

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores Ginecológicos

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores Ginecológicos



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Marketing

Alberto Davis, Alanderson Verissimo, Anna Brito, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Coordenadores e revisores

Bruno Aires e Mariana Lopes

Designers gráficos

Camila Martins, Mariana Matos, Monica Mendes e Samara Orgélio

Gerentes de relacionamento

Antonio Peres, Fabiana Costa, Karina Maganhini, Sâmia Nascimento e Thiago Garcia

Assistente comercial

Jessica Oliveira

Produção gráfica

Abraão Araújo, Lucelena Vidal e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). Andrade, Diocesio; Werneck, Elge; Bonalumi, Marcela; Gomes, Larissa Muller; Melo, Andreia.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Ginecológicos/ Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2023

ISBN 978-85-8400-160-6 (volume digital)

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Ginecológicos. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. Andrade, Diocesio; V. Werneck, Elge; VI. Bonalumi, Marcela; VII. Gomes, Larissa Muller; VIII. Melo, Andreia.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES



Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOP (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)



Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina

Bruno Lemos Ferrari

Presidente, fundador e CEO da Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi

Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo

Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf

Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi

Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Andreia Melo

Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Bernardo Garicochea

Coordenador do módulo Oncogenética

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carla Boquimpani

Coordenadora do módulo Neoplasias Hematológicas

Carlos Fruet

Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Mariano Zalis

Coordenador do módulo de Diagnóstico de Precisão

Pedro De Marchi

Coordenador do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Pedro Liedke

Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica e do módulo Tumores da Mama

Renata D'Alpino

Coordenadora do módulo Tumores Gastrointestinais

Rodrigo Perez Pereira

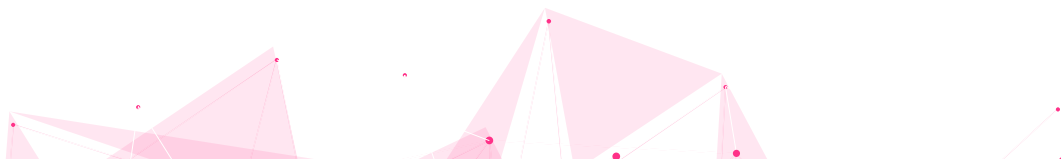
Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría

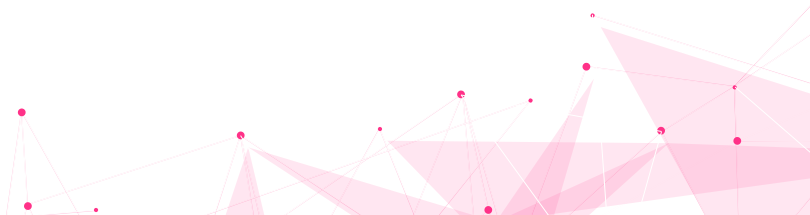
William Nassib William Junior

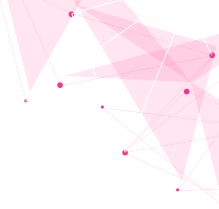
Coordenador do módulo Tumores Torácicos



SUMÁRIO

10	Capítulo 1 Câncer de endométrio
28	Capítulo 2 Sarcomas uterinos
40	Capítulo 3 Câncer de vulva
47	Capítulo 4 Câncer de vagina
51	Capítulo 5 Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)
61	Capítulo 6 Câncer de ovário
77	Capítulo 7 Tumores ovarianos malignos raros
87	Capítulo 8 Câncer de colo de útero





PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento científico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatría, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2023

Dr. Carlos Gil Ferreira – Presidente do Instituto Oncoclínicas

Dr. Pedro De Marchi – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Professor Eduardo Mendes Maluf – Gerente Executivo de Ensino

