 gravidez e o nascimento de uma criança. Kim *et al*⁵¹ com a sua abordagem de terapêutica combinada obtiveram em gravidez em 3 doentes e o nascimento de 2 crianças. Gallos *et al*⁴⁹ obtiveram uma taxa de 28% nados vivos. Hahn *et al*⁴⁸ registou 83,3% de gravidezes que resultaram no nascimento de 8 crianças saudáveis e de 2 abortos espontâneos do primeiro trimestre.

Num outro momento, Park *et al*⁵⁰ analisaram os resultados obstétricos de 141 mulheres em idade fértil, com remissão completa após hormonoterapia conservadora e recidiva em 31,9% das doentes, sendo que apenas foram incluídas na análise um total de 70 doentes. Registou 73% de gravidezes com o nascimento de 58 crianças. O autor explorou ainda outros aspetos como o recurso a tratamentos para reprodução medicamente assistida e número de gravidez por mulher. Concluiu que, no grupo de mulheres submetidas a tratamentos de infertilidade, o número de gravidezes e o número de crianças nascidas foi superior em relação ao grupo que engravidou espontaneamente. Um total de 18 mulheres engravidaram duas vezes e 1 engravidou por três vezes. De salientar, ainda, o sucesso de 3 doentes que engravidaram após segundo ciclo de tratamento após recidiva da primeira remissão completa. As taxas de aborto espontâneo, gravidez ectópica e parto pré termo em comparação com a população geral foram semelhantes para gravidez ectópica e parto pré termo, porém as taxas de aborto espontâneo diferiram no grupo de doentes que foram submetidas a tratamentos de fertilidade, apresentando uma taxa superior em 5,5 valores percentuais⁵⁰

É preconizado por alguns autores, em mulheres que querem adiar a gravidez a continuação da terapêutica com baixa dose de progestativos ou SIU-LNG por estarem associados a uma diminuição significativa do risco de recorrência. Caso se mantenha o desejo de engravidar, é aconselhado fazê-lo assim que a remissão completa seja atingida, uma vez que na gravidez se verificam elevados níveis de progesterona relacionados com diminuição do risco de cancro do endométrio^{6,44,47,51}.

6.4. – Recidiva da terapêutica hormonal conservadora

A recidiva após remissão completa ocorre principalmente nos primeiros 3 anos finda a terapêutica médica e com localização geralmente confinada ao corpo uterino⁶. São expostos

alguns casos em que, finalizada a terapêutica hormonal, o cancro do endométrio recidivou, registando-se uma variação entre 24% a 40,9%^{6,44-46,48-50,52}.

Os estudos mostram um tempo médio até à recidiva de 12 [8-48] meses⁴⁸, 15 [4-61] meses⁴⁴, 17 [4-62] meses⁵⁰, 19 [6-44] meses⁴⁶ e 20 meses⁵². Perante a recidiva os autores^{44,46,50,52} propunham às doentes duas opções: submeterem-se a um segundo ciclo de hormonoterapia ou a realização de histerectomia. Os doentes submetidos ao segundo ciclo de hormonoterapia apresentam taxas de sucesso, ou seja remissão completa, entre 72% e 85%^{44,46,52}.

De referir os registos de Ramirez *et al*⁴⁶ com recidiva numa doente 9 meses após o segundo ciclo de progestativos com remissão completa obtida em ambos. No estudo de Hahn *et al*⁴⁸ apresentaram hiperplasia simples com atípia, detetada em controlo pós-parto.

7. – Prognóstico

O prognóstico é baseado em múltiplos fatores que incluem a idade e estado geral da doente, tipo e grau histológico do tumor, estadiamento da doença nomeadamente o grau de invasão do miométrio, invasão linfovascular e metastização ganglionar¹⁸. A avaliação destes parâmetros é indispensável, tanto para a equipa médica, como para as doentes já que auxilia na definição de estratégias de tratamento e procedimentos.

