

Carcinomul endometrial

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și urmărire

M. M. Baekelandt¹ & M. Castiglione²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice *

¹Department of Gynecological Oncology, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway;

²Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Geneva, Geneva, Switzerland

*Corespondența se trimite la: ESMO Guidelines Working Group, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland;

E-mail: clinicalrecommendations@esmo.org

Aprobat de Grupul de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice: Octombrie 2007, ultima actualizare Octombrie 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii19–ii20.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv29–iv31, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp120

Incidență

Incidența anuală a carcinomului endometrial în Uniunea Europeană este 16/100.000 femei (interval 13-24). Mortalitatea este 4-5/100.000. Riscul de a dezvolta carcinom endometrial la un moment dat în cursul vieții este 1,7-2%, iar în majoritatea țărilor dezvoltate incidențele ajustate în funcție de vârstă continuă să crească.

Diagnostic

Stabilirea diagnosticului de carcinom endometrial necesită confirmare histopatologică. Raportarea trebuie realizată în conformitate cu clasificarea patologică WHO. Aproximativ 80% din cancerle endometriale sunt de subtip endometroid. Alte subtipuri sunt carcinomul seros (5-10%), cu celule clare (1-5%), mucinos, mixt, epidermoid, cu celule tranziționale și nediferențiat. Carcinosarcomul endometrial este considerat un subtip aparte, cu prognostic rezervat, al carcinomului endometrial.

Stadializare și evaluarea riscului

Stadializarea carcinomului endometrial este chirurgicală. Manevrelor absolut necesare pentru o stadializare corectă sunt prelevarea de lichid peritoneal sau lichid de lavaj în vederea evaluării citologice, explorarea atentă a întregii cavități abdominale și a limfoganglionilor pelvieni și paraaortici, precum și efectuarea histerectomiei totale cu salpingo-ooforectomie bilaterală. În cazurile cu risc crescut se recomandă adeseori limfadenectomie retroperitoneală și omentectomie (pentru carcinoamele seroase), cu toate că influența acestor manevre asupra supraviețuirii este controversată [III, B].

Cel mai utilizat sistem de stadializare este cel adoptat de Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO), prezentat în Tabelul 1.

Tabelul 1. Stadializarea cancerului endometrial conform sistemului FIGO.

Stadiul I	Tumora nu depășește uterul
Ia	Tumora nu depășește endometrul
Ib	Tumora invadează mai puțin de jumătate din grosimea miometrului
Ic	Tumora invadează mai mult de jumătate din grosimea miometrului
Stadiul II	Tumora invadează colul uterin
Ila	Este invadată numai porțiunea glandulară a endocolumului
Ilb	Este invadată stroma colului uterin
Stadiul III	Tumora depășește uterul
IIla	Tumora invadează seroasa și/sau anexele și/sau citologia peritoneală este pozitivă
IIlb	Tumora invadează vaginul
IIlc	Tumora diseminează la nivelul limfoganglionilor pelvieni sau paraaortici
Stadiul IV	Tumora invadează organele din vecinătate sau metastazează
IVa	Tumora invadează vezica urinară și/sau mucoasa intestinală
IVb	Metastaze (inclusiv diseminare la nivelul limfoganglionilor intraabdominali sau inghinali)

Gradul de diferențiere

În caz de carcinom endometrial ar trebui precizat gradul de diferențiere histologică, după cum urmează:

- G1, ≤ 5% din volumul tumoral este reprezentat de proliferare solidă non-epidermoidă, fără organizare sub formă de morulă
- G2, 5-50% din volumul tumoral este reprezentat de proliferare solidă non-epidermoidă, fără organizare sub formă de morulă

- G3, > 50% din volumul tumoral este reprezentat de proliferare solidă non-epidermoidă, fără organizare sub formă de morulă
- Identificarea unor atipii nucleare evidente, neconcordante cu gradul structural, conduce la creșterea gradului cu 1 (G1→G2 sau G2→G3).
- Înainte de intervenția chirurgicală pacientele trebuie investigate prin examinare ginecologică (inclusiv ecografie transvaginală), hemoleucogramă și teste funcționale hepatice și renale. Pentru identificarea diseminării extrauterine se poate face TC de evaluare a abdomenului și limfoganglionilor retroperitoneali. Cea mai bună modalitate de diagnosticare a extensiei locale și locoregionale a bolii este IRM cu substanță de contrast [I, A]. Nu există însă o metodă optimă, preoperatorie sau intraoperatorie (secțiune la gheață), de determinare a riscului individual. În până la 25% din cazuri diagnosticul histologic stabilit preoperatoriu prin biopsie endometrială (subtipul și gradul tumorii) este diferit de diagnosticul stabilit în urma evaluării histologice finale.
- Factori independenți de prognostic sunt stadiul chirurgical FIGO, gradul histologic, profunzimea invaziei în miometru, subtipul histologic, diametrul tumoral, invazia limfovaculară, invazia stromei endocervicale și vârsta pacientei.
- Aproximativ 75% din paciente au boală stadiul I în momentul diagnosticului și pot fi încadrate în trei categorii de risc (în funcție de probabilitatea de recurență și de supraviețuire):
 - Risc scăzut – stadiu Ia/Ib, grad 1 sau 2, subtip histologic endometroid
 - Risc intermediar:
 - stadiu Ic, grad 1 sau 2, subtip histologic endometroid
 - stadiu Ia/Ib, grad 3, subtip histologic endometroid
 - Risc crescut:
 - stadiu Ic, grad 3, subtip histologic endometroid
 - stadiu Ia/Ib/Ic, carcinom seros, cu celule clare, microcelular, sau nediferențiat.

