

Integração da Classificação Molecular e Histopatológica: Um Caminho para Otimizar o Tratamento e o Prognóstico no Câncer de Endométrio

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n2.5689>

Integration of Molecular and Histopathologic Classification: A Pathway to Optimize Treatment and Prognosis in Endometrial Cancer

Integración de la Clasificación Molecular e Histopatológica: Un Camino para Optimizar el Tratamiento y el Pronóstico en el Câncer de Endometrio

Eliane Gouvêa de Oliveira Barros¹; Guilherme Tavares Cruz²; Maria Bethânia Souza Vilela³; Gabriela Silva Castro⁴; Jéssica Menezes do Nascimento⁵; Larissa Marques Gonçalves⁶; Olga Maria Silva Castro⁷; Anna Marcella Neves Dias⁸; Nathália Barbosa do Espírito Santo Mendes⁹; Bruno Aquino Marcelino¹⁰

RESUMO

Introdução: O câncer de endométrio, sexta neoplasia mais comum em mulheres pós-menopausa, apresenta incidência crescente globalmente. Tradicionalmente, é classificado em tipos I (endometrióide) e II (não endometrióide) e, mais recentemente, em quatro grupos moleculares, com diferentes implicações prognósticas e terapêuticas. **Objetivo:** Analisar o impacto da integração entre histopatologia e biologia molecular na compreensão do câncer de endométrio e sua influência no tratamento e prognóstico das pacientes. **Método:** Estudo retrospectivo de 1.451 casos do projeto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), utilizando ANOVA, teste *t* e qui-quadrado para avaliação genômica e clínica. **Resultados:** O carcinoma endometrióide foi predominante, com média de idade ao diagnóstico de 63,7 anos e sobrevida global variando por raça. A radioterapia adjuvante mostrou-se eficaz em pacientes com carcinoma endometrióide, com sobrevida global de 35,4 meses. A terapia neoadjuvante aumentou significativamente a sobrevida global em carcinomas serosos papilares uterinos. Puderam se beneficiar da análise molecular 87% das pacientes com carcinoma endometrióide, 48% com carcinoma misto endometrial e 25% com carcinoma endometrial indiferenciado. Os grupos moleculares apresentaram características distintas de expressão gênica. As do Grupo 1 sugeriram controle dinâmico da doença. No Grupo 2, predominaram genes ligados ao ciclo celular e estabilidade da cromatina. O Grupo 3 destacou genes envolvidos no remodelamento da cromatina e proliferação celular, enquanto o Grupo 4 caracterizou-se pela expressão de TP53 e de genes relacionados à via PI3K-AKT. **Conclusão:** Dada a complexidade molecular do câncer de endométrio, integrar análises histopatológicas e moleculares é essencial para guiar tratamentos precisos, aumentando a eficácia terapêutica e melhorando desfechos clínicos.

Palavras-chave: Neoplasias do Endométrio; Pós-Menopausa; Análise Citogenética/métodos; Medicina de Precisão/métodos.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer, the sixth most common neoplasm in postmenopausal women, is experiencing a rising global incidence. Traditionally, it is classified into type I (endometrioid) and type II (non-endometrioid), and more recently into four molecular groups with different prognostic and therapeutic implications. **Objective:** To analyze the impact of integrating histopathology and molecular biology on the understanding of EC and its influence on treatment and patient prognosis. **Method:** A retrospective study of 1,451 EC cases from The Cancer Genome Atlas (TCGA) project, using ANOVA, *t*-tests, and chi-square tests for genomic and clinical evaluation. **Results:** Endometrioid carcinoma was predominant, with a mean age at diagnosis of 63.7 years and variations in overall survival by race. Adjuvant radiotherapy was effective in patients with endometrioid carcinoma, with an overall survival of 35.4 months. Neoadjuvant therapy significantly improved overall survival in uterine papillary serous carcinomas. 87% of patients with endometrioid carcinoma, 48% with mixed endometrial carcinoma, and 25% with undifferentiated endometrial carcinoma benefited from detailed molecular analysis. The molecular groups showed distinct gene expression characteristics. Group 1 suggested dynamic disease control. Group 2 was dominated by genes related to the cell cycle and chromatin stability. Group 3 highlighted genes involved in chromatin remodeling and cell proliferation, while Group 4 was characterized by TP53 expression and genes related to the PI3K-AKT pathway. **Conclusion:** Given the molecular complexity of endometrial cancer, integrating histopathological and molecular analyses is essential for guiding precise treatments, increasing therapeutic efficacy, and improving clinical outcomes.

Key words: Endometrial Neoplasms; Postmenopause; Cytogenetic Analysis/methods; Precision Medicine/methods.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de endometrio, sexta neoplasia más común en mujeres posmenopáusicas, presenta una incidencia creciente globalmente. Se clasifica en tipos I (endometrióide) y II (no endometrióide), y más recientemente en cuatro grupos moleculares, con diferentes implicaciones pronósticas y terapéuticas. **Objetivo:** Analizar el impacto de la integración entre histopatología y biología molecular en la comprensión del cáncer de endometrio y su influencia en el tratamiento y pronóstico de las pacientes. **Método:** Estudio retrospectivo de 1451 casos del proyecto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), utilizando ANOVA, pruebas *t* y ji al cuadrado para evaluación genómica y clínica. **Resultados:** El carcinoma endometrióide fue predominante, con media de edad al diagnóstico de 63,7 años y supervivencia global variable según la raza. La radioterapia adyuvante fue eficaz en pacientes con carcinoma endometrióide, con supervivencia global de 35,4 meses. La terapia neoadyuvante aumentó significativamente la supervivencia global en carcinomas serosos papilares uterinos. El 87% de las pacientes con carcinoma endometrióide, el 48% con carcinoma mixto endometrial y el 25% con carcinoma endometrial indiferenciado pudieron beneficiarse del análisis molecular. Los grupos moleculares presentaron características de expresión gênica. Las del Grupo 1 sugirieron control dinámico de la enfermedad. En el Grupo 2 predominaron los genes relacionados con el ciclo celular y estabilidad de la cromatina. El Grupo 3 destacó genes involucrados en remodelado de la cromatina y proliferación celular, mientras que el Grupo 4 se caracterizó por expresión de TP53 y genes relacionados con la vía PI3K-AKT. **Conclusión:** Debido a la complejidad molecular del cáncer de endometrio, integrar análisis histopatológicos y moleculares es esencial para guiar tratamientos precisos, aumentando a la eficacia terapéutica y mejorando resultados clínicos.

