

Postępowanie w raku trzonu macicy z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej – zalecenia ESGO/ESTRO/ESP 2020

Recommendations for the management of ESGO/ESTRO/ESP 2020 in endometrial cancer, including new molecular classification

Szymon Piątek¹, Grzegorz Szewczyk², Katarzyna Jalinik¹,
Piotr Sobiczewski¹, Mariusz Bidziński¹

¹Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Klinika Położnictwa i Perinatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Streszczenie

Na początku lat 80. XX wieku Bokhman przedstawił podział raka trzonu macicy na 2 typy: endometrioidny i nieendometrioidny. Choć zarówno ginekolodzy, jak i patolodzy w dalszym ciągu stosują go jeszcze w praktyce klinicznej, to ma on już znaczenie historyczne. W minionej dekadzie dokonał się ogromny postęp w diagnostyce raka trzonu macicy poprzez wprowadzenie metod molekularnych oraz immunohistochemicznych. Doprowadziło to do wyodrębnienia 5 nowych typów raka trzonu macicy (*ultramutated, hypermutated, high copy number, low copy number, multiple classifier*) o odmiennym przebiegu klinicznym oraz różnym rokowaniu. W artykule przedstawiono zalecenia postępowania ESGO/ESTRO/ESP 2020 w raku trzonu macicy z uwzględnieniem nowej klasyfikacji molekularnej.

Słowa kluczowe: rak endometrium; klasyfikacja molekularna; leczenie

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 1–8

WSTĘP

Pod koniec 2020 roku ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*), ESTRO (*European Society for Radiotherapy and Oncology*) oraz ESP (*European Society of Pathology*) uaktualniły zalecenia postępowania w raku endometrium [1]. W opracowanie nowych wytycznych włączono 30 ekspertów. Następnie wypracowane przez nich zalecenia zostały poddane multidyscyplinarnej ocenie przez 191 lekarzy z całego świata (z Polski: prof. Mariusz Bidziński, prof. Kazimierz Pityński, prof. Maciej Stukan, prof. Rafał Tarkowski, prof. Jacek Wilczyński). Dokument w oryginalnej i pełnej wersji (*ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*) jest ogólnodostępny na stronie <https://ijgc.bmj.com/content/31/1/12#DC2>. Niniejszy

artykuł omawia najważniejsze nowości. Zasady radioterapii, protokół histopatologiczny oraz leczenie nawrotów nie zostały w nim uwzględnione.

Identyfikacja chorych z zespołem Lyncha

U wszystkich pacjentek operowanych z powodu raka endometrium powinno się wykonać analizę występowania mutacji germinalnych w genach *MMR* w celu identyfikacji chorych z zespołem Lyncha. Około 3% wszystkich raków endometrium i około 10% raków endometrium z uszkodzeniem genów naprawy (*MMRd*)/niestabilnością mikrosatelitarną (*MSI, microsatellite instability*) wiąże się przyczynowo z mutacjami linii germinalnej jednego z genów *MMR (MLH1, PMS2, MSH2 i MSH6)* [2]. Preferowaną metodą jest ocena immunohistochemiczna (IHC,

Tabela 1. Skumulowana zapadalność na raka trzonu macicy oraz jajnika u chorych po 70. rż. z mutacjami w genach MMR [7]

Gen	Rak endometrium	Rak jajnika
MLH1	34%	11%
MSH2	51%	15%
MSH6	49%	0%
PMS2	24%	0%

immunohistochemistry) całego panelu (4 białka) [3]; ewentualnie (co jest mniej kosztochłonne) można oznaczać 2 spośród nich (*PMS2*, *MSH6*), ale w przypadku stwierdzenia w nich nieprawidłowości obowiązkowa jest ocena *MLH1* oraz *MSH2* [4–6]. W tabeli 1 przedstawiono ryzyko raka endometrium oraz raka jajnika w zależności od mutacji poszczególnych genów *MMR*.

