

# CÂNCER DE ENDOMÉTRIO: EXPLORANDO MARCADORES GENÉTICOS EM UM ESTUDO DE CASO

*Data de aceite: 01/02/2024*

### **Jamili Pessinali Sperandio**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Bruna Bernardino Ferreira Alves**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Julia Ramos Dutra**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Vinicius Eduardo Daleprane**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Sumaya Scherrer Senna Caetano**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Gabriel Mendonça Santana**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Luana Santos Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Thomas Erik Santos Louro**

Escola Superior de Ciências da  
Santa Casa de Misericórdia de Vitória  
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

### **Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Elizeu Fagundes de Carvalho**

Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

### **Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer do corpo do útero, comum após a menopausa, demanda atenção para sinais como distensão abdominal e sangramento pélvico. Testes genéticos são fundamentais para abordagens individualizadas. **RELATO DE CASO:** Mulher, 52 anos, tabagista, relata sangramento pós-menopausal, acompanhado de sangramento após relações sexuais e distensão abdominal. Histórico familiar de câncer de mama e

de ovário. Mutação em *MLH1*. **RESULTADOS:** Paciente apresenta 11,94% (*QCancer*) de risco de apresentar câncer de ovário e 16,67% (*ASK2ME*) de risco de apresentar câncer de endométrio. **DISCUSSÃO:** Mutação em *MLH1* leva a aumento significativo no risco de câncer de ovário e endométrio, demandando monitoramento e estratégias preventivas cuidadosas. Apoio de equipe multiprofissional é necessário para o segmento com qualidade do tratamento. **CONCLUSÃO:** A análise genética em conjunto com sintomas associados é determinante para o diagnóstico e para alternativas de tratamento subsequentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer de endométrio 1. *MLH1* 2. Síndrome de Lynch 3.

## ENDOMETRIAL CANCER: EXPLORING GENETIC MARKERS IN A CASE STUDY

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Uterine cancer, common after menopause, require attention for signs such as abdominal distension and pelvic bleeding. Genetic testing is essential for individualized approaches. **CASE REPORT:** Female, 52 years old, smoker, reports postmenopausal bleeding, accompanied by bleeding after sexual intercourse, and abdominal distension. Family history of breast and ovarian cancer. *MLH1* mutation. **RESULTS:** Patient presents a 11.94% (*QCancer*) risk of ovarian cancer and a 16.67% (*ASK2ME*) risk of endometrial cancer. **DISCUSSION:** *MLH1* mutation leads to a significant increase in the risk of ovarian and endometrial cancer, requiring careful monitoring and preventive strategies. Support from a multidisciplinary team is necessary for quality treatment follow-up. **CONCLUSION:** Genetic analysis in conjunction with associated symptoms is crucial for diagnosis and subsequent treatment alternatives.

**KEYWORDS:** Endometrial cancer 1. *MLH1* 2. Lynch syndrome 3.

## INTRODUÇÃO

O câncer do corpo do útero pode se iniciar em diferentes partes do órgão. O tipo mais comum origina-se no endométrio, que é o revestimento interno do útero. O câncer uterino pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas é mais comum em mulheres que já se encontram na menopausa. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de corpo do útero ocupa a 17ª posição entre os tipos mais frequentes de câncer. Para o triênio de 2023 a 2025, estima-se uma incidência de 7,08 novos casos a cada 100 mil mulheres.<sup>1</sup>

O diagnóstico precoce do câncer do corpo do útero deve ser buscado com a investigação dos sinais e sintomas mais comuns, que são: sangramento vaginal em mulheres que já entraram na menopausa e dor pélvica.<sup>1</sup>

A mutação da paciente em questão, *MLH1*, aumenta consideravelmente a pré-disposição ao desenvolvimento de câncer de endométrio e de ovário, constituindo um importante marcador genético que deve ser investigado e tomado como base na análise aprofundada. A síndrome de Lynch, em paralelo, possui como uma das mutações características a presente em *MLH1*, e é responsável por aumentar a suscetibilidade a determinados tipos de câncer.<sup>2</sup>

Portanto, torna-se essencial realizar testes genéticos e desenvolver uma abordagem personalizada para cada paciente, visando não apenas o seu bem-estar, mas também

a identificação de potenciais casos familiares, especialmente quando há confirmação de síndromes hereditárias.

## RELATO DE CASO

N.R, mulher, 52 anos, parda, medindo 1,88m e pesando 62kg. Relata menarca aos 14 anos e menopausa aos 50 anos, sem uso de terapia de reposição hormonal, com primeira paridade aos 22 anos. Afirma que tem apresentado sangramento pós-menopausal, dispareunia, sangramento vaginal após relações sexuais e inchaço abdominal há 2 meses. Hemograma revela anemia (Hb < 11) e USG abdominal indica espessamento endometrial, com imunohistoquímica positiva para *MLH1* e histopatológico revelando atipia celular importante. Informa que sua irmã foi diagnosticada aos 62 anos com câncer colorretal, seu pai faleceu aos 66 anos, após complicações de câncer de próstata, e sua mãe realizou radioterapia aos 46 anos após diagnóstico de câncer de mama. Afirma fumar 3 cigarros/dia, desde os 33 anos, e realizar tratamento medicamentoso para DM2. Paciente refere que seu filho é hígido. Nega etilismo e outras comorbidades.

## RESULTADOS

Com o objetivo de investigar o caso clínico em análise, foram empregados recursos digitais para calcular indicadores como a probabilidade de desenvolvimento do câncer de útero (endométrio).

