

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
SCOALA DOCTORALA**

Rezumat

***Cancerul de endometru – aspecte etiopatogenice,
diagnostice și terapeutice***

**Conducător științific
Prof. Dr. Nemeș Răducu Nicolae**

**Doctorand
Dr. Voinea Bogdan**

**CRAIOVA
2013**

Cuprins

1	STADIUL CUNOAȘTERII.	
1.1	Noțiuni de anatomie și fiziologie.	.
1.2	Etiopatogenie .	.
1.3	Anatomie patologică.	.
1.4	Diagnostic.....	.
1.4.1	Tabloul clinic	.
1.4.2	Investigații paraclinice
1.4.3	Diagnosticul stadial al cancerului endometrial
1.5	Tratamentul cancerului de endometru
1.6	Urmărire și monitorizare
1.6.1	Prognostic. Evoluție.....	.
2	OBIECTIVE. MATERIAL ȘI METODĂ
3	ETIOPATOGENIE
3.1	Date de epidemiologie: incidență. mediu de proveniență. vârstă.....	.
3.2	Circumstanțe etiopatogenice – factori de risc	.
4	DIAGNOSTIC. STADIALIZARE
4.1	Diagnostic clinic.....	.
4.2	Investigații biologice.....	.
4.3	Diagnosticul imagistic
4.4	Explorarea imagistica secționară (CT, IRM) .	.
4.5	Diagnosticul morfopatologic.....	.
4.5.1	Diagnosticul histopatologic preterapeutic (chiuretajul biopsic).....	.
4.5.2	Diagnosticul histopatologic și imunohistochimic al pieselor de histerectomie
4.6	Stadializare
5	TRATAMENT
6	REZULTATE.....	.
7	DISCUȚII
8	CONCLUZII
9	BIBLIOGRAFIE

Introducere

De unde la începutul secolului XX patologia tumorală a uterului a fost dominată de cancerul de col uterin, cancerul de endometru, cu o incidentă în continuă creștere în ultimele decenii, tinde să devină cel mai frecvent cancer al tractului genital feminin, cel puțin pentru țările avansate socio-economic, principalele cauze care au dus la această schimbare fiind creșterea duratei medii de viață la populația de sex feminin în condițiile în care incidența maximă a cancerului de endometru vizează grupa de vârstă 61-70 ani, precum și existența unor factori de risc cum ar fi folosirea estrogenilor neantagonizați ca terapie de substituție la femeile la menopauză, creșterea incidenței obezității, care tinde să devină „epidemică”, a diabetului și hipertensiunii arteriale asociate acesteia, îmbunătățirea posibilităților de investigație. În România, cancerul de endometru se menține pe locul doi, după cancerul de col uterin. Cu toate că reprezintă a treia cauză de deces prin cancere genitale la femei (după cancerul de ovar și col), cancerul de endometru beneficiază de un tratament complex, cu o rată de supraviețuire peste 50% inclusiv pentru tumorile de stadiu III B FIGO, dacă diagnosticul este cât mai precoce și tratamentul instituit imediat după stabilirea unui bilanț lezional complet, clinic, imagistic și histopatologic

Material și metodă

Sunt analizate din punct de vedere diagnostic și terapeutic 62 cancere de endometru, reprezentând 30% din totalul cancerelor uterine (incidență medie 12,4 cazuri/an), internate în ultimii 5 ani (2007-2012) în clinicile de Obstetrică Ginecologie ale Spitalului Nr. 2 Craiova,

Vârsta bolnavelor (62,24 ani medie cu limite între 45-80 ani) a arătat că majoritatea cazurilor (53,22%) au aparținut grupelor de vârstă 61-70 ani și peste 70 ani (21, respectiv 11 cazuri), dar și că un procent important (28 cazuri = 45,16%) a fost reprezentat de bolnave relativ tinere, aparținând grupei de vârstă 51-60 ani, multe din ele în pre- sau perimenopauză, iar în 2 cazuri (3,23%) cancerul de endometru a survenit chiar la femei sub 50 ani.

Diagnosticul a fost stabilit în baza unui algoritm care a inclus examenul clinic, investigațiile imagistice, chiuretajul biopsic și examenul morfopatologic al pieselor de exereză.

Diagnosticul clinic a fost unul de prezumție, sângerările uterine anormale reprezentând primul și cel mai constant semn, prezent în toate cazurile, sub formă de

metroragii postmenopauzale în 51 cazuri (82,25%), modificări cantitative și/sau de ritm ale fluxului menstrual la femeile aflate perimenopauzal în 7 cazuri (11,29%) și ca sângerări intermenstruale sau modificări de flux menstrual în afara menopauzei, la femei tinere, aflate în perioadă genital activă în 4 cazuri (6,66%) [Tabelul Nr. 1].

