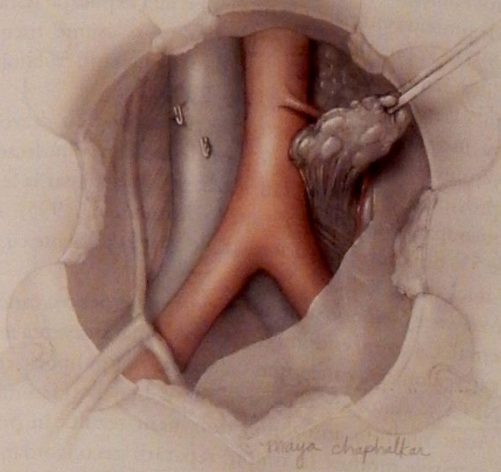


CAPITOLUL 33

Cancerul endometrial



EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC	817
HIPERPLAZIA ENDOMETRIALĂ	819
CLASIFICARE	819
CARACTERISTICI CLINICE	821
TRATAMENT	821
CANCERUL ENDOMETRIAL	822
PATOGENEZĂ	822
PREVENȚIE	823
DIAGNOSTIC	823
ROLUL MEDICULUI GENERALIST OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE	824
PATOLOGIE	825
TRATAMENT	829
FACTORI DE PROGNOSTIC	834
RECIDIVA	834
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	834

În SUA, cancerul endometrial este cel mai frecvent cancer ginecologic. În toată lumea în fiecare an, 287.100 femei sunt diagnosticate cu această boală (Jemal, 2011). Factorii de risc includ obezitatea și vârsta avansată. Mai mult, cum acești doi factori devin mai prevalenți, incidența cancerului endometrial probabil va crește în mod similar. Din fericire, pacientele se adresează devreme personalului medical datorită sângerărilor vaginale și biopsia endometrială duce rapid la diagnostic. Tratamentul de bază este histerectomia totală cu salpingo-ooforectomie bilaterală

(BSO) și limfadenectomie pentru cele mai multe femei. Trei sferturi vor avea boala în stadiul I care este vindecabilă prin chirurgie. Paciente cu boală mai avansată necesită de obicei o combinație postoperatorie de chimioterapie, radioterapie sau amândouă.

EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

În timpul vieții una din 38 femei americane (3%) vor face cancer endometrial. În SUA, 46.470 cazuri noi sunt estimate să apară în 2011, dar numai 8120 decese sunt așteptate. Cele mai multe paciente sunt diagnosticate devreme și apoi vindecate. Ca urmare, cancerul endometrial este a patra cauză de cancer, dar numai a opta cauză de deces în rândul femeilor (Siegel, 2011). Vârsta medie la diagnosticare este în jurul vârstei de 60 ani (Creasman, 1998; Farley, 2000; Madison, 2004). Mai mulți factori de risc implicați în apariția cancerului endometrial au fost descriși (tab. 33-1). În general, cei mai mulți factori de risc sunt asociați direct sau indirect cu crearea unui mediu cu exces de estrogeni. Dintre aceștia, *obezitatea* este cea mai comună cauză de producție endogenă excesivă de estrogen. Țesutul adipos excesiv crește aromatizarea periferică a androstenedionului în estronă. La femeile în premenopauză, nivelele crescute de estronă declanșează un feedback anormal la nivelul axului hipotalamo-pituitar-ovarian. Rezultatul clinic este oligo- sau anovulația. În absența ovulației, endometrul este expus unei stimulări estrogenice continue fără efectele ulterioare ale progesteronului și fără sângerare menstruală.

Terapia estrogenică nebalansată este următorul cel mai important potențial factor de incitare. Din fericire, potențialul malign al administrării secvențiale sau continue de estrogen a fost recunoscut de mai mult de trei decenii (Smith, 1975). În prezent, este rar să întâlnești o femeie căreia i-a fost administrată o terapie estrogenică nebalansată. În schimb, terapia hormonală combinată estrogen-progestativă este prescrisă de rutină pentru femeile în postmenopauză ce au uter, pentru a reduce riscul cancerului endometrial (Strom, 2006). Rămân întrebări despre

TABELUL 33-1. Factori de risc pentru cancerul endometrial

Factori ce influențează riscul	Riscul relativ estimat ^a
Obezitatea	2-5
Sindromul ovarelor polichistice	>5
Utilizarea pe termen lung a dozelor crescute de estrogeni la menopauză	10-20
Menarha devreme	1,5-2
Menopauza precoce	2-3
Istoric de infertilitate	2-3
Nuliparitatea	3
Menstruații neregulate	1,5
Rezidente în America de Nord sau în nordul Europei	3-18
Nivel crescut al educației sau venitului	1,5-2
Rasa albă	2
Vârstă înaintată	2-3
Doze crescute cumulative de tamoxifen	3-7
Istoric de diabet, hipertensiune sau boli ale vezicii urinare	1,3-3
Folosirea pe termen lung a dozelor crescute de COC	0,3-0,5
Fumatul	0,5

^aRiscurile relative depind de studiu sau grupul de referință la care sunt raportate.

COC – contraceptive orale combinate.

De la Brinton, 2004, cu permisiune.

cât de eficientă este terapia combinată în prevenirea cancerului endometrial, dar în mod cert este superioară terapiei estrogenice nebalansate (Allen, 2010; Karageorgi, 2010; Lacey, 2005).

Factorii menstruali și reproductivi sunt de obicei asociați cu cancerul endometrial indiferent dacă anovulația este prezentă sau durată ciclurilor menstruale neinterupte este prelungită. De exemplu, menarha la vârstă mică sau menopauză la vârstă crescută sunt asociate cu creșterea riscului (Wernli, 2006). Clasic, femeile cu sindromul ovarelor polichistice sunt anovulatorii și deci au un risc crescut de a dezvolta cancer endometrial (Fearnley, 2010; Pillay, 2006).

Factorii de mediu au fost asociați cu cancer endometrial în mai multe moduri. Femeile din Vest și din țările dezvoltate au un risc mai crescut (Parkin, 2005). Variabilele evidente confundate cu aceste populații, cum ar fi obezitatea și paritatea scăzută, sunt responsabile de o mare parte a acestui efect. Totuși, un

posibil rol etiologic al nutriției – în special al dietei cu conținut crescut de proteină animală – reprezintă o altă explicație (Goodman, 1997). Populațiile imigrante tind să-și asume riscurile populațiilor native după una sau două generații, subliniind importanța factorilor de mediu (Liao, 2003).

➤ **Vârsta înaintată** este un factor de risc asociat cu dezvoltarea cancerului endometrial cu un vârf de incidență în decada a opta. Aproximativ 80% din cazurile diagnosticate apar la femei în postmenopauză de peste 55 ani (Schottenfeld, 1995). Mai puțin de 5% din cancerul endometrial apar la pacienți cu vârstă mai mică de 40 ani.

Antecedentele familiale sunt alt factor de risc pentru cancerul endometrial. Cancerul endometrial este cea mai frecventă manifestare extracolonică a cancerului colorectal nonpolipozic ereditar (HNPCC), cunoscut și ca sindromul Lynch (Hemminki, 2005). Acest sindrom autozomal dominant rezultă în principal din mutațiile produse în timpul reparării neconcordanțelor în genele *MLH1* și *MSH2* (Bansal, 2009). Mutația în una din aceste gene previne repararea neconcordanțelor, ce apar în mod obișnuit în timpul replicării ADN. Inactivitatea sistemului de reparare ADN duce la mutații ce promovează carcinogeneza. Purtătorii de mutații au un risc de dezvoltare a cancerului endometrial ce variază între 40-60 %. La femeile afectate riscul de cancer endometrial îl depășește pe cel de cancer colorectal (Aarnio, 1999; Delin, 2004; Dunlop, 1997). Totuși mai puțin de 5% din cancerul endometrial sunt atribuite HNPCC (Hampel, 2006). În general, cele mai multe cazuri familiale apar în premenopauză (Gruber, 1996). Purtătorii de mutații *BRCA1* și *BRCA2* au de asemenea un risc mai crescut, dar numai datorită tratamentului frecvent cu tamoxifen al cancerelor de sân anterior (Beiner, 2007; Th ai, 1998). În general, aceste mutații predispun femeile în principal la apariția cancerelor de sân și ovar – nu de endometru.

Tamoxifenul cauzează un risc de două- trei ori mai mare de a dezvolta cancer având efectul acțiunii estrogenului nebalansat pe endometru (cap. 27, p. 705). Nivelul de risc crește de asemenea liniar cu durata terapiei și cu doza cumulativă (van Leeuwen, 1994). Cele mai multe date sugerează că cancerul de endometru ce apare la paciențele ce primesc terapie cu tamoxifen are același stadiu, grad și prognostic ca și la paciențele ce nu primesc terapie cu tamoxifen (Fisher, 1994). Riscul crescut de cancer endometrial apare aproape exclusiv la paciențele în postmenopauză (Fisher, 1998). Cu excepția unei paciente care este identificată ca având risc pentru cancerul endometrial, supravegherea de rutină a endometrului nu a fost eficientă în creșterea depistării precoce a cancerului de endometru la femeile care folosesc tamoxifen (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2006).

Afecțiuni medicale coexistente ca diabetul zaharat, hipertensiunea și boli ale vezicii urinare sunt cel mai frecvent asociate cu cancerul de endometru (Morimoto, 2006; Soliman, 2005). În general, acestea sunt sechele frecvente ale obezității și al unui mediu cu exces cronic de estrogen.

Folosirea **contraceptivelor orale combinate (COC)** pentru o perioadă de cel puțin un an reduc riscul de cancer endometrial cu 30-50 % și reducerea riscului se extinde pe o perioadă de 10 până la 20 de ani (Dossus, 2010; Stanford, 1993). În esență, componenta progesteroică are un efect biologic chemopreventiv.

tiv pe endometru. Potența progesteronului este adecvată în cele mai multe contraceptive orale, dar o potență mai crescută poate fi mai protectoare la femeile obeze (Maxwell, 2006). Dispozitivele intrauterine cu eliberare de progesteron (DIU) conferă de asemenea protecție împotriva cancerului endometrial (Tao, 2006).

Fumătoarele au un risc mai scăzut de a dezvolta cancer endometrial. Mecanismul biologic este multifactorial, dar în parte implică reducerea nivelurilor circulante ale estrogenilor prin scăderea ponderală, o vârstă mai scăzută de intrare în menopauză și un metabolism hormonal alterat. Atât fumatul curent sau fumatul în trecut au o influență de lungă durată (Viswanathan, 2005).

HIPERPLAZIA DE ENDOMETRU

Majoritatea cancerelor de endometru apar ca urmare a progresiei leziunilor hiperplazice sesizabile histologic. De fapt, hiperplazia de endometru este singurul precursor direct al bolii invazive. Hiperplazia de endometru este definită ca îngroșarea endometrului cu proliferarea glandelor de mărime și formă neregulată și un raport crescut glande-stromă (Ellenson, 2011a) (fig. 33-1). În absența unei asemenea îngroșări, leziunile trebuie cel mai bine denumite ca *proliferare dezordonată endometrială* sau *aglomerare focală glandulară*. Hiperplazia endometrială reprezintă o modificare histopatologică continuă care este dificil de diferențiat prin caracteristici standard. Aceste leziuni pot varia de la endometru anovulator până la precancere monoclonale.

Clasificare

Organizația Mondială a Sănătății

Sistemul de clasificare folosit de Organizația Mondială A Sănătății (WHO) și de Societatea Internațională de Patologie Ginecologică denumește patru tipuri diferite cu potențial

TABELUL 33-2. Clasificarea Hiperplaziei Endometriale de către Organizația Mondială a Sănătății

Tipuri	Progresia către cancer (%)
Hiperplazia simplă	1
Hiperplazia complexă	3
Hiperplazia simplă atipică	8
Hiperplazia complexă atipică	29

De la Kurman, 1985, cu permisiune.

malign diferit (tab. 33-2) (Kurman, 1985; Silverberg, 2003). Hiperplazia este clasificată ca *simplă* sau *complexă*, pe baza absenței sau prezenței anomaliilor arhitecturale cum ar fi aglomerarea glandulară sau complexitatea glandulară (fig. 33-2). Cel mai important, hiperplazia este mai departe denumită *atipică* dacă se demonstrează citologic ca există atipie nucleară. Numai hiperplazia endometrială atipică este clar asociată cu dezvoltarea ulterioară a adenocarcinomului. Hiperplazia atipică simplă este un diagnostic neobișnuit. În general, majoritatea are o arhitectură complexă.

Deși hiperplazia endometrială este clasificată formal în patru grupuri, ele tind să fie din punct de vedere morfologic heterogene, atât la același pacient cât și între pacienți. Această diversitate histologică explică de ce numai un număr redus de caracteristici sunt utile ca și criteriu de diagnostic. Ca urmare un scor reproductibil citologic al atipiilor este de cele mai multe ori dificil, mai ales dacă există o mică porțiune de țesut prelevată la biopsie.

