



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Área de Ensino Médico
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

MARCUS STUDART PRATA

**PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS QUANTO À UTILIZAÇÃO DE
HORMONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**Rio de Janeiro
2026**

MARCUS STUDART PRATA

**PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS QUANTO À UTILIZAÇÃO DE
HORMONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Orientador: Dr. Paulo Alexandre Ribeiro Mora

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2026

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

P912p Prata, Marcus Studart.

Perspectivas atuais e futuras quanto à utilização de hormonioterapia no tratamento do câncer de endométrio: uma revisão de literatura / Marcus Studart Prata. – Rio de Janeiro, 2026.

28f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2026.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Alexandre Ribeiro Mora.

Revisora: Profª. Drª. Shirley Burburan.

1. Neoplasias do endométrio. 2. Hormonioterapia. 3. Endocrinoterapia. I. Mora, Paulo Alexandre Ribeiro (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99465

MARCUS STUDART PRATA

**Perspectivas atuais e futuras quanto a utilização de hormonioterapia no
tratamento do câncer de endométrio: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

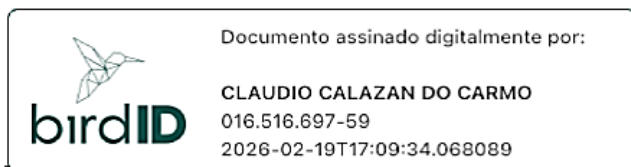
Aprovado em 6 de fevereiro de 2026.

Examinadores:

PAULO ALEXANDRE
RIBEIRO
MORA:02102350711

Assinado de forma digital por
PAULO ALEXANDRE RIBEIRO
MORA:02102350711
Dados: 2026.02.20 09:35:31 -03'00'

Dr. Dr. Paulo Alexandre Ribeiro Mora (Orientador)



Dr. Cláudio Calazan (Avaliador)

Documento assinado digitalmente
gov.br **EDUARDO PAULINO**
Data: 18/02/2026 17:07:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Eduardo Paulino (Avaliador)

Rio de Janeiro

2026

RESUMO

PRATA, Marcus Studart. **Perspectivas atuais e futuras quanto a utilização de hormonioterapia no tratamento do câncer de endométrio:** uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

O câncer de endométrio é uma das neoplasias ginecológicas mais incidentes, com aumento progressivo de sua prevalência associado ao envelhecimento populacional e à crescente taxa de obesidade. Avanços recentes na compreensão de sua biologia tumoral, especialmente a incorporação da classificação molecular proposta pelo The Cancer Genome Atlas e a atualização do estadiamento FIGO em 2023, permitiram uma estratificação prognóstica mais precisa e fundamentaram abordagens terapêuticas mais individualizadas. Nesse contexto, a hormonioterapia vem sendo reavaliada como estratégia relevante, sobretudo em tumores endometrioides de baixo grau e com expressão de receptores hormonais de estrogênio e progesterona. O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura, baseada em publicações entre 2015 e 2025, com o objetivo de analisar o papel atual da terapia endócrina no tratamento do câncer de endométrio e discutir suas perspectivas futuras. São abordados os principais mecanismos hormonais envolvidos na carcinogênese endometrial, bem como as diferentes classes de hormonioterapia disponíveis, incluindo progestagênios, inibidores de aromatase, moduladores seletivos e degradadores do receptor de estrogênio. Embora historicamente associada a benefícios clínicos limitados, especialmente quando comparada a outras neoplasias hormônio-dependentes, evidências recentes demonstram que a hormonioterapia pode oferecer benefício clínico modesto em subgrupos selecionados, principalmente na doença avançada ou recorrente. Além disso, a elucidação dos mecanismos de resistência hormonal, envolvendo vias de sinalização como PI3K/AKT/mTOR e CDK4/6, tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinadas promissoras. Por fim, propostas contemporâneas de desescalamento terapêutico na adjuvância, guiadas por perfis moleculares, reforçam o papel da hormonioterapia dentro de um modelo de oncologia de precisão no câncer de endométrio.

Palavras-chave: câncer de endométrio; hormonioterapia; endocrinoterapia.

ABSTRACT

PRATA, Marcus Studart. **Current and future perspectives on the use of hormone therapy in the treatment of endometrial cancer:** a literature review. Final paper (Medical Residency in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

Endometrial cancer is one of the most common gynecologic malignancies, with a steadily increasing incidence associated with population aging and rising obesity rates. Recent advances in the understanding of tumor biology, particularly the incorporation of molecular classification proposed by The Cancer Genome Atlas and the update of the FIGO staging system in 2023, have enabled more accurate prognostic stratification and supported more individualized therapeutic approaches. In this context, endocrine therapy has been re-evaluated as a relevant treatment strategy, especially for low-grade endometrioid tumors expressing estrogen and progesterone receptors. This study is a narrative literature review based on publications from 2015 to 2025, aiming to analyze the current role of endocrine therapy in the treatment of endometrial cancer and to discuss future perspectives. The main hormonal mechanisms involved in endometrial carcinogenesis are addressed, as well as the different classes of endocrine therapy currently available, including progestins, aromatase inhibitors, selective estrogen receptor modulators, and selective estrogen receptor degraders. Although historically associated with limited clinical benefit, particularly when compared with other hormone-dependent malignancies, recent evidence suggests that endocrine therapy may provide modest clinical benefit in selected patient subgroups, mainly in advanced or recurrent disease. Furthermore, improved understanding of hormonal resistance mechanisms, involving signaling pathways such as PI3K/AKT/mTOR and CDK4/6, has driven the development of promising combination therapeutic strategies. Finally, contemporary proposals for treatment de-escalation in the adjuvant setting, guided by molecular profiles, reinforce the role of endocrine therapy within a precision oncology framework for endometrial cancer.