Semne clinice	Nr. cazuri	%
Metroragie	62	100
- Sângerări intermenstruale	4	6.66
- Modificări de flux menstrual perimenopauzal	7	11.29
- Metroragii postmenopauzale	51	82.25
Leucoree	7	11.29
Dureri pelvine	22	35.48
Dispareunie	18	29.03
Semne urinare	8	12.90

Tabelul Nr. 1 Cancerul de endometru – semne clinice

Intervalul dintre apariția sângerărilor uterine și stabilirea diagnosticului a variat în limite cuprinse între câteva zile și 14 luni; astfel, dintre cele 54 bolnave aflate în postmenopauză, numai 24 paciente (38,70%) s-au prezentat la medic la prima metroragie, restul fiind diagnosticate în primele 3 luni în 14 cazuri (24,50%), între 3 și 6 luni în 10 cazuri (19,20%) și peste 6 luni în 6 cazuri (9,80%); la pacientele aflate în pre-sau perimenopauză, diagnosticul a fost stabilit în primele 3 luni într-un caz, în primele 6 luni în 2 cazuri și peste 6 luni în 5 cazuri. În afara sângerărilor uterine anormale, tabloul clinic a fost completat de prezența leucoreei (7 cazuri=11,29%), a durerilor pelvine (22 cazuri=35,48%), dispareuniei (18 cazuri=29,03%) și a semnelor urinare (8 cazuri=12,90%), în special în stadiile mai avansate ale bolii, sugerând de regulă propagarea invaziei spre col sau structurile de vecinătate (parametre, anexe, vezica urinară, etc.)

Existența obezității a fost semnul obiectiv cel mai pregnant; prezentă în 32 din cazuri (51,61%), de tip android în 21 cazuri (65,62%) și de tip ginoid în 11 cazuri (34,28%). Acneea, tenul gras (8 cazuri=12,90%), pigmentația cutanată (6 cazuri=9,67%) și hirsutismul (4 cazuri=6,41%) ca expresie a hiperestrogeniei au completat tabloul clinic, iar anxietatea, insomnia și iritabilitatea au fost întâlnite în 7 cazuri (11,29%), mai pregnant la bolnavele cu sindromul ovarelor polichistice (4 cazuri).

Examenul ginecologic cu valve a evidențiat prezența sângelui în vagin în cantități variabile și/sau scurgerea de sânge roșu prin col în 51 cazuri (82,25%); colul uterin a fost nemodificat în 42 cazuri (67,74%), hipotrofic în 18 cazuri (29,03%), lezional

în 2 cazuri (3,22%) și tumoral într-un caz (1,61%). Volumul uterului, apreciat prin tușeu vaginal în 39 (62,90%) cazuri, a variat de la câțiva centimetri până la cel al unei sarcini de 13 săptămâni, iar consistența uterului a fost dură, de tip fibromatos în 13 cazuri (20,96%) și inegală, cu zone dure, alternând cu altele moi în 12 cazuri (19,5%). În 15 (24,19%) cazuri tușeul rectal a decelat sensibilitate marcată a uterului la palpare, în timp ce în 7 cazuri (11,29%) nu am decelat nici o modificare patologică, uterul apărând cvasinormal la tușeul vaginal.

Ecografia transabdominală a fost efectuată în toate cazurile, iar 52 (83,87%) cazuri au beneficiat de examinarea ecografică transvaginală, datele obținute (Tabelul Nr.2) fiind folosite atât pentru diagnosticul pozitiv cât și pentru stadializarea preterapeutică.

Ecografia transabdominală/transvaginală	Nr. cazuri	%
Tumora (3-12 cm)	52	100
Invazia ½ interne a miometrului	11	21,15
Invazia completă sau > ½ a miometrului	8	15,38
Extensia la cervix	10	19,23
Metastaze hepatice	3	5,76
Ascită	4	7,62

Tabelul Nr. 2. Cancerul de endometru – date ecografice

Metoda imagistică		Semiologie imagistică	Nr. cazuri	Stadiu
IRM	CT			
7		- Îngroșare focală endometrială - Hipersemnal T2 endometrial - Priză focală endometrială de SDC	3 5 7	T1a
8	2	- Îngroșare focală endometrială extensivă în miometru - Hipersemnal T2 endometrial, extensiv miometrial ≤ ½ - Priză focală endometrială de SDC - Masă nodulară hipodensă endometrială extensivă la nivel miometrial și aspect heterogen hipodens postcontrast endometrio-miometrial (suprastadializare T2b)	8 9 8 2	T1b
6	2	- Îngroșare focală endometrială extensivă în miometru - Hipersemnal T2 endometrial, extensiv miometrial ≥ ½ - Priză focală endometrială de SDC - Masă tumorală hipodensă endometrială extinsă la nivel miometrial și aspect heterogen hipodens postcontrast endometrio-miometrial < ½ - substadializare T2b	5 6 6 2	T1c
1	3	- Invazie cervicală cu priză de contrast prezentă – suprastadializare T2b	4	T2a
9		- Invazie cervicală cu anomalii de semnal cervical și priză de contrast prezentă	9	T2b
3	3	- Extensie seroasă cu revărsat abdomino-pelvin - Invazie ganglionară cu talie normală - Hipertrofii ganglionare abdomino-pelvine	6 1 1	T3a
2	1	- Invazia structurilor abdomino-pelvine	3	T4