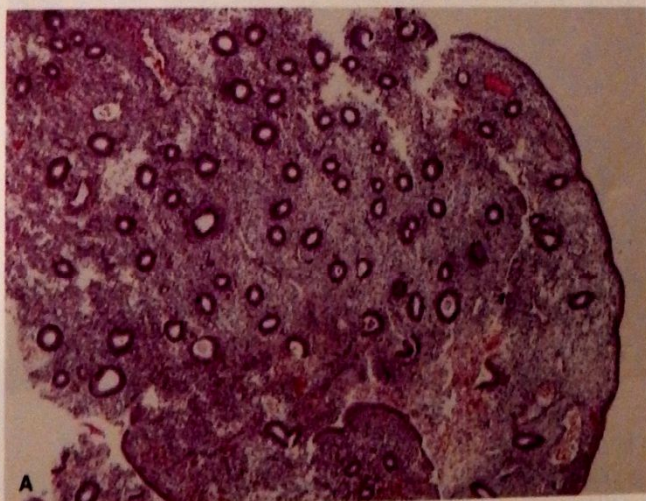
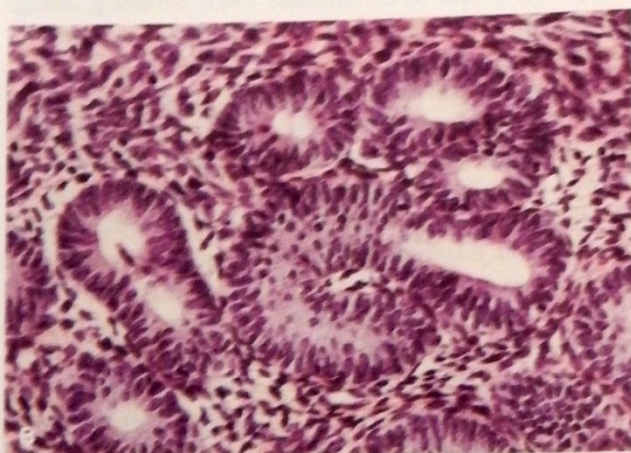


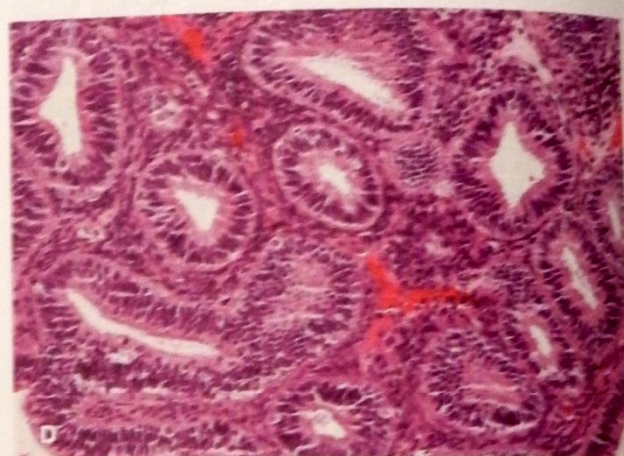
FIGURA 33-1 Microfotografiile arată un endometru cu proliferare normală în comparație cu hiperplazia de endometru **A**. Această microfotografie a unei proliferări normale de endometru arată glande endometriale (în secțiune transversală) cu contururi predominant rotunde regulate, distribuție regulată și un raport glande-stromă mai mic de 1:1. **B**. Hiperplazia endometrială este caracterizată de proliferarea glandelor endometriale, astfel încât ele sunt mult mai aglomerate decât în mod normal rezultând un raport glandă-stromă mai mare de 1:1. Termenii de simplă și complexă se referă la gradul de aglomerare glandulară și anomalii arhitecturale. Termenul de atipie se referă la prezența atipiilor nucleare în glandele endometriale. În acest exemplu, glandele endometriale sunt moderat și neregulat aglomerate dar nu arată atipii nucleare. (Fotografii publicate de Dr. Kelley Carrick.)



Endometru proliferativ normal



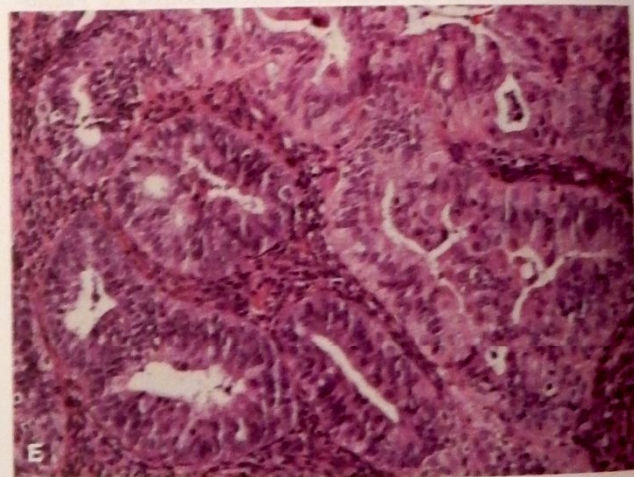
Hiperplazie simplă



Hiperplazie complexă



Hiperplazie simplă cu atipii



Hiperplazie complexă cu atipii

FIGURA 33-2 Microfotografiile arată un endometru cu proliferare normală în comparație cu diferite tipuri de hiperplazie de endometru. **A.** Această microfotografie a unei proliferări normale de endometru arată glande endometriale cu distribuție regulată formate din epiteliu columnar stratificat cu nuclei ușor elongați și activitate mitotică. **B.** În hiperplazia simplă glandele sunt ușor aglomerate și de obicei arată o formă tubulară normală sau anomalii de formă moderate. **C.** În acest caz, glandele sunt numai în mijloc aglomerate, dar unele glande, ca cea din imaginea de înaltă rezoluție, au atipii nucleare caracterizate prin rotunjimea nucleului și vizualizarea nucleolilor. Citologic atipiile acompaniază mai frecvent hiperplazia complexă decât pe cea simplă. **D.** În hiperplazia complexă, glandele sunt mai marcat aglomerate și câteodată prezintă anomalii structurale cum ar fi invaginări papilare. În acest caz, glandele apar destul de regulate dar sunt marcat aglomerate. **E.** Glandele sunt deosebit de aglomerate și unele prezintă invaginări papilare. Nucleii prezintă atipii nucleare variabile. Unele din glandele atipice au o citoplasmă schimbată eozinofilică. (Fotografii publicate de Dr. Kelley Carrick.)

Neoplazia intraepitelială endometrială

Termenul de Neoplazie Intraepitelială Endometrială (EIN) a fost introdus pentru a se distinge cât mai precis cele două categorii clinice foarte diferite de hiperplazie: (1) endometru normal policlonal ce răspunde difuz la un mediu hormonal anormal și (2) modificări proliferative monoclonale intrinseci ce apar focal și conferă un risc crescut de adenocarcinom (Mutter, 2000). Aceasta nomenclatură subliniază potențialul malign al precancerelor endometriale, în conformitate cu antecedentele din cervix, vagin și vulvă. Folosind acest sistem, endometrul expus în mod prelungit la anovulație sau estrogeni fără atipii este în general denumit ca *hiperplazie endometrială*. În contrast, neoplazia intraepitelială endometrială este folosită pentru a descrie toate endometrele delimitate ca premaligne de o combinație de trei caracteristici morfometrice care reflectă volumul glandular, complexitatea arhitecturală, și anomaliile citologice. Sistemul de clasificare EIN este o mult mai exactă și mai reproductibilă modalitate de a prezice progresia către cancer, dar nu a fost implementat universal (Baak, 2005, Hecht, 2005).

Caracteristici clinice

Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperplaziei endometriale, în general, îi reflectă pe cei pentru carcinom invaziv (Anastasiadis, 2000; Ricci, 2002). Două treimi din femei prezintă sângerare în post-menopauză (Horn, 2004). De aceea, aproape orice tip de sângerare uterină anormală ar trebui să determine evaluare diagnostică (cap. 8, p. 223).

La paciențele cu sângerări anormale, ecografia transvaginală cu măsurarea grosimii endometrului este o metodă fezabilă pentru estimarea hiperplaziei endometriale (Goldstein, 1990; Granberg, 1991; Jacobs, 2011). La femeile aflate în postmenopauză, o grosime a endometrului mai mică de 5 mm a fost asociată în studii ecografice-patologice cu sângerare, care poate fi atribuită atrofiei endometriale (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2009). Cele cu un endometru mai gros necesită biopsie. Ecografic trebuie de asemenea identificate schimbările anormale de ecostructură ale endometrului. Modificările endometriale chistice sugerează polipi, endometrul îngroșat omogen indică hiperplazia și un model structural heterogen este suspectat de malignitate (fig. 33-3 și 33-4). Totuși, aceste descoperiri sonografice se pot suprapune și nu pot fi folosite singure.

Pentru femeile la premenopauză, ecografia transvaginală este deseori efectuată pentru a exclude sursele structurale de sângerare anormală. Asemănător, cercetătorii au încercat să creeze un ghid de evaluare a grosimii endometriale. Totuși, grosimea endometrului poate varia semnificativ la femeile în premenopauză, și pragurile anormale bazate pe dovezi sugerate variază de la ≥ 4 mm la >16 mm (Breitkopf, 2004; Goldstein, 1997; Shi, 2008). Astfel, nu a fost stabilit un ghid de evaluare a grosimii endometrului de comun acord pentru acest grup. La instituția noastră nu este recomandată nicio evaluare suplimentară pentru un endometru de aspect normal ce măsoară ≤ 10 mm la femeile în premenopauză ce prezintă sângerări anormale dacă nu există alt risc ce ar impune testare în plus.

Ca alternativă la ecografie, aspirația endometrială Pipelle la cabinet sau curetajul biopsic (D&C) în ambulator pot fi folosite inițial pentru evaluarea sângerărilor anormale (Merisio,



FIGURA 33-3 Imaginea uterului la ecografia transvaginală. În această secțiune sagitală, endometrul deosebit de gros, măsurat de calipere, sugerează hiperplazie endometrială. (Imagine publicată de Dr. Elysia Moschos.)

2005). Grosolan, endometrul hiperplazic nu este caracteristic, și astfel, vizualizarea directă folosind histeroscopia este inexactă (Garuti, 2006). Ocazional, o masă anexială poate fi palpabilă la examinare. Deși cel mai probabil este un chist ovarian benign, orice caracteristici solide la ecografia transvaginală trebuie să crească suspiciunea coexistenței unei tumori ovariene cu celule granuloase. Aceste tumori produc un mediu cu exces de estrogeni ce duce la un risc de până la 30 % de apariție a hiperplaziei endometriale sau, mai rar, de carcinom (cap. 36, p. 889) (Ayhan, 1994).

Tratament

Managementul femeilor cu hiperplazie endometrială depinde în principal de vârsta pacientei, prezența sau absența atipiei citologice și riscul chirurgical. Totuși, terapia nechirurgicală este în mod inerent riscantă datorită inconsecvenței diagnosticului și incertitudinii în predicția stabilității sau progresiei leziunilor individuale. Mai exact, mai multe studii au documentat o reproductibilitate scăzută a clasificărilor OMS pentru hiperplazia endometrială (Allison, 2008; Sherman, 2008; Zaino,



FIGURA 33-4 Imaginea uterului la ecografia transvaginală. În această secțiune sagitală, un endometru deosebit de gros și dovada invaziei miometrială la nivelul fundului uterin (săgeată) sugerează cancer endometrial. (Imagine publicată de Dr. Elysia Moschos.)

2006). În plus, nu există niciun mod de a anticipa ce tip de hiperplazie va involucra cu terapie progesterică. Totuși, atâta timp cât o probă endometrială este reprezentativă și medicul nu are motive să suspecteze coexistența carcinomului invaziv, decizia de a trata hiperplazia endometrială prin mijloace hormonale sau chirurgicale se bazează pe evaluarea clinică.

Hiperplazia endometrială nonatipică

Femei în premenopauză. Femeile în premenopauză cu hiperplazie endometrială nonatipică necesită terapie cu doze mici de progesteron pentru 3-6 luni. Medroxiprogesteronul acetat (MPA) (Provera) cu administrare orală ciclică pentru 12-14 zile în fiecare lună în doză de 10 până la 20 mg pe zi este frecvent folosit. O altă opțiune frecvent utilizată este administrarea de contraceptive orale combinate la cele la care nu există contraindicații. Dispozitivele intrauterine (IUDs) cu eliberare de progesteron s-au dovedit de asemenea utile pe serii mici de paciente (Gallos, 2010; Scarselli, 2011; Wildemeersch, 2007). Deși leziunile pot regresa spontan fără terapie, progestativele sunt în general folosite pentru a se adresa etiologiei care stă la baza lor, adică anovulației și excesului de estrogeni (Terakawa, 1997). Dacă nu se descoperă niciun eșantion de endometru hiperplazic rezidual la biopsia de control, atunci pacientele trebuie să continue terapia cu progestative și să fie urmărite până la intrarea în menopauză. O altă biopsie de endometru este necesară dacă apare o nouă sângerare.