### 1. Ferramenta QCancer da empresa ClinRisk

A ferramenta *QCancer* determina a probabilidade de um paciente apresentar um câncer que ainda não foi diagnosticado, tendo como base uma série de perguntas e considerando o seu estilo de vida. No caso deste estudo, os fatores aplicáveis que foram considerados à análise pelo algoritmo foram: peso, altura, idade, tabagismo, histórico familiar de câncer de mama e gastrointestinal, diabetes tipo 2, hiperplasia endometrial, distensão abdominal, sangramento pós-menopausal, sangramento após relações sexuais e anemia. Com base nesses dados, a ferramenta calculou o risco da paciente desenvolver determinados tipos de câncer. Os resultados (Figura 1) mostram que, de forma geral, há maior probabilidade (64,57%) da história clínica corresponder a um cenário em que a paciente não apresente câncer. No entanto, é importante considerar um risco estimado de 19,43% de câncer de colo de útero, seguido por câncer de ovário, com risco estimado de 11,94% e câncer de útero, com um risco de 1,67%.<sup>3</sup>

A ferramenta não inclui a possibilidade de analisar variantes genéticas ou mutações que possam estar associadas ao quadro, dessa forma, a junção com outras ferramentas é imprescindível para o direcionamento adequado do caso.<sup>3</sup>

Cancer	Type	Risk
No cancer		64.57%
Any cancer		35.43%
	cervical	19.43%
	ovarian	11.94%
	uterine	1.67%
	other	0.99%
	colorectal	0.52%
	blood	0.32%
	breast	0.32%
	renal tract	0.12%
	gastro-oesophageal	0.05%
	lung	0.04%
	pancreatic	0.02%

Figura 1. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente analisada. Há uma chance de 35,43% de que a paciente desenvolva câncer, sendo que a probabilidade maior está entre: câncer de colo de útero, 19,43%; câncer de ovário, 11,94%; câncer de útero, 1,67%.

Fonte: *QCancer*.<sup>3</sup>

## 2. Ferramenta “*Risk Assessment Tools*”

A ferramenta de análise *Risk Assessment Tools* calcula a probabilidade de o paciente apresentar câncer ainda não diagnosticado com base em sintomas e na sua interseção, trazendo o PPV (valor preditivo positivo).<sup>4</sup>

Uma vez que a paciente apresentava um risco elevado de possuir câncer de ovário, com o segundo maior risco de acordo com a ferramenta *Qcancer*, cabe analisar também nessa ferramenta a probabilidade de que o câncer em questão seja o de ovário. No caso da paciente, o único sintoma apresentado que se encontra na tabela (Figura 2) é a distensão abdominal. Fazendo-se a interseção entre linha e coluna, o valor de risco aproximado para câncer de ovário é de 4.3 (Figura 2).<sup>4</sup>

	Abdominal bloating	Abdominal pain	Urinary frequency	Loss of appetite	Abdominal distension
Positive predictive value as single symptom	0.3 (0.2 to 0.6)	0.3 (0.2 to 0.3)	0.2 (0.1 to 0.3)	0.6 (0.3 to 1.0)	2.5 (1.2 to 5.9)
Abdominal bloating	2.0	0.8 (0.4 to 2.2)	1.2	3.3	3.0
Abdominal pain	–	0.7 (0.4 to 1.1)	0.4 (0.2 to 0.8)	1.0 (0.4 to 2.3)	3.1
Urinary frequency	–	–	0.2 (0.1 to 0.8)	NC	2.2
Loss of appetite	–	–	–	0.5 (0.2 to 1.4)	>5
Abdominal distension	–	–	–	–	4.3

■ Positive predictive value >1%   
■ Positive predictive value >2%   
■ Positive predictive value >5%

Figura 2. Tabela de risco para câncer de ovário. Estão demonstrados os PPV para cada marcador de risco e para marcadores de risco combinados em pares. Segundo a tabela, de acordo com o sintoma apresentado de distensão abdominal, o risco é de 4,3, o que é relativamente elevado, mas não substitui uma análise clínica cuidadosa. A ferramenta não oferece tabelas para análise de risco de câncer de colo de útero (cervical) e de câncer de endométrio.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.<sup>4</sup>

### 3. Ferramenta “ASK2ME”

A plataforma *ASK2ME*, por meio de uma meticulosa análise, visa determinar o potencial de risco para o desenvolvimento de cânceres específicos. No caso da paciente, a mutação analisada foi a do gene *MLH1*, indicando um importante perfil de risco.<sup>5</sup>

Nesse sentido, foi montado um diagrama de probabilidade de desenvolvimento de câncer relacionado ao gene *MLH1* em uma mulher de 52 anos. O gráfico evidencia como a probabilidade de ocorrência de câncer aumenta com a idade, com ênfase nos tipos de câncer colorretal e endometrial, apresentando taxas de 43,76% e 16,67%, respectivamente (Figura 3).<sup>5</sup>

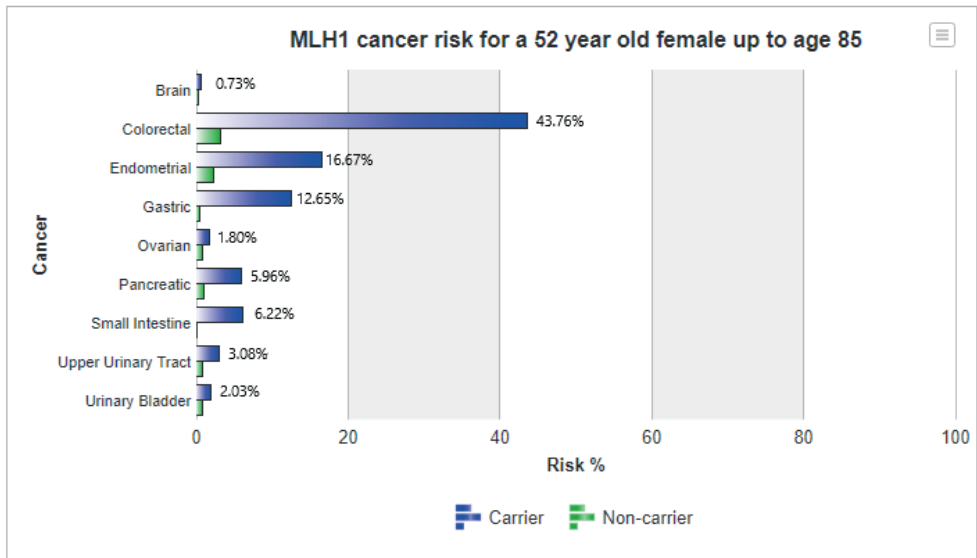


Figura 3. Gráfico de risco de câncer associado ao gene *MLH1* em uma mulher de 52 anos. Estão demonstradas a probabilidade da ocorrência de câncer com aumento da idade. Ganha destaque o câncer colorretal e o endometrial com a porcentagem de 43.76% e 16.67%, respectivamente.