Keywords: endometrial cancer, hormone therapy, endocrine therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Algoritmo para a classificação molecular do câncer de endométrio	5
Figura 2 — Vias ativadas pelo estrogênio	7
Figura 3 — Alvos da endocrinoterapia	9

LISTA DE ABREVIATURAS

CDK	Cinases Dependentes de Ciclina
CDKis	Inibidores de Ciclina
CE	Câncer de Endométrio
ESGO	Sociedade Europeia de Oncologia Ginecológica
ESTRO	Sociedade Europeia de Radioterapia e Oncologia
ESP	Sociedade Europeia de Patologia
GLOBOCAN	Agência Internacional para Pesquisa do Câncer
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
IA	Inibidores de Aromatase
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MMR	Sistema de reparo de mismatch
MMRd	Deficiência do sistema de reparo de mismatch
MSI	Instabilidade Microsatélite
NSMP	Sem subtipo molecular específico
ER	Receptores hormonais de estrogênio
PR	Receptores hormonais de progesterona
SERDS	Degradador Seletivo do Receptor de Estrogênio
SERMs	Modulador Seletivo do Receptor de Estrogênio
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SG	Sobrevida Global
TGCA	The Cancer Genome Atlas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
3	REVISÃO DE LITERATURA	4
3.1	A nova Classificação FIGO	4
3.2	Mecanismo De Ação dos Hormônios Sexuais	6
3.3	Alvos e Terapias Atualmente Empregadas.....	7
3.3.1	<i>Progestágenos</i>	9
3.3.2	<i>Inibidores de Aromatase.....</i>	10
3.3.3	<i>SERM e SERD</i>	10
3.4	Resistência à Terapia Hormonal e Perspectivas Futuras.....	11
3.4.1	<i>Resistência hormonal</i>	11
3.4.2	<i>CDKis</i>	12
3.4.3	<i>Via do PI3K / AKT / mTor.....</i>	12
3.4.4	<i>Possíveis mudanças na adjuvância.....</i>	13
4	CONCLUSÃO.....	15
	REFERÊNCIAS	17
	ANEXOS	20

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas são um dos principais problemas de saúde no Brasil e no mundo e sua incidência vem aumentando no decorrer dos anos, se tornando uma das principais causas de morte e, como consequência, um entrave para a elevação da expectativa de vida da população. Conforme dados epidemiológicos do Instituto Nacional Do Câncer (INCA) para o biênio compreendido de 2023-2025, assim como a GLOBOCAN - Agência Internacional Para Pesquisa do Câncer, o câncer de endométrio (CE) terá um aumento importante em incidência, ganhando ainda mais destaque entre as neoplasias ginecológicas¹⁻².

Fatores da sociedade moderna, tais quais o envelhecimento da população, do sedentarismo e da obesidade tem papel central nesse cenário. Todos esses, são fatores de risco importantes e já conhecidos para o desenvolvimento do CE. Dados mostram que no Brasil o número de mulheres que se encaixam no critério do sobrepeso/obesidade vem aumentando de maneira consistente. Conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o número de mulheres obesas com mais de 20 anos tende a subir de 8-17% para 29-48% e que, no momento, 1/3 das brasileiras estejam acima do peso. Aliado ao aumento da obesidade entre as brasileiras, a expectativa de vida da população feminina alcançou, pela primeira vez, 79,9 anos em 2024. Nesse contexto, compreender os mecanismos biológicos hormonais que ligam esses fatores de risco ao desenvolvimento do CE torna-se essencial³⁻⁵.

Na tentativa de entender melhor o comportamento do CE, estudos atuais vêm demonstrando não só a importância da anatomia e da histologia na classificação do CE, mas também a importância da biologia molecular e da histologia para definir o prognóstico dos pacientes. Dessa forma, a FIGO atualizou em 2023 seu estadiamento do CE, tornando-o mais específico. Essa nova estrutura permite não apenas um estadiamento anatômico mais refinado, mas uma estratificação de risco com base no tipo histológico e em perfis moleculares, diferenciando de forma mais refinada os tumores com prognóstico favorável e aqueles com maior agressividade⁶.

Posto que o câncer de endométrio possui uma heterogeneidade de características biológicas, moleculares e de apresentação, e, em alguns casos com íntima relação com o componente hormonal, algumas opções de tratamento foram desenvolvidas como hormonioterapia, quimioterapia, imunoterapia e terapias alvo.

Entre os CE de baixo grau, principalmente os carcinomas endometrióides grau 1 e grau 2, de forte relação com componente hormonal, vemos que a quimioterapia tradicional muitas vezes não apresenta os resultados esperados no controle da doença metastática/recidivada. Dessa forma, para esses casos, a terapia hormonal pode ser um tratamento importante. Por isso, o presente trabalho tem como ponto central analisar o papel da hormonioterapia no tratamento do câncer de endométrio na atualidade e perspectivas futuras para sua utilização.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura científica usando a base de dados do PUBMED no período de 2015 a 2025 com os seguintes descritores "Hormone Therapy", "Endocrine Therapy" e "Endometrial Cancer". Desses, foram encontrados 98 estudos, os quais 24 foram considerados de relevância por abordar o escopo do trabalho. Excepcionalmente, foram incluídos na revisão os dados do novo estadiamento da FIGO de 2023; Da classificação de câncer de endométrio do The Cancer Genomic Atlas; Os *Guidelines* sobre câncer de endométrio da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, do National Comprehensive Cancer Network e da ESGO-ESTRO-ESP; Além do protocolo clínico do estudo RAINBO, pela relevância para o tema.