Tabelul Nr. 3 Cancerul de endometru – imagistica secționară (IRM, CT) - evaluarea stadială a tumorii primare

Imagistica secționară (CT, IRM) a fost efectuată la 46 bolnave (74,19%):

rezonanța magnetică în 35 cazuri (56,45%) și tomografia computerizată în 11 cazuri (17,74%), datele obținute (tabelul Nr. 3) reprezentând principalele criterii de evaluare stadială preterapeutică a tumorii primare.

Diagnosticul de certitudine al cancerului de endometru a aparținut examenului morfopatologic, care a inclus două secvențe distincte, examenul materialului patologic prelevat prin chiuretaj bioptic și examenul pieselor de exereză, fiecare cu obiective bine stabilite.

Chiuretaj biopsic etajat, efectuat în toate cazurile, a precedat orice gest terapeutic, materialul patologic prelevat fiind supus unui examen histopatologic, util pentru confirmarea diagnosticului pozitiv, stabilirea tipului tumorii primare (carcinom endometroid 51 cazuri=82,25%, carcinom nonendometroid 11 cazuri=17,75%) și a gradului de diferențiere (G1 33 cazuri = 53,22%, G2 19 cazuri = 30,64% și G3 10 cazuri = 19,14%), precum și unui examen imunohistochimic, necesar stabilirii cu exactitate a sediului tumorii (endometrial sau endocervical) diagnosticul diferențial între cele două localizări tumorale fiind deosebit de important, având în vedere că atitudinea terapeutică este diferită

Examenul pieselor de histerectomie efectuat la 59 bolnave operate a constatat de asemenea într-un examen histopatologic și unul imunohistochimic, datele obținute fiind folosite pe de-o parte pentru stadializarea postterapeutică (pTNM) și pe de altă parte pentru stabilirea indicațiilor terapiei adjuvante. Examenul histopatologic a stabilit tipul tumoral (48=81,3% carcinoame endometroide și 11=18,7% carcinoame nonendometroide), gradul de diferențiere, invazia miometrială, limfatică și la distanță. Majoritatea carcinoamelor endometroide au fost bine sau moderat diferențiate (G1 28 cazuri, G2 14 cazuri, G3 6 cazuri), în timp ce carcinoamele nonendometroide au fost în totalitate slab diferențiate (Tabelul Nr.4).

Gradul histologic	Nr. cazuri	%
G1	28	47,45
G2	14	23,72
G3	17	28,83
Total	59	100

Tabel 4 Carcinoamele endometroide - gradul de diferențiere celulară

Invazia miometrului (Tabelul Nr.5) a interesat jumătatea internă a acestuia în 75,8% din cazuri și jumătatea externă a miometrului, uneori până în apropierea seroasei în 24,2% din cazuri, ultimele aparținând carcinoamelor nonendometroide sau

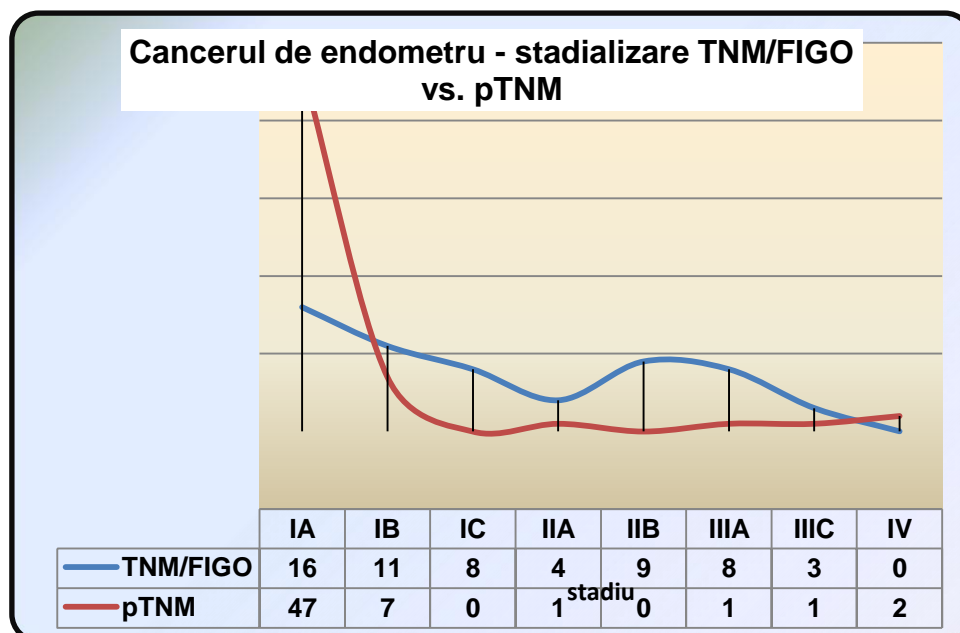
endometroide G3. În 54 (91,52%) cazuri, invazia tumorală a fost limitată la miometru, restul de 5 (8,48%) cazuri prezentând extensia neoplaziilor la structurile de vecinătate sau la distanță (colul uterin 1 caz, colul și anexele 1 caz și colul, anexele, ganglionii paracolici și hepatici 3 cazuri). Studiul imunohistochimic a stabilită profilului hormonal al tumorii, urmărind expresia receptorilor hormoni ER și PR, precum și evaluarea expresiei unor markeri utili pentru stabilirea agresivității diferitelor tipuri de carcinoame endometriale (oncoproteina p53 și Her2 și factorul de proliferare Ki67).