Palabras clave: Neoplasias del Endometrio; Posmenopausa; Análisis Citogenético/métodos; Medicina de Precisión/métodos.

¹Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (Unipac). Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Biologia Celular. Juiz de Fora (MG), Brasil. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Ciências Biomédicas, Laboratório de Interações Celulares. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: eligouveab@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-0020-6653>

²⁻⁹Unipac. Juiz de Fora (MG), Brasil. E-mails: guilhermetacruz@gmail.com; mbsv.med@gmail.com; gabrielacastro1311@gmail.com; jssicamenezesjf@gmail.com; larissamarquesg@gmail.com; olga_04_castro@hotmail.com; annamarcelladias@yahoo.com.br; nathaliamedes@unipac.br. Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0003-3551-0430>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-7382-6274>; Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0001-2272-876X>; Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0006-9060-5565>; Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0006-6648-9883>; Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0004-8627-6821>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-9811-6738>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-9930-1222>

¹⁰Unipac. UFJF, Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Biologia Celular. Juiz de Fora (MG), Brasil. Instituto Oncológico. Juiz de Fora (MG), Brasil. E-mail: brmarcelino@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-5971-8680>

Endereço para correspondência: Eliane Gouvêa de Oliveira Barros. Rua Monsenhor Pedro Arbex, 165 – São Mateus. Juiz de Fora (MG), Brasil. CEP 36025-340. E-mail: eligouveab@gmail.com



INTRODUÇÃO

O câncer do corpo do útero pode se originar no endométrio (90% dos casos) ou no miométrio¹. Em todo o mundo, essa neoplasia é a sexta mais comum entre mulheres na menopausa, com incidência crescente proporcional ao Índice de Desenvolvimento Humano. As maiores taxas de incidência foram registradas na América do Norte e Europa^{2,3}. No Brasil, desconsiderando o câncer de pele não melanoma, o câncer do corpo do útero é o sétimo mais incidente entre as mulheres. Estimativas do INCA para o triênio 2023-2025 projetam 9.650 novos casos por ano, com uma taxa de 5,22 novos casos a cada 100 mil mulheres⁴. Em 2023, a taxa bruta de mortalidade atribuída a essa neoplasia foi de 6,65 óbitos por 100 mil mulheres, conforme dados do Atlas On-line de Mortalidade por Câncer do INCA⁵.

Os principais fatores de risco para o câncer de endométrio incluem exposição prolongada ao estrogênio, obesidade, diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperplasia endometrial, anovulação crônica, radiação para tumores ovarianos, reposição hormonal, menarca precoce, menopausa tardia, Síndrome do Ovário Policístico e Síndrome de Lynch^{2,5}.

Classicamente, os cânceres de endométrio são classificados em dois subtipos: tipo I (endometriode), estrogênio-dependente e geralmente associado a desfechos favoráveis, e tipo II (não endometriode), que inclui tumores serosos, mucinosos ou de células claras, com pior prognóstico^{6,7}. O estadiamento do câncer de endométrio é cirúrgico e baseado nos achados anatomopatológicos. A classificação molecular em quatro grupos principais tem importantes implicações prognósticas e terapêuticas, permitindo uma estratificação de risco mais precisa⁸.

Neste contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu em 2020 uma recomendação quanto à inclusão de aspectos moleculares nos relatórios patológicos sempre que possível⁸. Vale salientar que as características histopatológicas não perderam seu papel no diagnóstico, no entanto, a relevância relativa dessas características no estabelecimento de decisões de terapêuticas varia conforme o subtipo molecular. Adicionalmente, o valor prognóstico da classificação molecular tem sido consistentemente confirmado por estudos de coorte e ensaios clínicos^{8,9}. Diante disso, este estudo visou analisar o impacto da integração entre histopatologia e biologia molecular na compreensão do câncer de endométrio e sua influência no tratamento e no prognóstico das pacientes.

MÉTODO

Este estudo foi delineado com perfil retrospectivo exploratório e analítico, utilizando dados genômicos e clínicos disponíveis no *cBioPortal for Cancer Genomics*¹⁰.

Inicialmente, foram selecionados 2.115 casos de câncer de corpo do útero. Após refinamento, permaneceram 1.451 casos provenientes do projeto “*The Cancer Genome Atlas* (TCGA) *Uterine Corpus Endometrial Carcinoma*”, abrangendo três estudos: 549 casos no “GDAC Firehose”, 373 casos no “TCGA, *Nature* 2013” e 529 casos no “TCGA, *PanCancer Atlas*”. Os critérios de inclusão abrangeram casos de câncer de endométrio primário, excluindo-se 607 casos de carcinoma de células escamosas em colo de útero e 114 casos de carcinosarcomas. Em razão da natureza independente dos estudos e da disponibilidade variável das informações clínicas, nem todas as análises puderam ser realizadas abrangendo todos os 1.451 casos selecionados.

A população-alvo incluiu pacientes com câncer de endométrio cujos dados clínicos e genômicos estavam disponíveis. As informações coletadas incluíram: idade ao diagnóstico, *status* menopausal, tipo histopatológico do tumor, estadiamento cirúrgico, sobrevida, histórico de neoplasias malignas prévias, ocorrência de neoplasias malignas síncronas, índice de massa corporal (IMC), uso de contraceptivos hormonais, presença de comorbidades, incluindo HAS) e DM, tratamentos realizados e dados de expressão gênica. O *status* menopausal foi definido de acordo com critérios da OMS, sendo consideradas em pré-menopausa as pacientes com ciclos menstruais regulares, em climatério aquelas em transição para a menopausa e em pós-menopausa as pacientes com amenorreia por período igual ou superior a 12 meses, não atribuída a outras causas. Os dados clínicos, genômicos e referentes à sobrevida global e à sobrevida livre de doença foram obtidos e enriquecidos por meio das plataformas *cBioPortal for Cancer Genomics*¹⁰ e *Bioinformatics & Evolutionary Genomics*¹¹.

Análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de comparações múltiplas de Tukey¹², ou o teste *t*¹³, foram realizadas utilizando o *software GraphPad Prism*¹² versão 6.01 (*GraphPad Software, San Diego, CA, EUA*). Para avaliar a igualdade de proporções entre os quatro grupos moleculares do câncer de endométrio, foram realizados testes qui-quadrado¹⁴ utilizando a função *prop.test* do *software R*¹⁵, versão 4.3.0. Para todas as análises, adotou-se nível de significância de $p < 0,05$.