În general, biopsiile trebuie evitate cât timp pacienta ia progestative, deoarece acest hormon încurcă diagnosticul patologic datorită modificărilor morfologice ale endometrului. Sângerarea de după oprirea terapiei progesteronice este de asemenea o componentă integrantă a procesului de ablație medicală ce trebuie terminată înainte de a-i evalua persistența. Așteptând între 2 și 6 săptămâni după oprirea terapiei și abținându-ne de la reînceperea terapiei progestative înainte de biopsie rezolvă aceste dileme. La cele cu dispozitiv intrauterin cu eliberare de levonorgestrel biopsia poate fi efectuată fără extragerea dispozitivului.

Femei în postmenopauză. Femeile în postmenopauză cu hiperplazie endometrială nonatipică trebuie de asemenea tratate cu doze mici de MPA ciclic sau continuu cu doză de 2,5 mg pe zi. Totuși, mai ales în cazul femeilor mai în vârstă este important să fim siguri ca s-a obținut un eșantion adecvat pentru excluderea atipiei citologice. Un D&C poate fi indicat în aceste condiții. De exemplu, câteodată volumul tisular obținut prin aspirație endometrială Pipelle este insuficient, sau sângerarea este mai importantă decât se aștepta. În practică, pacientele în postmenopauză cu hiperplazie simplă sunt urmărite de obicei fără administrarea de terapie. Hiperplazia complexă fără atipii este de obicei tratată cu progestative. Biopsia endometrială la cabinet este repetată anual.

Răspunsul hiperplaziei endometriale nonatipice la terapia cu progestative. Per total ratele de regresie clinice și patologice după terapia cu progestative depășesc 90% în cazul hiperplaziei endometriale nonatipice (Rattanachaiyanont, 2005). Pacientele cu boală persistentă la biopsiile repetate trebuie trecute pe doze mai mari de progestative, de exemplu MPA

40 până la 100 mg pe zi sau megestrol acetat (Megace), 160 mg pe zi. Încă o dată, clinicianul trebuie să confirme că ablația hormonală s-a produs prin rebiopsierea endometrului după o perioadă adecvată de terapie. Histerectomia trebuie luată în considerare pentru leziuni ce sunt refractare la terapia medicală.

Abordarea prin chirurgie minim invazivă cum ar fi histerectomia totală laparoscopică este o opțiune adecvată. Totuși în cazurile în care există suspiciune de hiperplazie atipică scoaterea uterului într-o singură piesă fără morcelare este de preferat. Deoarece leziunile se pot extinde în segmentul uterin inferior sau în endocervixul superior, histerectomia subtotală nu este adecvată pentru femeile ce efectuează histerectomie ca tratament pentru hiperplazia endometrială.

Hiperplazia endometrială atipică

Histerectomia este tratamentul de elecție pentru femei de orice vârstă cu hiperplazie endometrială atipică pentru că riscul de malignitate invazivă subclinică concomitentă este mare (Horn, 2004; Trimble, 2006). Femeile în premenopauză care doresc foarte tare să-și conserve fertilitatea sunt principala excepție. Terapia progesterică cu doze mari poate fi cea mai adecvată terapie pentru pacientele motivate (Randall, 1997). Candidațiile cu prognostic prost chirurgical pot justifica, de asemenea, o încercare de ablație hormonală cu progestative. Vindecarea hiperplaziei trebuie confirmată prin biopsii endometriale seriate la fiecare trei luni până când răspunsul este documentat. Altfel, histerectomia trebuie recomandată (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2005). După vindecarea hiperplaziei, supravegherea și terapia progesterică trebuie continuate pe termen lung datorită potențialului de eventuală progresie către carcinom (Rubatt, 2005).

Grupul de Ginecologie oncologică (GOG) a efectuat un studiu prospectiv pe 289 de paciente ce au fost diagnosticate cu hiperplazie endometrială atipică. Participantele au suferit histerectomie în primele trei luni de la biopsie și la 43% s-a diagnosticat și carcinom invaziv concomitent (Trimble, 2006). Suh-Burgmann și asociații (2009) au găsit un procent similar, respectiv 48%. Rezultatele au demonstrat dificultatea punerii unui diagnostic corect înainte de histerectomie cât și riscurile potențiale ale tratamentului hormonal conservator.

Mai ales medicii specializați în obstetrică-ginecologie care efectuează histerectomie pentru hiperplazia endometrială atipică trebuie să fie precauți având în vedere posibilitatea de invazie malignă și nevoia de stadializare chirurgicală. Cel puțin lavajul peritoneal trebuie obținut înainte de efectuarea histerectomiei. În plus uterul trebuie deschis și examinat în sala de operații, și secțiuni înghețate pot fi efectuate. Orice suspiciune de invazie miometrială este o indicație de consultație intraoperatorie efectuată de un medic specialist în ginecologie oncologică.

CANCERUL ENDOMETRIAL

Patogeneza

Cancerul endometrial este din punct de vedere biologic și histologic un grup de neoplazii variate printr-un model dualist al patogenezei. Adenocarcinoamele endometriale de Tip I includ 75% din toate cazurile. Ele sunt estrogen dependente, de grad scăzut

TABELUL 33-3. Tipul I și II al carcinomului endometrial: diagnostic diferențial

Caracteristică	Tipul I	Tipul II
Estrogen nebalansat	Prezent	Absent
Status la menopauză	Pre- și perimenopauză	Postmenopauză
Hiperplazia	Prezentă	Absentă
Rasa	Albă	Neagră
Gradul	Scăzut	Înalt
Inviazi miometrială	Minimă	Profundă
Subtipuri specifice	Endometriale	Seroase, celule clare
Comportament	Stabil	Agresiv

De la Kurman, 1994, cu permisiune.

și derivă din hiperplazia endometrială atipică. În schimb, cancerele de tip II sunt histologic cu celule seroase sau clare, fără leziuni precursore și cu o evoluție clinică mai agresivă (tab. 33-3). Diferențele clinice și morfologice sunt în paralel cu diferențele genetice, respectiv tipul I și tipul II prezintă mutații ale unor seturi de gene independente (Bansal, 2009; Hecht, 2006).

Cele două căi ale patogenizei cancerului endometrial în mod cert se suprapun în mod semnificativ și au drept rezultat un spectru de caracteristici histologice. Oricum, aceasta vedere duală are ramificații terapeutice pentru strategii de tratament noi care țin seama de boala cu risc crescut (Cerezo, 2006).

Prevenție

Screening

Nu există în prezent niciun rol al screeningului de rutină pentru cancerul endometrial pentru femeile cu risc mediu sau crescut. În schimb, la intrarea în menopauză femeile trebuie informate de riscurile și simptomele cancerului endometrial și încurajate să raporteze orice sângerare sau spotting neprevăzute către medicul specialist (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2006; Smith, 2011).

Totuși, screeningul anual prin biopsia endometrială trebuie să înceapă la vârsta de 35 ani pentru femeile cu risc crescut pentru cancer endometrial datorită HNPCC (Burke, 1997; Smith, 2011). Criteriile de screening ale potențialelor mutații ale purtătorilor acestui sindrom includ cancere colorectale sau altele asociate Sindromului Lynch la primele trei grade de rudenie, care apare la cel puțin la două generații succesive și la o persoană cu vârsta de până la 50 ani. Cancerele sindromului Lynch includ cancere de colon, endometru, intestin subțire, renale și ureterale, cât și ovariene, printre altele (Vasen, 1999). Recomandarea pentru consiliere genetică poate clarifica în plus care este riscul de a prezice ce pacienți pot beneficia de o testare specifică germline (Balmana, 2006; Chen, 2006). Cancerul endometrial este cel mai frecvent „cancer sentinela”, astfel, medicii specialiști în obstetrică-ginecologie joacă un rol esențial în identificarea femeilor cu HNPCC (Lu, 2005).

Chirurgia profilactică

Având în vedere că femeile cu HNPCC au un risc așa de crescut de a face cancer endometrial în timpul vieții lor (40-60%), histerectomia profilactică este o altă opțiune. Într-un studiu cu 315 purtătoare de mutații HNPCC, Schmeler (2006) a confirmat beneficiul acestei abordări raportând un procent de 100% de reducere a riscului. În general, BSO ar trebui să se practice datorită riscului de 10-20 % de a face cancer ovarian în timpul vieții.

Diagnostic

Semne și simptome

Diagnosticul precoce al cancerului endometrial este în totalitate dependent de recunoașterea promptă și evaluarea sângerărilor vaginale neregulate. La femeile în premenopauză, clinicianul trebuie să păstreze un nivel ridicat de suspiciune când există istoric de menstruații abundente și prelungite și sângerări intermenstruale, pentru că multe alte afecțiuni benigne prezintă simptome similare (tab. 8-2, p. 225). Sângerarea în postmenopauză este în mod special îngrijorătoare, sugerând în 5-10% din cazuri probabilitatea unui diagnostic de carcinom endometrial (Gredmark, 1995; Iatrakis, 1997). Secreția vaginală anormală poate fi alt simptom la femeile în vârstă.

Din păcate, unele paciente nu se prezintă la medic în ciuda prezenței unor sângerări neregulate de luni sau chiar ani de zile. În boala mai avansată, presiunea și durerea pelvină poate reflecta mărirea uterului sau extinderea extrauterină a tumorii. Pacientele cu tumori cu celule clare sau seroase se prezintă deseori cu simptome și semne sugestive pentru cancer ovarian epitelial avansat (cap. 35, p. 860).

Testul Papanicolaou

Istoric, testul Papanicolaou nu a fost un instrument sensibil pentru diagnosticul cancerului endometrial, și la 50% din femeile cu cancer endometrial rezultatul a fost normal (Gu, 2001). Citologia lichidă pare să crească detecția anomaliilor glandulare, dar nu suficient de a provoca o schimbare în practica clinică (Guidos, 2000; Schorge, 2002).

Celule benigne endometriale sunt ocazional menționate pe rezultatul testului Papanicolau la femeile de 40 ani și mai în vârstă. La femeile în premenopauză, aceasta este de obicei o descoperire fără importanță, în special dacă testul a fost recoltat imediat după menstruație. Totuși, femeile în postmenopauză cu asemenea rezultate au un risc de 3-5 % de cancer endometrial (Simsir, 2005). La aceste paciente folosind terapia de substituție, prevalența celulelor endometriale benigne pe citologie este mai crescută și riscul de malignitate este mai mic (1 până la 2 %) (Mount, 2002). Deși biopsia endometrială trebuie luată în considerare la femeile în postmenopauză dacă rezultatele sunt raportate, cele mai multe paciente diagnosticate în cele din urmă cu hiperplazie sau cancer au concomitent și sângerare anormală (Ashfaq, 2001).

Dimpotrivă, celulele glandulare atipice descoperite în timpul screeningului Papanicolau prezintă riscuri mai crescute de cancer cervical sau endometrial la bază. În consecință evaluarea anomaliilor glandulare trebuie să includă colposcopia și curetajul endocervical. Poate de asemenea să mai includă și biopsiere endometrială la pacientele care nu sunt gravide cu vârsta mai mare de 35 de ani sau la cele mai tinere dacă există antecedente de sângerare anormală, dacă factorii de risc pentru afecțiuni endometriale sunt cunoscuți sau dacă citologia specifică că celulele glandulare atipice sunt de origine endometrială.

Biopsia de endometru

Aspirația endometrială Pipelle la cabinet este preferată pentru evaluarea inițială a femeilor cu sângerare suspectată pentru malignitate (Feldman, 1993). Totuși dacă tehnicile de biopsiere nu reușesc să producă un diagnostic de calitate suficientă sau sângerarea anormală persistă, D&C poate fi necesar pentru clarificarea diagnosticului (Gordon, 1999).

Histeroscopia în regim ambulator este mai sensibilă pentru leziuni endometriale focale și astfel s-a dovedit mai puțin utilă în diagnosticarea hiperplaziei (Ben Yehuda, 1998). Mai mult, în aceste cazuri în care histeroscopia este folosită pentru evaluarea sângerării anormale și în care cancerul este în final diagnosticat, o incidență crescută a citologiei peritoneale pozitive

a fost consemnată în timpul chirurgiei ulterioare de stadializare (Obermair, 2000; Polyzos, 2010; Zerbe, 2000). Deși poate să existe un risc de contaminare peritoneală de către celulele canceroase în timpul histeroscopiei, prognosticul pacientei nu pare să se înrăutățească per total (Cicinelli, 2010; Revel, 2004).

Teste de laborator

Singurul marker tumoral util în managementul cancerului endometrial este valoarea CA125. Preoperator, un nivel ridicat indică posibilitatea unei boli mai avansate (Powell, 2005). În practică, cel mai important este la pacientele cu boală avansată sau subtipuri seroase pentru a ajuta la monitorizarea răspunsului la terapie sau în timpul supravegherii posttratament. Totuși, chiar și în această situație, utilitatea lui în absența altor simptome clinice este limitată (Price, 1998).