Strategie terapeutică

Tipul intervenției chirurgicale și al tratamentului postoperatoriu depinde de stadiul bolii și de alți factori de risc clinico-patologici.

Stadiul I

- (i) Risc scăzut: nu este necesar tratament adjuvant.
- (ii) Risc intermediar: radioterapia pelviană adjuvantă reduce semnificativ riscul de recurență pelviană/vaginală, însă nu influențează supraviețuirea (OS) [I, A]. La pacientele cu vârsta ≥ 60 ani, tumoră G1/G2 cu invazie profundă, sau tumoră G3 cu invazie superficială, rata de recurență locoregională este $> 15\%$, astfel încât se recomandă efectuarea radioterapiei adjuvante [II, B].
- (iii) Risc crescut: pentru un control locoregional mai bun al bolii se recomandă radioterapie pelviană. Comparativ cu radioterapia adjuvant, chimioterapia adjuvantă pe bază de săruri de platină crește semnificativ supraviețuirea (OS) și intervalul fără progresia bolii (PFS) [I, A].

Stadiul II

- Stadiul IIa: tratamentul este similar cu cel pentru stadiul I.
- Stadiul IIb: histerectomie radicală extinsă, salpingo-ooforectomie bilaterală și limfadenectomie. La pacientele tratate prin histerectomie extrafascială, sau la cele cu risc crescut (definit conform criteriilor prezentate la stadiul I) se recomandă radioterapie pelviană adjuvantă (cu sau fără radioterapie intravaginală).
- Tratamentul adjuvant cu progestative la pacientele cu cancer endometrial stadiu incipient nu crește supraviețuirea, astfel încât nu este recomandat [I, A].

Stadiile III și IV

- La pacientele cu status de performanță bun se poate face tratament chirurgical de citoreducție maximală.

- Tratamentul pacientelor cu boală stadiul III diagnosticată numai prin citologie peritoneală pozitivă este similar cu cel al pacientelor cu boală stadiul I sau II, fiind individualizat în funcție de datele clinico-patologice.
- Radioterapia pelviană crește controlul local al bolii.
- Agenți cu eficacitate dovedită în monochimioterapie sunt cisplatin, carboplatin, antracicline și paclitaxel.
- Combinația cisplatin/doxorubicină/paclitaxel (administrată cu suport hematologic) crește semnificativ PFS și OS comparativ cu asocierea cisplatin/doxorubicină, dar totodată are toxicitate mai mare, astfel încât este mai greu acceptată de paciente [I, A].
- Combinația cisplatin/doxorubicină crește semnificativ PFS și OS la pacientele cu boală reziduală stadiul III/IV comparativ cu iradierea întregului abdomen asociată cu administrarea unei doze mai mari la nivel pelvian (en. pelvic boost) [I, A].
- Când toxicitatea tratamentului reprezintă o problemă, se poate lua în considerare combinația carboplatin/paclitaxel [III, B].
- Dozele, numărul de cicluri de chimioterapie și evaluarea răspunsului sunt similare cu cele recomandate în cazul cancerului ovarian avansat.
- Progestativele (ex. medroxiprogesteron acetat 200 mg/zi) sunt active împotriva tumorilor care exprimă receptori steroidieni (de obicei leziunile G1 sau G2) [III, B].

Monitorizare

Majoritatea recurențelor se produc în primii 3 ani după finalizarea tratamentului, astfel încât de obicei se recomandă evaluări la intervale de 3-4 luni prin anamneză, examinare fizică și examinare ginecologică. În cursul anilor 4 și 5 se recomandă monitorizare la intervale de 6 luni, iar ulterior anual. Monitorizarea nu pare a influența supraviețuirea. Însă dat fiind faptul că un număr semnificativ de recurențe sunt izolate la nivelul vaginului sau pelvisului, scopul principal al monitorizării ar trebui să fie depistarea precoce și când este posibil tratamentul curativ al acestora. Nu s-a dovedit că folosirea de rutină a investigațiilor imagistice sau efectuarea periodică a frotiurilor Papanicolau ar aduce vreun beneficiu.

Notă

În parantezele pătrate sunt trecute nivelurile de evidență [I-V] și gradele de recomandare [A-D], așa cum sunt utilizate în cadrul Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO). Recomandările în dreptul cărora nu este trecut un grad de recomandare au fost considerate adecvate pentru practica clinică de către autorii experți și membrii consiliului director al ESMO.

Bibliografie

1. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212: 711–718.
2. Chan JK, Wu H, Cheung MK et al. The outcomes of 27 063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 282–288.
3. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 463–468.
4. Chan JK, Urban R, Cheung MK et al. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11 433 patients. *Cancer* 2007; 109: 2454–2460.
5. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1506–1519.
6. Scholten AN, van Putten WLJ, Beerman H et al. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 63: 834–838.
7. Lukka H, Chambers A, Fyles A et al. Adjuvant radiotherapy in women with stage I endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 361–368.

8. Høgberg T, Rosenberg P, Kristensen G et al. A randomized phase III study on adjuvant treatment with radiation & chemotherapy in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): Abstr 5503.
9. Martin-Hirsch PPL, Jarvis GG, Kitchener HC. Lilford. Progestagens for endometrial cancer (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 1999 (Issue 4); CD001040.
10. Lambrou NC, Go´mez-Mari´n O, Mirhashemi R et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with stage III and stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 653–658.
11. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003; 14: 441–448.
12. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgastrim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2159–2166.
13. Randall ME, Brunetto G, Muss HB et al. Whole abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin–cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36–44.