Por se tratar de uma análise *in silico*, não foi necessário obter parecer do Comitê de Ética em Pesquisa, conforme estabelecido pela Resolução n.º 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde¹⁶.

RESULTADOS

O carcinoma endometriode foi o tipo histopatológico mais comum (1.116 casos), seguido pelo carcinoma seroso

papilífero uterino (277 casos), carcinoma endometrial indiferenciado (37 casos) e carcinoma misto endometrial (21 casos).

A média de idade ao diagnóstico do câncer de endométrio foi de 63,7 anos, com a faixa etária variando entre 31 e 90 anos. Quanto à raça, foram identificados oito casos em indígenas americanas ou nativas do Alasca, 40 casos em asiáticas, 216 casos em negras/afro-americanas, 18 casos em nativas havaianas ou de outras ilhas do Pacífico e 732 casos em mulheres brancas. As idades médias ao diagnóstico variaram entre os grupos raciais: 54,2 anos para nativas havaianas ou de outras ilhas do Pacífico, 54,3 anos para asiáticas, 61 anos para indígenas americanas ou nativas do Alasca, 64,4 anos para brancas e 65 anos para negras/afro-americanas (Tabela 1).

Os dados sobre a sobrevida global revelaram diferenças significativas entre alguns grupos raciais. Indígenas americanas ou nativas do Alasca (26,2 meses), negras/afro-americanas (32,7 meses) e mulheres brancas (37,2 meses) tiveram uma sobrevida significativamente menor que as mulheres asiáticas (62,0 meses) e as nativas havaianas ou de outras ilhas do Pacífico (54,3 meses) (Tabela 1).

Em relação à faixa etária, foram registrados 35 casos em pré-menopausa, 17 casos em climatério e 449 casos em menopausa.

No que diz respeito aos fatores de risco para câncer de endométrio, foi encontrado um IMC médio de 33,8 para os 520 casos com informações de peso e altura disponíveis. Quanto à terapia hormonal, um caso relatou uso na menopausa e sete casos afirmaram uso de contraceptivos hormonais, enquanto 21 casos nunca utilizaram. A análise revelou ainda uma paciente com histórico de câncer colorretal. Ademais, 31 pacientes apresentaram histórico de HAS e 15 de DM.

A caracterização histopatológica evidenciou o predomínio do carcinoma endometriode, que correspondeu a 76,9% dos casos analisados. Os demais subtipos incluíram o carcinoma seroso papilífero uterino (19,1%), o carcinoma endometrial indiferenciado (2,5%) e o carcinoma misto endometrial (1,4%) (Tabela 1).

Quanto ao estadiamento histopatológico segundo a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO¹⁷ 1988, revisado em 2009), o estágio I foi o mais frequente (23,6%), apresentando sobrevida média global de 39,6 meses. Os estádios II, III e IV corresponderam a 3,6%, 8,5% e 2,1% dos casos, com sobrevidas médias de 39,7, 32,8 e 29,6 meses, respectivamente. Observou-se elevada proporção de casos com estadiamento não informado (62,2%), cuja sobrevida média global foi de 34,9 meses (Tabela 1).

Em relação ao grau histopatológico FIGO, a maioria das amostras foi classificada como grau 3 (G3),

representando 42,7% dos casos, com sobrevida média global de 36,4 meses. Os graus G2 e G1 corresponderam a 16,6% e 13,5% dos casos, com sobrevidas médias de 36,2 e 43,9 meses, respectivamente, sendo observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 1).

A cirurgia constitui a principal abordagem terapêutica inicial no câncer de endométrio, podendo ser associada a terapias adjuvantes ou neoadjuvantes conforme o estadiamento, o subtipo histopatológico e as condições clínicas da paciente. Neste estudo, a radioterapia adjuvante mostrou-se significativamente eficaz em pacientes com carcinoma endometriode, associando-se a maior sobrevida global (35,4 meses) quando comparada às pacientes que não receberam essa modalidade terapêutica (11,8 meses) (Tabela 2).

Para os carcinomas serosos papilares uterinos, a terapia neoadjuvante demonstrou aumentar significativamente a sobrevida global, indicando maior eficácia nesse subtipo histopatológico (Tabela 2). No entanto, essa análise deve ser aprofundada, pois os dados referiram-se a apenas duas pacientes, exigindo cautela na interpretação. Além disso, subtipos histopatológicos representados por apenas uma paciente não foram submetidos à análise estatística, em virtude da impossibilidade estatística de realização de testes inferenciais com amostra unitária.

Todas as amostras foram inicialmente classificadas por subtipos histopatológicos e, dentro de cada subtipo, foram identificados os percentuais correspondentes a cada grupo genômico: Grupo 1 (POLE), Grupo 2 (Instabilidade de Microsatélites – MSI), Grupo 3 (*Copy-number Low*) e Grupo 4 (*Copy-number High*) (Figura 1A).

A análise destacou a expressiva heterogeneidade molecular entre os subtipos histopatológicos do câncer de endométrio. Nas amostras de carcinoma endometriode, 87% dos casos foram distribuídos entre diferentes grupos moleculares, indicando ampla variabilidade genômica dentro desse subtipo (Figura 1A). Entre os carcinomas mistos endometriais, aproximadamente 48% das amostras apresentaram distribuição em múltiplos subgrupos moleculares, reforçando a diversidade biológica desse grupo (Figura 1A). Já nos carcinomas serosos papilares uterinos, 94% das amostras possuem características genômicas distintas dos grupos anteriores, influenciando diretamente as decisões terapêuticas (Figura 1A).