Num primeiro momento, a idade e o estado geral da doente são preditores importantes de resposta à terapêutica. Em geral é aceite na comunidade científica o princípio segundo o qual, doentes com um bom estado geral são detentoras de melhores condições para uma melhor resposta à doença, particularmente na ausência de comorbilidades.

O tipo e grau histológico do tumor do endométrio, a presença de hiperplasia endometrial atípica associados ao adenocarcinoma influenciam o prognóstico^{10,53}. A existência de recetores de estrogénios e de progesterona é uma característica do cancro do

endométrio com implicações no prognóstico. Por este motivo, os recetores hormonais foram explorados por Shabani *et al*⁵⁴ que definiu como mau prognóstico e baixa taxa de sobrevivência a existência de negatividade ou perda dos recetores de progesterona e de estrogénio alfa. Paralelamente, os recetores de estrogénio alfa e de progesterona B estão ligados a estádios indiferenciados de cancro do endométrio. Em suma, para o prognóstico do tumor é importante ter em conta o grau de hiperplasia/atipia, expressão de recetores hormonais, invasão linfovascular e do miométrio.

Segundo o estadiamento cirúrgico da FIGO de 2009, no estágio I da doença, a taxa de sobrevivência aos 5 anos é de 91,1 %³. Tendo em conta que 75 % dos cancros do endométrio são detetados em estágio I⁴, a doença reserva geralmente um bom prognóstico, desde que abordada ainda nessa fase.

8. – Conclusão

A prevalência da neoplasia do endométrio na idade reprodutiva é reduzida, no entanto o desejo de preservar a fertilidade impõe a consideração de uma abordagem conservadora. A terapêutica hormonal com progestativos pode ser uma opção viável e uma abordagem cirúrgica conservadora, particularmente em tumores bem diferenciados com estadiamento IA pode ser outra opção. As investigações, relativamente à abordagem cirúrgica, revelam bons resultados em termos de remissão da doença, manutenção da fertilidade e segurança da terapêutica. Contudo, assentam em amostras reduzidas, não assumindo diferenças substanciais que definam uma estratégia ou orientação acerca do tratamento, duração ou seguimento ideal, afirmando-se, deste modo, a necessidade de estudos com uma escala de doentes mais alargada que permitam o alcance de conclusões baseadas na evidência. Em relação à abordagem médica, os estudos também relevam resultados favoráveis e seguros, visto as amostras serem compostas por um maior número de participantes. Porém, não conseguem definir estratégias claras de superioridade em relação aos fármacos, à dose, à duração de tratamento, ao seguimento ou à prevenção de recidivas.

No decorrer da revisão é possível inferir que esta tipologia de terapêutica pode viabilizar algumas gravidezes, situação que não seria com o tratamento padrão, não obstante ser necessário efetuar mais estudos sobre esta temática de modo a consolidar protocolos de estratégia mais eficazes.