Profundimea invaziei miometriale	Nr. cazuri	%
½ internă	47	79,6
½ externă	12	20,4
Total	59	100

Tabel Nr. 5 Cancerul de endometru – profundimea invaziei miometriale

Stadializarea, criteriul major în stabilirea algoritmului terapeutic, se desfășoară în două momente distincte: stadializarea preoperatorie (TNM), bazată pe datele examenului clinic, imagistic și histopatologic, utilă pentru alegerea procedurii chirurgicale și stabilirea oportunității terapiei neoadjuvante și stadializarea anatomo-chirurgicală postoperatorie (FIGO/pTNM), bazată pe explorarea intraoperatorie și examenul histopatologic și imunohistochimic al pieselor de excizie, utilă pentru stabilirea indicațiilor și alegerea tipului și secvențialității mijloacelor terapeutice adjuvante. Analiza comparativă a distribuției cazurilor în funcție de stadializarea preoperatorie (TNM) și stadializarea postchirurgicală (pTNM/FIGO) ne-a relevat (Graficul Nr.1):

- din cele 59 cazuri stadializate preoperator, 35 cazuri (59,32%) au fost încadrate în stadiul I, 13 cazuri (22,03%) în stadiul II și 11 cazuri (18,64%) în stadiul III, cele două tipuri morfologice fundamentale de cancer de endometru (carcinoamele endometroide și carcinoamele nonendometroide), fiind distribuite în toate stadiile
- cazurile operate (59 = 95,16%) și stadializate postoperator (pTNM/FIGO), au fost încadrate în marea majoritate (47 cazuri=79,66%) în stadiul IA, toate fiind carcinoame endometroide;
- toate cazurile încadrate postchirurgical (pTNM/FIGO) în stadii avansate (III și IV) au fost carcinoame nonendometroide.



Graficul Nr. 1 Cancerul de endometru: stadializare TNM/FIGO vs. pTNM

Tratamentul cancerului de endometru este un tratament complex, secvențial, care are la dispoziție următoarele mijloace terapeutice: chirurgia, radioterapia, chimioterapia și hormonoterapia. Stabilirea indicațiilor terapeutice a fost făcută în conformitate cu NCCN Guidelines, principalul criteriu în alegerea algoritmului terapeutic fiind stadializarea preterapeutică (TNM) și postchirurgicală (pTNM/FIGO).

Chirurgia a reprezentat principala metodă terapeutică, 59 (95%) paciente fiind operate (Tabelul Nr. 6).

Stadiu TNM	Radioterapie pelvină 75-80 Gy	Brahiterapie intravaginală	Chimioterapie	Chirurgie – tipul operației		Nr Cazuri
				Histerectomie totală cu anexectomie bilaterală + limfadenectomie pelvină (citologie peritoneală pozitivă)	Limfadenocolpo-histerectomie totală cu anexectomie bilaterală (tip Wertheim)	
I				35		35
II	13				13	13
IIIA/IIIB	8	8	8		8	8
IIIC				3		3
IV	0	0	0	0		0
Total	21	8	8	38	21	59

Tabelul Nr. 6 Cancerul de endometru – tratament

În funcție de stadializarea preterapeutică TNM, am avut de ales între două tipuri de intervenții chirurgicale:

- Histerectomia totală cu anexectomie bilaterală și limfadenectomie pelvină, efectuată în 38 (64,4%) cazuri la 35 bolnave în stadiul I și 3 bolnave în stadiul