Studii imagistice

În general, la femeile cu tumoră endometrială tipul I bine diferențiată, radiografia toracică este necesară numai în evaluarea preoperatorie. Toate celelalte teste preoperatorii sunt îndreptate către pregătirea preoperatorie în general (cap. 39, p. 958). Tomografia Computerizată (CT) sau rezonanța magnetică (MR) nu sunt necesare de obicei (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2005). Totuși, rezonanța magnetică MR poate fi uneori utilă pentru a deosebi un cancer endometrial cu extensie cervicală de un adenocarcinom endocervical (Nagar, 2006). Mai mult, la femeile cu caracteristici histologice cu risc crescut la biopsia preoperatorie și cele la care examenul clinic a sugerat boală avansată este mai adecvată examinarea abdominopelvină CT (fig. 33-5). În aceste cazuri, cunoașterea avansată a afectării intraabdominale poate fi utilă în ghidarea tratamentului.

Rolul medicului specialist obstetrică-ginecologie

Deși majoritatea cancerelor endometriale sunt vindecate prin histerectomie și BSO, managementul primar de către specialiștii în

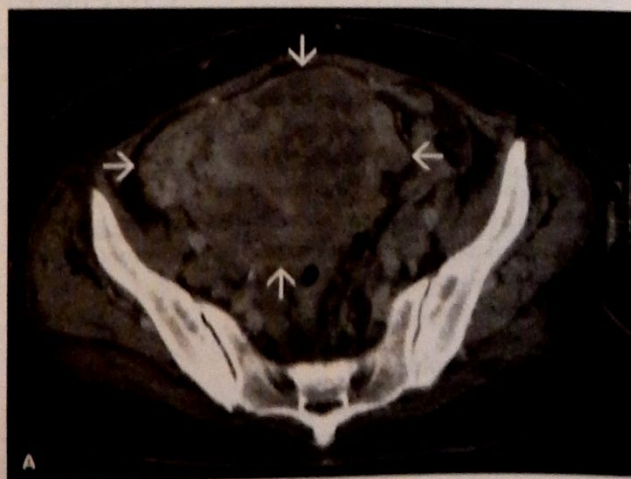


FIGURA 33-5 Imagini CT în plan axial la o femeie de 61 de ani cu cancer endometrial. **A.** Uter foarte mărit și neomogen (săgeți) în perivisul superior. **B.** La nivelul bifurcației aortice ganglionii limfatici măriți sunt vizualizați bilateral (săgeți) comparabil cu invazia ganglionilor limfatici. (Imagini publicate de Dr. Diane Twickler.)

ginecologie oncologică duce la o folosire eficientă a resurselor din sănătate, minimizează morbiditatea potențială, cel mai probabil duce la stadializare și îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu boală cu risc crescut (Chan, 2011; Roland, 2004). Prin urmare, consultația preoperatorie este recomandată oricărei paciente cu cancer endometrial ce este pregătită pentru intervenția chirurgicală de către un medic specialist de obstetrică ginecologie. Femeile tinere sau în premenopauză cu adenocarcinom endometrial tip I într-un context de hiperplazie endometrială atipică reprezintă posibile excepții. Totuși, vechea axiomă – disecția limfatică să nu fie cerută pentru tumorile de grad I nu se mai aplică pentru că multe paciente vor avea o boală mai avansată decât prevăzută de factorii de prognostic preoperator. În plus, evaluarea intraoperatorie a grosimii invaziei este mai puțin exactă decât s-a crezut inițial (Frumovitz, 2004a; Leitao, 2008).

Postoperator, un specialist în ginecologie oncologică trebuie consultat dacă există dovada extensiei cervicale, a bolii extrauterine sau dacă există lavaj peritoneal pozitiv. În multe cazuri, pacientele în stadii inițiale ale bolii tratate doar prin intervenție chirurgicală se întorc la medicul specialist în obstetrică ginecologie pentru supraveghere. Consultația este de asemenea recomandată dacă este suspectată sau diagnosticată recidiva bolii.

Când un cancer endometrial este diagnosticat pe neașteptate după o histerectomie efectuată de medicul generalist obstetrică-ginecologie pentru alte indicații, consultația de către un medic specialist în ginecologie oncologică este de asemenea recomandată. Opțiuni terapeutice posibile includ doar supravegherea fără altă terapie, reintervenția chirurgicală pentru stadializare sau radioterapia pentru prevenția recidivei locale. În general, avantajele stadializării în ceea ce privește supraviețuirea trebuie cântărite cu complicațiile unei alte intervenții chirurgicale (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2005). Din fericire apariția restadializării robotice și laparoscopice a dus la o morbiditate mai scăzută în cazuri selectate (Spirtos, 2005).

Patologie

Există un spectru larg al agresivității în conformitate cu tipurile histopatologice ale cancerului endometrial (tab. 33-4). Majoritatea

TABELUL 33-4. Clasificarea histologică a carcinomului endometrial de către Organizația Mondială a Sănătății

Adenocarcinomul endometrial
Varianta cu diferențiere scuamoasă
Varianta viloglandulară
Varianta secretorie
Varianta cu celule ciliate
Carcinomul mucinos
Carcinomul seros
Carcinomul cu celule clare
Carcinomul mixt
Carcinomul cu celule scuamoase
Carcinomul cu celule mici
Carcinomul nediferențiat
Altele

De la Silverberg, 2003.

TABELUL 33-5. Criteriile histologice pentru stabilirea gradului

Grad	Definiție
1	≤5% din volumul tumoral este reprezentat de proliferare solidă non-epidermoidă, fără organizare sub formă de morulă
2	6-50% din volumul tumoral este reprezentat de proliferare solidă non-epidermoidă, fără organizare sub formă de morulă
3	>50% din volumul tumoral este reprezentat de proliferare solidă non-epidermoidă, fără organizare sub formă de morulă

De la Pecorelli, 1999.

ritatea pacienților au adenocarcinoame endometriale care se comportă indolent. Totuși, unele paciente vor avea o histologie nefavorabilă care prevestește existența unei tumori mult mai agresive. În plus, gradul de diferențiere al tumorii este un factor de predicție important al răspândirii tumorii. Tumorile care apar după iradierea pelvisului diferă de cancerule endometriale sporadice prin faptul că au preponderență de subtipuri histologice cu risc crescut, grad crescut și stadiu crescut (Pothuri, 2003). Managementul efectiv al femeilor cu cancer endometrial necesită o bună înțelegere a acestor caracteristici clinice corelate.

Clasificarea histologică

Cea mai răspândită clasificare folosită pentru carcinomul endometrial este sistemul pe trei nivele al Federației Internaționale a Ginecologilor și Obstetricienilor (FIGO) (tab. 33-5). Leziunile de grad 1 de obicei fără predilecție spre invazia în afara uterului sau recidivare. Tumorile de grad 2 au un prognostic intermediar. Cancerule de grad 3 sunt asociate cu un potențial crescut de invazie miometrială și metastazare limfatică.

Clasificarea histologică ar trebuie stabilită în primul rând prin examinarea microscopică a modelului de creștere arhitecturală a tumorii (Zaino, 1994). Totuși există și câteva excepții și metoda optimă de determinare a gradului este cumva controversată. Atipia nucleară care este neadecvat avansată relativ la gradul arhitectural crește gradul pentru tumorile grad 1 și 2 cu un nivel. De exemplu, unei leziuni de grad 2 bazat pe caracteristici arhitecturale poate să îi crească gradul la 3 dacă există atipie nucleară semnificativă. Această modificare s-a dovedit că are o utilitate în prognostic într-un studiu GOG pe 175 de cazuri de adenocarcinoame endometriale (protocol #33) (Zaino, 1995). Conform sistemului FIGO, grădindul nuclear este de asemenea folosit pentru toate adenocarcinoamele cu celule seroase și clare (Pecorelli, 1999). Într-un efort de a îmbunătăți reproductibilitatea și importanța prognosticului la sistemul FIGO, un sistem de clasificare arhitectural binar a fost propus (Lax, 2000; Scholten, 2004). Simplitatea divizării tumorilor în leziuni de grad scăzut și grad înalt, bazată pe proporția creșterii solide (≤50% sau respectiv >50 %) este atractivă și pare să aibă valoare. Această abordare, totuși nu a fost implementată pe scară largă în practica clinică.

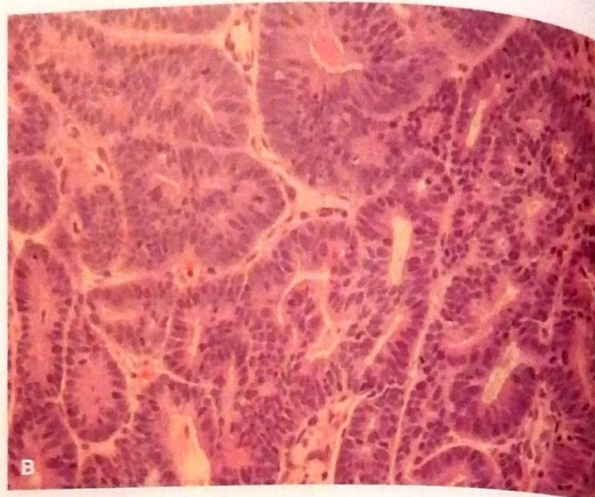
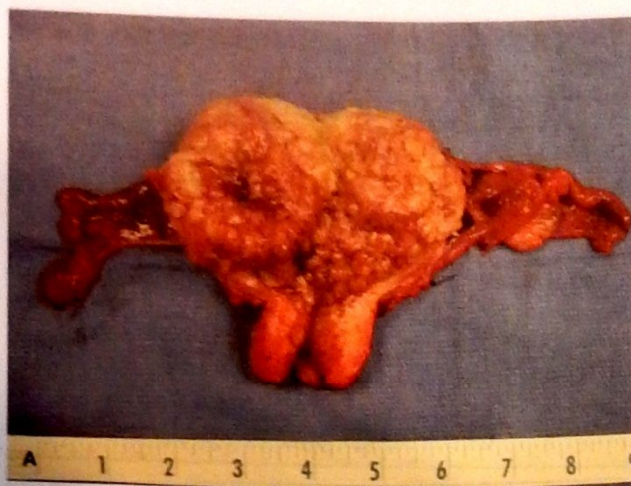


FIGURA 33-6 Adenocarcinomul endometrial. **A.** Fotografia unui uter cu adenocarcinom endometrial. Se observă cum tumora umple cavitățile endometrială și invadează pereții miometriali. **B.** Fotomicrografie a unui adenocarcinom endometrial. Aceste tumori sunt compuse din glande neoplazice ce seamănă cu cele ale endometriului normal. Celulele sunt de obicei alungite columnare cu atipie nucleară ușoară sau moderată. Ele formează glande ce sunt aglomerate anormal sau „spate în spate”. Glandele cribriforme, confluențe și structurile vilozice sunt și ele prezente. Aceste forme arhitecturale împreună cu dispariția asociată a stromei fac diferența între adenocarcinoamele endometriale și hiperplazia complexă. Adenocarcinomul bine diferențiat cum este în acest exemplu este compus exclusiv din structuri glandulare. La cel mai puțin diferențiat celulele formează rânduri solide ce pot cuprinde porțiuni variate ale tumorii. (Fotografie publicată de Dr. Kelley Carrick.)

Tipul histologic

Adenocarcinomul endometrial. Cel mai frecvent tip histologic este adenocarcinomul endometrial, reprezentând un procent mai mare de 75% din toate cazurile. Această tumoră conține în mod caracteristic glande ce se aseamănă cu cele din endometriul normal (fig. 33-6). Prezența concomitentă a hiperplaziei endometriale se corelează cu o tumoră de grad scăzut și cu absența invaziei miometriale. Totuși, atunci când com-

ponenta glandulară este scăzută și înlocuită de grămezi solide și rânduri de celule, tumora este clasificată ca fiind de un grad mai mare (Silverberg, 2003). În plus, un endometru atrofice este mai frecvent asociat cu leziuni de grad mai înalt care de obicei sunt metastatice (Kurman, 1994). În plus față de aspectul caracteristic descris, adenocarcinoamele endometriale pot prezenta forme diferite. Acestea includ adenocarcinomul endometrial cu diferențiere scuamoasă, viloglandular și variantele cu celule ciliate (v. tab. 33-4 și fig. 33-7). În general, comportamentul biologic al acestor variante tumorale îl reflectă pe cel al adenocarcinomului endometrial clasic.

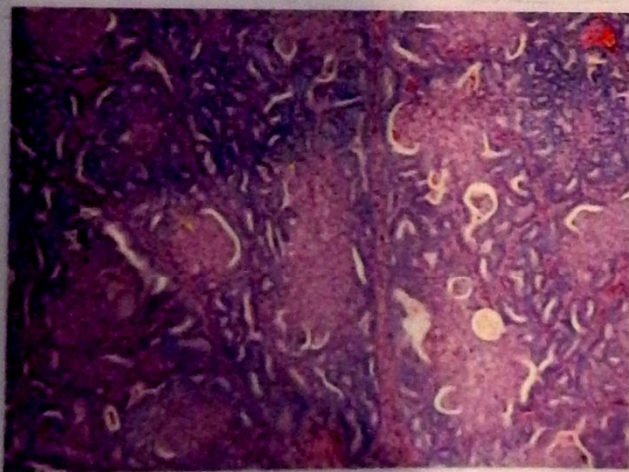


FIGURA 33-7 Adenocarcinom endometrial cu diferențiere scuamoasă. O caracteristică obișnuită a adenocarcinoamelor endometriale este prezența de focare de diferențiere scuamoasă, care pot fi focale sau relativ predominante. Elementele scuamoase pot avea caracteristici scuamoase evidente, ca și keratinizarea sau punțile intercelulare sau pot fi reprezentate de morule scuamoase mai puțin diferențiate (săgeți) ca în acest exemplu. Elementele scuamoase nu modifică gradingul tumorii și nu au semnificație clinică. (Fotografie publicată de Dr. Raheela Ashfaq.)