A análise detalhada dos quatro grupos moleculares do câncer de endométrio revelou características compartilhadas e distintas de expressão gênica, evidenciando impressões digitais moleculares. A partir das análises, foram identificados 19.205 genes expressos, sendo: 18.957 relacionados ao Grupo 1, 18.116 ao Grupo 2, 6.932 ao Grupo 3 e 7.263 ao Grupo 4 (Figura 1B). Deste total,



Tabela 1. Aspectos clínicos, diagnóstico e estadiamento FIGO do câncer de endométrio

Dados Clínicos	Características	Nº. de casos	Idade média ao diagnóstico [MIN;MAX]	Sobrevida média global (meses)
Idade geral ao diagnóstico	Câncer de Endométrio	1.445 (99,5%)	63,7 [31;90]	35,9
	Indígena americano ou nativo do Alasca	8	61,0 [51;77]	26,2 ^a
Raça	Asiático	40	54,3 [31;69]	62,0 ^{abc}
	Negro ou Afro-Americano	216	65,0 [33;87]	32,7 ^{bd}
	Havaiano Nativo ou outra Ilha do Pacífico	18	54,2 [39;68]	54,3 ^d
	Branco	732	64,4 [33;90]	37,2 ^c
Diagnóstico Histopatológico Primário	Carcinoma endometriode	1.116 (76,9%)	62,3 [31;90]	36,8
	Carcinoma seroso papilífero uterino	277 (19,1%)	68,7 [45;90]	34,3
	Carcinoma endometrial indiferenciado SOE	37 (2,5%)	66,4 [47;83]	25,5
	Carcinoma misto endometrial	21 (1,4%)	66,4 [47;83]	29
Estadiamento histopatológico -FIGO, 1988, revisado 2009	I	343 (23,6%)		39,6
	II	52 (3,6%)		39,7
	III	124 (8,5%)		32,8
	IV	30 (2,1%)		29,6
	Não informado	902 (62,2%)		34,9
Grau histopatológico FIGO	G1	196 (13,5%)	-	43,9 ^{ef}
	G2	241 (16,6%)	-	36,2 ^e
	G3	619 (42,7%)	-	36,4 ^f

Legendas: Letras iguais (a, b, c, d, e ou f) em diferentes linhas indicam que as médias dos respectivos grupos diferem estatisticamente entre si, conforme o teste de comparações múltiplas de Tukey ($p < 0,05$). FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia. SOE: sem outra especificação.

1.132 são classificados como *Cancer Genes* de acordo com a OncoKB™ *Cancer Gene List*¹⁸, os quais foram subdivididos quanto aos grupos moleculares aos quais pertenciam (Figura 1C).

No Grupo 1, os genes POLE, FAT4, PTEN, PCLO, CCNB3, ATRX, MKI67, REV3L, LRP1B e KMT2C se destacaram como os 10 mais frequentemente expressos nas amostras avaliadas (Figura 1D). Além disso, identificaram-se 21 *Cancer Genes* exclusivamente expressos neste grupo (Figura 1C). Entre os supressores tumorais, notou-se WIF1 (30,3% dos casos), HTATIP2 (22,7%), BTG2 (8%) e KLF2 (4,1%). Por outro lado, detectaram-se os oncogenes TNFSF13 (11,8%), CKS1B (7,6%), TLX1 (7,6%), FGF4 (2%) e FOXL2 (2%). Também foram observados genes como HOXD13 (21,3%), TAL1 (7,6%), BTG1 (6,1%) e HMGA2 (2%), associados à regulação da transcrição gênica, além de CENPA (6,1%), H3C8 (5,9%), RPS15 (5,9%) e TCL1A (4,5%), relacionados à estabilidade genômica, controle do ciclo celular e sobrevivência celular.

Outrossim, os genes SSX4 (15,2%), CD79B (15,2%), MDS2 (2%) e BAALC (12,1%), associados à modulação da resposta imune, síndromes mielodisplásicas e funções sinápticas, respectivamente, também foram observados.

O Grupo 1 representou 8,9% dos casos avaliados, com uma idade média ao diagnóstico de 56,6 anos e uma sobrevida global de 49 meses, significativamente superior à observada nos outros grupos ($p < 0,01$) (Figuras 1E e 1F). A sobrevida livre de doença foi de 89,8% aos 12 meses, 73,5% aos 24 meses, 59,2% aos 36 meses, 46,9% aos 48 meses e 34,7% aos 60 meses, com diferenças estatísticas significativas aos 36, 48 e 60 meses ($p < 0,05$), em relação aos demais grupos (Figuras 1E e 1G).

No Grupo 2, o perfil de expressão gênica revelou que os genes PTEN, ARID1A, PIK3CA, KMT2D, KMT2B, ZFH3, PIK3R1, CTCF, RPL22 e KRAS foram os 10 mais frequentemente expressos nas amostras avaliadas (Figura 1D). Além desses, seis genes foram expressos exclusivamente nesse grupo: H4C9 (3,1% dos casos),

Tabela 2. Tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes no câncer de endométrio por subtipo histopatológico

Tratamento	Subtipo Histopatológico de Câncer de Endométrio	Nº. de casos		Sobrevida média global (meses)	
		Não	Sim	Não	Sim
Radioterapia	Carcinoma endometriode	227	156	40,6	39,2
	Carcinoma seroso uterino/Carcinoma papilífero seroso uterino	47	53	40,2	33,2
	Carcinoma endometrial	-	-	-	-
	Carcinoma misto endometrial uterino	10	10	27,6	28,4
Radioterapia adjuvante	Carcinoma endometriode	12	17	11,8	35,4*
	Carcinoma seroso uterino / Carcinoma papilífero seroso uterino	6	11	21,3	21,7
	Carcinoma endometrial	1	3	18,4	33,3
	Carcinoma misto endometrial uterino	-	-	-	-
Quimioterapia Adjuvante	Carcinoma endometriode	21	8	27,2	21,7
	Carcinoma seroso uterino / Carcinoma papilífero seroso uterino	5	12	21,9	21,4
	Carcinoma endometrial	1	3	41	25,7
	Carcinoma misto endometrial uterino	-	-	-	-
Terapia Neoadjuvante	Carcinoma endometriode	808	1	39	27,1
	Carcinoma seroso uterino / Carcinoma papilífero seroso uterino	222	2	34	80,4*
	Carcinoma endometrial	24	-	29,3	-
	Carcinoma misto endometrial uterino	21	-	29	-

Legenda: *indica diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na sobrevida média global entre pacientes que receberam ou não os tratamentos, conforme teste *t* de Student.

H3C1 (1,5%), H2BC17 (1,5%), CDKN2B (1,4%), CEBPA (0,7%) e MTCP1 (0,7%) (Figura 1C). Os genes H3C1, H4C9 e H2BC17 codificaram histonas, desempenhando papéis essenciais na organização, transcrição, replicação e reparo do DNA. Os genes CDKN2B, CEBPA e MTCP1 estão implicados na regulação do ciclo e diferenciação celular. O CDKN2B codifica a proteína p15, que inibe quinases dependentes de ciclina (CDK) na transição da fase G1 para a fase S. O CEBPA atua como um fator de transcrição essencial para a diferenciação de células hematopoiéticas, enquanto o MTCP1 está envolvido na sinalização intracelular que

promove a sobrevivência e proliferação de células T. Este grupo correspondeu a 28,65% dos casos, com uma idade média ao diagnóstico de 63 anos e uma sobrevida global de 35,96 meses (Figuras 1E e 1F).