Maria Guiomar Benuto Frastrone – Coordenadora de Ensino e Inovação

Flavia Christina Moitinho Ferreir da Silva – Especialista de Ensino

João Paulo de Almeida – Analista Administrativo III

Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II

Joicelyn Monteiro – Assistente Administrativo

Suellen Duarte – Analista administrativo II

Yuri Arnaldo de Abreu – Secretário Acadêmico

COLABORADORES

Coordenadora



Drª. Andreia Melo

Chefe da Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico do Instituto Nacional de Câncer (INCA) - oncologista do Grupo Oncoclínicas - líder nacional de Tumores Ginecológicos do grupo Oncoclínicas

Professores



Dr. Diocesio Andrade

Oncologista clínico da Oncoclínicas - SP. Fellowship em Pesquisa Clínica - Estudos de Fase I - pela Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelas



Dr. Elge Werneck

Oncologista clínico da Oncoclínicas -PR. Membro da SBOC - Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica



Drª. Marcela Bonalumi

Oncologista clínica da Oncoclínicas -SP. Membro da SBOC, ASCO e IGCS



Drª. Larissa Muller Gomes

Oncologista clínica da Oncoclínicas - SP. Membro da SBOC, ASCO e LACOG





Capítulo 1

Câncer de endométrio

1.1 – EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

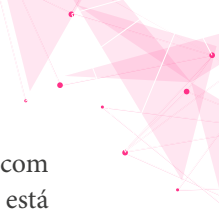
O câncer de endométrio é o câncer ginecológico mais prevalente em países desenvolvidos, sendo responsável por aproximadamente 66 mil casos novos de câncer nos Estados Unidos em 2023¹. Nas últimas décadas, apresenta elevação contínua em sua incidência, correlacionando-se com os hábitos alimentares dos americanos e com a pandemia de obesidade no referido país². Os dados do triênio 2023-2025 do Brasil mostram que o câncer do corpo uterino é o sétimo tumor mais prevalente no sexo feminino e o segundo tumor ginecológico mais frequente, atrás apenas do câncer de colo de útero³.

Os tumores do corpo uterino podem ter sua origem de duas linhagens celulares principais: 90% deles são de origem epitelial (os chamados carcinomas de endométrio) e os 10% restantes desenvolvem-se a partir do componente mesenquimal do útero. São divididos em carcinomas endometriais (incluindo os carcinosarcomas) e os sarcomas uterinos⁴.

O principal fator de risco para câncer de endométrio é a contínua exposição de estrógeno por parte da paciente nas suas mais diferentes modalidades: idade precoce da menarca, menopausa tardia, baixa paridade, terapia de reposição hormonal com estrógeno isolado, síndrome plurimetabólica (obesidade, diabetes *mellitus*, dislipidemia e hipertensão arterial), presença de tumores secretores de estrogênio e longos períodos anovulatórios. Outro fator de risco é a idade, sendo que apenas 15% dos diagnósticos acontecem abaixo dos 50 anos e somente 5% abaixo dos 40 anos⁵. A exposição ao tamoxifeno na pós-menopausa também configura um fator de risco para o desenvolvimento desse tumor⁶. O uso de contraceptivos hormonais é um fator de proteção, visto que regulariza os ciclos menstruais, diminuindo a exposição da mulher a ciclos anovulatórios com alta exposição de estrógeno⁷.

1.2 – APRESENTAÇÃO CLÍNICA, RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica tradicional do câncer de endométrio é o sangramento vaginal em mulheres que já se encontravam na pós-menopausa (75% a 90% dos casos). Nos casos que ocorrem antes da menopausa, as mulheres podem apresentar alteração do fluxo menstrual (hipermenorreia, polimenorreia ou metrorragia). Outros sintomas associados, independentemente da faixa etária, são: dor abdominal, distensão abdominal e mudança do hábito intestinal e urinário. O exame físico estará normal sobretudo nas pacientes em estágio inicial, sendo que, em estádios mais avançados, podemos palpar o útero aumentado de volume ou mesmo a paciente referir dor à palpação.