Fonte: ASK2ME.<sup>5</sup>

Em seguida, foi elaborada uma representação visual da probabilidade de desenvolvimento de câncer endometrial vinculado ao gene *MLH1* em uma mulher de 52 anos até os 82 anos (Figura 4). O gráfico revela um aumento significativo em relação à média populacional, destacando um risco superior a 14% a partir dos 79 anos.<sup>5</sup>

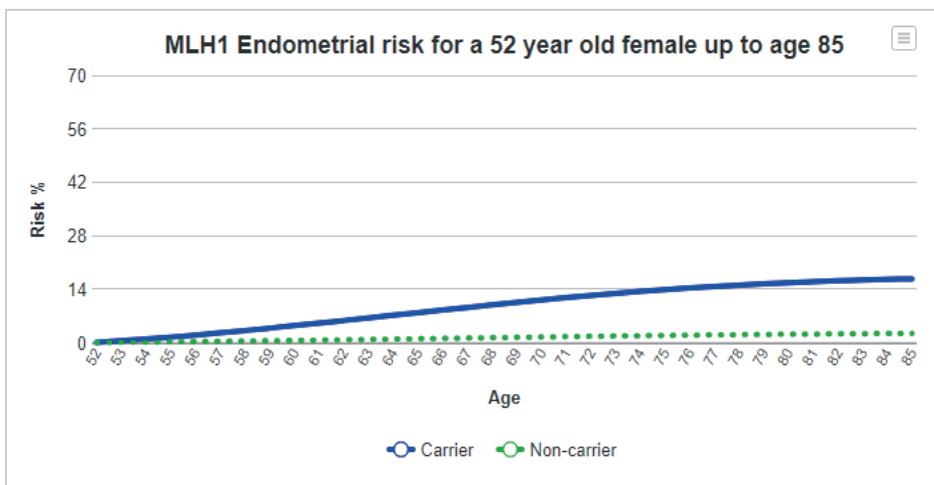


Figura 4. Gráfico do risco de câncer endometrial associado ao gene *MLH1* em uma mulher de 52 anos até os 82 anos, que está aumentando quando comparado à média populacional. Ganha destaque o risco maior que 14% a partir dos 79 anos.

Fonte: ASK2ME.<sup>5</sup>

#### 4. Ferramenta “INVITAE”

A INVITAE é uma ferramenta capaz de produzir heredogramas para a análise da hereditariedade do paciente, assim como do modelo de herança que ela pode ter (Figura 5). A paciente, N.R, mulher, 52 anos, possui uma irmã com câncer colorretal, pai falecido aos 66 anos de câncer de próstata e mãe com diagnóstico de câncer de mama.<sup>6</sup> Através da característica do heredograma encontrado, presume-se sua caracterização como uma herança autossômica dominante, com presença de doentes em todas as gerações o que alerta para uma possibilidade de Síndrome de Lynch, em razão da imunohistoquímica positiva do *MLH1* e da característica da herança que condiz com o quadro.<sup>2,7</sup> Isso destaca a necessidade de uma vigilância próxima, discussão de estratégias para a redução de risco e, se houver mais parentes próximos, testagem de todos, a fim de obter informações para o diagnóstico.<sup>6</sup>

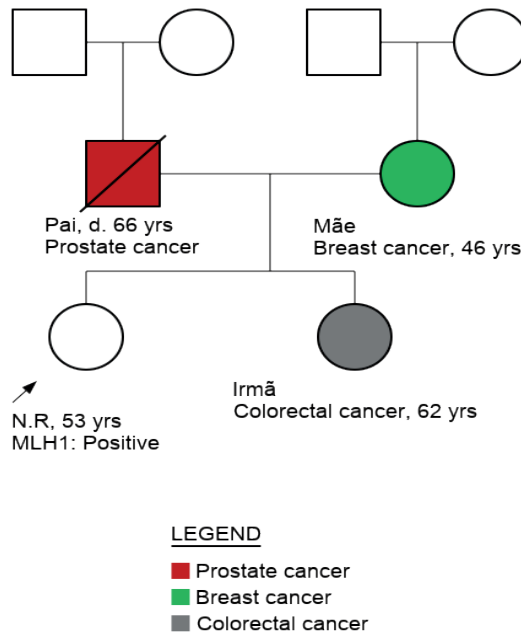


Figura 5. Heredograma da paciente NR. Observa-se que ela é *MLH1* positivo (destacado com um quadrado azul). Outros destaques são irmã com câncer de colorretal diagnosticado aos 62 anos (círculo cinza), pai falecido de câncer de próstata aos 66 anos (quadrado vermelho cortado ao meio) e mãe diagnosticada com câncer de mama aos 42 anos (círculo verde).

Fonte: INVITAE.<sup>6</sup>

## DISCUSSÃO

### Aspectos gerais

Câncer endometrial (CE) é uma malignidade do revestimento epitelial interno do útero, com uma incidência crescente e mortalidade associada à doença em todo o mundo. O CE compreende subtipos histológicos e fenótipos moleculares distintos. Historicamente, os cânceres endometriais foram divididos em Tipo I, associado ao estrogênio, com células de baixo grau (adenocarcinomas endometrioides grau I ou II) e melhor prognóstico, e Tipo II, menos comum, que não depende do estrogênio, tem células de alto grau (adenocarcinomas endometrioides grau III, serosos, células claras, indiferenciados e carcinosarcomas) e prognóstico menos favorável.<sup>8</sup>

Para gerenciar abrangentemente o CE, esforços dedicados para delinear mais precisamente os fatores do hospedeiro, como composição do microbioma e o efeito do índice de massa corporal (IMC), são imperativos, assim como entendimento aprofundado dos impulsionadores moleculares e imunológicos da resposta e resistência a terapias emergentes, crucial para o design ideal de estudos de próxima geração.<sup>8</sup>

### Aspectos epidemiológicos do câncer de endométrio

O CE foi diagnosticado em 417.367 mulheres em 2020 em todo o mundo, com a maior carga da doença na América do Norte e na Europa Ocidental. A incidência do CE está aumentando rapidamente. A alta taxa de incidência na América do Norte e na Europa Ocidental pode ser atribuída a uma alta prevalência de fatores de risco de estilo de vida para o CE, como a obesidade, que está associada a cerca de 50% dos casos de CE.<sup>8</sup>