Carcinomul seros. Reprezentând un procent de 5 până la 10% din cancerul endometrial, carcinomul seros reprezintă o tumoră de tip II foarte agresivă ce ia naștere din endometru atrofice al femeilor mai în vârstă (Jordan, 2001). Există de obicei o structură complexă de creștere papilară cu celule ce prezintă atipie nucleară marcată (fig. 33-8). Denumit cel mai frecvent carcinom seros papilar (UPSC), aspectul său histologic se aseamănă cu cel al cancerului ovarian epitelial și prezintă depuneri de calciu la 30% din cazuri (Silverberg, 2003). Grosier, tumora este exofitică cu aspect papilar apărută la un uter mic, atrofice (v. fig. 33-8). Aceste tumori pot fi ocazional limitate la un polip și fără nicio dovadă de extensie (Carcangiu, 1992). Totuși, UPSC are o afinitate cunoscută pentru invazia miometrială și limfatică. Extensia intraperitoneală, cum ar fi infiltrarea omentului, care nu este frecventă în cancerul endometrial tipic, este de asemenea des întâlnită chiar și când invazia miometrială este minimă sau absentă (fig. 33-9) (Sherman, 1992). Drept rezultat, poate fi imposibil să diferențiem UPSC de cancerul ovarian epitelial în timpul intervenției chirurgicale. La fel ca și cancerul ovarian, aceste tumori secretă CA125. Astfel, măsurarea nivelului seric este un marker util în monitorizarea postoperatorie a bolii. Carcinoamele papilare seroase uterine au celule de tip

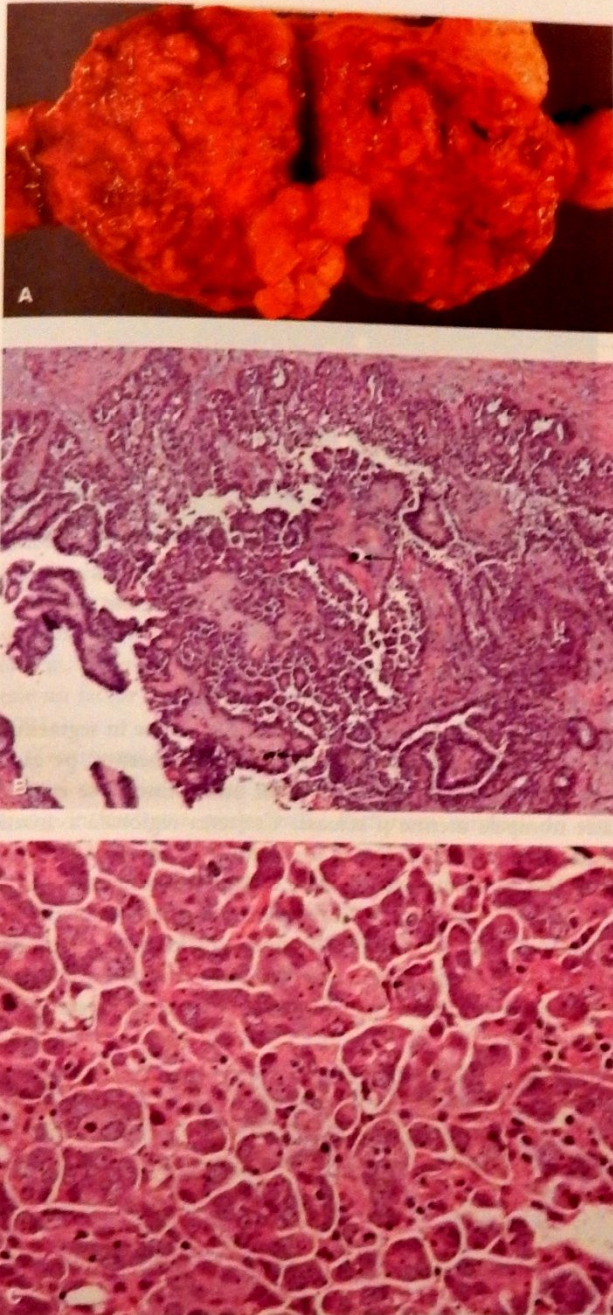


FIGURA 33-8 Carcinom uterin papilar seros. **A.** Fotografia unui eșantion uterin. (Fotografie publicată de Dr. Raheela Ashfaq.) **B.** Fotomicrografia unui carcinom papilar seros uterin. Acest tip de cancer este un adenocarcinom de grad crescut cu un aspect morfologic asemănător omologului său mai frecvent din ovar sau trompe. Acestă tumoră este de obicei caracterizată de o arhitectură papilară. Incluziuni de calciu, care sunt calcificări concentrice laminate (săgeți), pot fi prezente. **C.** Celulele sunt de obicei rotunjite spre deosebire de cele columnare. Au caracteristici nucleare ce indică un grad crescut cum ar fi nuclei relativ măriti, pleiomorfici; nucleoli proeminenți, și frecvent mitoze anormale. Celulele tumorale multinucleate sunt de asemenea frecvente. (Fotomicrografii publicate de Dr. Kelley Carrick.)

agresiv și femeile cu cancere endometriale mixte ce cuprind cel puțin 25% din UPSC au aceeași rată de supraviețuire ca și cele cu carcinom seros pur uterin (Ellenson, 2011b).

Carcinomul cu celule clare. Mai puțin de 5% din cancerele endometriale sunt carcinoame cu celule clare, dar acestea reprezintă o parte importantă a tumorilor de tip II (Abeler, 1991). Aspectul microscopic poate fi predominant solid, chistic, tubular sau papilar. Mai frecvent se prezintă ca o combinație de două sau mai multe tipuri (fig. 33-10) (Silverberg, 2003). Adenocarcinoamele endometriale cu celule clare sunt asemănătoare celor care provin din ovar, vagin sau cervix. Nu există trăsături caracteristice dar ca și UPSC aceste cancere tind să fie de grad crescut foarte invazive. Paciente sunt de obicei diagnosticate cu boală avansată și au prognostic prost (Hamilton, 2006).

Carcinomul mucinos. 1 până la 2% din cancerele endometriale au un aspect mucinos ce cuprinde mai mult de jumătate din tumoră. Totuși, multe adenocarcinoame endometriale au acest aspect numai focal (Ross, 1983). În mod obișnuit, tumorile mucinoase au un model glandular cu celule columnare uniforme și cu stratificare minimă (fig. 33-11). Cele mai multe sunt de gradul I stadiu I cu prognostic bun (Melhem, 1987). Datorită faptului că epiteliul endocervical se continuă cu segmentul uterin inferior, cel mai important diagnostic diferențial trebuie făcut cu adenocarcinomul cervical primar. Immunostainingul poate fi util, dar RMN-ul poate fi necesar pentru clarificarea originii cele mai probabile. Pentru descrierea anatomiei, RMN-ul oferă o rezoluție de contrast superioară la interfața țesuturilor moi.

Carcinomul mixt. Un cancer endometrial poate fi o combinație a două sau mai multe tipuri de cancer. Ca să fie clasificat ca și carcinom mixt, o componentă trebuie să cuprindă cel puțin 10% din tumoră. Cu excepția tumorilor seroase sau cu celule clare, combinația altor tipuri de obicei nu are semnificație clinică. Ca urmare, carcinomul mixt se referă de obicei la o combinație între tipul I (adenocarcinomul endometrial și variantele sale) și carcinomul de tip II (Silverberg, 2003).

Carcinomul nediferențiat. La 1 până la 2% din cancerele endometriale nu există dovada diferențierii glandulare, scuamoase sau sarcomatoase. Aceste tumori nediferențiate sunt caracterizate de proliferarea unor celule de mărime medie, uniforme ce cresc în straturi solide fără o structură specifică (Silva, 2007). Per total, prognosticul este mai grav la paciențele cu adenocarcinoame endometriale puțin diferențiate (Altrabulsi, 2005).

Tipuri histologice rare. Mai puțin de 100 de cazuri de carcinoame cu celule scuamoase ale endometriului au fost raportate. Diagnosticul trebuie să excludă o componentă a adenocarcinomului și conexiunea cu epiteliul scuamos al colului uterin (Varras, 2002). Tipic, prognosticul este grav (Goodman, 1996). Carcinoamele cu celule de tranziție ale endometriului sunt de asemenea rare și boala metastatică de la ovar sau vezică trebuie exclusă în timpul diagnosticului (Ahlwalia, 2006).

Căi de propagare

Cancerele endometriale au diferite căi de propagare în afara uterului (Morrow, 1991). Tipul I de tumori endometriale și

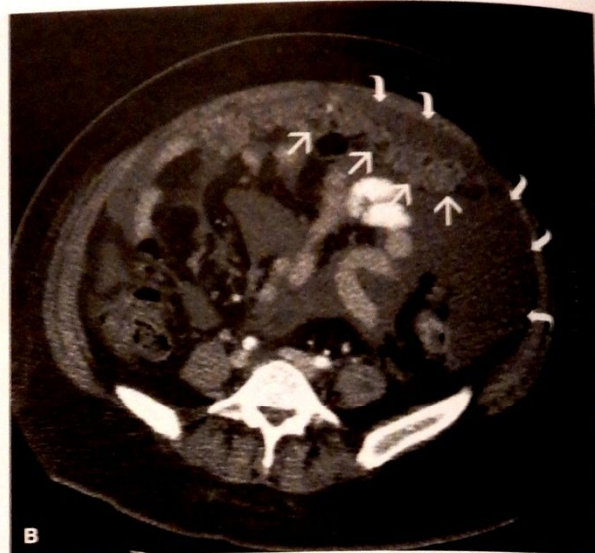
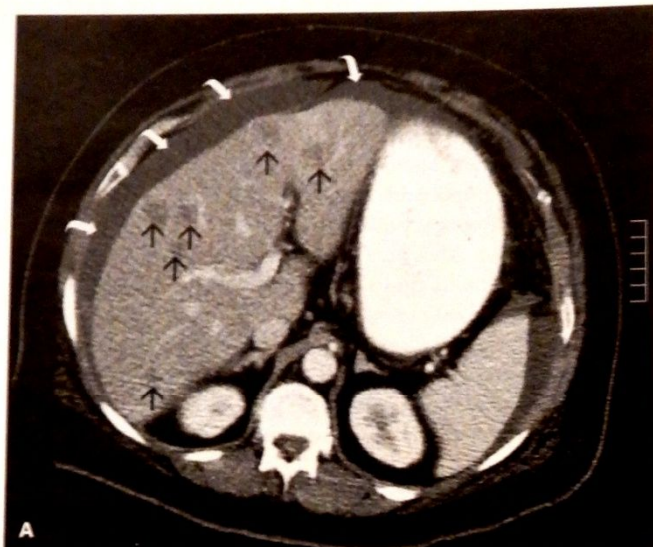


FIGURA 33-9 Imagini computer-tomograf (CT) a metastazelor hepatice, ascitei și aglutinării omentale la o femeie de 51 de ani cu cancer endometrial. **A.** Săgețile negre delimitează zone multiple de densitate scăzută în ficat ce corespund unui proces metastatic și cu ascită (săgeți albe, curbate) ce înconjoară ficatul. **B.** O imagine mai caudală relevă aglutinarea omentală (săgeți albe), înconjurată de ascită masivă (săgeți albe, curbate). (Imagine publicată de Dr. Diane Twickler.)

variantele lor se răspândesc în mod obișnuit, în ordinea frecvenței prin: (1) extensie directă, (2) metastazare limfatică, (3) diseminare hematologică, și (4) diseminare intraperitoneală. Tipul II, carcinoamele seroase și cele cu celule clare au o predilecție particulară de extensie extrauterină, într-un mod care se aseamănă cu cancerul ovarian epitelial. În general, diversele căi de propagare sunt interconectate și se formează în același timp.

Invazia stromei endometriale și expansiunea exofitică în interiorul cavității uterine urmează creșterii inițiale a cancerului. În timp, tumora invadează miometrul și poate în cele din urmă

să perforzeze seroasă (**tab. 33-6**). Tumorile situate în segmentul uterin inferior tind să intereseze colul de la început, pe când cele din partea superioară a corpului uterin tind să se extindă către trompele uterine și seroasă. Creșterea regională avansată poate duce la invazia directă a structurilor pelvine adiacente, incluzând vezica urinară, colonul, vaginul și ligamentul larg.