3 REVISÃO DE LITERATURA

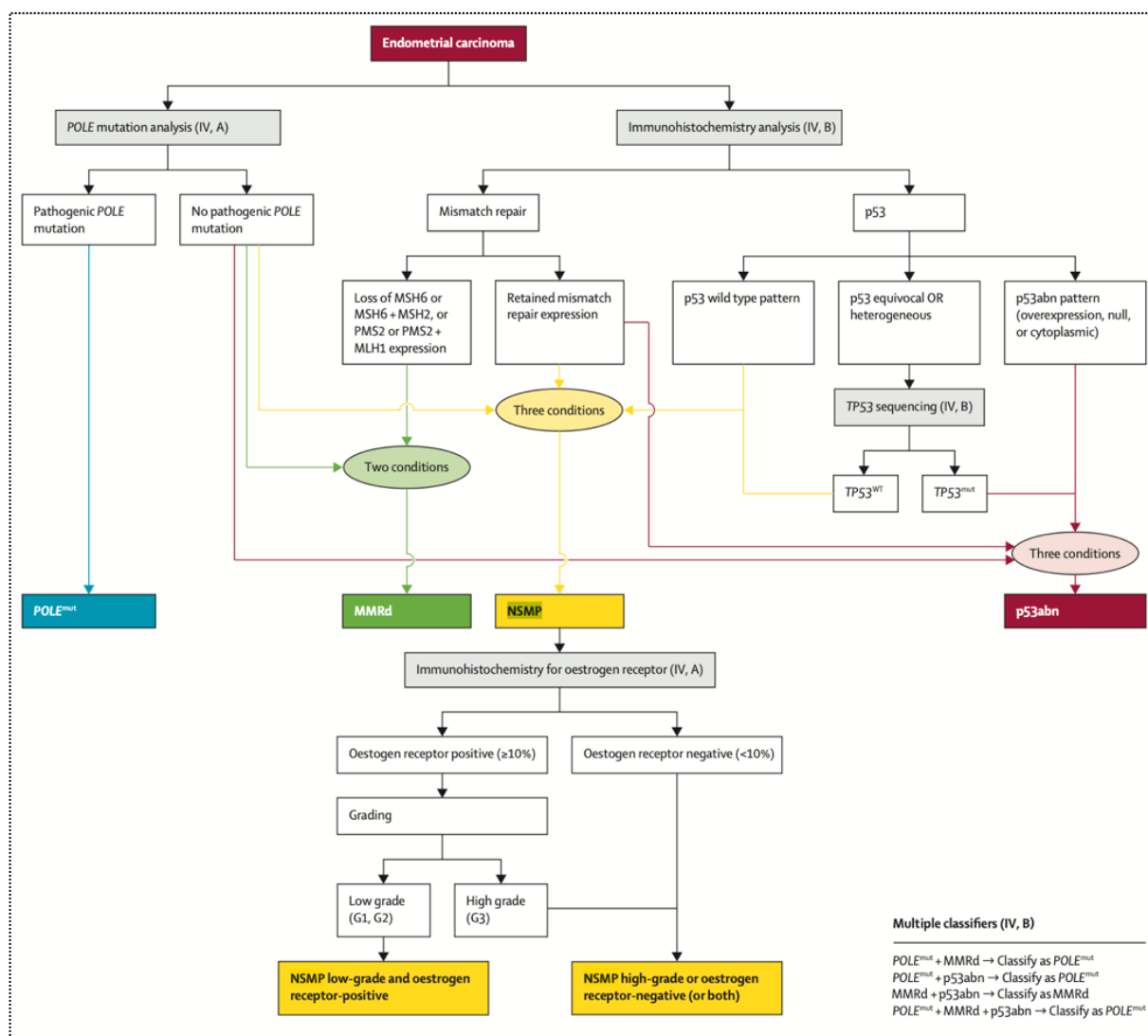
3.1 A Nova Classificação FIGO

A atualização do estadiamento do câncer de endométrio proposta pela FIGO em 2023 (Anexo 1) reflete um avanço significativo na compreensão do CE, ao superar o modelo baseado principalmente na extensão anatômica da doença presente no estadiamento de 2009 (Anexo 2). Embora o estadiamento continue como peça fundamental na avaliação da disseminação tumoral, a nova classificação reconhece a heterogeneidade biológica do CE, incorporando parâmetros histopatológicos e moleculares, fatores que influenciam o prognóstico e a resposta ao tratamento empregado⁶.

Entre os principais avanços da classificação FIGO 2023 destaca-se a integração de fatores como o tipo histológico, o grau tumoral e a presença de invasão linfovascular, reconhecida como um importante marcador de risco de disseminação linfonodal e recorrência. Além disso, a inclusão dos perfis moleculares também ganha destaque — mutação em POLE, deficiência do sistema de reparo de mismatch (MMR) e alterações no p53. Tais perfis moleculares, apresentam valor prognóstico independente, podendo modificar substancialmente a estratificação de risco⁶.

Dessa forma, hoje podemos subdividir o câncer de endométrio em 4 subgrupos moleculares, conforme o TCGA: 1. POLE/Ultramutado; 2. MSI/Hipermutado; 3. Alto Número de Cópia/Seroso-Like, normalmente com p53 positivo e subtipo histológico de Carcinoma Seroso, mas podendo se apresentar como Endometrióide de Alto Grau, ou ainda, Carcinosarcomas; E 4. Baixo Número de Cópia/Endometrióide-Like (NSMP). Nesse último, os RE e Grau Histológico afetam o prognóstico⁷ (Figura 1).

A incorporação das características histológicas, do grau tumoral, da presença de invasão linfovascular e do perfil molecular no estadiamento do CE resulta em uma potencial migração de estágios, na qual casos previamente classificados como doença inicial podem ser reavaliados ou vice e versa. Esse refinamento permite uma melhor correlação entre estágio e desfechos clínicos, contribuindo para decisões terapêuticas mais precisas, especialmente no que diz respeito à indicação de terapias adjuvantes e para doença avançada^{6,7}.

Figura 1 — Algoritmo para a classificação molecular do câncer de endométrio

Fonte: Concin *et al.*, 2025.

No que concerne aos receptores hormonais, a Classificação FIGO 2023 para CE não incorpora diretamente a expressão dos RE e RP como critérios formais de estadiamento, diferentemente dos perfis moleculares e patológicos. Porém, sua relevância permanece significativa em nível biológico, prognóstico e terapêutico. A expressão de ER e PR está fortemente associada aos carcinomas endometrioides de baixo grau, que correspondem à maioria dos tumores classificados em estágios iniciais. Esses tumores apresentam comportamento clínico menos agressivo, menor taxa de disseminação linfonodal e melhor sobrevida global. Em contraste, carcinomas serosos e tumores com p53 anômalo, frequentemente classificados em estágios mais avançados ou com maior risco biológico, tendem a apresentar perda ou expressão reduzida de receptores hormonais, refletindo menor dependência hormonal e maior

