

Tratamento do câncer de endométrio

Treatment of endometrial cancer

Fernando Antonio Mourão Valejo¹
Daniel Guimarães Tiezzi²

Palavras-chave

Neoplasias do endométrio
Quimioterapia adjuvante
Radioterapia adjuvante

Keywords

Endometrial neoplasms
Chemotherapy, adjuvant
Radiotherapy, adjuvant

Resumo

O carcinoma de endométrio é o câncer ginecológico mais comum do mundo desenvolvido. A maioria das mulheres apresenta-se no estágio I da doença, com bom prognóstico e taxa de sobrevida global superior a 90%. O tratamento definitivo para o carcinoma endometrial é a histerectomia total abdominal e salpingo-ooforectomia bilateral associada ou não à linfadenectomia pélvica e para-aórtica, omentectomia e, eventualmente, seguida de terapias adjuvantes. Dentre elas, a radioterapia pélvica, a braquiterapia vaginal e a quimioterapia têm sido utilizadas como tratamentos complementares à cirurgia. Porém, a relevância da dissecação linfonodal e da adjuvância permanece controversa particularmente na doença inicial, dada a excelente taxa de sobrevida global dessas pacientes. O presente artigo discute algumas evidências em relação a cada tipo de tratamento.

Abstract

Endometrial carcinoma is the most common gynecological cancer in the developed world. Most women are diagnosed with stage I disease, has good prognostic and an overall survival of up to 90%. The definitive treatment for endometrial carcinoma is total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy with or without pelvic and para-aortic lymphadenectomy, omentectomy and, eventually, adjuvant therapies. Among these therapies, the pelvic external beam radiotherapy, the vaginal brachytherapy and the chemotherapy have been used as complementary treatment. However, the relevance of lymphadenectomy and adjuvant therapies remains controversial, particularly in the initial disease, given the excellent overall survival of this group of patients. The article brings a discussion on some evidences with regard to each of these adjuvant treatments.

¹ Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade do Oeste Paulista (Unoeste) – Presidente Prudente (SP), Brasil

² Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil

Introdução

O carcinoma de endométrio é câncer ginecológico mais comum do mundo desenvolvido. A maioria das pacientes se encontra na pós-menopausa, com apenas 25% de pré-menopausadas e 3% de pacientes abaixo dos 40 anos de idade. Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de endométrio incluem: obesidade, nuliparidade, menopausa tardia, diabetes *mellitus*, estrogênio-terapia exclusiva, terapia com tamoxifeno e uso de contraceptivos orais. Os tumores epiteliais compreendem 97% dos casos, e o adenocarcinoma endometriode é o tipo histológico mais comum (90%). Os outros 10% compreendem o carcinoma de células claras e o carcinoma seroso papilífero (D).¹

A maioria das mulheres com câncer de endométrio apresenta-se no estágio I (de acordo com o estadiamento proposto pela Federação Internacional de Ginecologistas e Obstetras, FIGO) e tem bom prognóstico, com uma taxa de sobrevida global superior a 90%. Com exceção das mulheres com doença localmente avançada ou metastática, o tratamento definitivo para o carcinoma endometrial é a histerectomia total abdominal e salpingo-ooforectomia bilateral seguida ou não de linfadenectomia pélvica e para-aórtica. A decisão pela utilização de tratamento adjuvante depende de alguns fatores de risco.

O câncer de endométrio, na sua maior parte, confina-se ao útero e normalmente se dissemina por via linfática ou por extensão direta. Metástases hematogênicas, normalmente pulmonares, ocorrem na doença avançada (D).² O prognóstico da doença é definido por meio do estadiamento e da presença ou não de fatores de risco (D).¹ A FIGO utiliza o estadiamento cirúrgico e patológico para o carcinoma de endométrio e subdivide a doença em graus histológicos diferentes. Na ausência de metástases à distância, a presença de metástases em linfonodos regionais é o fator prognóstico de maior importância nesse tipo de câncer. Outros fatores de alto risco estão ligados à determinação do prognóstico como profundidade de invasão miometrial, grau tumoral, invasão do espaço linfovascular e subtipos histológicos. Pacientes mais idosos tendem a apresentar pior sobrevida em comparação a pacientes jovens, porém alguns estudos sugerem que a idade não seja um fator de risco independente para recidivas (D).¹

No intuito de impedir ou diminuir a taxa de aparecimento de recidivas, propõe-se a realização de terapêuticas adjuvantes. Dentre elas, a radioterapia pélvica, a braquiterapia vaginal e a quimioterapia têm sido utilizadas como tratamentos complementares à cirurgia. Porém, a relevância dessas terapias permanece controversa, particularmente na doença em estágio I, dada a excelente taxa de sobrevida global dessas pacientes. O

objetivo deste artigo é discutir algumas evidências em relação a cada tipo de tratamento.