Com base em uma análise agrupada de estudos epidemiológicos de 1971 a 2014, a mortalidade associada ao CE aumentou em média 1,9% ao ano. Nos Estados Unidos, o número de mulheres diagnosticadas com CE até 2030 dobrará para 122.000 casos por ano se as tendências atuais continuarem. Em 2020, o câncer uterino é o quarto neoplasma feminino mais comum na Europa, com uma incidência de 12,9-20,2 por 100.000 mulheres e uma mortalidade de 2,0-3,7 por 100.000 mulheres.<sup>8</sup>

Disparidades geográficas, socioeconômicas e raciais também afetam a incidência e a mortalidade do CE. O CE é mais prevalente em países de alta renda em comparação com países de renda média e baixa. Fatores que contribuem para disparidades geográficas na incidência e mortalidade podem incluir acesso a cuidados de saúde de alta qualidade e densidade de oncologistas. A probabilidade de morrer de CE uterino é 3,6 vezes maior em mulheres negras em comparação com mulheres brancas. Mulheres hispânicas, asiáticas e indígenas também têm taxas de mortalidade mais baixas do que as mulheres negras.<sup>8</sup>

O risco de CE está associado a fatores reprodutivos, endocrinológicos, genéticos, comportamentais e ambientais. Os fatores de risco conhecidos para CE incluem:<sup>9</sup>



- Exposição estrogênica não oponente;
- Terapia de reposição hormonal (TRH): A TRH com estrogênio isolado é um fator de risco conhecido para CE. Estudos observacionais mostraram que a TRH com estrogênio isolado aumenta significativamente o risco de CE, especialmente quando usada por mais de 5 anos. No entanto, a combinação de estrogênio e progesterona não está associada ao mesmo risco aumentado;
- Obesidade: A obesidade está associada a níveis mais elevados de estrogênio endógeno devido à produção aumentada de estrogênio em tecido adiposo. Portanto, a obesidade é um fator de risco importante para CE. O risco aumenta proporcionalmente ao IMC, com mulheres obesas (IMC  $\geq 30$ ) apresentando um risco 2 a 3 vezes maior de desenvolver CE em comparação com mulheres com peso normal;
- Fatores reprodutivos;
- Nuliparidade: A nuliparidade (não ter tido filhos) está associada a um risco aumentado de CE. A gravidez tem um efeito protetor, provavelmente devido à redução dos níveis de estrogênio durante a gravidez;
- Idade da menarca e menopausa: A menarca precoce (início da menstruação antes dos 12 anos) e a menopausa tardia (menopausa após os 55 anos) estão associadas a um maior risco de CE, provavelmente devido a uma maior exposição ao estrogênio ao longo da vida.

## Mecanismos, fisiopatologia e aspectos genéticos do câncer de endométrio

Algumas mutações germinativas aumentam o risco de CE, sendo que a síndrome de Lynch tem a associação mais forte. Essa síndrome autossômica dominante é caracterizada por uma mutação germinativa em um dos genes *MMR*: *MLH1* (codificando MutL homólogo 1), *MSH2* (codificando MutS homólogo 2), *MSH6* (codificando MutS homólogo 6) ou *PMS2* (codificando segregação pós-meiótica aumentada 2). Aproximadamente 3% dos CEs são devido à síndrome de Lynch, e o risco vitalício estimado de CE até os 70 anos é de aproximadamente 46-54% para mulheres com mutações *MLH1*, 21-51% para mulheres com mutações *MSH2*, 16-49% para mulheres com mutações *MSH6* e 13-24% para mulheres com mutações *PMS2*.<sup>10</sup>

As mutações somáticas no *PTEN* são comuns no CE esporádico, enquanto as mutações germinativas no *PTEN* são raras e associadas à síndrome de Cowden. Esta síndrome é caracterizada por um aumento no risco de câncer de mama, câncer de tireoide e CE, juntamente com outras doenças. O risco vitalício de CE em mulheres com síndrome de Cowden pode ser tão alto quanto 28%.<sup>10</sup>

A associação entre mutações germinativas no *BRCA* e o risco de CE permanece controversa, especialmente para carcinomas serosos. Uma ligação entre mutações

no *BRCA1* e câncer seroso do útero foi sugerida em estudos retrospectivos pequenos, enquanto outros estudos não estabeleceram tal risco. Além disso, muitos estudos incluem apenas populações judias ashkenazi ou são confundidos pela exposição ao tamoxifeno, tornando os resultados desafiadores de interpretar. Um grande estudo encontrou um aumento no risco de CE seroso em pacientes *BRCA1*-positivas submetidas à salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) sem histerectomia, no qual 4 de 627 pacientes com mutações *BRCA1* desenvolveram CE seroso/semelhante ao seroso (risco de 2,6-4,7% de desenvolver esses carcinomas até os 70 anos). No entanto, esses dados são baseados em apenas 4 casos, tornando impraticável fazer recomendações firmes sobre o uso de histerectomias redutoras de risco em portadoras de mutações *BRCA*. Em um estudo com 1.170 mulheres com CE, no qual foi realizado teste de painel germinativo, 4 mulheres tinham mutações *BRCA1* (incluindo um carcinoma seroso e um carcinosarcoma) e 3 tinham mutações *BRCA2* (todos com histologia endometriode). Esses achados indicam uma baixa incidência de mutações germinativas no *BRCA* nessa coorte de pacientes não selecionadas com CE e fornecem dados insuficientes para justificar histerectomias profiláticas em pacientes com mutações *BRCA*.<sup>8</sup>

O CE é frequentemente uma doença sensível a hormônios, pensa-se que comumente surge no contexto de estimulação estrogênica excessiva do revestimento endometrial do útero. Essa estimulação estrogênica leva à estimulação mitogênica e, eventualmente, à transformação maligna do epitélio glandular endometrial, e explica o desenvolvimento dos CE endometrióides mais comuns e de grau mais baixo.<sup>8</sup>

Os CEs endometrióides se desenvolvem por meio da transformação maligna das lesões precursoras, hiperplasia endometrial atípica (HEA) também conhecida como neoplasia intraepitelial endometrial. A HEA frequentemente contém mutações somáticas no *PTEN*; a perda de *PTEN* é necessária para o desenvolvimento da HEA, mas é insuficiente para a progressão para carcinoma invasivo. O *ARID1A* desempenha um papel crítico na transição de lesões precursoras de HEA para carcinomas endometriais invasivos, e a inativação do *TGF $\beta$*  também contribui para a progressão de HEA para carcinoma invasivo.<sup>8</sup>