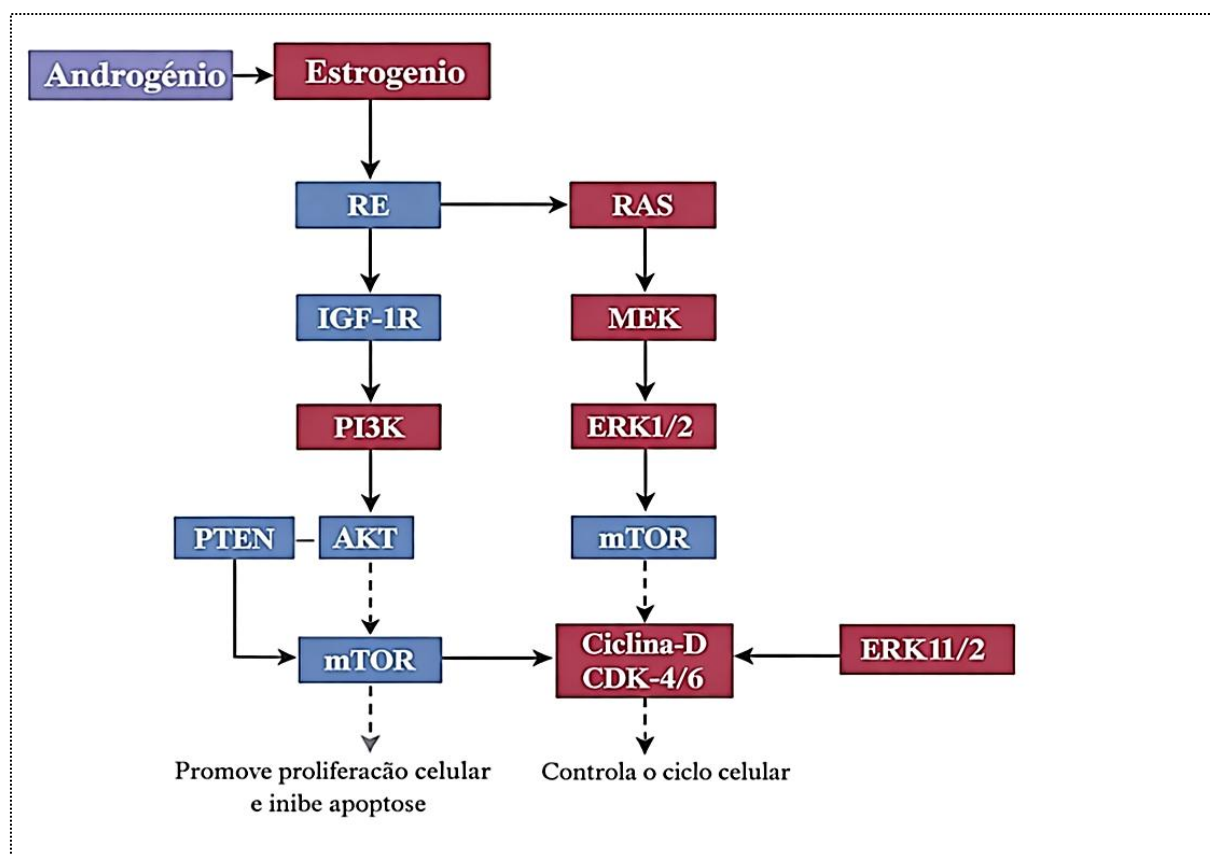
agressividade tumoral. Dessa forma, recomenda-se a avaliação do status do receptor de estrogênio por imuno-histoquímica em todos os carcinomas endometriais, uma vez que isso pode facilitar o diagnóstico, possui valor prognóstico no grupo sem perfil molecular específico e é preditivo de resposta à terapia endócrina em doença avançada e recorrente⁸⁻⁹.

3.2 Mecanismo de Ação dos Hormônios Sexuais

Os estrógenos incluem principalmente a estrona, o estradiol e o estriol. Nas pacientes perimenopausa temos um predomínio de estrona e estradiol secretados pelo ovário e com menor proporção pela glândula adrenal e tecido adiposo. A secreção do estrogênio ocorre principalmente pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário com o Hipotálamo produzindo GnRH, e assim estimulando a produção de LH e FSH. Por sua vez, o LH promove produção de andrógenos que sofrerá efeitos da aromatase, produzindo o estrogênio¹⁰.

Já formado, o estrogênio exerce seus efeitos biológicos nos tecidos-alvo por meio da ligação a receptores específicos, como ER α , ER β e o receptor de estrogênio acoplado à proteína G (GPER). O ER α está associado a processos de proliferação celular anormal, inflamação e transformação maligna. A ativação desse receptor pelo estrogênio desencadeia vias de sinalização intracelular, incluindo PI3K/AKT/mTOR e RAS/RAF/MEK/ERK, influenciando diretamente a regulação da ciclina D e das quinases dependentes de ciclina 4 e 6 (CDK4/6) (Figura 2). Em contraste, o ER β pode exercer um papel modulador, atenuando os efeitos pró-tumorais ao regular a expressão de genes controlados pelo ER α ¹¹.

No que concerne ao aumento da população com sobrepeso e obesidade, o aumento dos adipócitos é uma importante fonte de aromatase, estimulando a produção de estrogênio e consequentemente do endométrio. Não apenas o estrogênio funciona como um fator mitogênico, ele também pode ser um fator mutagênico, formando metabólitos que em última análise contribuem para instabilidade genética e assim proporcionando o desenvolvimento do CE. Diferentemente, do câncer de mama, no qual o papel dos metabólitos do estrogênio na patologia do câncer é conhecido, no CE esse papel ainda precisa de mais estudos^{12,13}.

Figura 2 — Vias ativadas pelo estrogênio

Fonte: O Autor

Já a progesterona, também secretada pelos ovários, possui papel central na diferenciação do endométrio. Na ausência da ação diferenciadora mediada pela progesterona, a proliferação endometrial excessiva induzida por níveis elevados de estrogênio resulta em espessamento endometrial acentuado, favorecendo o desenvolvimento da hiperplasia endometrial atípica, uma lesão precursora do câncer¹⁴.

3.3 Alvos e Terapias Atualmente Empregadas

No cenário de doença recorrente e avançada do CE, diversas classes de terapias hormonais têm sido investigadas como opções de tratamento. Já no cenário de doença inicial, as terapias hormonais têm um papel bastante limitado, presente mais especificamente na tentativa de preservação de fertilidade. As principais terapias endócrinas do CE visam reduzir a produção ou a ação do estrogênio e modular a resposta à progesterona.