9. – Bibliografia/ Referências

1. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131:S96-S104. doi:10.1016/j.ijgo.2015.06.005.
2. Pontes DL, Matoso DMASDF. Registo Oncológico Nacional. 2005.
3. Ribeiro R, Pereira D. Estadiamento cirúrgico do cancro do endométrio. *Acta Obs e Ginecológica Port.* 2010;4. http://www.fspog.com/fotos/editor2/2010-2_artigo_de_revisao_2.pdf.
4. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Oncologia Médica, Sociedade Portuguesa de Radioterapia Oncologia, et al. Consensos Nacionais. *Cancro ginecológico.* 2013:23-39.
5. Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, Morricone D, Ferrandina G, Scambia G. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1286-1289. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.009.
6. Kalogera E, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014;6:691-701. doi:10.2147/IJWH.S47232.
7. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol.* 2001;83(2):388-393. doi:10.1006/gyno.2001.6434.
8. Navarria I, Usel M, Rapiti E, et al. Young patients with endometrial cancer: How many could be eligible for fertility-sparing treatment? *Gynecol Oncol.* 2009;114(3):448-451. doi:10.1016/j.ygyno.2009.05.038.
9. Shan BE, Ren YL, Sun JM, et al. A prospective study of fertility-sparing treatment with megestrol acetate following hysteroscopic curettage for well-differentiated endometrioid carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(5):1115-1123. doi:10.1007/s00404-013-2826-8.
10. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1315-1324. doi:10.1016/S0015-0282(03)01183-X.
11. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet (London, England).* 2005;366(9484):491-505. doi:10.1016/S0140-6736(05)67063-8.
12. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985;56(2):403-412. doi:10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::AID-CNCR2820560233>3.0.CO;2-X.
13. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity , Endogenous Hormones , and Endometrial Cancer Risk : A Synthetic Review 1. 2002;11(December):1531-1543.
14. Mutter GL, Lin M, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN Expression as a Diagnostic Marker for the Earliest Endometrial Precancers. 2000;92(11).
15. Zheng W, Baker HE, Mutter GL. Involution of PTEN-null endometrial glands with progestin therapy. *Gynecol Oncol.* 2004;92(3):1008-1013. doi:10.1016/j.ygyno.2003.11.026.
16. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, et al. Prospective determination of prevalence of Lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5158-5164. doi:10.1200/JCO.2007.10.8597.
17. Linkov F, Edwards R, Balk J, et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: Gaps in existing research of modifiable risk factors. *Eur J Cancer.* 2008;44(12):1632-1644. doi:10.1016/j.ejca.2008.05.001.
18. Ali A. Risk factors for endometrial cancer. *Ces Gynekol.* 2013;78, č. 5(table 1):s. 448-

459. <http://europepmc.org/abstract/med/24313431>.
19. Fortuny J, Sima C, Bayuga S, et al. Risk of endometrial cancer in relation to medical conditions and medication use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(5):1448-1456. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0936.
 20. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2010;127(2):442-451. doi:10.1002/ijc.25050.
 21. Saltzman BS, Doherty JA, Hill DA, et al. Diabetes and endometrial cancer: An evaluation of the modifying effects of other known risk factors. *Am J Epidemiol.* 2008;167(5):607-614. doi:10.1093/aje/kwm333.
 22. Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol.* 2006;35(1):151-158. doi:10.1093/ije/dyi226.
 23. Neven P, Vernaev H. Guidelines for Monitoring Patients Taking Tamoxifen Treatment. *Drug Saf.* 2000;22(1):1-11. doi:10.2165/00002018-200022010-00001.
 24. Metello J, Relva A, Milheras E, Colaço J, Retto H. Eficácia diagnóstica da histeroscopia nas metrorragias pós-menopausa. *Acta Med Port.* 2008;21(5):483-488.
 25. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(3):489-492. doi:10.1016/0002-9378(88)90011-7.
 26. Ben-Shachar I, Vitellas KM, Cohn DE. The role of MRI in the conservative management of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;93(1):233-237. doi:10.1016/j.ygyno.2004.01.031.
 27. Taïeb S, Ceugnart L, Leblanc E, Chevalier A, Cabaret V, Querleu D. [MR imaging of endometrial carcinoma: role and limits]. *Bull Cancer.* 2002;89(11):963-968. <http://europepmc.org/abstract/med/12495884>. Accessed February 28, 2016.
 28. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-Regional Staging of Endometrial Carcinoma: Role of MR Imaging in Surgical Planning1. *Radiology.* 2004;231(2):372-378. doi:10.1148/radiol.2312021184.
 29. Laurelli G, Vagno G Di, Scaffa C, Losito S, Giudice M Del, Greggi S. Conservative treatment of early endometrial cancer: Preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2010;120(1):43-46. doi:10.1016/j.ygyno.2010.10.004.
 30. Marton I, Vranes HS, Sparac V, Maricic I, Kuna K, Kopjar M. Two cases of successful pregnancies after hysteroscopic removal of endometrioid adenocarcinoma grade I, stage IA, in young women with Lynch syndrome. *J Turkish Ger Gynecol Assoc.* 2014;15(1):63-66. doi:10.5152/jtgga.2013.69379.
 31. Arendas K, Aldossary M, Cipolla A, Leader A, Leyland N a. Hysteroscopic Resection in the Management of Early-stage Endometrial Cancer : Report of 2 Cases and Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 22(1):34-39. doi:10.1016/j.jmig.2014.08.782.
 32. Vilos GA, Ettler HC, Edris F, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B. Endometrioid adenocarcinoma treated by hysteroscopic endomyometrial resection. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(1):119-122. doi:10.1016/j.jmig.2006.09.004.
 33. Ricciardi E, Maniglio P, Frega a., Marci R, Caserta D, Moscarini M. Fertility-sparing treatment of endometrial cancer precursors among young women: A reproductive point of view. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(14):1934-1937.
 34. Kesterson JP, Fanning J. Fertility-sparing treatment of endometrial cancer : options , outcomes and pitfalls. 2012;23(2):120-124.
 35. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol.* 1995;85(4):504-508. doi:10.1016/0029-7844(95)00001-8.

36. Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1998;91(3):349-354. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491858>. Accessed January 16, 2016.
37. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106(4):693-699. doi:10.1097/01.AOG.0000172423.64995.6f.
38. Manchana T, Khemapech N. Endometrial adenocarcinoma in young Thai women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 9(2):283-286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712975>. Accessed January 16, 2016.
39. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Daraï E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1229-1235. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1142.
40. Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, Benifla J. Hystéroskopie diagnostique et risque de contamination péritonéale par les cellules tumorales Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells. 2005;33:247-252. doi:10.1016/S1297-9589(05)00050-0.
41. Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;111(2 SUPPL.):S101-S104. doi:10.1016/j.ygyno.2008.07.056.
42. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2798-2803. doi:10.1200/JCO.2006.08.8344.
43. Guven M, Dikmen Y, Terek MC, Ozsaran AA, Itil IM EY. Metabolic effects associated with high-dose continuous megestrol acetate administration in the treatment of endometrial pathology. *Arch Gynecol Obstet*. 2001;265(July 1996):183-186.
44. Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer*. 2013;49(4):868-874. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.017.
45. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):477-482. doi:10.1016/j.ygyno.2012.01.003.
46. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: A literature review. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):133-138. doi:10.1016/j.ygyno.2004.06.045.
47. Ohyagi-Hara C, Sawada K, Aki I, et al. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2014:151-157. doi:10.1007/s00404-014-3417-z.
48. Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(6):1068-1073. doi:10.1111/IGC.0b013e3181aae1fb.
49. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(4):e266.e1-e266.e12. doi:10.1016/j.ajog.2012.08.011.
50. Park J-Y, Seong SJ, Kim T-J, et al. Pregnancy Outcomes After Fertility-Sparing Management in Young Women With Early Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol*.

- 2013;121(1):136-142. doi:10.1097/AOG.0b013e31827a0643.
51. Kim MK, Seong SJ, Kim YS, et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):358.e1-e358.e4. doi:10.1016/j.ajog.2013.06.031.
 52. Han AR, Kwon Y-S, Kim DY, et al. Pregnancy outcomes using assisted reproductive technology after fertility-preserving therapy in patients with endometrial adenocarcinoma or atypical complex hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(1):147-151. doi:10.1111/IGC.0b013e31819960ba.
 53. Corrado G, Baiocco E, Carosi M, Vizza E. Progression of conservatively treated endometrial complex atypical hyperplasia in a young woman: a case report. *Fertil Steril*. 2008;90(5):2006-2009. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.06.014.
 54. Shabani N, Kuhn C, Kunze S, et al. Prognostic significance of oestrogen receptor alpha (ERalpha) and beta (ERbeta), progesterone receptor A (PR-A) and B (PR-B) in endometrial carcinomas. *Eur J Cancer*. 2007;43(16):2434-2444. doi:10.1016/j.ejca.2007.08.014.