Invazia pe cale limfatică și metastazarea ganglionilor pelvini și paraaortici pot urma penetrării miometrului de către tumoră (**tab. 33-7**). Rețeaua limfatică ce drenează uterul este complexă, și paciențele pot prezenta metastaze la orice grup de ganglioni

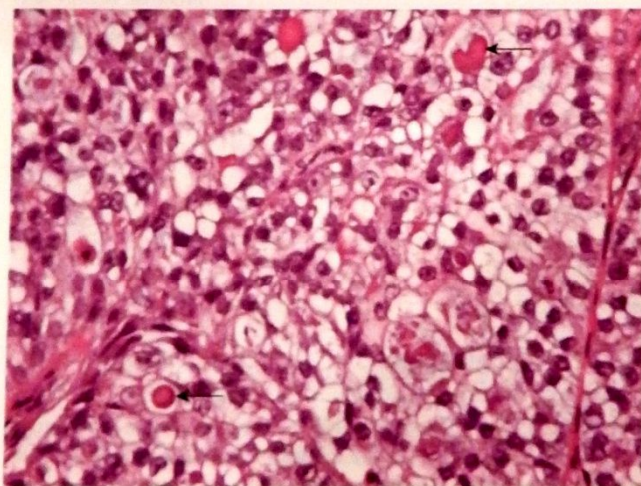


FIGURA 33-10 Adenocarcinomul cu celule clare – tipul solid. Aceasta tumoră este compusă din celule cu citoplasma clară până la eozinofilică a celulelor. Celulele sunt aranjate în papile, rânduri, structuri tubulochistice sau combinații ale acestora. Globulele hialine eozinofilice (săgeți) sunt componente obișnuite. Aici, celulele au o citoplasmă clară și membrane celulare distincte caracteristice pentru această tumoră. Nucleii au un pleiomorfism moderat, cu proeminente nucleolare. (Fotografie publicată de Dr. Kelley Carrick.)

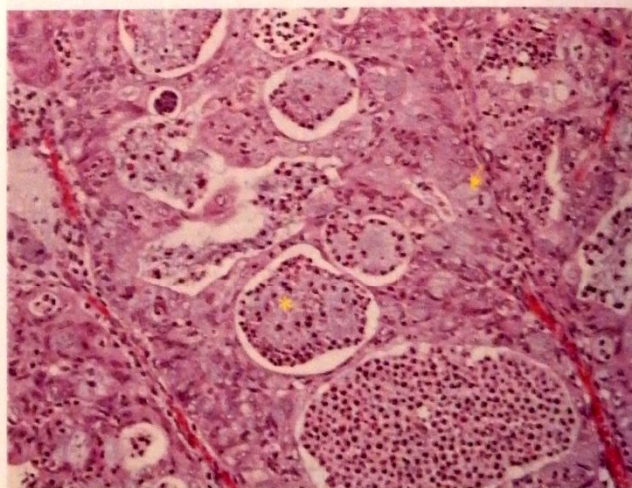


FIGURA 33-11 Fotomicrografie a carcinomului mucinos. Adenocarcinomul mucinos al endometriului este un adenocarcinom endometrial relativ rar în care cea mai mare parte de tumoră conține mucus intracitoplasmatic. În acest exemplu, celulele tumorale formează rânduri și structuri cribriforme, și multe conțin urme de mucus intracitoplasmatic (săgeată). Spațiile din structurile cribriforme conțin mucus și numeroase neutrofile (asterics). (Fotografie publicată de Dr. Kelley Carrick.)

TABELUL 33-6. Corelația între gradul histologic și profunzimea invaziei miometrială la paciențele cu stadiul I

Invazia miometrială	Gradul		
	1	2	3
Niciuna	29%	11%	15%
≤50%	51%	59%	46%
>50%	20%	30%	39%

Modificate după Creasman, 2006, cu permisiune.

cât și la o combinație de mai multe grupuri (Burke, 1996). Acest model întâmplător de propagare este în contrast cu cancerul cervical, în care propagarea pe cale limfatică urmează de obicei o progresie în trepte de la grupurile de ganglioni pelvini la cei paraaortici și la cei scaleni.

Diseminarea intravasculară – hematologică cel mai comun duce la apariția de metastaze la plămâni și mai puțin comun la ficat, creier, oase și alte locuri. Invazia miometrială profundă este un factor de predicție al modului de diseminare (Mariani, 2001a).

Transportul transtubar retrograd al celulelor cancerului endometrial exfoliat este un mecanism prin care celulele maligne ajung în cavitatea peritoneală. Perforarea seroasei de către tumoră este altă cale posibilă. Cele mai multe tipuri ale celulelor canceroase endometriale găsite în cavitatea peritoneală dispar în scurt timp și au un potențial malign scăzut (Hirai, 2001). Alternativ, în prezența caracteristicilor de risc crescut cum ar fi metastaze anexiale sau histologie seroasă, boala intraabdominală răspândită poate fi rezultatul.

Metastazele post intervenție chirurgicală sunt rare dar reprezintă o modalitate potențială de răspândire a cancerului. Martínez și colaboratorii (2010) au evaluat aproape 300 de proceduri laparoscopice de stadializare pentru cancerul endometrial. Metastazele post intervenții au apărut la 0,33% din cazuri.

Tratament

Stadializarea chirurgicală

Determinarea metodei de tratament la paciențele cu cancer endometrial (histerectomie, BSO, tratament chirurgical) tre-

buie stabilită utilizând sistemul FIGO revizuit (tab. 33-8 și fig. 33-12) (Mutch, 2009). Aproximativ 75% din cancerule endometriale sunt diagnosticate în Stadiul I (tab. 33-9). Tratamentul chirurgical este contraindicat doar atunci când se dorește păstrarea potențialului reproductiv, în cazuri de obezitate morbidă, riscuri operatorii ridicate sau stadii avansate inoperabile ale bolii. În general, histerectomia extrafascială denumită și histerectomie tip 1 sau simplă este suficientă; totuși pentru paciențele cu cancer endometrial în stadiu avansat, extins la nivelul colului uterin, este indicată histerectomia radicală (de tip III) (Cornelison, 1999; Mariani, 2001b). Diferențele dintre aceste 2 tipuri de histerectomii sunt evidențiate în tabelul 30-8 (p. 783). Histerectomia vaginală cu sau fără BSO este altă opțiune pentru paciențele ce nu se pot supune unei stadializări sistematice chirurgicale datorită comorbidităților (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2005).

Pentru un management optim al paciențelor, descrierea examenului histopatologic al biopsiei preoperatorii trebuie examinată cu foarte mare atenție. De exemplu, caracteristicile seroase papilare trebuie să sugereze posibilitatea afectării intraperitoneale a abdomenului superior și prin urmare, o incizie verticală ar fi mult mai indicată (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2005). Tradițional, laparotomia a fost metoda standard de tratament dar folosirea laparoscopiei și a roboticii în tratamentul chirurgical al cancerului endometrial limitat la uter (de gradul I) este din ce în ce mai frecventă.

Laparotomia. Operația începe cu o incizie abdominală adecvată, de obicei verticală care depinde de circumstanțele particulare ale fiecărei paciente. La intrarea în cavitatea peritoneală se spală abdomenul cu 50-100 ml de soluție salină sterilă care se dirijează manual și se recoltează lichid pentru examenul citologic. Recoltarea lichidului ascitic este o alternativă unanim acceptată dar acesta nu este frecvent întâlnit. Următorul pas este examinarea intraabdominală și pelviană minuțioasă rezultând în biopsierea sau excizarea leziunilor suspecte.

Aceste proceduri preliminare sunt urmate de histerectomie și BSO. Uterul este deschis la distanță de masa de operații și profunzimea penetrației miometrială poate fi determinată prin examenul microscopic direct sau pe secțiuni înghețate (Sanjuan, 2006; Vorgias, 2002). Deși de-a lungul anilor stadiul biopsiei preoperatorii și evaluarea intraoperatorie a profunzimii invaziei miometrială au fost factorii prin care chirurgii determinau necesitatea extirpării nodulilor pelvieni și paraaortici, studiile recente au pus sub semnul întrebării această

TABELUL 33-7. Corelația între gradul histologic și profunzimea invaziei miometrială cu riscul de metastaze la nivelul ganglionilor

Invazia miometrială	Ganglionii limfatici pelvini			Ganglionii limfatici paraortici		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Niciuna	1%	7%	16%	<1%	2%	5%
≤50%	2%	6%	10%	<1%	2%	4%
>50%	11%	21%	37%	2%	6%	13%

Modificate după Creasman, 2006, cu permisiune.

TABELUL 33-8. Stadializarea FIGO a carcinomului endometrial

Stadiul ^a	Caracteristici
I	Tumora limitată la uter
IA	Tumora fără invazie sau tumora invadează mai puțin de jumătate din grosimea miometrului
IB	Tumora invadează cel puțin sau mai mult de jumătate din grosimea miometrului
II	Tumora invadează colul uterin, dar nu depășește uterul^b
III	Răspîndirea locală sau regională a tumorii
IIIA	Tumora invadează seroasa și/sau anexele ^c
IIIB	Tumora invadează vaginul și/sau parametrele ^c
IIIC	Tumora diseminează la nivelul limfoganglionilor pelvini sau paraaortici ^c
IIIC1	Ganglioni pelvini pozitivi
IIIC2	Ganglioni limfatici paraaortici pozitivi cu sau fără ganglioni pelvini pozitivi
IV	Tumora invadează vezica urinară și/sau mucoasa intestinală și/sau metastazează la distanță
IVA	Tumora invadează vezica urinară și/sau mucoasa intestinală
IVB	Metastaze la distanță (inclusiv metastaze abdominale și/sau diseminare la nivelul limfoganglionilor inghinali)

^aOri G1, G2 sau G3.

^bImplicarea glandulară endocervicală nu mai trebuie considerată stadiu II, ci trebuie considerată întotdeauna stadiu I.

^cCitologia peritoneală pozitivă trebuie raportată separat fără să se schimbe stadializarea.

FIGO = Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie.

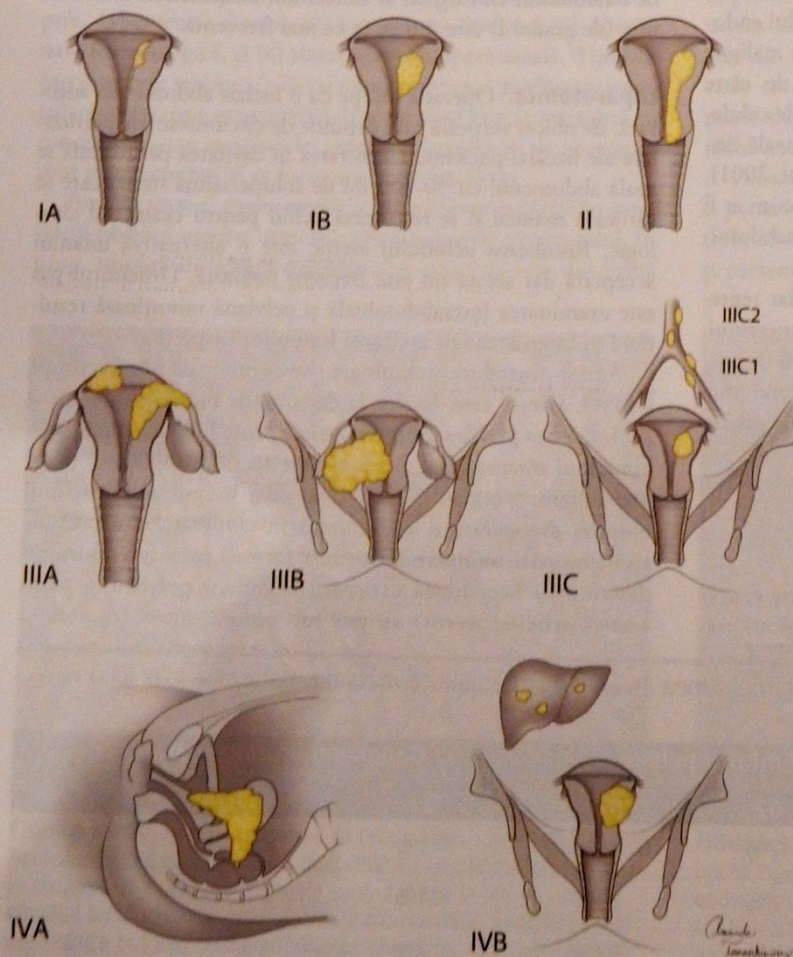


FIGURA 33-12 Stadializarea FIGO a cancerului endometrial. (Federația Internațională a Ginecologilor și Obstetricienilor)

paradigmă, care se consideră a fi inconsistentă și deseori inadecvată.