Os carcinomas serosos uterinos menos comuns e mais agressivos e os carcinomas uterinos de células claras mais raros são provavelmente manifestações de estresse genotóxico aumentado que é diretamente mediado por ativação mutacional e epigenética de células precursoras endometriais. Esses subtipos de CE frequentemente surgem de lesões precursoras, como carcinoma intraepitelial seroso endometrial (CISE). Lesões precursoras de CISE são consideradas conter mutações iniciadoras no *TP53*, evidenciadas pela imunohistoquímica anormal de p53 e alguns relatos de mutações somáticas identificáveis no *TP53* em lesões precursoras de CISE e doença invasiva.<sup>8</sup>

Quatro subgrupos moleculares de CE, definidos por carga de mutação e alterações no número de cópias, foram categorizados em um estudo de 373 casos de CE pelo TCGA. A maioria dos CEs tem tumores próximos ao diploide ou alterações focais no número de

cópias. Além disso, a carga mutacional da maioria dos CEs reflete a de tumores sólidos em geral, com cerca de 2-3 mutações somáticas por megabase sequenciada.<sup>8</sup>

Um subgrupo foi definido por amplas alterações genômicas e extensas ampliações e deleções, sendo denominado grupo de alta cópia (CNH). O grupo CNH continha a maioria dos cânceres agressivos de alto grau, incluindo todos os carcinomas serosos uterinos e 25% dos tumores endometrióides de alto grau. O resultado clínico deste subgrupo foi ruim. A maioria desses tumores tinha mutações patogênicas no TP53. Esses tumores também apresentam frequentemente mutações somáticas no *PIK3CA* e mutações nos genes *FBXW7* e *PPP2R1A*, que são exclusivas dos tumores CNH. Além disso, esses tumores apresentam frequentemente amplificação do *CCNE1*, o que pode levar a um aumento do estresse de replicação e provável resistência à quimioterapia. Alguns tumores também têm amplificação do *ERBB2*, que é um alvo terapêutico em ensaios clínicos prospectivos. *L1CAM* (uma molécula de adesão celular que pode afetar a motilidade celular) é comumente expressa em carcinomas serosos uterinos e está associada a resultados ruins.<sup>10</sup>

Outro subgrupo de CE foi formado por tumores com instabilidade de microssatélites (MSI). Esses tumores têm defeitos de reparo de mismatch e uma carga mutacional tumoral cerca de 10 vezes maior do que a carga mutacional de fundo geral. Esses tumores têm mutações em muitos genes devido à sua carga mutacional geralmente alta, portanto, pode ser difícil diferenciar mutações passageiras de mutações causadoras. *PTEN*, *ARID1A*, *PIK3CA*, *PIK3R1* e *RPL22* são comumente mutados no subgrupo MSI de CE. Além disso, mutações ou silenciamento epigenético de *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e, menos comumente, *EPCAM*, muitas vezes são responsáveis pela MSI.<sup>10</sup>

O terceiro subgrupo foi identificado devido à descoberta de mutações recorrentes em *POLE* (codificando o domínio exonuclease da polimerase-ε), presentes em 7% dos tumores. Esses tumores têm uma carga mutacional 100 vezes maior do que a carga mutacional geral, portanto, têm mutações somáticas em muitos genes frequentemente mutados em câncer, dificultando a atribuição de mutações passageiras ou causadoras. Esses tumores também têm uma infiltração linfocítica vigorosa, o que pode explicar o prognóstico melhor deste subgrupo.<sup>10</sup>

O quarto subgrupo molecular consiste em tumores com baixa quantidade de alterações no número de cópias e sem aumento na carga mutacional, denominado grupo de baixa cópia (CNL). Este grupo contém uniformemente tumores endometriais geralmente de baixo grau. Características únicas deste subgrupo são mutações comuns em *CTNNB1* que estão associadas a um pior prognóstico que seria esperado com base nessas características histopatológicas favoráveis, presumivelmente através da ativação da via WNT canônica. Este grupo também contém um subgrupo de tumores com amplificação do braço cromossômico 1q, que parecem ter um prognóstico muito pior do que seria esperado.<sup>10</sup>

A identificação dos subgrupos moleculares mudou rapidamente a maneira como os CEs são estratificados e tratados. Vários grupos levaram essas descobertas iniciais do TCGA e as extrapolaram para melhor aplicação na prática clínica.<sup>8</sup>

## Paisagem Imunológica E Microambiente Tumoral (TME)

No endométrio normal, o sistema imunológico protege contra patógenos e salvaguarda a tolerância feto-maternal, enquanto no endométrio canceroso, exerce funções pro-tumorígenas e anti-tumorígenas. O microambiente tumoral inclui células de suporte de células estromais, principalmente compostas por fibroblastos ER- $\alpha$  positivos e miofibroblastos, considerados fibroblastos associados ao câncer (CAFs), células inflamatórias e endoteliais, que facilitam a indução da EMT e impulsionam a progressão metastática por meio da interação com as células cancerosas. Leucócitos, especialmente macrófagos associados ao tumor (TAMs), assim como fibroblastos e miofibroblastos, desempenham um papel crucial na progressão maligna da hiperplasia para o CE.<sup>11</sup>