Anexo 1

Tabela 1- Estadiamento FIGO 2009

ESTADIAMENTO FIGO – 2009 <sup>1,4</sup>
<p>ESTÁDIO I* – TUMOR CONFINADO AO CORPO UTERINO</p> <p>IA* – INVASÃO INFERIOR A METADE DO MIOMÉTRIO</p> <p>IB* – INVASÃO IGUAL OU SUPERIOR A METADE DO MIOMÉTRIO</p> <p>ESTÁDIO II* – TUMOR INVADE O ESTROMA CERVICAL, MAS LIMITADO AO ÚTERO **</p> <p>ESTÁDIO III* – INVASÃO LOCAL E OU REGIONAL</p> <p>IIIA* – TUMOR INVADE A SEROSA E OU ANEXOS***</p> <p>IIIB* – TUMOR INVADE A VAGINA E OU PARAMÉTRIO***</p> <p>IIIC* – METÁSTASES GÂNGLIOS PÉLVICOS E OU PARA-AÓRTICOS***</p> <p>IIIC1* – METÁSTASES GÂNGLIOS PÉLVICOS</p> <p>IIIC2* – METÁSTASES GÂNGLIOS PARA-AÓRTICOS COM OU SEM INVASÃO DOS GÂNGLIOS PÉLVICOS</p> <p>ESTÁDIO IV* – INVASÃO DA BEXIGA E OU MUCOSA INTESTINAL E OU METÁSTASES À DISTÂNCIA</p> <p>IVA* – TUMOR INVADE BEXIGA E OU MUCOSA INTESTINAL</p> <p>IVB* – METÁSTASES À DISTÂNCIA, INCLUINDO INTRA-ABDOMINAIS E OU GÂNGLIOS INGUINAIS</p> <p>*G1, G2 OU G3</p> <p>**ENVOLVIMENTO GLANDULAR ENDOCERVICAL DEVE SER CONSIDERADO ESTÁDIO I</p> <p>***CITOLOGIA POSITIVA DEVE SER REFERIDA SEPARADAMENTE SEM ALTERAR O ESTÁDIO</p>

Anexo 2

Tabela 2 - Resumo dos estudos sobre terapêutica cirúrgica conservadora

ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	N	DATA	OBJETIVOS	CONCLUSÕES
MAZZON ET AL⁵	Prospetivo	6	2010	Descrever um método para preservar a fertilidade em mulheres jovens com cancro do endométrio de estágio IA recorrendo a histeroscopia seguida de 160 mg MA.	Este método, sob seguimento rigoroso, pode representar uma nova opção terapêutica em mulheres com cancro do endométrio estágio IA com desejo de manter a fertilidade.
LAURELLI ET AL²⁹	Prospetivo	14	2010	Avaliar a viabilidade e eficácia de histeroscopia combinada com hormonoterapia como tratamento para a preservação da fertilidade em mulheres jovens com cancro do endométrio em estádios iniciais.	Terapia combinada com histeroscopia e progestativos pode ter um papel seguro e eficaz no tratamento conservador do cancro do endométrio em estádios iniciais em doentes que desejem manter a fertilidade.
SHAN ET AL⁹	Prospetivo	14	2013	Investigar a viabilidade e eficácia de MA seguido de curetagem com histeroscopia em mulheres jovens com cancro do endométrio bem diferenciado confinado ao endométrio ou hiperplasia atípica.	O tratamento para manter a fertilidade através de MA seguido de curetagem total é eficaz, demonstrando mínima toxicidade em mulheres jovens, com cancro do endométrio bem diferenciado confinado ao endométrio ou hiperplasia atípica. Contudo, é necessário um seguimento rigoroso devido às potenciais consequências de seleção incorreta das doentes e das taxas de recidiva.
MARTON ET AL³⁰	Case- Report	2	2014	Demonstrar que a histeroscopia é uma alternativa de tratamento cirúrgico para a manutenção da fertilidade em 2 mulheres jovens com cancro de endométrio estágio IA e que a gravidez após o mesmo é possível, ainda que por	O tratamento conservador em mulheres jovens que pretendem conservar a fertilidade pode ser considerado como uma opção viável mediante rigorosos critérios de seleção, tais como idade, classificação da FIGO, tipo e

método espontâneo. grau histológico. Um seguimento cuidado é mandatório.