O Grupo 3 apresentou expressão frequente dos genes PTEN, PIK3CA, CTNBNB1, ARID1A, PIK3R1, CTCF, KRAS, FGFR2, CHD4 e SPOP (Figura 1D). Ademais, este grupo compartilhou com o Grupo 1 a expressão dos genes IGF1 (45,5% no Grupo 1 e 0,8% no Grupo 2), IL2 (9,1% no Grupo 1 e 0,8% no Grupo 2) e JUN (9,1% no Grupo 1 e 0,7% no Grupo 2), envolvidos na sinalização de crescimento, resposta imune e regulação da transcrição,



respectivamente. Além disso, o Grupo 3 compartilhou com os Grupos 1 e 4 a expressão do gene H2AC17 (5,9% no Grupo 1, 1,1% no Grupo 3 e 3,3 no Grupo 4), uma variante da histona H2A, que pode modificar a estrutura da cromatina e a expressão gênica. Assim, a análise do perfil de expressão gênica no Grupo 3 revelou uma combinação complexa de genes envolvidos em processos críticos como a remodelação da cromatina, sinalização celular, adesão e proliferação celular, o que pode influenciar tanto a progressão da doença quanto a resposta ao tratamento. O Grupo 3 representou 32,03% dos casos avaliados, com uma idade média ao diagnóstico de 61,1 anos e uma sobrevida global de 34,86 meses (Figuras 1E e 1F).

O Grupo 4 abrigou entre os 10 genes mais frequentemente expressos TP53, PIK3CA, PPP2R1A, FBXW7, PTEN, CHD4, PIK3R1, ARHGAP35, SPOB e TAF1 (Figura 1C). Este grupo também compartilhou com o Grupo 2 a expressão dos genes ID1 (1,9% no Grupo 2 e 0,6% no Grupo 4) e H3C13 (1,4% no Grupo 2 e 0,9% no Grupo 4). O gene ID1 regula a senescência celular, crescimento e sobrevivência celular. O gene H3C13 codifica uma histona da família H3, essencial para a condensação cromossômica, e alterações nessa dinâmica estão associadas à transformação maligna. O Grupo 4 abrangeu 30,13% dos casos, com uma idade média ao diagnóstico de 68,8 anos e uma sobrevida global de 34,86 meses (Figura 1E e F).

DISCUSSÃO

A integração das análises morfológicas e moleculares é fundamental para otimizar o tratamento do câncer de endométrio. Um dos principais desafios atuais é diferenciar pacientes com risco elevado de recorrência, que necessitam de abordagens terapêuticas mais agressivas, daquelas que podem se beneficiar de estratégias mais conservadoras. Classicamente, a estratificação de risco se baseia em características morfológicas, que muitas vezes têm baixa reprodutibilidade, especialmente nos subtipos histológicos de alto grau¹⁹. Essa limitação diagnóstica pode levar à inclusão de tumores biologicamente diversos em um mesmo grupo, dificultando a eficácia terapêutica. Nesse contexto, em 2020, a OMS recomendou a inclusão de aspectos moleculares nos relatórios patológicos³.

A análise das características clínicas e epidemiológicas das pacientes com câncer de endométrio incluídas neste estudo demonstrou que o carcinoma endometriode é o tipo mais prevalente, correspondendo a 76,9% dos casos, e predominando em mulheres brancas com uma média de idade ao diagnóstico de 63,7 anos, corroborando dados de estudos anteriores⁹. As disparidades na sobrevida global observadas entre os grupos raciais sugeriram que

fatores étnico-raciais e socioeconômicos desempenham um papel importante na evolução da doença. Embora mulheres asiáticas e nativas havaianas ou de outras ilhas do Pacífico tenham sido diagnosticadas em idades semelhantes, as asiáticas apresentaram uma sobrevida significativamente maior. Adicionalmente, a maioria dos casos ocorreu em mulheres em menopausa com IMC médio elevado, reforçando a associação já bem estabelecida na literatura entre obesidade e risco aumentado de câncer de endométrio²⁰.

O rastreamento genético do câncer de endométrio desempenha um papel crucial na identificação de pacientes de alto risco e na personalização das estratégias de tratamento. Neste contexto, este estudo reforçou a importância da abordagem integrada entre histopatologia e biologia molecular, um conceito amplamente reconhecido, mas ainda em evolução na prática clínica. A identificação dos subgrupos moleculares dentro de cada subtipo histopatológico, conforme destacado neste trabalho, revelou nuances críticas que podem ser perdidas com a classificação tradicional. No caso das amostras de carcinoma endometriode, evidenciou-se benefício para 87% das pacientes com o conhecimento do subtipo molecular, por meio de tratamentos mais eficazes e com menos toxicidade. Para as amostras de carcinomas mistos endometriais avaliadas, a identificação dos subgrupos moleculares é igualmente crucial, melhorando as opções terapêuticas para aproximadamente 48% das pacientes. Dessa forma, a classificação molecular não apenas complementou, mas potencializou a previsão do comportamento tumoral e o manejo do câncer de endométrio, desde a escolha do tratamento até a melhoria do prognóstico das pacientes. Em particular, a capacidade de individualizar o tratamento sublinha a necessidade de uma abordagem mais precisa e menos tóxica, conforme já sugerido por estudos de base molecular — especialmente para pacientes com carcinomas serosos papilares uterinos, cuja classificação molecular indicou características genômicas distintas em 94% dos casos^{8,9,20}.