Metodologia

Foram avaliadas publicações científicas indexadas no site Pubmed no período de agosto de 2008 a fevereiro de 2009, utilizando-se como palavras-chave 'endometrial carcinoma' AND 'adjuvant'. Os artigos foram selecionados com base em grau de evidência e ano de publicação.

Cirurgia

Como dito anteriormente, a modalidade primária para o tratamento do câncer de endométrio é a histerectomia total abdominal seguida de salpingo-ooforectomia bilateral. A realização da linfadenectomia pélvica e para-aórtica contribui para o estadiamento cirúrgico das pacientes, porém sua realização é controversa e varia em cada centro de tratamento. Muitos ginecologistas oncológicos tendem a realizar a linfadenectomia para excluir doença extrauterina e então definir a necessidade de terapia adjuvante. Outros preferem retirar apenas os linfonodos suspeitos à palpação. Por exemplo, todas as pacientes do estudo GOG 99 foram submetidas à linfadenectomia de rotina.³ (A); ao contrário, as pacientes do estudo PORTEC-1 foram submetidas apenas à exérese de nódulos macroscopicamente suspeitos (A).⁴

Alguns estudos têm mostrado que há um ganho significativo na sobrevida de pacientes com carcinoma de endométrio submetidas à extensa dissecação linfonodal. Chan *et al.*⁵ (B) realizaram uma análise retrospectiva, revisando o desfecho de 39.396 pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de endométrio com o propósito de determinar o impacto da linfadenectomia no tratamento de pacientes com carcinoma de endométrio. Os autores concluíram que existe uma associação significativa entre a extensão da linfadenectomia e ganho de sobrevida para pacientes com carcinoma de endométrio em estádios iniciais, excetuando-se os de baixo risco (estádio IA, IBG1 e IBG2). Cragun *et al.*⁶ (B), em 2005, publicaram um estudo retrospectivo de 509 pacientes com tumores iniciais de endométrio tratados cirurgicamente e submetidos ou não à linfadenectomia. Houve benefício na sobrevida global com a realização da linfadenectomia, quando se analisou separadamente o subgrupo de alto risco para recidiva (grau 3, >metade invasão miometrial ou células claras e adenocarcinoma seroso papilífero) (p=0,001). Não houve benefício no subgrupo de baixo risco ou na análise de toda a população estudada.

A linfadenectomia, porém, aumenta o risco de linfedema permanente, além de aumentar a morbidade cirúrgica sem acrescentar um benefício claro, principalmente em pacientes com carcinoma de endométrio estágio I. Além disso, estudos observacionais devem ser interpretados com cautela, já que há uma diferença entre as pacientes que são submetidas ou não à linfadenectomia. As pacientes normalmente poupadas da dissecação linfonodal são aquelas que apresentam comorbidades e obesidade, sendo que tais alterações podem estar associadas à pior taxa de sobrevida.

Panici *et al.*⁷ (A) publicaram um estudo prospectivo randomizado avaliando o impacto da linfadenectomia sistemática na cirurgia do câncer de endométrio. Foi observado que uma parcela das pacientes submetidas à linfadenectomia acaba mudando de estádios iniciais para o estágio IIIC (FIGO), aumentando a acurácia prognóstica do estadiamento. Porém, as pacientes que realizaram linfadenectomia sistemática têm uma maior taxa de complicações pós-operatórias. O estudo é concluído com o argumento de que a adição da linfadenectomia sistemática ao tratamento cirúrgico do câncer de endométrio não elevou a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em comparação às pacientes que não realizaram linfadenectomia, o que mostra um aumento na morbidade associada ao procedimento sem alterar a história natural da doença.

Um grande estudo prospectivo envolvendo 85 centros em quatro países randomizou 1.408 mulheres com diagnóstico de carcinoma de endométrio para receberem tratamento cirúrgico primário (histerectomia total abdominal seguida de salpingo-ooforectomia bilateral) associado ou não à linfadenectomia pélvica. O chamado estudo ASTEC (*A Study in the Treatment of Endometrial Cancer*)⁸ (A) foi recentemente publicado, e seus resultados mostram que realizar linfadenectomia pélvica em pacientes com carcinoma de endométrio em estádios iniciais não traz benefício na sobrevida e na prevenção de recorrência. O estudo mostrou ainda um tempo de internação maior e um aumento na morbidade relacionada ao tratamento, principalmente com o aparecimento de linfedema de membros inferiores no grupo que foi submetido à linfadenectomia.