O processo carcinogênico envolve migração e proliferação de fibroblastos no local neoplásico, levando a um aumento da produção de colágeno e expressão de actina alfa de músculo liso pelos fibroblastos - denominada resposta desmoplástica - que, na presença do fator de crescimento *PDGF*, é uma característica distintiva dos CAFs. E a redução da expressão de ER- $\alpha$  nesse contexto de CAFs, associada a um fenótipo mais miofibroblástico, é suficiente para promover a hiperplasia endometrial e a carcinogênese. Além disso, os CAFs, por meio da modulação das vias PI3K/Akt e *MAPK/ERK* e promoção do recrutamento de células imunes, também podem estimular a proliferação do CE. Além disso, o APC controla a sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina, que está envolvida no desenvolvimento do câncer uterino. Estudos pré-clínicos em camundongos sugerem que o APC diminui a expressão de ER $\alpha$  e PR e induz uma falta de resposta ao tratamento com estradiol-17 $\beta$  (E2) em células estromais uterinas, além de diminuir os níveis de TGF $\beta$  e atividade de BMP, e aumentar os níveis de VEGF e componentes de sinalização do fator derivado de estomático que podem levar ao desenvolvimento de CE. A angiogênese, marcada pela produção de VEGF e MMP, é essencial para o funcionamento normal do endométrio durante e após o ciclo menstrual. No entanto, a superexpressão de MMP e VEGF no CE está associada à tumorigênese e metastização. Além disso, a hipóxia e a EMT são ocorrências chave na invasão e metastização tumoral. A estabilização do HIF1 controla a expressão dos reguladores da EMT SNAIL, SIP e ZEB, e o sistema HIF1A/TWIST/E-caderina parece desempenhar um papel chave na aquisição e progressão do fenótipo metastático no CE endometriode.<sup>8</sup>

Ainda, a perda de E-caderina e a regulação positiva de  $\beta$ -catenina promovem a EMT em numerosos tumores malignos, incluindo o CE. As mutações CTNNB1, frequentemente associadas à hiperplasia endometrial e ao CE endometriode, resultam em expressão anormal de  $\beta$ -catenina. Essa homeostase do microambiente mesenquimal leva a um

comprometimento da adesão celular-celular epitélio e subsequente escape apóptico, além da capacidade de células malignas, em resposta à ativação de ER, de migrar e invadir.<sup>12</sup>

## **Implicações subjetivas na realização de teste genéticos e na experiência de saúde**

A submissão a um teste genético acarreta profundas implicações, colocando em perspectiva a possível manifestação de uma doença de impacto direto. Enquanto a negatividade do teste pode conferir alívio, a revelação de um risco ampliado pode ser de extrema complexidade emocional. Muitos que passam por esses testes já lidaram com perdas ou luto, tornando a notícia ainda mais desafiadora. A familiaridade com os sintomas do câncer é essencial, mas a resposta emocional é moldada por fatores psicossociais. A genética, nesse sentido, figura como aspecto racional, contrastando com as expectativas e sensações, que podem ser tanto racionais como irracionais. A inclusão de especialistas em saúde mental, como psicólogos e psiquiatras, em equipes de aconselhamento genético, oferece um suporte neutro e externo, evitando o isolamento e integrando múltiplas facetas da compreensão genética. Adicionalmente, a preocupação em torno de um potencial estigma advindo do status genético é uma questão de relevância primordial.<sup>13</sup>

Na progressão do câncer de endométrio, de acordo com um estudo conduzido por JEPPENSEN et.al, a maioria das pacientes experimentou angústia psicológica resultante do medo do tratamento, que pode estar associada às reações dos pacientes aos anestésicos e analgésicos; efeitos colaterais relacionados ao tratamento, como linfedema, sintomas urológicos e problemas sexuais; e recorrência ou progressão do câncer.<sup>14</sup>

Partindo da definição da OMS, em 1948, da saúde como bem-estar físico, mental e social do indivíduo, tem-se que este é um direito fundamental do ser humano e que deve ser garantido pelo Estado. Sendo assim, é mister salientar a atenção que deve ser desenvolvida às pacientes em recuperação do tratamento de câncer, visto que as comorbidades usualmente presentes, além da obesidade e das doenças cardiovasculares estão associadas com piora do prognóstico. Já a atividade física e a qualidade de vida mantêm relação com melhora do prognóstico, o que demonstra de forma clara a importância de incentivar e promover essas ações. Dessa forma, tendo em vista as realidades díspares da sociedade brasileira, cumpre, também, atentar para esses fatores, e para a responsabilidade em atender as pacientes de forma a promover a saúde.<sup>15</sup>

## **Aspectos genéticos**

As premissas normativas da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para Neoplasias Uterinas fundamentam-se no estudo feito no *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) como base algorítmica para a classificação genômico-patológica integrada dos carcinomas endometriais. Este algoritmo orienta a seleção de exames e a classificação, considerando

a disponibilidade de recursos e a composição da equipe local multidisciplinar. Desta forma, preconiza-se a realização de um perfil genômico, juntamente com estudos adicionais relacionados ao status mutacional da *DNA polimerase epsilon* (POLE), à expressão anormal de p53, e à MMR/MSI. Além disso, pondera-se a relevância do teste de fusão do gene *NTRK*.<sup>16</sup>

Recomenda-se a triagem do tumor para falhas no reparo do DNA MMR, visando identificar pacientes aptos a realizar testes mutacionais para a Síndrome de Lynch. Sugere-se a realização de testes universais em tumores endometriais para defeitos no DNA MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), com a adição do teste de alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) em casos de resultados MMR equívocos. O material para esses testes pode ser obtido por meio de biópsia, dilatação e curetagem, ou do espécime final da histerectomia.<sup>16</sup>

A identificação da perda de *MLH1* demanda uma análise aprofundada da metilação do promotor de *MLH1*, aliada à imunohistoquímica, para distinguir entre um processo epigenético somático e uma mutação germinativa. A consideração da Síndrome de Lynch é de extrema importância, sendo uma herança autossômica dominante associada a mutações germinativas em genes de reparo de incompatibilidade.<sup>17</sup> Pacientes com histórico familiar relevante de câncer endometrial e/ou colorretal, mesmo na ausência de falhas no MMR ou estabilidade em MSI, devem ser encaminhados para aconselhamento genético e avaliação.<sup>16</sup>

Assim, a conduta para o paciente do caso em questão se torna válida, uma vez que, pelo seu histórico familiar, é observado um pai com câncer de próstata, uma mãe com câncer de mama e uma irmã com câncer colorretal (Figura 6). A imunohistoquímica positiva de *MLH1* indica uma sugestão da presença da Síndrome de Lynch. Os critérios para o diagnóstico clínico da Síndrome comuns são os critérios de Amsterdam e diretrizes de Bethesda<sup>16</sup>, porém, devido ao insuficiente histórico familiar não é possível afirmar com certeza a presença da Síndrome de Lynch com base nesses critérios, uma vez que não há informação sobre a exclusão de Polipose Adenomatosa Familiar. Além disso, é importante destacar que a paciente não preenche os requisitos de Amsterdam, nos quais ao menos três familiares têm genes associados com o câncer colorretal hereditário não-polipose, um deve ser parente em primeiro grau dos outros dois e ao menos um dos casos deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos.<sup>18</sup> Quanto à Bethesda, a paciente possui um parente de primeiro grau com câncer colorretal, no entanto, o diagnóstico foi realizado em uma idade maior que 50 anos.<sup>19</sup>