A análise do Grupo 1 revelou os genes POLE, FAT4, PTEN, PCLO, CCNB3, ATRX, MKI67, REV3L, LRP1B e KMT2C como os mais frequentes nas amostras avaliadas, o que evidencia a complexidade molecular do câncer de endométrio. Entre os 21 genes exclusivamente expressos nesse grupo, observam-se predominantemente supressores tumorais, como WIF1 (30,3%), HTATIP2 (22,7%), BTG2 (8%) e KLF2 (4,1%), concomitantemente à presença de oncogenes, incluindo TNFSF13 (11,8%), CKS1B (7,6%) e TLX1 (7,6%). Esse padrão de expressão sugere a coexistência de uma interação complexa entre mecanismos de supressão e promoção tumoral, refletindo um possível mecanismo dinâmico de regulação molecular

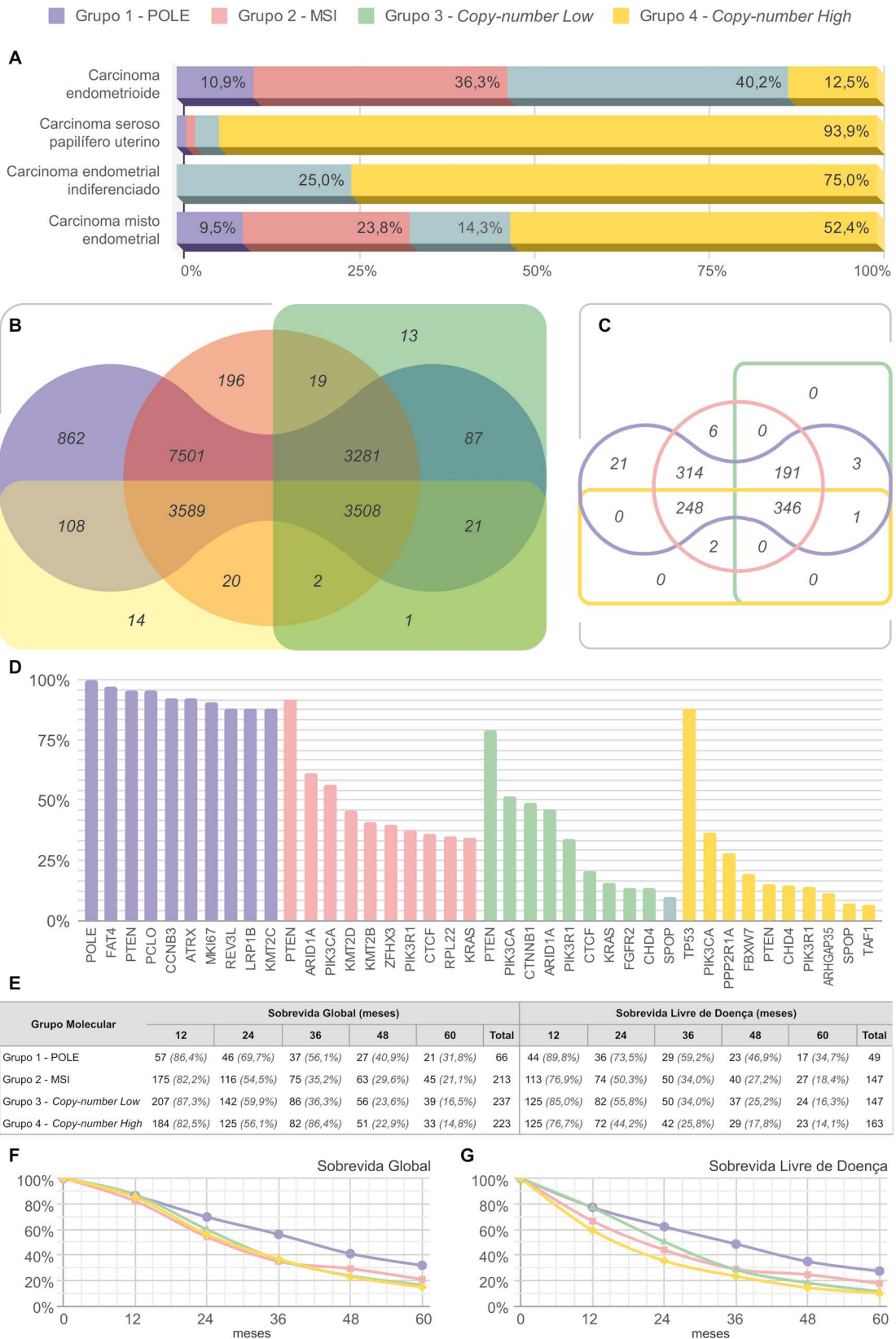


Figura 1. Integração das análises histopatológica e molecular. (A) Classificação das amostras por subtipos histopatológicos, com percentuais correspondentes a cada grupo molecular: Grupo 1 (POLE), Grupo 2 (Instabilidade de microssatélites – MSI), Grupo 3 (Copy-number low, ou baixa alteração no número de cópias) e Grupo 4 (Copy-number high, ou alta alteração no número de cópias). (B) Diagrama de Venn ilustrando os genes mais frequentemente mutados em câncer de endométrio, com base na análise de dados mutacionais disponíveis no cBioPortal. (C) Diagrama de Venn exibindo genes associados ao câncer, conforme a lista OncoKB™ Cancer Gene List, subdivididos entre os grupos moleculares correspondentes. (D) Os 10 genes mais frequentemente expressos nas amostras avaliadas, subdivididos por grupos moleculares. (E e F) Análise de sobrevida global por grupo molecular. (G) Análise de sobrevida livre de doença por grupo molecular.



no decorrer da progressão da doença. A detecção de genes relacionados à regulação da transcrição, como HOXD13 (21,3%) e TAL1 (7,6%), e à estabilidade genômica, como CENPA (6,1%) e H3C8 (5,9%), reforçou a ideia de que essas alterações genéticas desempenham um papel crítico na progressão do câncer de endométrio²¹. Além disso, a presença de genes como SXX4 (15,2%) e CD79B (15,2%), associados à resposta imune, sugeriu uma possível influência na interação tumoral com o microambiente^{22,23}. Apesar da heterogeneidade funcional observada, o Grupo 1 destacou-se pela expressão significativa de genes supressores tumorais e pela superioridade em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença em comparação aos outros grupos. Esses achados reforçaram a relevância prognóstica da classificação molecular e sublinham a importância de incorporar essas informações no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais precisas e eficazes.

A análise dos Grupos 2, 3 e 4 revelou padrões distintos de expressão gênica e suas implicações para o câncer de endométrio. No Grupo 2, destacaram-se mutações em histonas, como H3C1 (1,5%), H4C9 (3,1%) e H2BC17 (1,5%), que evidenciaram a desestabilização da cromatina. Esses achados foram consistentes com a literatura, que frequentemente documenta mutações em histonas no câncer de endométrio, especialmente nas famílias H2A²⁴, H2B²⁵, H4 e H3²⁶. Além disso, os genes CDKN2B (1,4%), CEBPA (0,7%) e MTCP1 (0,7%), que regulam o ciclo e a diferenciação celular, mostraram-se relevantes nas amostras analisadas, corroborando o papel funcional previamente atribuído a esses genes no contexto oncológico²⁷⁻²⁹.