Uma opção à linfadenectomia no tratamento cirúrgico do câncer de endométrio seria a identificação do linfonodo sentinela, definido como o primeiro linfonodo regional que recebe a drenagem linfática de um determinado órgão. Caso o linfonodo sentinela seja negativo para doença metastática, espera-se que os outros linfonodos regionais estejam também livres de doença (D).⁹ A técnica de identificação do linfonodo sentinela tem sido amplamente utilizada no estadiamento e tratamento de muitos tumores, incluindo melanoma e câncer de mama. Porém,

a complexidade da drenagem linfática uterina, assim como a dificuldade de se injetar o marcador antes da cirurgia, põe em questionamento a possibilidade de realização e a reprodutibilidade da técnica do linfonodo sentinela no câncer de endométrio.

No câncer de endométrio, o linfonodo sentinela tem sido detectado em vários locais, refletindo o problema de localização do tumor original. Os autores sugerem que o linfonodo marcado possa ser encontrado na região da artéria ilíaca externa, fossa obturadora, ilíaca interna e na bifurcação da artéria ilíaca comum (B).¹⁰ Além disso, a taxa de identificação tem sido muito variável, em torno de 45 a 100% (D).⁹ Sendo assim, futuros trabalhos ainda são necessários para que se estabeleça a real segurança da utilização desta técnica no tratamento do câncer de endométrio.

Alguns autores têm defendido a realização rotineira da omentectomia na cirurgia do câncer de endométrio, mas seu real benefício ainda não é conhecido. Eles sugerem que omentectomia deve ser realizada em toda cirurgia por fornecer informações adicionais a respeito do prognóstico (B).¹¹ Os carcinomas dos tipos histológicos seroso papilífero e de células claras, por apresentarem pior prognóstico e disseminação peritoneal precoce, devem ser tratados similarmente ao câncer de ovário ou seja, com realização rotineira da omentectomia. Porém, apesar da metástase em omento ser um significativo marcador de mau prognóstico, não há qualquer benefício em se realizar omentectomia nas pacientes portadoras de carcinoma de endométrio do tipo endometriode; é suficiente realizar uma cuidadosa inspeção e palpação do omento durante a cirurgia (B).¹²

Radioterapia adjuvante

Vários estudos têm mostrado que o tratamento radioterápico adjuvante diminui o risco de recorrência locorregional em pacientes com câncer de endométrio estágio I (A).^{3,4} Porém, não se sabe ao certo se ela promove ganhos na sobrevida global. Pacientes com doença confinada ao útero, principalmente aquelas com histologia endometriode, apresentam um prognóstico favorável e a maioria significativa é curada exclusivamente com cirurgia. Entretanto, mesmo após a realização de uma cirurgia adequada, algumas pacientes apresentam recidivas (D).¹³

Existe uma gama de variações nos achados intra e extrauterinos do câncer de endométrio que faz com que o risco de recorrência seja extremamente variável de paciente para paciente. No intuito de tentar determinar mais apuradamente a probabilidade de recorrência, os autores têm subdividido as pacientes com doença confinada ao útero em categorias de risco baseadas principalmente na profundidade de invasão e no grau tumoral. Assim, para muitos pacientes, qualquer terapia adjuvante seria

desnecessária *a priori*. Este grupo, chamado grupo de “baixo risco”, incluiria todos os pacientes com tumor sem invasão miometrial (estádio IA) com moderado ou baixo grau histológico (IAG1 e IAG2), e aqueles com invasão miometrial limitada à metade do endométrio, também com moderado ou baixo grau histológico (IBG1 e IBG2). O grupo considerado de “médio risco” compreende os tumores que não invadem o miométrio ou o invadem até a metade, porém com grau histológico alto (IAG3 e IBG3), e tumores do estágio IC com grau histológico moderado ou baixo (IC graus 1 e 2). O grupo chamado de “alto risco”, por sua vez, apresenta alto risco para recidivas e inclui pacientes com tumores que invadem mais da metade do miométrio, que apresentam alto grau histológico (ICG3), que apresentam qualquer grau histológico, porém com invasão do espaço perivascular, e tumores com qualquer profundidade de invasão (IB, IC) associados a alto grau histológico e invasão do espaço perivascular (D).²

Conhecendo as limitações inerentes aos estudos retrospectivos, os primeiros dados consistentes relativos ao risco de recidiva do câncer de endométrio derivaram de um amplo estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado chamado GOG 99. O estudo incluiu pacientes com carcinoma de endométrio do tipo endometriode cirurgicamente estadiados em IB, IC e estágio II oculto de todos os graus histológicos. O risco cumulativo de recorrência em dois anos, para pacientes que não receberam radioterapia adjuvante, foi de 12% com uma taxa de recidiva de 15,3% em um seguimento médio de 68 meses. A taxa de recorrência pélvica foi de 8,9% e, sendo que a maioria foi limitada à vagina (A).³

Em seguida, o estudo PORTEC-1⁴ (A) foi mais seletivo nos critérios de elegibilidade, incluindo apenas pacientes com carcinoma endometriode estágio IC grau 1, IB grau 2, IC grau 2 e IB grau 3. Os pacientes considerados nos extremos da linha de risco, IB grau 1 (baixo risco) e ICG3 (alto risco), foram excluídos do estudo. A taxa de recorrência após cinco anos de acompanhamento entre as pacientes que não receberam terapia adjuvante foi de 21%, sendo que dois terços dessa taxa correspondem à recorrência locorregional (14%). Das recorrências locorregionais, quase três quartos (10,2%) ocorreram na vagina, assemelhando-se ao observado anteriormente no estudo GOG 99.