Não há indicação formal de rastreamento para câncer de endométrio, com exceção das pacientes portadoras da síndrome de Lynch. Essa síndrome está relacionada a mutações germinativas em genes responsáveis pelo reparo do DNA, havendo um risco de desenvolvimento de câncer de endométrio de 25% a 70% quando comparado a 2,6% na população geral⁸. Nessa população, o rastreamento ativo e/ou cirurgias redutoras de risco são recomendados. Tanto a Sociedade Americana de Oncologia (ASCO) quanto a Sociedade Europeia de Oncologia (ESMO) sugerem que a histerectomia deva ser realizada a partir dos 35 anos nas pacientes com essa síndrome. Porém, a idade para realização dessa cirurgia redutora de risco é controversa, visto que a indicação por parte da Sociedade Americana de Ginecologia Oncológica (SGO) sugere histerectomia entre 40 e 45 anos^{9,10}.

O câncer de endométrio deve ser estadiado cirurgicamente, porém exames de imagem pré-operatórios ajudarão no planejamento cirúrgico a ser realizado. O ultrassom transvaginal (USTV) avaliará o espessamento endometrial, sendo que espessamento endometrial superior a 4mm na paciente em pós-menopausa proporciona uma sensibilidade de 96% e uma acurácia de 61% para o diagnóstico de câncer de endométrio¹¹. A biópsia pode ser realizada com cureta de Pipelle, vídeo-histeroscopia ambulatorial ou curetagem vídeo-histeroscopia em centro cirúrgico¹². A avaliação de linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos pré-operatórios pode ser realizada com tomografia (TC), ressonância (RNM) e/ou PET-SCAN. A TC de abdômen, quando comparada à RNM de abdômen, determina menor quantidade de informações em relação ao útero, sendo o segundo exame considerado ideal para análise da anatomia pélvica e abdominal. Os linfonodos serão considerados suspeitos quando apresentarem as seguintes características: centro heterogêneo, margens nodais espiculadas, necrose e intensidade de sinal similar ao tumor primário¹³.

A definição em realizar ou não linfadenectomia estadiadora será influenciada por fatores pré e perioperatórios. Pacientes com suspeita de doença de bom prognóstico (invasão miometrial < 50%, tumor < 2cm e histologia bem ou moderadamente diferenciada) têm baixo risco de disseminação linfonodal. Já pacientes com características histológicas desfavoráveis (serosos, células claras, carcinosarcomas e indiferenciados) necessitam de remoção sistemática de linfonodos pélvicos e para-aórticos, coleta de lavado peritoneal e omentectomia infracólica^{14,15}.

A pesquisa do linfonodo sentinela (tecnécio 99, azul patente ou verde de indocianina) pode ser uma estratégia no tratamento dessas pacientes, sendo necessário seguir as seguintes premissas: remoção de todos os linfonodos marcados; ressecção de todo linfonodo suspeito, mesmo que não seja captante; e linfadenectomia sistemática da hemipelve onde houve falha na captação¹⁶.

1.3 – SUBTIPOS HISTOLÓGICOS E BIOLOGIA MOLECULAR

O conceito tradicional do câncer de endométrio divide essa doença em dois grandes grupos: tipo I (endometriode) e tipo II (seroso e células claras). Esses dois grupos apresentam mecanismos de desenvolvimento distintos, com diferentes lesões precursoras, diferentes anormalidades genéticas e moleculares e, como consequência, diferentes prognósticos¹⁷.

O tipo I compreende 70% a 80% dos diagnósticos de câncer de endométrio, tendo como protótipo o adenocarcinoma endometriode moderadamente ou bem diferenciado. Acomete mulheres na menopausa e normalmente está associado à síndrome plurimetabólica (obesidade, diabetes *mellitus* e dislipidemia), com baixo potencial de invasividade do miométrio e alta expressão de receptores de estrogênio, cursando com um melhor prognóstico¹⁷.

O tipo II compreende um grupo heterogêneo de tumores, sendo o seroso de alto grau o subtipo mais prevalente desse grupo. Está associado a atrofia endometrial, baixa expressão de receptores hormonais e maior potencial de invasão linfovascular e de metástase à distância¹⁸.