O Grupo 3 apresentou expressão frequente dos genes PTEN, PIK3CA, CTNBN1, ARID1A, PIK3R1, CTCF, KRAS, FGFR2, CHD4 e SPOP, implicados em processos fundamentais para o câncer de endométrio, como sinalização celular, remodelação da cromatina e adesão celular. Este grupo também compartilhou com o Grupo 1 a expressão dos genes IGF1, IL2 e JUN, que sabidamente desempenham papéis na sinalização de crescimento³⁰, resposta imune³¹ e regulação da transcrição³². A expressão de H2AC17, uma variante de histona compartilhada pelos Grupos 1, 3 e 4, parece sugerir que a modulação da estrutura da cromatina e a regulação da expressão gênica estão potencialmente implicadas na progressão do câncer de endométrio³³. O Grupo 3 correspondeu a 32,03% dos casos, com idade média de diagnóstico de 61,1 anos e sobrevida global média de 34,86 meses. A combinação desses genes ressaltou a complexidade molecular do Grupo 3 e apontou para potenciais alvos terapêuticos, dada sua influência tanto na progressão da doença quanto na resposta ao tratamento.

O Grupo 4 apresentou notória expressão de TP53 (87,9% das amostras), um gene fundamental na resposta ao dano genético, além de genes envolvidos na via de sinalização PI3K/AKT, como PIK3CA, PIK3R1 e PTEN, que regulam a sobrevivência e proliferação celular^{33,34}. A expressão de PPP2R1A, associada à resposta ao estresse e homeostase celular, e de FBXW7, um supressor tumoral responsável pela degradação de oncoproteínas, também se destacou. Outros genes importantes incluíram CHD4 e TAF1, envolvidos na remodelação da cromatina e regulação da transcrição gênica, além de ARHGAP35, que influencia a migração e adesão celular por meio da regulação do citoesqueleto, e SPOP, envolvido na ubiquitinação e degradação de proteínas. Este grupo compartilhou com o Grupo 2 a expressão de ID1 e H3C13, genes associados à regulação da senescência celular, crescimento e sobrevivência, bem como à condensação cromossômica, processos frequentemente alterados em malignidades²⁶. Compreendendo 30,13% dos casos, o Grupo 4 apresentou uma idade média ao diagnóstico de 68,8 anos e sobrevida global de 34,86 meses.

O avanço da legislação brasileira no tratamento oncológico é inegável, mas ainda há espaço para melhorias. A Lei n.º 12.732/2012³⁵ garante que as indicações e o acesso às terapias oncológicas sejam continuamente atualizados, assegurando a implementação de novos tratamentos comprovados e o direito de iniciá-los em até 60 dias. Neste cenário, a medicina de precisão também tem progredido, embora desafios significativos persistam. A Resolução n.º 340/2004³⁶ e a Portaria n.º 81/2009³⁷ do Ministério da Saúde estabelecem diretrizes para a genética clínica e políticas de atenção integral, respectivamente. Contudo, o acesso à medicina de precisão no Brasil ainda é predominantemente restrito às instituições privadas. O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece cobertura limitada, principalmente por restrições orçamentárias e de infraestrutura. As diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar, estabelecidas pela Resolução Normativa n.º 465/2021³⁸ da Agência Nacional de Saúde Suplementar, representam um avanço relevante ao estabelecer a cobertura de testes para condições associadas a mutações genéticas específicas, como a Síndrome de Cowden e a Síndrome de Lynch. Essa cobertura inclui pacientes e familiares de 1º, 2º ou 3º graus, refletindo um progresso na inclusão de práticas de medicina de precisão.

Em suma, para que os avanços legislativos e científicos se traduzam em benefícios amplamente acessíveis à população, é fundamental o fortalecimento do SUS, com investimentos contínuos em infraestrutura, capacitação profissional e atualização das políticas

públicas de saúde, de modo a assegurar que todos os pacientes, independentemente da classe social, possam se beneficiar das inovações terapêuticas. Nesse contexto, os achados deste estudo, fundamentados na integração de dados clínicos, histopatológicos e moleculares de uma ampla coorte do TCGA, reforçam o potencial da medicina de precisão para o aprimoramento do cuidado oncológico no câncer de endométrio. Reconhecem-se limitações inerentes ao delineamento retrospectivo, como a possibilidade de viés de seleção e a incompletude de determinadas variáveis clínicas, bem como um possível viés temporal, uma vez que os dados do TCGA podem não refletir integralmente os avanços mais recentes em terapias-alvo e imunoterapia. Além disso, os resultados relacionados ao carcinoma endometrial indiferenciado e ao carcinoma misto endometrial devem ser interpretados com cautela, em virtude do número reduzido de casos. Ainda assim, os resultados aqui apresentados contribuem de forma relevante para a compreensão da heterogeneidade do câncer de endométrio e sustentam a necessidade de ampliar o acesso a estratégias diagnósticas e terapêuticas personalizadas.

CONCLUSÃO

Este estudo destaca o papel fundamental da integração entre a histopatologia e a biologia molecular na compreensão e tratamento do câncer endometrial. Para carcinomas endometrioides, a identificação do subtipo molecular beneficiaria 87% das pacientes, permitindo tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais. Em carcinomas mistos, a análise molecular melhoraria as opções terapêuticas para aproximadamente 48% das pacientes. A classificação molecular, portanto, não apenas complementa, mas amplifica a capacidade de prever o comportamento tumoral e orientar o manejo clínico do câncer de endométrio. Isso é particularmente evidente em carcinomas serosos papilares uterinos, nos quais 94% das amostras apresentaram variações genômicas significativas, reforçando a necessidade de abordagens terapêuticas mais precisas e menos tóxicas.