Kong *et al.*¹⁴ (A) publicaram uma metanálise envolvendo quatro ensaios clínicos (1.770 pacientes) mostrando que a adição de radioterapia pélvica ao seguimento pós-cirúrgico reduziu em 72% a recorrência locorregional ($p < 0,00001$), porém sem qualquer benefício sobre o taxa de recorrência à distância ou o risco de morte pela doença (sobrevida global). O número de pacientes tratados para prevenir uma recorrência locorregional

foi de 16,7 pacientes. Quando se analisou apenas um subgrupo de “alto risco” (incluindo estágio IC e grau 3), não foi possível chegar a conclusões definitivas e, dessa forma, os autores atestam que, para esclarecer tais questões, outros estudos prospectivos devem ser realizados.

Dados do estudo ASTEC não mostraram benefícios na sobrevida global com o uso de radioterapia adjuvante no carcinoma de endométrio estágio I. Os autores comentam que, apesar da redução de recidivas locorregionais, o seu uso nesse grupo de pacientes não se justifica (A).⁸

Sabe-se que tumores com extensa invasão miometrial e alto grau histológico apresentam alto risco de recorrência, mesmo na ausência de doença extrauterina. Outros fatores que podem ser levados em consideração na avaliação do risco de recidiva incluem a idade da paciente e a presença de invasão do espaço linfovascular (A).^{3,4}

O uso da radioterapia adjuvante no carcinoma de endométrio confinado ao útero tem sido intensamente debatido. Tanto o estudo GOG 99³ (A) quanto o PORTEC-1⁴ (A) mostraram que a radioterapia externa promove um significativo controle pélvico da recidiva, porém sem qualquer melhora na sobrevida global.

Pacientes com tumores em estágio IC e grau histológico 3 merecem observação particular. Até o presente momento, o tratamento ideal para essas pacientes consideradas de alto risco permanece incerto, já que foram excluídas do estudo PORTEC-1 e, no estudo GOG 99, apresentavam-se em número muito reduzido. Uma metanálise recente sugeriu que esse é o grupo de pacientes que talvez possa se beneficiar da radioterapia adjuvante no que diz respeito ao controle de recidiva pélvica e sobrevida (A).¹⁵

O impacto predominante da radioterapia externa na redução das recidivas vaginais sugere que a braquiterapia vaginal exclusiva poderia ser uma alternativa efetiva e mais tolerável para muitas dessas pacientes. Os resultados do primeiro estudo prospectivo randomizado que avaliou o papel da braquiterapia vaginal foram recentemente publicados. Embora não tenha utilizado um braço controle sem tratamento adjuvante (tratamento cirúrgico exclusivo), o estudo PORTEC-2¹⁶ (A) randomizou 427 pacientes com carcinoma de endométrio confinado ao útero de risco intermediário a alto. Após a cirurgia, 214 e 213 pacientes foram randomizadas para receberem radioterapia externa (46 Gy em 23 sessões) *versus* braquiterapia vaginal (terapia de alta dose com 21 Gy dividido em 3 frações ou terapia de baixa dose com 30 Gy em dose única). Os pacientes elegíveis para o estudo apresentavam mais de 60 anos de idade, tinham doença estadiada em ICG1, ICG2 e IBG3, ou eram de qualquer idade com estágio IIAG1, IIAG2 e IIAG3 (com menos de 50% de

invasão miometrial). A taxa de recorrência vaginal em três anos foi similar: 0,9% para pacientes submetidas à braquiterapia *versus* 2,0% em pacientes submetidas à radioterapia externa ($p=0,97$). Porém, houve uma taxa maior de recidivas pélvicas no grupo que recebeu braquiterapia (3,6% nos pacientes que foram submetidas à braquiterapia *versus* 0,7% nas pacientes submetidas à radioterapia externa, $p=0,03$). Essa diferença não foi associada à diferença na taxa de sobrevida global. Como, no estudo PORTEC-1, a taxa de recidiva vaginal foi de 19% para o grupo das pacientes que não receberam qualquer terapia adjuvante e como a maioria das recidivas foi diagnosticada na vagina, os autores concluíram que a braquiterapia vaginal é efetiva em prevenir recidivas vaginais com um mínimo de efeitos colaterais e uma melhor qualidade de vida em comparação à radioterapia externa. Portanto, a braquiterapia vaginal poderia ser considerada o tratamento adjuvante de escolha para as pacientes com carcinoma de endométrio confinado ao útero (excluindo-se aquelas no estágio ICG3).