Dessa forma, apesar de possuir fortes indicações de Síndrome de Lynch, apenas com as informações apresentadas não é realizável o fechamento de diagnóstico clínico, uma vez que a paciente não preenche todos os critérios. Isso demonstra a importância da pesquisa e confirmação genéticas, através dos Testes de Mutação para Síndrome de Lynch, que, nesse caso, é indicado para a paciente em questão devido à imunohistoquímica positiva de *MLH1*. Esse tipo de testagem é importante porque a síndrome aumenta substancialmente o

risco vitalício (60%) para câncer endometrial. Isso destaca a necessidade de uma vigilância próxima, discussão de estratégias para a redução de risco e, se houver mais parentes próximos, testagem de todos. Para familiares diagnosticados com a síndrome, mas isentos de câncer, sugere-se biópsia anual para postergar intervenções cirúrgicas e preservar a fertilidade. A histerectomia profilática/salpingo-ooforectomia bilateral (BSO) após a conclusão da procriação, juntamente com colonoscopias anuais, são recomendadas para mitigar o risco de câncer endometrial.<sup>16</sup>

## Progressão clínica e alternativas de tratamento para câncer endometrial

Sob a condição especificada da paciente em questão, é necessário analisar os métodos de rastreamento do câncer endometrial.

De acordo com as diretrizes da NCCN, recomenda-se:<sup>16</sup>

- Exames pré-operatórios de tórax, como radiografia de tórax, aliado a outros testes de imagem, como tomografia, ou ressonância, a fim de analisar a extensão da doença e investigar a presença de doença metastática conforme indicado pelos sintomas clínicos, achados físicos ou resultados laboratoriais anormais;
- Em casos de doença extrauterina, a dosagem sérica de CA-125 pode ser útil para monitorar a resposta clínica, porém é importante ter em mente a elevação da proteína em pacientes com inflamação/infecção peritoneal ou lesões por radiação e a possibilidade de taxas normais em pacientes com metástases vaginais;
- A ultrassonografia de linfonodos sentinela emerge como técnica para tornar seletiva a linfadenectomia, uma vez que é capaz de identificar metástases, garantindo o menor uso de técnicas invasivas.

O sistema de estadiamento FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) de 2009 definiu os estágios I e II do carcinoma endometrial. O estágio Ia representa tumores com invasão miometrial inferior a 50%, e o estágio Ib descreve igual ou superior a 50%. É importante destacar a invasão do estroma cervical como uma característica notável do estágio II. A extensão da avaliação cirúrgica necessária para definir o status da doença é influenciada pela avaliação pré-operatória desses critérios, tendo a avaliação patológica dos linfonodos como essencial, já que informa o estágio e a terapia adjuvante.<sup>16</sup>

Ao abordar o tratamento do câncer endometrial, são consideradas três categorias relativas ao modo de apresentação da doença: se é limitada ao útero, se houve envolvimento cervical suspeito ou evidente e se há suspeita de doença extrauterina. No caso da paciente em questão, a mutação em *MLH1* enquadra a estratégia de tratamento na terceira categoria – suspeita de doença extrauterina –, uma vez que a mutação aumenta o risco para doenças extrauterinas, como já discutido. Sendo assim, a terapia recomendada são estudos de

imagem juntamente com testes CA-125. Se o tumor associado for confinado no abdome ou pelve, o que é esperado em pacientes com mutação em *MLH1*, é indicada a intervenção cirúrgica usando TH/BSO (histerectomia abdominal total / histerectomia profilática/salpingo-ooftorectomia bilateral) com estadiamento cirúrgico e citorredução cirúrgica com o objetivo de não ter doença residual mensurável.<sup>16</sup>

Para pacientes com características intrauterinas de alto risco e estadiamento cirúrgico incompleto, são recomendados exames de imagem. A terapia à base de progestina, que deve ser monitorada constantemente, pode ser considerada para pacientes altamente selecionadas com doença de estágio I, grau 1, que desejam preservar a fertilidade. Logo, a cirurgia de estadiamento é recomendada após a conclusão da maternidade ou em caso de progressão da doença.<sup>16</sup>

A radioterapia adjuvante pode ser considerada. O uso de radioterapia externa e braquiterapia vaginal é discutido, com preferência por braquiterapia para reduzir a toxicidade. Para doença extrauterina documentada, a terapia adjuvante é imprescindível, podendo ser combinada com radioterapia dependendo do risco de recorrência local e metastática, embora ainda não se saiba a forma ideal de terapia adjuvante. No caso de pacientes com doença extrauterina confinada aos linfonodos ou anexos, podem ser tratados apenas com radioterapia pélvica ou de campo estendido ou com quimioterapia (a radiação é direcionada aos locais de doença nodal). No entanto, a terapia sistêmica é considerada a base da terapia adjuvante para pacientes com doença extrauterina.<sup>16</sup>

Para o tratamento de recorrência ou metástase do câncer endometrial, as opções terapêuticas variam com base na localização e extensão da doença. Em casos de recorrência local ou regional, sem metástases à distância, a abordagem inclui terapias como radioterapia (RT), cirurgia e terapia sistêmica, dependendo das terapias prévias. Pacientes previamente tratadas com RT podem ser submetidas a cirurgia com ou sem RT intraoperatória, enquanto recorrências isoladas na vagina tratadas com RT apresentam bons índices de controle local. Para metástases à distância, o tratamento é mais agressivo, podendo envolver ressecção cirúrgica, RT ou terapia ablativa. Terapias hormonais, especialmente para histologias endometrioides de baixo grau, são consideradas, utilizando agentes como acetato de megestrol, tamoxifeno, entre outros. A quimioterapia é preferencialmente baseada em regimes de múltiplos agentes, como carboplatina/paclitaxel, sendo carboplatina e paclitaxel a opção preferida. Bevacizumabe pode ser adicionado a esses regimes para melhorar os resultados.<sup>16</sup>