IIIC

- Limfadenocolpohisterectomie totală cu anexectomie bilaterală tip Wertheim la 21 (35,6%) bolnave în stadiul II și IIIA

Terapia neoadjuvantă a precedat intervenția chirurgicală și a constat în (Tabelul Nr. 6) radioterapie pelvină în doză de 75-80Gy pentru bolnavele încadrate în stadiul II (13 cazuri) și un tratament complex (radioterapie externă + brahiterapie intravaginală + chimioterapie) pentru bolnavele din stadiul IIIA (8 cazuri)

Terapia adjuvantă a fost indicată ținând cont de stadiul pTNM, gradul și riscul de recidivă, în conformitate cu recomandările NCCN Guidelines. Mijloacele terapeutice utilizate au fost brahiterapie intravaginală, radioterapie externă și chimioterapie, cu indicații specifice în funcție de încadrarea stadială pTNM:

- brahiterapia intravaginală - la bolnavele stadializate pTNM în stadiile I B și C cu G3, II cu G3 și III cu G1-3 (9 cazuri)
- radioterapia externă - la bolnavele stadializate pTNM în stadiile I B și C cu G3 și, în stadiile II, III și IV, indiferent de G (11 cazuri)
- Chimioterapia, după formula CAP (ciclofosamidă+antraciclina+taxani) a fost indicată în 4 cazuri aflate în stadiul III și IV
- Hormonoterapia (progestine progestative – megestrol 1tb/zi timp de 2 ani) indicată la bolnavele cu expresie pozitivă a receptorilor progesteronici (PR+) și la bolnavele în stadii avansate sau cu recidivă tumorală locală sau sistemică.

•

Stadiu pTNM	Grad de diferențiere		
	G1	G2	G3
IA	Supraveghere clinica		
IB	Supraveghere clinica	Brahiterapie intravaginală ± Radioterapie externa	
IC	Supraveghere clinica ± brahiterapie intravaginală	Brahiterapie intravaginală ± Radioterapie externa	
II	Brahiterapie intravaginală ± Radioterapie externa	Radioterapie externa ± Brahiterapie intravaginală	
III	Chimioterapie + radioterapie externa ± brahiterapie intravaginală		
IV	Chimioterapie + radioterapie externa		

Tabelul Nr. 7 Cancerul de endometru: indicațiile terapiei adjuvante (după NCCN Guidelines)

Discuții.

Cancerul de endometru, cu incidență în continuă creștere, tinde să devină cel mai frecvent cancer al tractului genital, cel puțin în țările civilizate (locul II în România după cancerul de col și 30% din totalul cancerelor uterine în statistica noastră).

Morfopatologic, carcinoamele endometriale reprezintă un grup divers de tumori epiteliale maligne, diferite din punct de vedere biologic, morfologic și patogenic, cu două forme de bază, carcinoamele de tip I, corespunzând carcinoamelor endometriale de tip endometrioid și carcinoamele tip II, care includ carcinoamele seroase și alte tipuri de carcinoame endometriale agresive, cu caractere diferite clinico-patologice, imunohistochimice și de biologie moleculară, ceea ce sugerează existența a două căi ale carcinogenezei endometriale.

Diagnosticul cancerului de endometru este un diagnostic complex, stabilit în baza unui algoritm care include examenul clinic, investigațiile imagistice, chiuretajul biopsic și examenul morfopatologic al pieselor de exereză și care are câteva particularități de care trebuie ținut seama.

Cancerul de endometru nu beneficiază de un test screening care să permită depistarea precoce a bolii, iar diagnosticul clinic precoce este dificil, dificultățile fiind legate pe de-o parte de tabloul clinic sărac și necaracteristic precum și de faptul că boala poate evolua asimptomatic o lungă perioadă de timp (câțiva ani) înainte de a deveni clinic manifestă.

Sângerarea uterină anormală pre-, peri- sau postmenopauzală (82,25%), primul și cel mai constant semn al cancerului de endometru, prezent în toate cazurile noastre (peste 90% în literatură) fără a marca debutul afecțiunii, reprezintă semnul de alarmă, care impune demararea unui algoritm complex de investigații clinice, biologice, imagistice și anatomopatologice, care să conducă la stabilirea diagnosticului. Leucoreea (11,29%), durerile pelvine (35,48%), dispareunia (29,03%) și semnele urinare (12,90%) sugerând propagarea invaziei spre col sau structurile de vecinătate (parametre, anexe, vezica urinară, etc.) împreună cu obezitatea (51,61%) și semnele de hiperestrogenie (acneea, tenul gras pigmentația cutanată și hirsutismul) au completat tabloul clinic, în timp ce examenul ginecologic a oferit date utile pentru evaluarea mărimii, consistenței și mobilității uterului, precum și a invaziei la nivelul colului și parametrelor sau viscerelor de vecinătate