O debate entre a relativa importância da recidiva regional e a sobrevida global permanece. Muitos pesquisadores têm refletido sobre a experiência dos mastologistas, fazendo uma analogia com a eficácia da radioterapia locoregional em pacientes submetidas à cirurgia conservadora da mama, sem impacto significativo na sobrevida global. Apenas em uma extensiva metanálise recentemente publicada, houve uma pequena, porém significativa melhora na sobrevida global, atribuída ao controle da recidiva local realizada com radioterapia (A).¹⁷ A crítica à utilização de radioterapia em pacientes portadoras de carcinoma de endométrio em estádios iniciais não é baseada apenas nas taxas de recidiva locoregional, mas principalmente em seus efeitos colaterais e seu custo.

Dois recentes estudos trouxeram informações importantes sobre o real custo da terapia adjuvante no câncer de endométrio. Em uma análise da radioterapia externa aplicada às pacientes dos estudos GOG 99 e PORTEC-1, calculou-se que o custo por recorrência prevenida é de aproximadamente 225 mil dólares, sendo que essa soma cai para 50 mil dólares por recorrência prevenida caso a terapia adjuvante se restrinja apenas às pacientes dos subgrupos de alto risco (B).¹⁸ Outra avaliação que comparou o custo-efetividade da braquiterapia vaginal à observação apenas em pacientes estadiados cirurgicamente em IC, IBG3 e II mostrou que a estratégia de apenas observar as pacientes após o tratamento cirúrgico, com terapia reservada às pacientes que apresentam recidivas, resultou em uma diminuição de 31% no total de custos com o tratamento em comparação à imediata braquiterapia adjuvante em todas as pacientes. Porém, essa forma de tratamento foi associada a uma redução de 3% na sobrevida dessas pacientes (B).¹⁹

Dada a falta de benefícios documentados sobre a sobrevida global, muitas questões têm sido levantadas acerca do uso de qualquer tipo de tratamento adjuvante, mesmo que seja apenas braquiterapia vaginal, em pacientes com carcinoma endometrial confinado ao útero. Em recente estudo retrospectivo, Obermair *et al.*²⁰ (B) compararam resultados, incluindo recorrências vaginais, em pacientes com doença nos estádios IB, IC e IIA em qualquer grau histológico, submetidos a tratamento cirúrgico exclusivo *versus* cirurgia seguida de braquiterapia vaginal. Os autores concluíram, com base nas análises, que a braquiterapia vaginal pós-operatória não se associou a uma redução no risco de recidivas, incluindo recidivas vaginais, mesmo quando as pacientes foram estratificadas em subgrupos de risco e grau histológico. Como comentado anteriormente, a tentativa de definir, em um estudo retrospectivo, um Grupo Controle de comparação que não tenha utilizado qualquer terapia adjuvante é problemática. Como os autores reconhecem, o uso da braquiterapia vaginal foi definido com base em *ad hoc* (cuja aplicação varia em cada caso, sem um critério definido) e as pacientes com presumido alto risco de recorrência (grau 3, IC, IIA) foram significativamente mais selecionadas para receberem braquiterapia. Dos 575 pacientes analisados, 329 pertenciam ao estágio IBG1 e IBG2. Nos estudos PORTEC-1 e PORTEC-2, as lesões IBG1 foram sistematicamente excluídas devido ao seu excelente prognóstico apenas com tratamento cirúrgico exclusivo. Adicionalmente, notou-se no estudo PORTEC-1 que as pacientes IBG2 apresentavam um risco muito baixo para recidiva sem tratamento adjuvante, e esses casos foram excluídos do estudo PORTEC-2. Essas subcategorias de estadiamento tumoral foram incluídas, no estudo GOG 99, no grupo de risco baixo-intermediário. A inclusão desses pacientes de baixo risco na análise de Obermair *et al.* reduz a sensibilidade do estudo em detectar algum impacto potencial da braquiterapia na recorrência.

Até recentemente, a maioria das pacientes com câncer endometrial em estádios iniciais eram tratadas excessivamente, e tal conduta ainda é vista em alguns centros de tratamento mais resistentes a mudanças. Porém, a diminuição no uso não seletivo da radioterapia adjuvante secundária ao aumento na incorporação de um ideal estadiamento cirúrgico e uma melhor compreensão da biologia do tumor e suas recidivas representa um louvável progresso na condução de pacientes com carcinoma de endométrio confinado ao útero.