AGRADECIMENTOS

A Luiz Felipe Walter Barros pela colaboração na tabulação, organização e análises dos dados. À Plataforma TCGA pelo fornecimento dos dados indispensáveis para a realização deste estudo. Também expressamos gratidão ao Dr. Christian Charles Edouard Domenge por suas valiosas ponderações que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES

Eliane Gouvêa de Oliveira Barros e Guilherme Tavares Cruz contribuíram na concepção e no planejamento do estudo; na análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica do manuscrito. Maria Bethânia Souza Vilela, Gabriela Silva Castro, Jéssica Menezes do Nascimento, Larissa Marques Gonçalves e Olga Maria Silva Castro colaboraram na interpretação dos dados. Anna Marcella Neves Dias, Nathália Barbosa do Espírito Santo Mendes e Bruno Aquino Marcelino participaram da revisão crítica do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os conjuntos de dados brutos gerados e analisados estão disponíveis mediante solicitação ao autor correspondente ou podem ser acessados publicamente por meio da plataforma *cBioPortal for Cancer Genomics*, disponível em: <https://www.cbioportal.org/study?id=697278afae9c9e25baed2c39>

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* 2021;149(4):778-89; doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49; doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editores. *World cancer report: cancer research for cancer prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
4. Martins LFL, Chaves GV, Oliveira JFP, et al. Perfil epidemiológico da incidência de câncer no Brasil e regiões: estimativas para o triênio 2026-2028. *Rev Bras Cancerol*. 2026;72(2):e-025587. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n2.5587>
5. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da



- Silva; c1996-2014 - [acesso 2025 jan 12]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>
6. Yoshida A, Otávio L, Sarian Z, et al. Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio. FEMINA [Internet]. 2019[acesso 2026 jan 5];47(2):105-9. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046498/femina-2019-472-105-109.pdf>
 7. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;162(2):383-94; doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
 8. Jamieson A, Barroilhet LM, McAlpine JN. Molecular classification in endometrial cancer: opportunities for precision oncology in a changing landscape. *Cancer.* 2022;128(15):2853-7; doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.34328>
 9. Raffone A, Travaglino A, Gabrielli O, et al. Clinical features of promise groups identify different phenotypes of patients with endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(6):1393-400; doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06028-4>
 10. cBioPortal for Cancer Genomics [Internet]. New York: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; [data desconhecida] - [acesso 2025 mar 17]. Disponível em: <https://www.cbioportal.org/>
 11. Bioinformatics & Evolutionary Genomics [Internet]. Ghent: Ghent University; [data desconhecida] - [acesso 2025 mar 17]. Disponível em: <https://bioinformatics.psb.ugent.be/>
 12. Graph Pad: Prism [Internet]. Versão 6.01. San Diego: GraphPad; 2020. [acesso 2025 dez 19]. Disponível em: <https://www.graphpad.com/updates/prism-900-release-notes>
 13. Mishra P, Singh U, Pandey CM, et al. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(4):407-11. doi: https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19
 14. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal.* 2013;6(269):pl1. doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004088>
 15. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. Versão 4.3.0. [local desconhecido]: The R foundation; 2021 [acesso 2025 jun 29]. Disponível em: <https://www.R-project.org>
 16. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução n° 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2016 maio 24 [acesso 2025 abr 7]; Edição 98; Seção 1:44. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html
 17. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;162(2):383-94. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
 18. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017:PO.17.00011. doi: <https://doi.org/10.1200/po.17.00011>
 19. Levine D. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67-73. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12113>
 20. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Diabetes mellitus is associated with occult cancer in endometrial hyperplasia. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(3):1377-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00684-3>
 21. Dai L, Liu D, Song M, et al. Mutations in the homeodomain of HOXD13 cause syndactyly type 1-c in two Chinese families. *PLoS One.* 2014;9(5):e96192. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096192>
 22. Ren S, Zhang Z, Li M, et al. Cancer testis antigen subfamilies: attractive targets for therapeutic vaccine (review). *Int J Oncol.* 2023;62(6):71. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5519>
 23. Pu D, Liu D, Li C, et al. A novel ten-gene prognostic signature for cervical cancer based on CD79B-related immunomodulators. *Front Genet.* 2022;13:933798. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.933798>
 24. Yin X, Zeng D, Liao Y, et al. The function of H2A histone variants and their roles in diseases. *Biomolecules.* 2024;14(8):993. doi: <https://doi.org/10.3390/biom14080993>
 25. Bennett RL, Bele A, Small EC, et al. A mutation in histone H2B represents a new class of oncogenic driver. *Cancer Discov.* 2019;9(10):1438-51. doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0393>
 26. Zhu X, Li D, Zhang Z, et al. Persistent phosphorylation at specific H3 serine residues involved in chemical carcinogen-induced cell transformation. *Mol Carcinog.* 2017;56(5):1449-60. doi: <https://doi.org/10.1002/mc.22605>
 27. Walker JS, Hing ZA, Sher S, et al. Rare t(X;14)(q28;q32) translocation reveals link between MTC1P1 and chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun.* 2021;12(1):6338. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26400-x>



28. Su L, Shi YY, Liu ZY, et al. Acute myeloid leukemia with CEBPA mutations: current progress and future directions. *Front Oncol.* 2022;12:806137. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.806137>
29. Shang C, Ao CN, Cheong CC, et al. Long non-coding RNA CDKN2B antisense RNA 1 gene contributes to paclitaxel resistance in endometrial carcinoma. *Front Oncol.* 2019;9:27. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00027>
30. Majchrzak-Bacmańska D, Malinowski A. Does IGF-1 play a role in the biology of endometrial cancer? *Ginekol Pol.* 2016;87(8):598-604. doi: <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0052>
31. Alencar JB, Zacarias JMV, Tsuneto PY, et al. Influence of inflammasome NLRP3, and IL1B and IL2 gene polymorphisms in periodontitis susceptibility. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227905. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227905>
32. Mauviel A, Chung KY, Agarwal A, et al. Cell-specific induction of distinct oncogenes of the jun family is responsible for differential regulation of collagenase gene expression by transforming growth factor- β in fibroblasts and keratinocytes. *J Biol Chem.* 1996;271(18):10917-23. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10917>
33. Bönisch C, Hake SB. Histone H2A variants in nucleosomes and chromatin: more or less stable? *Nucleic Acids Res.* 2012;40(21):10719-41. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gks865>
34. Alqahtani A, Ayesh HSK, Halawani H. PIK3CA gene mutations in solid malignancies: association with clinicopathological parameters and prognosis. *Cancers (Basel).* 2020;12(1):93. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12010093>
35. Presidência da República (BR). Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2012 nov 23; Seção 1:1.
36. Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 340, de 8 de julho de 2004. Aprova as Diretrizes para Análise Ética e tramitação dos projetos de pesquisa da área temática especial de genética humana. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2004 ago 9; Seção 1.
37. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 81/GM/MS, de 20 de janeiro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2009 jan 21; Seção 1:50.
38. Agência Nacional de Saúde Suplementar (BR). Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021. Atualiza o rol de procedimentos e eventos em saúde que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2021 mar 2; Seção 1:115-194.

Recebido em 27/1/2026
Aprovado em 3/2/2026