Nu există nici o probă biologică care poate confirma prezența cancerului de endometru, iar investigațiile biologice de rutină (hepatice, renale, hematologice, etc.)

sunt fost investigații de bilanț general în vederea corectării unor comorbidități și a pregătirii bolnavelor pentru chirurgie sau alte proceduri terapeutice

Investigațiile imagistice (ecografia transabdominală și transvaginală, CT și/sau IRM) sunt indispensabile diagnosticului cancerului de endometru; datele furnizate de acestea (mărimea și topografia tumorii primare, invazia miometrului și/sau a structurilor din vecinătatea uterului, invazia ganglionară și metastazele la distanță) confirmă diagnosticul și sunt în același timp principalele criterii pentru stadializare preterapeutică și implicit pentru alegerea algoritmului terapeutic. Ecografia transabdominală și transvaginală, investigația imagistică de primă linie, este obligatorie la toate bolnavele cu sângerări vaginale în postmenopauză sau cu sângerări anormale în pre- și/sau perimenopauză; ea precede chiuretajul biopsic și, deși are o specificitate și sensibilitate inferioară investigațiilor imagistice secționale (CT și RM), cel puțin în ceea ce privește evaluarea invaziei limfatice și a metastazelor peritoneale și la distanță, permite vizualizarea endometrului și aprecierea mai fină a detaliilor. Principalele date furnizate de investigația ecografică în lotul studiat au fost: evidențierea unei mase tumorale endometriale heterogene, imprecis delimitată față de miometru, cu dimensiuni variabile (3-12 cm) în 52 cazuri investigate, invazia miometrului în 19 cazuri (1/2 internă 11 cazuri și invazia completă 8 cazuri), extensia la col în 10 cazuri, prezența metastazelor la distanță în 3 cazuri și a ascitei în 4 cazuri.

Imagistica secțională (CT 11 cazuri, IRM 35 cazuri), deși este mai puțin utilizată actual în momentul diagnosticului este indispensabilă unei corecte stadializări inițiale a carcinoamelor de endometru, având în vedere faptul că evaluarea extensiei limfatice, abdomino-pelvine și a metastazelor la distanță nu poate fi apreciată clinic, iar din acest punct de vedere ecografia este cotatează cu o sensibilitate și specificitate net inferioare. Preoperator, explorarea imagistica efectuată pentru stadializare se adresează cazurilor cu diagnostic clinic dificil, celor cu alte leziuni asociate, cu subtipuri histologice agresive tumorale sau stadii avansate de boală. IRM s-a dovedit superioară în decelarea invaziei parametriale, a extensiei loco-regionale și ganglionare prin caracterizarea tisulară superioară grație achiziției multiplanare, rezoluției crescute a imaginii și, în ultimul timp, apariției unor secvențe noi "funcționale" de difuziune. Computer tomografia este mai frecvent utilizată în evaluarea extensiei extrapelvine (superioară în evaluarea parenchimului pulmonar) și planificarea radioterapiei

Diagnosticul de certitudine aparține examenului morfopatologic (histopatologic și imunohistochimic) și include două secvențe distincte, examenul materialului patologic

prelevat prin chiuretaj biopsic etajat și examenul pieselor de exereză.

Chiuretajul biopsic etajat, efectuat în toate cazurile, a precedat orice gest terapeutic, materialul patologic prelevat fiind supus unui examen histopatologic, util pentru confirmarea diagnosticului pozitiv, stabilirea tipului tumorii primare (carcinom endometroid 51 cazuri=82,25%, carcinom nonendometroid 11 cazuri=17,75%) și a gradului de diferențiere (G1 33 cazuri = 53,22%, G2 19 cazuri = 30,64% și G3 10 cazuri = 19,14%), precum și unui examen imunohistochimic, necesar stabilirii cu exactitate a sediului tumorii (endometrial sau endocervical) diagnosticul diferențial între cele două localizări tumorale fiind deosebit de important, având în vedere că atitudinea terapeutică este diferită