Finalmente, surge a pergunta mais importante. Como fazem os médicos para sumarizar os dados disponíveis e fornecer o tratamento adequado à maioria das pacientes? Esta ainda é uma questão difícil de responder. Outros fatores de risco, como baixa extensão ao seguimento uterino e envolvimento neoplásico do

espaço perivascular, devem ser conhecidos. A idade da paciente e seu “*performance status*” devem ser observados. Para as pacientes com baixo risco para recidivas (estadiamento clínico IA, IBG1, IBG2), há quase sempre um consenso de que nenhuma terapia adicional à cirurgia inicial deve ser utilizada. Para pacientes com carcinoma endometrial confinado ao útero com características de alto risco para recidivas, não há nenhuma evidência nível I de que a terapia adjuvante esteja associada a ganho na taxa de sobrevida. Nesse caso, a opção de não realizar qualquer terapia adjuvante neste grupo de pacientes é aceitável, porém, nenhuma decisão a respeito de realizar ou não qualquer terapia adjuvante nesta situação pode ser vista simplesmente como certa ou errada, e cada opção deve ser avaliada individualmente dentro de uma escala de possibilidades de escolha. A possibilidade de utilização da terapia adjuvante deve ser discutida com cada paciente, sendo exposto claramente o potencial de redução das recidivas locais, toxicidade, inconveniências do tratamento, possibilidade de sucesso da terapia de resgate e a conhecida falta de benefícios mensuráveis com relação à sobrevida global. Seria aceitável a realização de braquiterapia vaginal para a maioria das pacientes estadiadas cirurgicamente em ICG1, ICG2 e IBG3 com mais de 50% de invasão miometrial, porém é importante reiterar que não há decisão clínica errada nessas situações (D).¹³

Quimioterapia

O benefício da quimioterapia adjuvante no tratamento do câncer de endométrio permanece incerto. Não existem muitos estudos clínicos randomizados publicados que avaliem exclusivamente o papel da quimioterapia no tratamento do câncer endometrial inicial. Estudos fase II que compararam o uso de quimioterapia em câncer de endométrio avançado ou recidivado mostraram taxas de resposta acima de 20%, principalmente com o uso de antraciclinas, derivados da platina e taxanos (A).²¹ Hogberg²² (A) publicou uma revisão sistemática recente, analisando vários estudos clínicos de relevância acerca do tema. Ele relata que, assim como acontece com a radioterapia, a quimioterapia adjuvante no carcinoma de endométrio em estádios iniciais provavelmente deve acrescentar algum benefício, mas isso ainda não pôde ser comprovado pelos estudos atuais. O grupo holandês PORTEC iniciou um estudo randomizado (PORTEC-3) no intuito de testar os benefícios do regime de cisplatina e paclitaxel na adjuvância do câncer de endométrio (A).²³ Os planos são randomizar 800 pacientes com doença inicial de alto risco ou doença avançada e comparar o tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia à radioterapia isolada. Os resultados são aguardados.

Hormonioterapia

O papel do acetato de medroxiprogesterona no tratamento do câncer de endométrio foi avaliado em um estudo multicêntrico. Após cirurgia, as pacientes com tumores estágio IB, grau histológico 1 e 2, foram randomizadas para não receberem qualquer tratamento adjuvante ou 100mg de acetato de medroxiprogesterona duas vezes ao dia durante 12 meses. Pacientes com tumores estágio IB ou IC, grau histológico 3, foram randomizadas para receber radioterapia externa ou radioterapia mais acetato de medroxiprogesterona. O resultado da avaliação das 856 pacientes mostrou não haver diferença estatística na sobrevida livre de doença das pacientes tratadas com medroxiprogesterona em comparação às pacientes que não receberam a droga (A).²⁴ Para pacientes com doença avançada, o acetato de medroxiprogesterona mostrou ter taxa de resposta de 25% independentemente do aumento da dose diária (A).²⁵

Conclusão

Com base nas evidências, o tratamento do carcinoma de endométrio deve ser conduzido de acordo com o estadiamento e a presença de fatores de risco (Figura 1).

Carcinoma endometrial inicial de baixo risco (IA, IB, grau 1 e 2)

A radioterapia não traz benefícios para esse subgrupo de pacientes que apresentam tumores bem diferenciados com mínima invasão e, geralmente, sobrevida acima de 95%. De fato, a análise sistemática do subgrupo de pacientes que não apresentam fatores de alto risco mostrou que a radioterapia externa pode causar mortes adicionais relacionadas ao tratamento (A).¹⁴ O estudo PORTEC-1 recomendou não realizar radioterapia pélvica adjuvante em pacientes com menos de 60 anos com doença no estágio I e em pacientes com tumores de grau histológico intermediário (grau 2) com invasão superficial, já que apresentam baixo risco absoluto de recorrência locorregional (A).⁴ Radioterapia externa e braquiterapia vaginal não devem ser realizadas nesse grupo de pacientes (D).²

Carcinoma endometrial inicial de risco intermediário (estádio IC grau 1 e 2 ou IA e IB grau 3)