Tabela 1. Subtipos histológicos mais frequentes do carcinoma de endométrio

Endometriode	Seroso
Variantes endometrioides (viloglandular, secretório, diferenciação escamosa)	Células claras
Mucinoso	Carcinossarcoma
Neuroendócrino (baixo e alto graus)	Carcinoma desdiferenciado
Células escamosas	Carcinoma indiferenciado

A caracterização molecular do carcinoma endometrial tem demonstrado que a complexidade da fisiopatologia desse tumor é muito maior do que o modelo dualístico acima descrito^{19,20}. As mutações mais prevalentes em cada um dos dois grandes subgrupos tradicionais são: tipo I (PTEN; MSI; via da PIK3CA) e tipo II (TP53; PPP2R1A; amplificação do HER-2)²¹.

Tabela 2. Características clínicas, morfológicas e moleculares dos carcinomas de endométrio tipo I e tipo II

Características	Tipo I	Tipo II
Distribuição	70% a 80%	20% a 30%
Alterações endometriais de base	Hiperplasia	Atrofia
Associação com estrógeno	Sim	Não
Síndrome plurimetabólica	Sim	Não
Grau tumoral	Baixo (grau 1-2)	Alto (grau 3)
Potencial de disseminação linfática	Baixo	Alto
Prognóstico	Favorável	Desfavorável
Protótipo do tipo histológico	Endometriode	Seroso
Expressão de receptores hormonais	Alto	Baixo
Estadiamento ao diagnóstico	Inicial (estádio I-II)	Avançado (estádio III-IV)
Alterações genéticas prevalentes		
Mutação PTEN	52% a 78%	1% a 11%
Mutação PIK3CA	36% a 52%	24% a 42%
Mutação KRAS	15% a 43%	2% a 8%
Instabilidade de microssatélite	28% a 40%	0% a 2%
Mutação TP53	9% a 12%	60% a 91%
Mutação PPP2R1A	5% a 7%	15% a 43%
Amplificação de HER-2	0%	27% a 44%

Em 2013, com a publicação do sequenciamento genético do câncer de endométrio (*The Cancer Genome Atlas* – TCGA), quatro grupos foram definidos: POLE ultramutado, instabilidade de microssatélite hipermutado, baixo número de cópias e alto número de cópias (seroso-símile)²².

POLE ultramutado: grupo composto por tumores com alto número de mutações restrito a um único nucleotídeo localizado no domínio da exonuclease POLE (proteína catalítica da subunidade da DNA polimerase épsilon, responsável pelo reparo e replicação do DNA nuclear). Grupo de melhor prognóstico.

Instabilidade de microssatélite hipermutado: grupo composto por tumores com alta taxa mutacional (deleção *frameshift* no gene RPL22 e mutações não sinônimas no gene KRAS) e com presença de instabilidade de microssatélite (sobretudo hipermetilação do promotor MLH1).

Baixo número de cópias somáticas: tumores com alta frequência de mutação no gene CTNNB1. Considerado um grupo com estabilidade de microssatélite.

Alto número de cópias (seroso-símile): a maioria dos tumores apresentando mutação no gene TP53 e alta frequência de mutações nos genes FBXW7 e PPP2R1A. Grupo composto basicamente por tumores serosos e endometrioides de grau 3. Grupo de pior prognóstico.

Devido à dificuldade de se implementar no cotidiano o sequenciamento genético acima descrito, novas metodologias de mais fácil reprodutibilidade foram desenvolvidas. A metodologia ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*) foi desenvolvida com o intuito de se determinar uma classificação molecular pragmática e simplificada²³. Nessa metodologia, também foram descritos quatro grupos:

- Grupo com deficiência nas proteínas do reparo ao dano do DNA – metodologia por imuno-histoquímica na pesquisa de enzimas de reparo do DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2);
- Grupo com mutação no domínio exonuclease da polimerase épsilon

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**

<http://ocacademia.com>