ARENDAS ET AL³¹	Case- Report	2	2015	Descrever 2 estudos de caso de cancro do endométrico de estágio IA submetidas a tratamento conservador constituído por histeroscopia e hormonoterapia por motivos de preservar a fertilidade.	A conjugação da histeroscopia com tratamento conservador no cancro do endométrio em estádios iniciais pode ser uma alternativa para melhorar as taxas de resposta e recidiva em mulheres que desejam preservar a sua fertilidade. Podendo oferecer outros benefícios, como menor período para remissão completa e uma mais rápida possibilidade de engravidar.
VILOS ET AL³²	Case- Report	1	2007	Reportar um caso de uma mulher com 53 anos com cancro do endométrio viloglandular bem diferenciado previamente tratada com hormonoterapia oral. A doente recusou histerectomia, sendo submetida a histeroscopia.	A histeroscopia, em certas circunstâncias, poderá ser uma opção viável em alternativa à histerectomia nalgumas doenças uterinas malignas em estádios iniciais.

Anexo 3

Tabela 3 - Resumo dos estudos sobre terapêutica hormonal conservadora

ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	N	DATA	OBJETIVOS	CONCLUSÕES
GUNDERSON ET AL⁴⁵	Metanálise	280	2012	Analisar a literatura acerca de resultados oncológicos e obstétricos em mulheres com hiperplasia ou cancro do endométrio submetidas a hormonoterapia com progestativo.	A probabilidade de resposta à terapia hormonal é mais elevada em mulheres com hiperplasia do endométrio (66%) do que com cancro do endométrio grau 1 (48%), sendo que a persistência da doença é mais comum no cancro (25%) comparando com a hiperplasia (14%). Os resultados obstétricos não evidenciaram diferenças entre os grupos.
PARK ET AL⁴⁴	Retrospectivo	148	2013	Analisar os resultados oncológicos a longo termo de tratamento conservador para manter a fertilidade através da toma oral de progestativo em mulheres jovens com cancro do endométrio.	O tratamento conservador para manter a fertilidade foi altamente eficaz e seguro. IMC < 25 kg/m ² , MPA (comparado a MA), tratamento de consolidação e gravidez foram associadas a sucesso a longo termo.
RAMIREZ ET AL⁴⁶	Retrospectivo	81	2004	Revisão de casos de adenocarcinoma do endométrio de grau 1 com terapêutica conservadora hormonal de forma a identificar qual o procedimento mais eficaz.	Registou-se resposta à terapêutica conservativa na maioria das doentes com cancro do endométrio bem diferenciado. Nos casos em que não se verificou uma resposta inicial ou ocorreu recidiva da doença, foi rara a invasão do carcinoma para estruturas adjacentes.
OHYAGI-HARA ET AL⁴⁷	Retrospectivo	16	2014	Analisar os resultados a nível oncológico e obstétrico de mulheres em pré-menopausa que procuravam manter a fertilidade com hiperplasia atípica complexa ou cancro do	Foi demonstrado que o tratamento com MPA foi eficaz na preservação da fertilidade, pelo que poderá ser um curso terapêutico aceitável. Contudo, a taxa de recidiva do cancro foi elevada em doentes com

endométrio de estágio IA previamente submetidas a terapia médica de altas doses de MPA. estágio IA e, em doentes com resposta à terapia, é necessário seguimento. A histerectomia total não deverá ser adiada.

**HAHN ET
AL⁴⁸**

Retrospectivo 35 2009

Avaliar a eficácia de terapia conservadora com progestativo e resultados obstétricos em mulheres com cancro do endométrio em estádios iniciais.

Em doentes com cancro do endométrio bem diferenciado em estádios iniciais a hormonoterapia conservadora pode ser considerada como opção terapêutica se se pretender engravidar.