Dados do estudo ASTEC não mostram que o uso de radioterapia adjuvante traga benefícios na sobrevida global desse grupo de pacientes (A).⁸ A análise sistemática do subgrupo de pacientes com risco intermediário para recidivas falhou ao tentar demonstrar que a radioterapia adjuvante reduz mortes por câncer

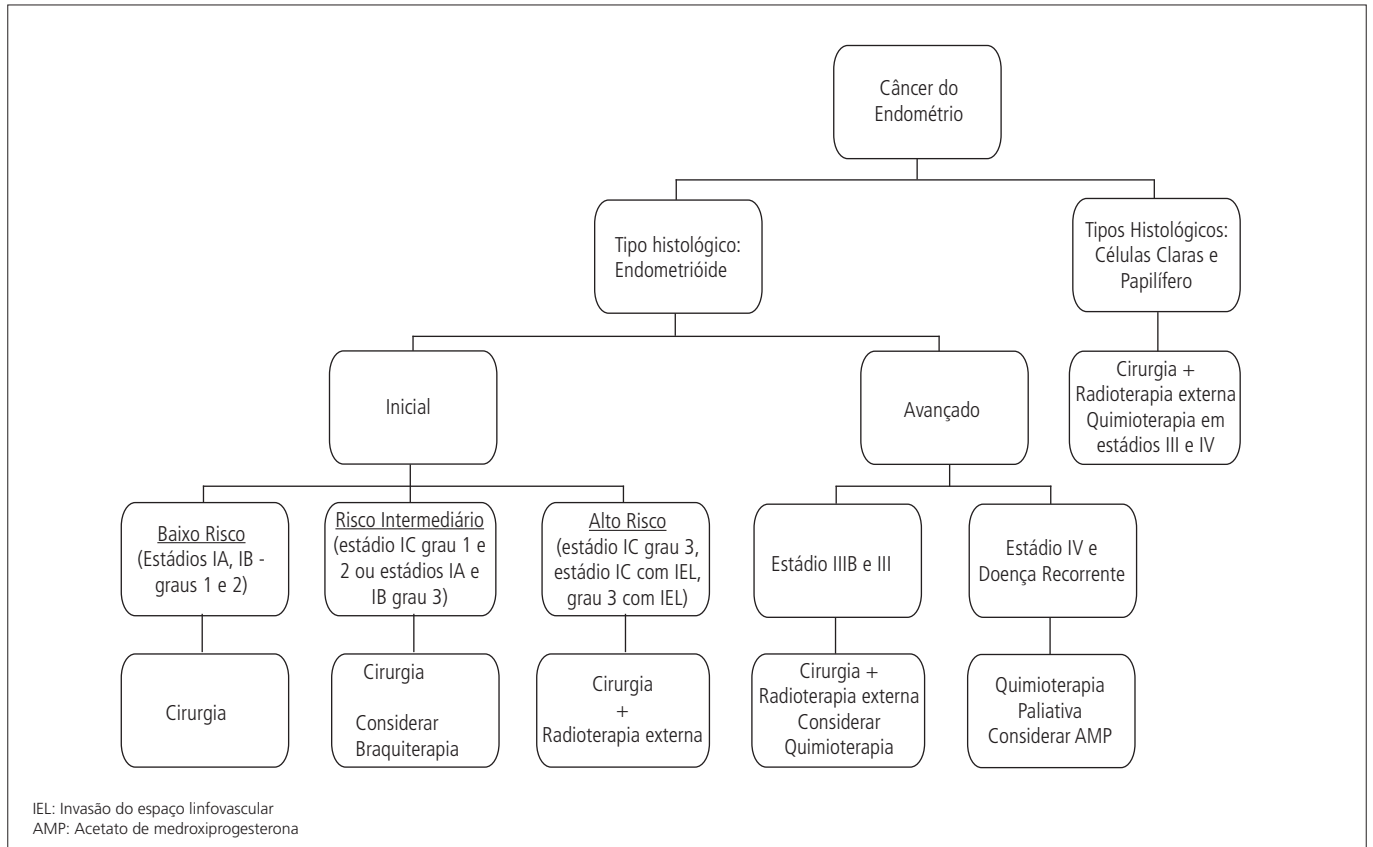


Figura 1 - Fluxograma de tratamento do câncer de endométrio.

de endométrio (A).¹⁴ A braquiterapia vaginal, por outro lado, adjuvante pode ser adequada a essas pacientes (D).²

Carcinoma endometrial inicial de alto risco (estádio IC grau 3, estágio IC com invasão do espaço linfocelular, grau 3 com invasão do espaço linfocelular)

Pacientes com carcinoma de endométrio estágio IC, grau 3, foram excluídos do estudo PORTEC I por apresentar alto risco para recorrência (A).⁴ A análise desse subgrupo de pacientes mostra uma tendência à realização de radioterapia externa adjuvante, apesar de nenhum estudo ter sido estatisticamente significativo ao tentar associar a radioterapia com a redução de mortes pela doença (A).¹⁴ A pergunta que deve ser feita é se essas pacientes se beneficiariam do uso sistemático de quimioterapia adjuvante. Tais pacientes foram consideradas elegíveis para inclusão no estudo PORTEC-3, quando iniciado.