Examenul pieselor de histerectomie efectuat la 59 bolnave operate a constatat de asemenea într-un examen histopatologic și unul imunohistochimic, datele obținute fiind folosite pe de-o parte pentru stadializarea postterapeutică (pTNM) și pe de altă parte pentru stabilirea indicațiilor terapiei adjuvante. Examenul histopatologic a stabilit tipul tumoral (48=81,3% carcinoame endometroide și 11=18,7% carcinoame nonendometroide), gradul de diferențiere, invazia miometrială, limfatică și la distanță. Majoritatea carcinoamelor endometroide au fost bine sau moderat diferențiate (G1 28 cazuri, G2 14 cazuri, G3 6 cazuri), în timp ce carcinoamele nonendometroide au fost în totalitate slab diferențiate (Tabelul Nr.4). Invazia miometrului (Tabelul Nr.5) a interesat jumătatea internă a acestuia în 75,8% din cazuri și jumătatea externă a miometrului, uneori până în apropierea seroasei în 24,2% din cazuri, ultimele aparținând carcinoamelor nonendometroide sau endometroide G3. În 54 (91,52%) cazuri, invazia tumorală a fost limitată la miometru, restul de 5 (8,48%) cazuri prezentând extensia neoplaziilor la structurile de vecinătate sau la distanță (colul uterin 1 caz, colul și anexele 1 caz și colul, anexele, ganglionii paraaortici și hepatici 3 cazuri). Studiul imunohistochimic a stabilit profilul hormonal al tumorii, urmărind expresia receptorilor hormoni ER și PR, și a evaluat expresia unor markeri utili pentru stabilirea agresivității diferitelor tipuri de carcinoame endometriale (oncoproteina p53 și Her2 și factorul de proliferare Ki67).

Stadializarea, moment deosebit de important în decizia terapeutică, folosește ambele sisteme de clasificare (TNM și FIGO) și se desfășoară în două etape: stadializarea preterapeutică (TNM), bazată pe datele furnizate de examenului clinic, imagistic și de chiuretajul biopsic, necesară alegerii tipului de intervenție chirurgicală și stabilirii indicațiilor terapiei neoadjuvante și stadializarea anatomo-chirurgicală

(FIGO/pTNM), bazată pe datele furnizate de explorarea intraoperatorie și examenul histopatologic și imunohistochimic al pieselor de exereză, necesară stabilirii indicațiilor și alegerii tipului terapiei adjuvante. Analiza comparativă a distribuției cazurilor în funcție de stadializarea preterapeutică (TNM/FIGO) și stadializarea postchirurgicală (pTNM) a relevat pe de-o parte faptul că toate cazurile încadrate postchirurgical (pTNM/FIGO) în stadii avansate (III și IV) au fost carcinoame nonendometroide și pe de altă parte au evidențiat limitele investigațiilor imagistice (ecografia și imagistica secționala) în aprecierea invaziei tumorale, ceea ce face ca stadializarea preterapeutică să fie de regulă supraevaluată.

Cu toate că reprezintă a treia cauză de deces prin cancere genitale la femei, după cancerul de ovar și col, cancerul de endometru beneficiază de un tratament complex, cu o rată de supraviețuire peste 50% inclusiv pentru tumorile de stadiu III B FIGO, dacă diagnosticul este cât mai precoce și tratamentul instituit imediat după stabilirea unui bilanț lezional complet, clinic, imagistic și histopatologic.

Tratamentul cancerului de endometru este un tratament secvențial, care dispune de următoarele mijloace terapeutice fundamentale: chirurgia, radioterapia, chimioterapia și hormonoterapia, alegerea mijloacelor terapeutice și secvențialitatea acestora fiind stabilită în funcție de stadializarea pre- și postchirurgicală (pTNM/FIGO), în conformitate cu NCCN Guidelines

Chirurgia a reprezentat principala metodă terapeutică, 59 (95%) paciente fiind operate; în funcție de stadializarea preterapeutică TNM, am avut de ales între două tipuri de intervenții chirurgicale: histerectomia totală cu anexectomie bilaterală și limfadenectomie pelvină, efectuată în 38 (64,4%) cazuri la 35 bolnave în stadiul I și 3 bolnave în stadiul IIIC limfadenocolpohisterectomie totală cu anexectomie bilaterală tip Wertheim efectuată la 21 (35,6%) bolnave în stadiul II și IIIA

Terapia neoadjuvantă a precedat intervenția chirurgicală și a constat în (Tabelul Nr. 6) radioterapie pelvină în doză de 75-80Gy pentru bolnavele încadrate în stadiul II (13 cazuri) și un tratament complex (radioterapie externă + brahiterapie intravaginală + chimioterapie) pentru bolnavele din stadiul IIIA (8 cazuri)

Terapia adjuvantă a ținut cont de stadializarea pTNM/FIGO, principalii parametri folosiți în alegerea mijloacelor terapeutice utilizate fiind stadiul pTNM, gradingul și riscul de recidivă, în conformitate cu recomandările NCCN Guidelines (tabelul Nr. 7); mijloacele terapeutice folosite au fost brahiterapia intravaginală, radioterapie externă, și chimioterapie, cu indicații specifice în funcție de încadrarea

stadială pTNM:

- Brahiterapia intravaginală - 9 cazuri, la bolnavele stadializate pTNM în stadiile I B și C cu G3, II cu G3 și III cu G1-3
- Radioterapia externă a fost efectuată la 11 bolnave, stadializate pTNM în stadiile I B și C cu G3, în stadiul II, III și IV, indiferent de G
- Chimioterapia a fost indicată în 4 cazuri aflate în stadiul III și IV
- Hormonoterapia la pacientele cu expresie pozitivă pentru receptorii progesteronici (PR), rezervată de regulă stadiilor avansate și pacientelor cu boală recurentă.