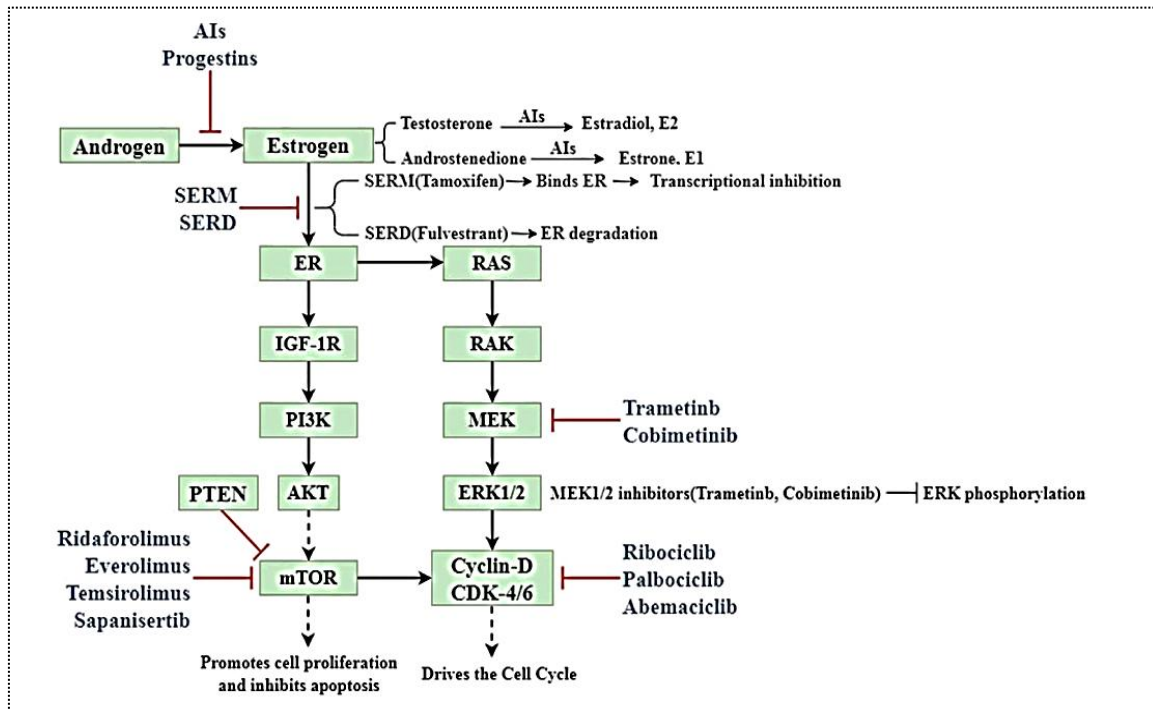
Os primeiros indícios de benefício da terapia endócrina no tratamento do câncer de endométrio avançado, especialmente com o uso da medroxiprogesterona, surgiram na década de 1960. Apesar de décadas de investigação clínica subsequente, diversos aspectos fundamentais dessa abordagem permanecem sem definição clara. Em contraste com o câncer de mama, no qual a terapia hormonal apresenta papel bem estabelecido, o impacto clínico da terapia endócrina no câncer de endométrio ainda é limitado e heterogêneo. A ausência de ensaios clínicos randomizados robustos motivou revisões sistemáticas, como a revisão Cochrane de 2010, a concluir que não havia evidência consistente de melhora de sobrevida associada ao uso de terapia endócrina nessa neoplasia. Além disso, os efeitos sobre qualidade de vida e controle sintomático não foram adequadamente avaliados, dificultando conclusões definitivas¹⁵.

Ainda assim, a terapia endócrina permanece incorporada à prática clínica, sobretudo em pacientes com tumores de baixo grau. Evidências mais recentes provenientes de uma revisão sistemática e meta-análise, que incluiu nove estudos e 1.837 pacientes, indicam um benefício clínico modesto quando utilizada em primeira linha, com taxa de resposta aproximada de 21,6%. Nesse contexto, a sobrevida livre de progressão mediana foi de cerca de 2,8 meses, enquanto a sobrevida global mediana atingiu aproximadamente 10,2 meses. A interpretação desses achados, entretanto, exige cautela, uma vez que os estudos analisados apresentam heterogeneidade significativa, incluindo populações mistas, critérios de resposta distintos e tempos de seguimento variáveis. Os estudos analisados, em sua maioria, não apresentaram dados estratificados de acordo com a expressão dos receptores de estrogênio e/ou progesterona; quando essa informação estava disponível, observou-se ausência de padronização metodológica, bem como falta de critérios uniformes para definição de pontos de corte¹⁵⁻¹⁶.

No que tange às terapias propriamente, algumas opções são disponíveis. Agonistas GnRH e IA reduzem de forma efetiva a produção do estrogênio. Progestágenos como progesterona oral ou dispositivos intrauterinos isolados, tem papel no tratamento da hiperplasia endometrial atípica e dos estágios iniciais da doença, permitindo a preservação da fertilidade. Moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) atuam competindo com o estrogênio pelo receptor, enquanto degradadores seletivos (SERDs) promovem a instabilidade e degradação do receptor estrogênico. Além disso, a elevada frequência de mutações na via

PI3K/AKT/mTOR no câncer de endométrio sustenta o uso de terapias-alvo, principais fontes de estudo atualmente¹⁷ (Figura 3).

Figura 3 — Alvos da endocrinoterapia



Fonte: GUAN *et al.*, 2025.

3.3.1 Progestágenos

Os progestágenos foram os primeiros agentes a serem usados como hormonioterapia no tratamento do CE e seu uso pode ser feito tanto na doença inicial, na tentativa de preservar a fertilidade, como na doença avançada e/ou recidivada, isoladamente ou em combinação com tamoxifeno, conforme as *guidelines* mais atuais¹⁸⁻¹⁹.

É sabido que tratamento padrão do carcinoma endometrial de baixo grau em estágio inicial é cirúrgico, com elevadas taxas de cura. No entanto, pacientes com desejo de preservação da fertilidade ou com contraindicações clínicas à cirurgia podem ser candidatas ao tratamento hormonal primário, desde que apresentem doença bem diferenciada e confinada ao útero. Nesse contexto, os progestagênios constituem a principal estratégia terapêutica, administrados por via oral ou por sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel, com taxas relevantes de resposta, especialmente na hiperplasia endometrial atípica e em casos iniciais

da doença. Assim, em pacientes cuidadosamente selecionadas, o manejo hormonal conservador representa uma alternativa viável quando a abordagem cirúrgica não é factível ou desejada²⁰.

3.3.2 *Inibidores de Aromatase*

Os inibidores da aromatase têm sido investigados como uma alternativa terapêutica no contexto do carcinoma endometrial avançado ou recorrente. A aromatase, enzima pertencente à família do citocromo P450, é responsável pela conversão de andrógenos em estrogênios nos tecidos periféricos. Ao bloquear essa etapa metabólica, os inibidores da aromatase reduzem a síntese estrogênica sistêmica, contribuindo para a diminuição do estímulo hormonal tumoral. Embora estudos tenham avaliado seu uso isolado, revisões sistemáticas indicam que a monoterapia com esses agentes apresenta benefício clínico limitado. Em contrapartida, evidências recentes sugerem que os inibidores da aromatase podem desempenhar papel mais relevante quando associados a inibidores de CDK 4/6 ou da via mTOR, integrando estratégias terapêuticas combinadas em desenvolvimento²¹.

3.3.3 *SERM e SERD*

O tamoxifeno, é o SERM mais amplamente empregado na prática clínica, apresenta um papel paradoxal no câncer de endométrio. Enquanto seu uso em outras indicações está associado ao aumento do risco de desenvolvimento dessa neoplasia, sua aplicação terapêutica tem sido explorada em cenários de doença avançada ou recorrente¹⁴.

Esse comportamento dual parece decorrer da capacidade do tamoxifeno de atuar tanto como agonista quanto como antagonista do receptor de estrogênio alfa, efeito que varia conforme o perfil intracelular de coativadores e correpresores. Na prática clínica, o fármaco é frequentemente combinado à progesterona no tratamento de doença avançada, com o objetivo de minimizar a redução da expressão do receptor de progesterona e potencializar a atividade antitumoral desse hormônio¹⁴.