Além disso, terapias imunológicas, como pembrolizumabe têm demonstrado eficácia em tumores com instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de reparo de mismatch (dMMR). A combinação de pembrolizumabe e lenvatinibe é recomendada para tumores pMMR, sendo uma opção de tratamento de categoria 1. Outras opções incluem inibidores de PD-1, como dostarlimabe e nivolumabe, para tumores MSI-H, além de terapias direcionadas a alvos específicos, como larotrectinibe ou entrectinibe para tumores de fusão do gene *NTRK*.<sup>16</sup>



Em casos de histologias de alto risco, como carcinosarcoma, o regime preferencial é carboplatina/paclitaxel, podendo ser combinado com trastuzumabe em casos de expressão positiva para HER2. Para pacientes que não receberam trastuzumabe previamente, o regime tríplice de carboplatina/paclitaxel/trastuzumabe é recomendado como opção primária para estágios III/IV ou como primeira linha para recorrências.<sup>16</sup>

Referente à prevenção do câncer de endométrio, é importante destacar:<sup>20</sup>

- A gravidez, a amamentação e os contraceptivos hormonais como fator de proteção. Reduz os níveis de estrogênio, um dos fatores de risco para o câncer endometrial;
- Perda de peso e atividade física também podem ser um fator importante, uma vez que a obesidade está ligada aos fatores de risco.

## CONCLUSÃO

Tendo em vista a complexidade de fatores e a correlação entre possíveis diagnósticos diferentes, porém interligados, presentes no caso da paciente, fica demonstrado que a utilização de ferramentas genéticas, aliadas a um pensamento clínico, é de suma importância para a futura conduta médica e a obtenção de um desfecho favorável.

A mutação em *MLH1* pode desencadear o desenvolvimento de tumores em outros locais, além de também significar um risco familiar aumentado a desenvolver os tumores característicos da síndrome de Lynch. Dessa forma, é de suma importância que seja feita testagem genética e aconselhamento genético, como previsto pela literatura, a fim de alçar um rumo de tratamento mais específico, uma vez que a presença de mutação pode desencadear outros possíveis tumores. As ferramentas de análise genética se mostram como ferramentas promissoras no tratamento do câncer e outras doenças com relação genética, uma vez que permitem a intervenção médica precoce, não apenas como tratamento, mas como prevenção. A integração contínua de dados genômicos, epidemiológicos e clínicos é crucial para a definição de diretrizes mais precisas para estadiamento, terapia adjuvante e seguimento, visando melhorar não apenas a sobrevida, mas também a qualidade de vida das pacientes afetadas por essa síndrome.

Além disso, o apoio de uma equipe multiprofissional é um fator que deve ser levado em conta durante o tratamento. Caso seja confirmada a síndrome genética, deve-se levar em consideração a história clínica da paciente, a fim de aliar o tratamento com a relatada perda de familiares e com ao histórico de câncer na família, visto que são fatores que demandam atenção especial de outras áreas, para que, aliadas à genética, seja possível oferecer um cuidado integral ao paciente.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Ago 19. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. Bonadona, Valérie. et. al. Cancer Risks Associated With Germline Mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Lynch Syndrome. JAMA [Internet]. 2011 Jun 8;305(22):2304. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/900645>
3. QCCancer [Internet]. ClinRisk: QCCancer ® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). Available from: <https://www.qccancer.org/>.
4. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
5. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™. Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://ask2me.org/>
6. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2023 Dez 6]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/035E09CE-0839-11ED-AC3F-D2C0F39619A7>
7. Heredogramas [Internet]. www2.icb.ufmg.br. Disponível em: <https://www2.icb.ufmg.br/grad/genetica/heredogramas.htm>
8. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, Oaknin A. Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021 Dec 9;7(1):88. doi: 10.1038/s41572-021-00324-8. PMID: 34887451; PMCID: PMC9421940.
9. Colombo N et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol 27, 16–41 (2016).
10. McConechy MK et al. Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. Clin. Cancer. Res 22, 2865–2873 (2016).
11. Vanderstraeten A, Tuyaerts S & Amant F The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development. J. Reprod. Immunol 109, 7–16 (2015).
12. Senol S et al. Stromal Clues in Endometrial Carcinoma: Loss of Expression of  $\beta$ -Catenin, Epithelial-Mesenchymal Transition Regulators, and Estrogen-Progesterone Receptor. Int. J. Gynecol. Pathol 35, 238–248 (2016).

13. Romeira RCPM. Algumas implicações psicológicas da testagem genética para câncer de mama/ovário. *Psicologia para América Latina*. 2007 Apr 1;(9). Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-350X2007000100012](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-350X2007000100012)
14. JEPPESEN, Mette Moustgaard; MOGENSEN, Ole; DEHN, Pernille; JENSEN, Pernille Tine. Needs and priorities of women with endometrial and cervical cancer. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2015;36(3):122-32. doi: 10.3109/0167482X.2015.1059417
15. DA CAMARA, Alex Oliveira. Indicadores de saúde em mulheres com câncer do endométrio tipo I. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Pós-graduação. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2019
16. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023 Feb;21(2):181–209.
17. Yokoyama T, Takehara K, Sugimoto N, Kaneko K, Fujimoto E, Okazawa-Sakai M, et al. Lynch syndrome-associated endometrial carcinoma with MLH1 germline mutation and MLH1 promoter hypermethylation: a case report and literature review. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 May 21. Available from: <https://doi.org/10.1186%2Fs12885-018-4489-0>
18. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE HNPCC: CARACTERIZAÇÃO DE FAMÍLIAS “AMSTERDAM” POSITIVAS [Internet]. sbcp.org.br. Available from: [https://sbcp.org.br/revista/nbr251/P6\\_11.htm](https://sbcp.org.br/revista/nbr251/P6_11.htm)
19. Revised Bethesda guidelines for testing [Internet]. stanfordhealthcare.org. Available from: <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/cancer/lynch-syndrome/hnpcc-diagnosis/testing-guidelines.html>
20. Endometrial Cancer Prevention (PDQ®)—Patient Version - National Cancer Institute [Internet]. www.cancer.gov. 2020. Available from: <https://www.cancer.gov/types/uterine/patient/endometrial-prevention-pdq>