Este dificil să diagnostichezi cu certitudine gradul histologic final doar pe baza unei biopsii preoperatorii sau a examinării intraoperatorii a unei secțiuni de țesut congelat (Eltabbakh, 2005; Leitao, 2008; Papadia, 2009). Mai mult, determinarea profunzimii invaziei miometriale în sala de operație, este adeseori inexactă. (Frumovitz, 2004a,b). Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie (2005) recomandă tratament chirurgical complet cu limfadenectomia ganglionilor pelvini și paraaortici pentru toate pacientele care au cancer endometrial. Totuși, stadializarea limfatică la toate cazurile de cancer endometrial este controversată (Miller, 2006). Două studii recente nu au arătat îmbunătățire a vindecării sau a ratei de supraviețuire după limfadenectomie la bolile din stadiu inițial (Benedetti Panici, 2008; Kitchener, 2009). Cu toate acestea, există îngrijorarea ca sărind peste limfadenectomie tratamentul postoperator devine neadecvat. Ar trebui cel puțin, ca orice ganglioni limfatici pelvini sau paraaortici care sunt suspecti să fie extirpați.

Evaluarea ganglionilor limfatici santinelă, cum se procedează în cancerul vulvar sau în cel de sân, este testată și poate deveni o metodă utilă în cancerul endometrial (cap. 31, p. 800) (Abu-Rustum, 2009). Numărul mare de ganglioni se corelează cu o rată de supraviețuire mai bună, cel mai probabil din cauza unei stadializări mai bune (Lutman, 2006). În plus, dovezile sugerează posibilitatea unui beneficiu terapeutic prin

TABELUL 33-9. Distribuirea cancerului endometrial după stadializarea FIGO (nr. 5281 pacienți)

Stadiul FIGO	%
I	73
II	11
III	13
IV	3

FIGO= Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie

După Creasman, 2006, cu permisiune.

limfadenectomie din mai multe locuri (Kilgore, 1995). Extirparea ganglionilor limfatici implică duce la avantaje în rata de supraviețuire (Havrilesky, 2005). Mai mult, boala nivel 1 microscopic a ganglionilor poate fi rezecată fără a ști și poate fi prevenită recidiva viitoare. Aceste paciente cu caracteristici ale celulelor seroase și clare la biopsia preoperatorie trebuie să beneficieze de stadializare chirurgicală extinsă cu omentectomie infracolică și biopsii peritoneale bilaterale ale pelvisului, jghebului pericolic și diafragmului (Bristow, 2001a). Așa cum se întâmplă în cancerului ovarian chirurgical trebuie să fie pregătit să extirpe orice metastaze (Bristow, 2000).

Stadializarea laparoscopică. O metodă alternativă pentru stadializarea chirurgicală combină o abordare laparoscopică la histerectomie și limfadenectomie. În general, această abordare este indicată pentru un grup selectat de femei cu boală în stadiul I. GOG și alte rapoarte anterioare au descris fezabilitatea stadializării laparoscopice a cancerelor ginecologice (Childers, 1994; Spirtos, 2005). Aceste studii duc la GOG LAP2, primul studiu randomizat multicentric pentru cancerul ginecologic. Acest studiu se adresează întrebării importante legate de echivalența chirurgiei convenționale cu histerectomie totală abdominală. BSO și disecție limfatică a ganglionilor pelvini și paraaortic versus disecția ganglionilor pelvini și paraaortici laparoscopic, BSO și histerectomia vaginală sau histerectomia laparoscopică totală pentru carcinoamele endometriale în stadiul clinic I și IIA. Laparoscopia a fost efectuată fără conversie la 74 % din pacientele cu această abordare. Mai avantajos, în comparație cu pacientele ce se supun laparotomiei, pacientele la care s-a practicat laparoscopia au avut rate similare ale complicațiilor intraoperatorii (9 vs 8 %), cu mai puține complicații moderate și severe (14 vs 21 %), o spitalizare mai scurtă (mediu 3 vs 4 zile), și o mai bună calitate a vieții la 6 săptămâni postoperator. Totuși stadializarea laparoscopică a fost asociată cu un timp operator mai lung (Kornblith, 2009; Walker, 2009). Succesul tratamentului pe termen lung nu este compromis cu stadializarea laparoscopică, și per total speranța de supraviețuire și rata recurențelor în rapoartele recente sunt similare cu ale pacientelor ce au beneficiat de abordarea tradițională abdominală (Ghezzi, 2010; Magrina, 1999; Zullo, 2009).

Laparoscopia de stadializare asistată de robot pentru cancerul endometrial a fost îmbrățișată de mulți ginecologi-oncologi

pentru a trece peste provocările tehnice ale chirurgiei minim invazive la pacientele obeze. Pare a fi fezabilă și sigură (Hoekstra, 2009). În comparație cu abordarea laparoscopică pentru stadializarea cancerului endometrial, ratele complicațiilor severe cât și numărul mediu de ganglioni limfatici extirpați sunt comparabile. Totuși, abordarea robotică duce la o pierdere sangvină mai scăzută (Cardenas-Goicoechea, 2010; Seamon, 2009).

Cum a fost descris în secțiunea 44-3 (p. 1267), nu toate femeile sunt candidate ale chirurgiei minim invazive. În primul rând datorită faptului că boala aderentă extinsă poate crește semnificativ durata operației și poate obstrua vizualizarea necesară. În plus la cele cu uter foarte mărit, manipularea uterului și vizualizarea pot fi inadecvate. Mai mult morcelarea trebuie evitată în aceste cazuri. În ultimul rând, cum a fost descris în capitolul 42 (p. 1095), pacientele cu boală cardiopulmonară pot să nu tolereze hipercapnia creată de pneumoperitoneu sau poziționarea în Trendelenburg.

Supravegherea

Cele mai multe paciente tratate chirurgical pot fi urmărite cu evaluarea pelvisului la 3 până la 4 luni în primii 2 ani și apoi de două ori pe an pentru următorii 3 ani înainte de a se întoarce la vizitele anuale (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2005; Rețeaua Națională pentru Înțelegerea Cancerului, 2010). Testele Papanicolaou nu sunt obligatorii ca parte a supravegherii din moment ce ele identifică recidivele vaginale în mai puțin de 1% din cazuri și nu își justifică costurile (Bristow, 2006a; Cooper, 2006). Femeile care au boală mai avansată și necesită radioterapie sau chimioterapie sau amândouă trebuie monitorizate mult mai atent. Măsurarea valorii serice a CA125 poate fi utilă, mai ales pentru UPSC. Imagistica folosită intermitent, scanare CT sau RMN poate fi de asemenea indicată. În general, tiparul bolii recurente depinde de metastazele inițiale și de tratamentul primit.

Chimioterapia

Numai trei medicamente citotoxice cu acțiuni bine definite s-au identificat a fi utile până în prezent: doxorubicin, cisplatin, și paclitaxel (Barrena Medel, 2009). Alte substanțe ca 5-fluorouracil, vincristine, ifosfamidă și ixabepilone, au o posibilă activitate bazându-ne pe datele care le avem (Miller, 2009a). Chimioterapia cu Paclitaxel (Taxol), doxorubicin (Adriamycin) și cisplatin (TAP) este o terapie adjuvantă de primă alegere pentru cancerul endometrial avansat după intervenția chirurgicală. În faza III a studiului randomizat GOG efectuat pe 273 de femei (protocol #177), administrarea a șapte cicluri de TAP a fost superioară administrării de doxorubicin și cisplatin (AP), dar toxicitatea a fost mai crescută – în special neuropatia periferică (Fleming, 2004). O alternativă mai puțin toxică decât chimioterapia TAP este o combinație de paclitaxel și carboplatin. Folosite de rutină în cancerul ovarian, acest regim chimioterapeutic și-a demonstrat și el eficiența în cancerul endometrial în stadiu avansat și este considerat ca un standard (Hoskins, 2001; Sovak, 2006, 2007). Un studiu GOG care compară terapia TAP cu terapia carboplatin și paclitaxel, protocol #209, a fost terminat recent și se așteaptă rezultatele (King, 2009).

În practică, chimioterapia citotoxică este frecvent combinată cu radioterapia la paciențele cu cancer endometrial avansat după intervenția chirurgicală. Pentru a reduce toxicitatea radierea țintită pelvică sau paraaortică este de obicei preferată iradierea abdominală totală (Homesley, 2009; Miller, 2009b).

Radioterapia

Terapia primară. Terapia de iradiere primară este de obicei considerată doar în condiții rare în care pacienta este un candidat foarte prost pentru intervenția chirurgicală. Brachiterapia intracavitară cum ar fi cea cu capsule Heyman cu sau fără iradiere pelvică externă este metoda tipică (cap. 28, p. 721). În general, rata de supraviețuire este cu 10-15 % mai scăzută decât la cele care beneficiază și de tratament chirurgical (Chao, 1996; Fishman, 1996). Aceste rezultate slabe sugerează că evaluarea preoperatorie efectuată cu atenție și o consultație adecvată trebuie făcute înainte de a-i nega pacientei beneficiile histerectomiei (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2005).

Terapia adjuvantă. Ca și în cazul mai multor cancere, pacienților cu cancer endometrial rezecat la care se crede că au risc de recurență din cauza factorilor uterini sau a metastazelor extrauterine li se oferă terapia adjuvantă. Tradițional pacienților cu aceste circumstanțe li s-a oferit ca terapie adjuvantă radioterapia, mai ales dacă volumul țesutului cu risc pot fi conținut în câmpul de iradiere. Dacă nu chimioterapia sau terapia hormonală poate fi aleasă. Studii recente au sugerat că aceste abordări pot fi îmbunătățite cu adăugarea sau substituirea chimioterapiei (Miller, 2009b).

Utilizarea iradierii postoperatorii la femeile cu boală în stadiul I este foarte controversată datorită frecvenței scăzute a recidivei și rarității datelor în studiile randomizate. Cele mai multe paciențe cu risc chirurgical scăzut cu boală în stadiu I pot și sfătuite cum că radioterapia postoperatorie poate reduce riscul de recidivă la nivelul vaginului și pelvisului. Totuși, costul și toxicitatea trebuie coroborate cu dovada ca nu există o rată de supraviețuire mai bună sau o frecvență mai scăzută a metastazelor la distanță. Utilizarea iradierii în boala neavansată a fost evaluată în trei studii, toate demonstrând că radioterapia adjuvantă îmbunătățește boala la nivel local și supraviețuirea fără recidive dar nu scade rata metastazelor la distanță sau îmbunătățește rata de supraviețuire la 5 ani (Aalders, 1980; Creutzberg, 2001, 2004; Keys, 2004). Studiul grupului de Ginecologie Oncologică (GOG) a descoperit că reducerea riscului de recurență a fost evidentă mai ales la subgrupul de femei cu risc crescut-moderat cu trei factori de risc (tumori de grad 2 sau 3, invazie limfovaculară și invazia treimii externe a miometrului); la femeile cu vârstă ≥ 50 ani cu doi din acești trei factori de risc; și la cele cu vârstă ≥ 70 ani cu un factor de risc (Keys, 2004). Acești factori de risc și-au găsit locul în managementul clinic și în studiile cancerelor endometriale contemporane.

Eficiența radioterapiei postoperatorii este și mai greu de decifrat printre femeile cu adenocarcinom endometrial stadiu II. Cele mai multe date sunt din studii retrospective făcute într-o singură instituție, și nu există nicio dovadă care să susțină iradierea pelvină externă, brachiterapia vaginală sau pe amândouă, sau alt tip de tratament (Ayhan, 2004; Calvin, 1999; Cannon,

2009; Rittenberg, 2005). În prezent, nu există o abordare standard și cei mai mulți pacienți sunt tratați individual bazat pe factorii de risc coexistenți (Feltmate, 1999).

La cele mai multe femei cu cancer endometrial stadiu III, chimioterapia și/sau iradierea tumorală externă țintită sunt indicate (Barrena-Medel, 2009; Homesley, 2009). Cel mai frecvent radioterapia este direcționată în special către boala pelvină, dar poate fi extinsă la aria paraaortică dacă s-au găsit metastaze.

Puține paciențe cu boală stadiu IV sunt candidate pentru radioterapie cu intenție curativă. Rar, o tumoră stadiu IVA limitată local poate fi o excepție. La boala în stadiu IV, metastazele intraperitoneale se găsesc cel mai frecvent în afara câmpului de iradiere acceptat. De aceea, iradierea întregului abdomen nu este în general de preferat în locul chimioterapiei (Randall, 2006). În concluzie, rolul radioterapiei este în general paleativ la aceste femei (Goff, 1994).

Terapia hormonală

Tratamentul primar. O caracteristică unică a cancerului endometrial este răspunsul său hormonal. Rar, tratamentul cu progestative este folosit de primă intenție la femeile cu risc operator foarte crescut. Acesta poate fi singura opțiune paleativă fezabilă în câteva circumstanțe. În alte situații neobișnuite de boală în stadiu I clinic și adenocarcinom de gradul 1 la o candidată cu prognostic chirurgical prost, un dispozitiv intrauterin cu eliberare de progesteron poate fi util. În general, această strategie trebuie folosită cu multă atenție (Dhar, 2005; Montz, 2002).