Concluzii.

- Cancerul de endometru, cu incidență maximă la femeile în menopauză, aparținând grupei de vârstă 61-70 ani (53,22%), tinde să devină cel mai frecvent cancer al tractului genital (locul II în România după cancerul de col)
- Nu beneficiază de un test screening specific, care să permită depistarea precoce
- Tablou clinic, sărac și necaracteristic, dominat de sângerările uterine anormale survenite în spațiul pre-, peri- și postmenopauzal, primul și cel mai constant semn al cancerului de endometru, care impune o investigația imagistică specifică și chiuretajul biopsic
- Investigațiile imagistice țintite (ecografia transabdominală/transvaginală și imagistica secțională: IRM, CT) – indispensabile diagnosticului pozitiv și stadializării preterapeutice a tumorii primare
- Chiuretajul biopsic precede obligatoriu orice gest terapeutic; examenul histopatologic al materialului prelevat confirmă diagnosticul de cancer, stabilește tipul de tumoră și gradul de diferențiere celulară, iar examenul imunohistochimic reprezintă singurul criteriu morfologic cert de diferențiere între cancerul de endometru și cancerul de col uterin, entități anatomo-clinice cu conduită terapeutică diferită
- Examenul histopatologic și imunohistochimic al pieselor de exereză - indispensabil stadializării postchirurgicale (pTNM/FIGO) necesară stabilirii indicațiilor și secvențialității metodelor terapiei adjuvante
- Stadializarea preterapeutică (TNM/FIGO) și postchirurgicală (pTNM/FIGO) – criteriul major în stabilirea algoritmului terapeutic

- Chirurgia – principala metodă terapeutică are de ales, în funcție de stadiu, între două procedee chirurgicale fundamentale: histerectomia totală cu anexectomie bilaterală și limfadenectomia pelvină și limfadenocolpohisterectomia totală cu anexectomie bilaterală tip Wertheim
- Terapia adjuvantă și neoadjuvantă – indicații specifice în funcție de stadiu, tipul histologic, gradul de diferențiere celulară, profilul hormonal și riscul de recidivă, stabilite în conformitate cu protocoalele NCCN
- Cancerul de endometru – evoluție în general favorabilă, cu răspuns terapeutic bun și o rată de supraviețuire la 5 ani de peste 50% chiar pentru tumorile de stadiu III B.

Bibliografie selectiva

- Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute, Bethesda, MD;
- Centrul de Calcul, Statistică sanitară și Documentare medicală: Registrul Național de Cancer, MSP, București, 2004;
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms.V.I.2008. Available: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf;
- Ronnett BM, Kurman RJ - Precursors lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th edition, Springer-Verlag, New York, 467-500, 2002;
- 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):8-13, 2009;
- Llobet D, Pallares J, Yeramian A, Santacana M, Eritja N, Velasco A, Dolcet X, Matias-Guiu X – Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints, J Clin Pathol, 62(9)777-85, 2009;
- Lee, Joseph K. T.; Sagel, Stuart S.; Stanley, Robert J.; Heiken, Jay P. Computed Body Tomography with MRI Correlation , 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, p1376-1415, 2006;
- Mathias Prokop, Michael Galanski - Spiral and Multislice Computer tomography of the Body, Georg Thieme Verlag,716-719, 2003;
- Reid-Nicholson M, Iyengar P, Hummer AJ, Linkov I, Asher M, Soslow RA -

Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis *Modern Pathology* ; 19, 1091-100, 2006;

- Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, et al - FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer, 5105, 2006;
- Morrow, CP, Bundy, BN, Kurman, RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* , 40:55, 1991;
- Creasman, WT, Odicino, F, Maisonneuve, P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epid Biostat* , 6:45, 2001;
- ASTEC – A Study in the Treatment of Endometrial Cancer: A Randomised Trial of Lymphadenectomy in the Treatment of Endometrial Cancer, Abstract 45;
- Chan JK, Wu H., Cheung MK et al. – The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer, *Gynecol Oncol*, 106:282, 2007;
- Rittenberg PV, Lotocki RJ, Heywood MS, et al - Stage II endometrial carcinoma: Limiting post-operative radiotherapy to the vaginal vault in node-negative tumors. *Gynecol Oncol* 98:434, 2005;
- Ayhan A, Taskiran C, Celik C, et al - The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 93:9, 2004;
- Fung-Kee-Fung, M, Dodge, J, Elit, L, et al. - Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol*, 101:520, 2006.