Em contraste, o fulvestranto, um degradador seletivo do receptor de estrogênio, apresenta ação antagonista direta sobre esse receptor; entretanto, sua

eficácia no câncer de endométrio permanece limitada, com estudos de fase II indicando resposta modesta em casos recorrentes ou metastáticos. Além disso, sua baixa biodisponibilidade e a ausência de definição clara da dose terapêutica ideal constituem entraves à sua aplicação clínica isolada, sugerindo que estratégias combinadas possam ser necessárias para ampliar seu benefício terapêutico²³⁻²⁴.

3.4 Resistência à Terapia Hormonal e Perspectivas Futuras

3.4.1 Resistência hormonal

Embora os mecanismos precisos envolvidos na resistência à terapia endócrina ainda não estejam completamente elucidados, o estudo da via de sinalização do receptor de estrogênio, especialmente no câncer de mama, permitiu a formulação de diferentes hipóteses explicativas. Um dos mecanismos propostos envolve a redução ou perda da expressão do receptor de estrogênio após exposição prolongada ao tratamento hormonal, o que inviabiliza sua atuação como alvo terapêutico. Outra hipótese amplamente discutida é a diminuição da expressão do receptor de progesterona durante a terapia endócrina, fenômeno associado a piores desfechos clínicos e à ativação secundária da via PI3K. Adicionalmente, tem sido sugerido que a superexpressão de reguladores do ciclo celular, como c-Myc e ciclina D, resulte no aumento da atividade de CDK 4/6, favorecendo proliferação celular e angiogênese; nesse cenário, a supressão isolada do receptor de estrogênio torna-se insuficiente para conter o crescimento tumoral²¹.

Além disso, mutações em genes envolvidos em vias ativadas pelo receptor de estrogênio são frequentemente observadas, como alterações em PTEN, que levam à ativação da via mTOR, e mutações em KRAS ou BRAF, associadas ao aumento da expressão de ciclina D. Diante desse contexto, estratégias terapêuticas direcionadas a componentes downstream dessas vias, incluindo inibidores de mTOR ou de CDK 4/6, podem contribuir para superar ou atenuar a resistência ao tratamento hormonal. Por fim, mutações adquiridas no gene ESR1 constituem outro mecanismo relevante de resistência à terapia endócrina. Essas alterações, inicialmente descritas em pacientes com câncer de mama metastático sob tratamento hormonal, afetam o domínio de ligação ao ligante do receptor de estrogênio alfa, permitindo sua ativação independente da presença de estrogênio. Nesses casos, particularmente após

exposição prévia a inibidores da aromatase, o uso de agentes degradadores do receptor de estrogênio, como o fulvestranto, pode representar uma estratégia terapêutica eficaz²¹.

3.4.2 CDKis

Terapias hormonais futuras em estudo para uso no CE se dão principalmente com os Inibidores de Ciclina 4/6 (CDKis), medicamentos já amplamente estudados em Câncer de Mama que expressam receptores hormonais, seja em linhas paliativas, seja em tratamento adjuvante. Os CDKis de terceira geração (Palbociclibe, Abemaciclibe, Ribociclibe), foram amplamente testados em estudos de Fase III e aprovados para o tratamento do câncer de mama. Em consonância, cerca de 35-77% dos CE expressam aumento de CDKs e, portanto, poderiam ser alvos terapêuticos efetivos. Tais estruturas atuam como *checkpoint* na parte G1 do ciclo celular. Quando ativados, CDK4 e CDK 6 inibem fatores de supressão tumoral favorecendo a replicação celular e em última análise, levando a crescimento tumoral²⁵.

No caso do CE seu uso ainda requer mais estudos sobre o tema. Ensaios Clínicos de Fase II, já publicados, testaram CDKis com IA como Ribociclibe e Letrozol, Abemaciclibe e Letrozol, Abemaciclibe e Fulvestranto, para câncer de ovário e endométrio recidivado ou persistente com receptor hormonal positivo, mostrando uma Sobrevida Livre de Progressão (SLP) de 55% em 12 meses. Outros estudos com desenhos semelhantes vêm demonstrando aparentemente resultados similares em pré-análises, demonstrando que o uso dos CDKis podem ser promissores também no CE²⁶⁻²⁹.

3.4.3 Via do PI3K / AKT / mTor

Os inibidores de mTOR constituem uma classe terapêutica direcionada a neoplasias associadas a alterações na via PI3K/AKT/mTOR e vêm sendo avaliados em estudos clínicos para o tratamento do câncer de endométrio. Evidências provenientes de diferentes Investigações clínicas indicam que agentes como everolimo, sapanisertibe, ridaforolimo e temsirolimo apresentam atividade antitumoral inicial em cenários de doença avançada ou recorrente³⁰.

Além do uso isolado, a associação desses fármacos com inibidores da aromatase tem se destacado como uma estratégia promissora. Estudos demonstram que a combinação de inibidores de mTOR com terapias endócrinas resulta em prolongamento da SLR e aumento das taxas de resposta tumoral. Em particular, a associação de everolimo com letrozol mostrou benefício clínico relevante em pacientes com doença recorrente ou progressiva, especialmente naqueles com carcinoma endometriode portador de mutações em CTNNB1³¹⁻³².

3.4.4 Possíveis mudanças na adjuvância

A incorporação da classificação molecular ao manejo do câncer de endométrio tem levado a uma reavaliação crítica das estratégias adjuvantes tradicionalmente utilizadas. Entre os subgrupos moleculares, os tumores classificados como NSMP correspondem a uma parcela expressiva dos casos e apresentam, em sua maioria, histologia endometriode e elevada expressão dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona. Apesar desse perfil biológico potencialmente favorável, pacientes com doença estágio II associada à invasão linfovascular ou estágio III NSMP continuam sendo frequentemente submetidas a esquemas intensivos de quimiorradioterapia adjuvante, os quais se associam a elevada toxicidade aguda e tardia e impacto negativo sustentado na qualidade de vida³³.

Evidências acumuladas na literatura indicam que, nesse subgrupo molecular, o benefício da intensificação adjuvante com quimioterapia é limitado, sem ganho consistente em sobrevida livre de recorrência, enquanto a morbidade relacionada ao tratamento combinado permanece significativa. Esses achados levantam questionamentos sobre o real valor terapêutico da intensificação adjuvante em tumores biologicamente menos agressivos e potencialmente sensíveis à manipulação hormonal, especialmente quando considerados os perfis de risco molecular e a elevada positividade para receptores hormonais³⁴.