Terapia hormonală adjuvantă. Progestativele ca agent singur au arătat un efect la femeile cu boală avansată (Lentz, 1996; Thigpen, 1999). Tamoxifenul modulează expresia receptorilor progesteronului și este acceptat astfel că îmbunătățește eficiența terapiei cu progestative. Din punct de vedere clinic, frecvența crescută de răspuns a fost consemnată la folosirea tamoxifenului ca adjuvant terapie cu progestative (Fiorica, 2004; Whitney, 2004). În general, toxicitatea este foarte scăzută, dar această combinație este cel mai frecvent utilizată în boala recurentă.

Terapia de substituție estrogenică. Datorită rolului presupus al excesului de estrogeni în apariția cancerului endometrial, a existat de-a lungul timpului marea îngrijorare că folosirea estrogenilor la femeile cu cancer endometrial cunoscut poate crește riscul de recidivă și moarte. Totuși, un asemenea efect nu a fost observat (Suriano, 2001). GOG a încercat să determine efectul terapiei de substituție cu estrogeni prin desemnarea aleatorie a 1236 femei, ce au fost operate pentru cancer endometrial stadiu I și II să primească terapie cu estrogen sau placebo. Cu toate că studiul nu și-a îndeplinit baremul de înrolare, rata de recurență scăzută (2%) a fost promițătoare (Barakat, 2006). Din cauza riscurilor potențiale și lipsei de siguranță dovedite, femeile trebuie consiliate cu atenție înainte de începerea unei terapii postoperatorii cu estrogeni pentru simptomele de menopauză.

Managementul carcinomului papilar seros

Acest tip, cel mai agresiv de carcinom endometrial, este rar și astfel studiile randomizate sunt dificil de efectuat. Prin urmare, cele mai multe date sunt din analize retrospective efectuate într-o

singură instituție. Tratamentul este de obicei individualizat dar frecvent diferit de cel al adenocarcinomului endometrial tipic.

Dacă o biopsie preoperatorie arată caracteristici seroase, stadializarea chirurgicală riguroasă pentru UPSC este recomandată. Aceasta include histerectomie totală abdominală, BSO, lavaj peritoneal, disecție limfatică a ganglionilor pelvici/para-aortici, omentectomie infracolică și biopsii peritoneale (Chan, 2003). Chiar și boala noninvazivă este de obicei cu metastaze foarte răspândite (Gehrig, 2001). Din fericire, pacientele tind să aibe un prognostic bun dacă stadializarea chirurgicală confirmă că boala este limitată la uter (stadiul I/II) (Grice, 1998).

Ocazional, niciun UPSC rezidual nu este evident la specimenul de histerectomie sau tumora este limitată minim la vârful unui polip. Aceste femei cu stadiul IA pot fi urmărite în siguranță. Totuși la toate celelalte paciente cu stadiul I trebuie administrat tratament adjuvant. O strategie eficientă este să tratezi pacientele cu stadiul I postoperator folosind paclitaxel și carboplatin pentru trei până la șase cicluri împreună cu brachiterapie vaginală concomitentă (Dietrich, 2005; Kelly, 2005). Totuși, unele date sugerează o radiorezistență intrinsecă a tumorilor UPSC (Martin, 2005). În plus, bazat pe cel mai mare studiu retrospectiv efectuat pe paciente cu boală în stadiul I, Huh și colab. (2003) au pus la îndoială beneficiul oricărei radioterapii.

Femeile cu stadiu II UPSC sunt mult mai susceptibile de a beneficia de radioterapia pelvină cu sau fără chimioterapie după intervenția chirurgicală. Cele cu boală în stadiul III sunt în special predispușe să aibă recidive la distanță de tumoră primară. În consecință, paclitaxelul și carboplatinul trebuie adăugate radioterapiei ținute a tumorii după intervenția chirurgicală (Bristow, 2001a; Slomovitz, 2003).

În practică, multe paciente au boală în stadiul IVB. Citorreducția chirurgicală agresivă este poate cea mai importantă, deoarece unul dintre cei mai puternici predictorii ai ratei de supraviețuire este boală reziduală. Postoperator cel puțin șase cicluri de chimioterapie cu paclitaxel și carboplatin sunt indicate (Barrena-Medel, 2009; Bristow, 2001b; Moller, 2004). În mod alternativ, înrolarea într-un studiu clinic este altă opțiune pentru pacienții potriviți.

Managementul pentru preservarea fertilității

Terapia hormonală fără histerectomie este o opțiune pentru pacientele tinere cu cancer endometrial selectate cu atenție care doresc cu disperare să-și preserve fertilitatea. Selecția atentă poate fi ajutată de o consultație de endocrinologie reproductivă ce poate clarifica pentru pacientă care este probabilitatea ei de concepție. Important de reținut este faptul că multe din procesele biologice care duc la apariția cancerului endometrial contribuie și la scăderea fertilității. În general, această strategie trebuie aplicată doar la cele cu adenocarcinoame de gradul 1 (tumori de tip I) care nu au nicio dovadă imagistică de invazie miometrială. Mai rar, femeile cu leziuni de gradul 2 pot fi considerate candidate, deși este mai indicat să le evaluezi boala și laparoscopic (Morice, 2005). Țelul tratamentului hormonal este să inverseze leziunea. Totuși orice tip de management medical implică în mod evident riscuri pe care pacientul trebuie să vrea să le accepte (Yang, 2005).

TABELUL 33-10. Factorii de prognostic negativ în cancerul endometrial

Stadiu avansat al cancerului
Vârsta înaintată
Tipul histologic: UPSC sau adenocarcinomul cu celule clare
Grad tumoral avansat
Prezența invaziei miometriale
Prezența invaziei în spațiu limfovacular
Citologie peritoneală pozitivă pentru celule canceroase
Mărime tumorală crescută
Nivele ale expresiei tumorale crescute pentru ER și PR

ER = receptor pentru estrogen; PR = receptor pentru progesteron; UPSC = carcinom seros papilar uterin.

Progestativele sunt cele mai folosite medicamente. Megestrol acetatul, 160 mg pe zi oral și-a demonstrat eficiența. Alternativ MPA poate fi administrat oral sau intramuscular în diferite doze (Gotlieb, 2003). Combinația între terapia progestativă și tamoxifen și agoniști de hormoni eliberatori ai gonadotropinelor este mai puțin frecvent folosită (Wang, 2002). Indiferent de agentul hormonal utilizat, ratele de recurență sunt crescute în timpul monitorizării de lungă durată (Gotlieb, 2003; Niwa, 2005).

Femeile ce beneficiază de management conservator pentru preservarea fertilității trebuie să fie atent monitorizate prin biopsii endometriale repetate sau D&C la fiecare 3 luni pentru evaluarea eficacității tratamentului. Dacă există vreo dovadă a persistenței leziunilor, regimul de tratament trebuie schimbat sau dozele trebuie mărite. Histerectomia și stadializarea chirurgicală trebuie recomandate dacă leziunea nu regresează cu terapie hormonală sau dacă este suspectată progresia bolii. Nașterea

TABELUL 33-11. Ratele de supraviețuire la 5 ani la pacientele cu cancer endometrial pentru fiecare stadiu (nr. 5562 pacienți)

Stadiul FIGO	Supraviețuirea (%)
IA	91
IB	88
IC	81
IIA	77
IIB	67
IIIA	60
IIIB	41
IIIC	32
IVA	20
IVB	5

FIGO = Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie
După Creasman, 2006, cu permisiune..

unui copil sănătos este o așteptare fezabilă pentru acele paciente care răspund la tratament și care au rezultate histopatologice normale la biopsiile efectuate în timpul supravegherii. Totuși, tehnici de reproducere umană asistată pot fi necesare pentru obținerea sarcinii la unele cazuri. Postpartum pacientele trebuie monitorizate din nou regulat pentru adenocarcinom endometrial recidivat (Ferrandina, 2005). În general, femeile trebuie să se supună histerectomiei după naștere sau dacă prezervarea fertilității nu mai este dorită.

Factori de prognostic

Mai mulți factori clinici și patologici influențează probabilitatea recurenței cancerului endometrial și supraviețuirea (tab. 33-10) (Lurain, 1991; Schink, 1991). Dintre aceștia, stadializarea chirurgicală FIGO este cea importantă variabilă pentru că încorporează mulți dintre cei mai importanți factori de risc (tab. 33-11). Boala metastatică la anexă, ganglionii limfatici pelvini/paraorticici și la suprafețele peritoneale este reflectată de stadializarea FIGO.

Recidiva

Pacientele cu cancer endometrial recidivat necesită în general tratament individualizat. În general, locul recidivei este cel mai important predictor pentru supraviețuire. În funcție de circumstanțe, intervenția chirurgicală, iradierea, chimioterapia sau o combinație între acestea poate fi cea mai bună strategie. Cea mai curabilă variantă este o recidivă izolată la bontul vaginal la o pacientă neiradiată anterior. Aceste femei sunt de obicei tratate cu succes prin radioterapie externă ținută a pelvisului. La pacientele care au fost iradiate anterior extirparea este de obicei singura metodă curativă (secț. 44-5, p. 1276) (Barakat, 1999; Morris, 1996).

Recidivele la nivelul ganglionilor limfatici sau boala pelvină izolată sunt mai probabile să conducă la boală progresivă, indiferent de modalitatea de tratare. Totuși, oricare din aceste recidive este o indicație adecvată pentru radioterapia ținută pelvină. Chirurgia citoreductivă de salvare poate fi de asemenea benefică la paciente selectate (Awtrey, 2006; Bristow, 2006b). Cancerul endometrial diseminat pe scară largă sau recidiva ce nu se poate rezolva cu iradiere sau intervenție chirurgicală este o indicație pentru chimioterapia sistemică (Barrena-Medel, 2009). Asemenea paciente trebuie înrolate într-un studiu experimental, dacă este posibil, datorită duratei limitate a răspunsului și nevoii urgente pentru o terapie eficientă. În prezent, se crede că TAP este cel mai activ tratament citotoxic (Fleming, 2004). Paclitaxelul și carboplatinul este o altă combinație utilă folosită pe scară largă care este comparată cu TAP în protocolul #209 GOG (King, 2009; Sovak, 2007). Terapia progestativă cu sau fără tamoxifen este o opțiune mai puțin toxică care este utilă mai ales la cazurile selectate (Fiorica, 2004; Whitney, 2004).

În general, terapia paliativă eficientă la femeile cu cancer endometrial recurent, incurabil necesită un dialog continuu pentru găsirea unei balanțe optime între ameliorarea simptomatică și toxicitatea tratamentului.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al: Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 56(4):419, 1980
- Aarnio M, Sankila R, Pukkila E, et al: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 81(2):214, 1999
- Abeler VM, Kjoestad KE: Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol* 40(3):207, 1991
- Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, et al: Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 113(2):163, 2009
- Ahluwalia M, Light AM, Surampudi K, et al: Transitional cell carcinoma of the endometrium: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 25(4):378, 2006
- Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, et al: Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 172(12):1394, 2010
- Allison KH, Reed SD, Voigt LF, et al: Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol* 32(5):691, 2008
- Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, et al: Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 29(10):1316, 2005
- Amant F, Moerman P, Neven P, et al: Endometrial cancer. *Lancet* 366(9484):491, 2005
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of endometrial cancer. Practice Bulletin No. 65, August 2005
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Tamoxifen and uterine cancer. Committee opinion No. 336, June 2006
- American College of Obstetricians and Gynecologists: The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. Committee Opinion No. 440, August 2009
- Anastasiadis PG, Skaphida PG, Koutlaki NG, et al: Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 21(2):131, 2000
- Ashfaq R, Sharma S, Dulleit T, et al: Clinical relevance of benign endometrial cells in postmenopausal women. *Diagn Cytopathol* 25(4):235, 2001
- Awtrey CS, Cadungog MG, Leitao MM, et al: Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 102(3):480, 2006
- Ayhan A, Taskiran C, Celik C, et al: The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 93(1):9, 2004
- Ayhan A, Tuncer ZS, Tuncer R, et al: Granulosa cell tumor of the ovary: A clinicopathological evaluation of 60 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 15(4):320, 1994
- Baak JP, Muter GL, Robboy S, et al: The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 103(11):2304, 2005
- Balmana J, Stockwell DH, Steyerberg EW, et al: Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA* 296(12):1469, 2006
- Bansal N, Yendluri V, Wenham RM: The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer Control* 16(1):8, 2009
- Barakat RR, Bundy BN, Spiros NM, et al: Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24(4):587, 2006
- Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, et al: Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 75(1):99, 1999
- Barrena Medel NI, Bansal S, Miller DS, et al: Pharmacotherapy of endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother* 10(12):1939, 2009
- Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al: The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 104(1):7, 2007
- Ben Yehuda OM, Kim YB, Leuchter RS: Does hysteroscopy improve upon the sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma? *Gynecol Oncol* 68:4, 1998
- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al: Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 100:1707, 2008
- Breitkopf DM, Frederickson RA, Snyder RR: Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women. *Obstet Gynecol* 104(1):2004
- Brinton LA, Lacey JV Jr, Devesa SS, et al: Epidemiology of uterine corpus cancer. In Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, et al (eds): *Gynecologic Cancer: Controversies in Management*. New York, Churchill Livingstone, 2004, p 190