Carcinoma endometrial avançado (estádio IIB e III)

Essas pacientes devem ser consideradas candidatas à realização de radioterapia externa adjuvante associada ou não à braquiterapia. Estudos sugerem que a radioterapia externa reduz a recorrência local dessas pacientes e que a quimioterapia adjuvante reduziria a recorrência a distância. Sendo assim,

deve-se considerar a realização de quimioterapia adjuvante nessas pacientes, particularmente aquelas em estágio IIIC com linfonodos comprometidos (A).²¹

Carcinoma endometrial do tipo células claras ou seroso papilífero

Pacientes com carcinoma de endométrio do tipo seroso papilífero ou de células claras têm alta taxa de incidência de doença extrauterina ao diagnóstico e baixas taxas de sobrevivência em cinco anos em comparação ao tipo endometrióide (D).¹ A falta de estudos prospectivos com esses tipos de histologia dificulta a determinação do tratamento. O ensaio clínico PORTEC-3 e EORTC 55991 deverão incluir pacientes com esses tipos histológicos, e espera-se que o papel da radioterapia e da quimioterapia adjuvante nesses casos seja esclarecido por esses ensaios clínicos. Até lá, é razoável considerar o uso de radioterapia externa em associação com quimioterapia nos casos de estádios III e IV.

Carcinoma endometrial estágio IV e doença recorrente

Essas pacientes devem ser tratadas com terapias paliativas apropriadas e consideradas candidatas à quimioterapia sistêmica caso apresentem adequado "performance status". Para esse grupo de pacientes, o acetato de medroxiprogesterona na dose de 200 mg/dia deve ser considerado (A).²⁵

Leituras suplementares

- Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med*. 1996;335(9):640-9.
- Kong A, Powell M, Blake P. The role of postoperative radiotherapy in carcinoma of the endometrium. *Clin Oncol*. 2008;20(6):457-62.
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, *et al*. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3):744-51.
- Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, *et al*. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. *Lancet*. 2000;355(9213):1404-11.
- Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, *et al*. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*. 2006;107(8):1823-30.
- Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, *et al*. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3668-75.
- Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, *et al*. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1707-16.
- Kitchener H, Swart AMC, Qian W, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet*. 2009;373(9658):125-36.
- El-Ghobashy AE, Saidi SA. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: techniques and clinical applications. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(7):675-85.
- Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, Villano C, Castellani MR, Solima E. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of 99mTc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(5):569-74.
- Metindir J, Dilek GB. The role of omentectomy during the surgical staging in patients with clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(10):1067-70.
- Fujiwara H, Saga Y, Takahashi K, Ohwada M, Enomoto A, Konno R, *et al*. Omental metastases in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(1):165-7.
- Koh WJ. Early stage endometrial cancer: to radiate or not to radiate - that is the question. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):271-4.
- Kong A, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2007;18(10):1595-604.
- Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and metaanalysis. *BJOG*. 2007;114(11):1313-20.
- Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, *et al*. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *Oncol*. 2009;27(21):3547-56.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.
- Calloway-Rankins N, Alvarez-Secord A, Jewell E, Havrilesky LJ, Soper JT, Myers E. Cost-effectiveness of adjuvant radiotherapy in intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;106(2):388-93.
- Fanning J, Hoffman ML, Andrews SJ, Harrah AW, Feldmeier JJ. Cost-effectiveness analysis of the treatment for intermediate risk endometrial cancer: postoperative brachytherapy vs. observation. *Gynecol Oncol*. 2004;93(3):632-6.
- Obermair A, Cheuk R, Pak SC, Perrin L, Nicklin J, Crandon A, *et al*. Disease-free survival after vaginal vault brachytherapy versus observation for patients with node-negative intermediate-risk endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):280-5.
- Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, Collingwood M, Kirwan J, Williams C, *et al*. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol*. 2007;18(3):409-20.
- Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, de Oliveira CF, de Pont Christensen R, Sorbe B, *et al*. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT), chemotherapy (CT) in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5503.
- National Cancer Institute. PORTEC 3. [Homepage on the internet]. [cited Oct 7 2009] Available from: <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid¼521447&protocolsearchid¼4206096&version¼healthprofessional;2006>.
- De Palo G, Mangioni C, Periti P, Del Vecchio M, Marubini E. Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormone therapy according to pathological prognostic groups. Long-term results of a randomized multicentre study. *Eur J Cancer*. 1993;29(8):1133-40.
- Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, *et al*. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1736-44.