Nesse contexto, o estudo RAINBO propõe uma mudança conceitual ao investigar estratégias adjuvantes orientadas por características moleculares. O ensaio NSMP-ORANGE avalia a hipótese de que, em pacientes com câncer de endométrio NSMP receptor hormonal positivo, a radioterapia adjuvante seguida de manutenção com progestagênios por dois anos possa oferecer eficácia oncológica comparável à quimiorradioterapia padrão, com redução substancial da toxicidade e melhor

preservação da qualidade de vida. Essa abordagem fundamenta-se no papel já estabelecido da terapia hormonal no controle da doença avançada e recorrente, bem como na alta taxa de expressão de receptores hormonais nesse subgrupo. A proposta de desescalamento terapêutico no câncer de endométrio receptor hormonal positivo reflete a consolidação de um modelo de oncologia de precisão, no qual a intensidade do tratamento é guiada não apenas pelo estadiamento anatômico, mas também pela biologia tumoral. Caso confirmada, essa estratégia poderá redefinir o padrão de tratamento adjuvante para pacientes NSMP, reduzindo o uso de quimioterapia em cenários de benefício clínico incerto, sem comprometer o controle da doença e minimizando o impacto funcional a longo prazo.

4 CONCLUSÃO

O câncer de endométrio representa uma neoplasia ginecológica de elevada relevância clínica e epidemiológica, especialmente diante do envelhecimento populacional e do aumento da prevalência de obesidade. A melhor compreensão de sua biologia tumoral, impulsionada pela incorporação da classificação molecular e pela atualização do estadiamento FIGO em 2023, tem permitido uma abordagem terapêutica mais individualizada e racional. Nesse contexto, a hormonioterapia ressurge como uma estratégia de particular interesse, sobretudo nos tumores endometrioides de baixo grau e com expressão de receptores hormonais.

Apesar de seu papel historicamente limitado no manejo do câncer de endométrio, especialmente quando comparado a outras neoplasias hormônio-dependentes, evidências recentes sugerem que a terapia endócrina pode oferecer benefício clínico em subgrupos selecionados de pacientes, principalmente no caso de doença avançada ou recorrente. Inibidores da aromatase, progestagênios e SERMs e SERDs, apresentam perfis distintos de eficácia e toxicidade, sendo seu impacto fortemente influenciado por características histológicas, moleculares e pela expressão dos receptores hormonais. No entanto, a heterogeneidade dos estudos disponíveis e a escassez de ensaios clínicos randomizados robustos ainda limitam conclusões definitivas quanto ao ganho em sobrevida.

Avanços no entendimento dos mecanismos de resistência hormonal, em especial a ativação de vias de sinalização como PI3K/AKT/mTOR e CDK4/6, abriram caminho para estratégias terapêuticas combinadas, que vêm demonstrando resultados promissores em estudos de fase inicial. Paralelamente, a proposta de desescalonamento terapêutico na adjuvância, guiada por perfis moleculares, como nos tumores NSMP, reflete uma mudança conceitual alinhada aos princípios da oncologia de precisão, com potencial para reduzir toxicidade sem comprometer o controle da doença.

Dessa forma, a hormonioterapia tende a ocupar um espaço cada vez mais relevante no tratamento do câncer de endométrio, não como alternativa universal, mas como componente estratégico em abordagens personalizadas. A consolidação desse papel dependerá da realização de estudos prospectivos bem delineados, com adequada estratificação molecular, capazes de definir de maneira mais precisa quais

pacientes realmente se beneficiam dessa modalidade terapêutica e em quais cenários clínicos sua utilização é mais vantajosa.

REFERÊNCIAS

1. SANTOS, M. de O. *et al.* Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023–2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, [s.l.], v. 69, n. 1, e-213700, 2023. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700.
2. PAULINO, E. *et al.* Endometrial cancer in Brazil: preparing for the rising incidence. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 40, p. 577–579, 2018. DOI: 10.1055/s-0038-1673644.
3. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019: obesidade e excesso de peso na população adulta brasileira**. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019>. Acesso em: 26 jan. 2026.
4. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Expectativa de vida da população brasileira chega aos 76,6 anos em 2024**. Agência de Notícias IBGE, 28 nov. 2025. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/45275-expectativa-de-vida-chega-a-76-6-anos-em-2024>. Acesso em: 26 jan. 2026.
5. TUMMINIA, A. *et al.* Adipose tissue, obesity and adiponectin: role in endocrine cancer risk. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 12, p. 2863, 2019. DOI: 10.3390/ijms20122863.
6. ENDOMETRIAL CANCER STAGING SUBCOMMITTEE *et al.* FIGO staging of endometrial cancer: 2023. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 162, n. 2, p. 383–394, 2023. DOI: 10.1002/ijgo.14923.
7. THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. **Nature**, [s.l.], v. 497, p. 67–73, 2013. DOI: 10.1038/nature12113.
8. CONCIN, N. *et al.* ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. **The Lancet Oncology**, [s.l.], v. 26, p. e423–e435, 2025. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6.
9. MACKAY, H. J.; FREIXINOS, V. R.; FLEMING, G. F. **Therapeutic targets and opportunities in endometrial cancer: update on endocrine therapy and nonimmunotherapy targeted options**. ASCO Educational Book, v. 40, p. 1–11, 2020. DOI: 10.1200/EDBK_280495.
10. AGUILAR-ROJAS, A.; PEREZ-SOLIS, M. A.; MAYA-NUNEZ, G. The gonadotropin-releasing hormone system: perspectives from reproduction to cancer. **International Journal of Oncology**, [s.l.], v. 48, n. 3, p. 861–868, 2016. DOI: 10.3892/ijo.2016.3346.
11. HUA, H. *et al.* Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer. **Experimental Hematology and Oncology**, [s.l.], v. 7, p. 24, 2018. DOI: 10.1186/s40164-018-0116-7.

12. ONSTAD, M. A.; SCHMANDT, R. E.; LU, K. H. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 34, n. 35, p. 4225–4230, 2016. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4638.
13. ORDEANU, I. M. *et al.* Obesity as a catalyst for endometrial hyperplasia and cancer progression: a narrative review of epidemiology, molecular pathways, and prevention. **Biomedicines**, [s.l.], v. 13, n. 11, p. 2612, 2025. DOI: 10.3390/biomedicines13112612.
14. GUAN, X.; TANG, R.; YANG, J. Endocrine therapy for endometrial cancer: traditional approaches and novel targets. **Frontiers in Oncology**, [s.l.], v. 15, 2025. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2025.1570011/full>. Acesso em: 26 jan. 2026.
15. JERZAK, K. J.; DUSKA, L.; MACKAY, H. J. Endocrine therapy in endometrial cancer: an old dog with new tricks. **Gynecologic Oncology**, [s.l.], v. 153, n. 1, p. 175–183, 2019. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.12.018.
16. THIER, J.-L. *et al.* Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. **Gynecologic Oncology**, [s.l.], v. 147, n. 1, p. 158–166, 2017. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.002.
17. MUSA, F. B. *et al.* State of the art endocrine treatments for patients diagnosed with endometrial cancer in 2025. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 37, n. 2, p. 111–119, 2025. DOI: 10.1097/GCO.0000000000001008.
18. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. **Diretrizes SBOC 2025: câncer de endométrio**. Rio de Janeiro: SBOC, 2025. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2025/pdf/Diretrizes-SBOC-2025---Endometrio-v7-FINAL.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2026.
19. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **NCCN clinical practice guidelines in oncology: uterine neoplasms**. Version 2.2025. Plymouth Meeting, PA: NCCN, 2025. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf. Acesso em: 26 jan. 2026.
20. ADJEI, N. N. *et al.* Uterine-conserving treatment options for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. **Current Oncology Reports**, [s.l.], v. 26, n. 11, p. 1367–1379, 2024. DOI: 10.1007/s11912-024-01603-9.
21. KAILASAM, A.; LANGSTRAAT, C. Contemporary use of hormonal therapy in endometrial cancer: a literature review. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 23, p. 1818–1828, 2022. DOI: 10.1007/s11864-022-01031-6.
22. GADDUCCI, A.; COSIO, S. Pharmacological treatment of advanced, persistent or metastatic endometrial cancer. **Cancers**, [s.l.], v. 13, n. 24, p. 6155, 2021. DOI: 10.3390/cancers13246155.

23. BOGLIOLO, S. *et al.* The role of fulvestrant in endometrial cancer. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, [s.l.], v. 13, n. 5, p. 537–544, 2017. DOI: 10.1080/17425255.2016.1244264.
24. BATTISTA, M. J.; SCHMIDT, M. Fulvestrant for the treatment of endometrial cancer. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, [s.l.], v. 25, n. 4, p. 475–483, 2016. DOI: 10.1517/13543784.2016.1154532.
25. RAY-COQUARD, I. *et al.* The promise of combining CDK4/6 inhibition with hormonal therapy in the first-line treatment setting for metastatic or recurrent endometrial adenocarcinoma. **International Journal of Gynecological Cancer**, [s.l.], v. 33, n. 12, p. 1943–1949, 2023. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004739.
26. DAMIAN, F. B. *et al.* A phase II trial of palbociclib plus letrozole after progression on second-line chemotherapy. **Gynecologic Oncology**, [s.l.], v. 198, p. 161–167, 2025. DOI: 10.1016/j.ygyno.2025.05.022.
27. AWADA, A.; AHMAD, S. Therapeutic prospects of abemaciclib for patients with endometrial cancer. **Current Oncology**, v. 31, n. 9, p. 5374–5383, 2024. DOI: 10.3390/curroncol31090397.
28. MIRZA, M. R. *et al.* Palbociclib plus letrozole in estrogen receptor-positive advanced or recurrent endometrial cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 192, p. 128–136, 2025. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.12.003.
29. GREEN, A. K. *et al.* A phase II study of fulvestrant plus abemaciclib in hormone receptor-positive advanced or recurrent endometrial cancer. **Clinical Cancer Research**, [s.l.], v. 31, n. 11, p. 2088–2096, 2025. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1999.
30. HEUDEL, P. *et al.* Safety and efficacy of the mTOR inhibitor vistusertib combined with anastrozole. **JAMA Oncology**, [s.l.], v. 8, n. 7, p. 1001–1009, 2022. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.1047.
31. SLOMOVITZ, B. M. *et al.* Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 33, n. 8, p. 930–936, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3401.
32. RONCOLATO, F. *et al.* **PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer**. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 10, CD012160, 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD012160.pub2.
33. YANG, Y.; WU, S. F.; BAO, W. Molecular subtypes of endometrial cancer: implications for adjuvant treatment strategies. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, [s.l.], v. 164, n. 2, p. 436–459, 2024. DOI: 10.1002/ijgo.14969.
34. RAINBO RESEARCH CONSORTIUM. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. **International Journal of Gynecological Cancer**, [s.l.], v. 33, n. 1, p. 109–117, 2023. DOI: 10.1136/ijgc-2022-004039.

ANEXOS

ANEXO A – Estadiamento FIGO 2009

ESTÁGIO	DESCRIÇÃO
I	Tumor restrito ao colo uterino
IA	Tumor microscópico, apenas identificado histologicamente
IA1	Invasão estromal ≤ 3 mm de profundidade e ≤ 7 mm de extensão horizontal
IA2	Invasão estromal > 3 mm e ≤ 5 mm de profundidade, e ≤ 7 mm de extensão horizontal
IB	Lesão clínica visível ou invasão $> IA2$
IB1	Lesão clínica ≤ 4 cm
IB2	Lesão clínica > 4 cm
II	Tumor além do colo, mas não até a parede pélvica ou o terço inferior da vagina
IIA	Sem invasão parametrial
IIA1	Lesão ≤ 4 cm
IIA2	Lesão > 4 cm
IIB	Com invasão parametrial
III	Tumor até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionando
IIIA	Envolve o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
IIIB	Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose/rim não funcionando
IV	Tumor além da pelve ou envolve mucosa vesical ou retal
IVA	Extensão para órgãos adjacentes (bexiga ou reto)
IVB	Metástase à distância, incluindo intra-abdominais ou linfonodos inguinais

Fonte: FIGO, 2009.

ANEXO B – Estadiamento FIGO 2023

ESTÁGIO	SUBDIVISÃO	DESCRIÇÃO
I	IA1	Invasão estromal ≤ 3 mm de profundidade e ≤ 7 mm de extensão horizontal
	IA2	Invasão estromal > 3 mm e ≤ 5 mm de profundidade, e ≤ 7 mm de extensão horizontal
	IB1	Tumor clínico ≤ 2 cm
	IB2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm
	IB3	Tumor > 4 cm
II	IIA1	Tumor além do útero, sem invasão parametrial, ≤ 4 cm
	IIA2	Tumor além do útero, sem invasão parametrial, > 4 cm
	IIB	Com invasão parametrial
III	IIIA	Envolve o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
	IIIB	Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose/rim não funcionando
	IIIC1	Metástase linfonodal pélvica confirmada (imagem ou histologia)
	IIIC2	Metástase linfonodal para-aórtica confirmada
IV	IVA	Extensão para órgãos adjacentes (bexiga ou reto)
	IVB	Metástase à distância (inclui linfonodos extra-pélvicos)

Fonte: FIGO, 2023.