Metodą alternatywną do IHC jest ocena molekularna (reakcja łańcuchowa polimerazy; PCR, *polymerase chain reaction*) MSI – bardziej pracochłonna, droższa oraz wymagająca pobrania tkanki nienowotworowej. Należy pamiętać, że zarówno ocena IHC, jak i PCR nie pozwalają na bezpośrednią identyfikację wszystkich chorych z zespołem Lyncha, ponieważ często jest on skutkiem mutacji sporadycznych, takich jak bialleliczne mutacje somatyczne lub hipermetylacja. W przypadku braku hipermetylacji zaleca się skierowanie do poradni genetycznej w celu oceny obecności mutacji linii zarodkowej. Jeśli wywiad rodzinny jest wysoce podejrzany w kierunku zespołu Lyncha, zalecane jest poradnictwo genetyczne, niezależnie od statusu *MMR*.

Opieka nad kobietami z zespołem Lyncha

Nadzór ginekologiczny u nosicielek mutacji ze spektrum zespołu Lyncha należy na ogół rozpocząć w 35. rż.; decyzja o wcześniejszym objęciu nadzorem może być podjęta po uwzględnieniu czynników indywidualnych, rodzaju mutacji oraz historii zachorowań w rodzinie.

U wszystkich nosicielek mutacji w zespole Lyncha należy rozważyć obserwację endometrium za pomocą corocznego przezpochwowego badania ultrasonograficznego (TVUS, *transvaginal ultrasound*) oraz biopsji endometrium (corocznej lub co 2 lata).

Profilaktyczną histerektomię z obustronnym usunięciem przydatków należy wykonać po ukończeniu prokreacji, a najlepiej przed 40. rż. U kobiet przed menopauzą po wycięciu jajników można wdrożyć hormonalną terapię estrogenową.

Ocena markerów molekularnych

Określenie statusu *MMR/MSI* u pacjentek z rakiem endometrium jest istotne nie tylko w celu badania przesiewowego w kierunku zespołu Lyncha. Ma ono

również znaczenie diagnostyczne (*MMRd/MSI* uważa się za marker raka endometrium typu endometrioidalnego), prognostyczne (nowa klasyfikacja molekularna wg atlasu genomowego) i predykcyjne (przewidywanie potencjalnej użyteczności immunoterapii).

Chociaż konwencjonalna analiza histopatologiczna pozostaje ważnym narzędziem w diagnostyce, to jest ona niewystarczająca dla odpowiedniej stratyfikacji pacjentek. Różne typy raka endometrium charakteryzują się specyficznymi cechami molekularnymi, zmianami prekursorowymi oraz odmiennym przebiegiem – tych informacji nie jest w stanie zapewnić badanie mikroskopowe. W celu zidentyfikowania grup prognostycznych (analogicznych do klasyfikacji w atlasie genomowym) zaproponowano oznaczanie markerów immunohistochemicznych (*p53*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*) oraz wykonywanie jednego testu molekularnego (analiza mutacji domeny egzonukleazy *POLE*). Pozwala to wyodrębnić 5 typów molekularnych raka trzonu macicy:

1. z mutacją genu *POLE* (*ultramutated*);
2. z utratą ekspresji białek *MMRd/MSI* (*hypermutated*);
3. z mutacją *p53* (*p53abn/high copy number*);
4. niespecyficzny z zachowaną ekspresją białek *MMR* i ekspresją *p53 wild type* [*Non specific molecular profile (NSMP)/low copy number*];
5. wielokrotnie sklasyfikowany/mieszany z dowolnymi kombinacjami wymienionych markerów (*multiple classifier*).

Wykazano, że uwzględnienie nowych markerów (*p53abn*, *MMRd*, *POLEmut*) ma znaczenie prognostyczne w rakach endometrioidalnych niskiego, średniego i wysokiego ryzyka, a także w rakach nieendometrioidalnych (surowicznych, jasnokomórkowych, niezróżnicowanych, mięsakorakach) [8, 9]. W przypadku zaleceń dotyczących leczenia uzupełniającego klasyfikacja molekularna wydaje się szczególnie istotna w kontekście raka endometrium o wysokim stopniu złośliwości (*high grade/grade 3*) i/lub wysokiego ryzyka. Zastosowanie klasyfikacji molekularnej w raku endometrium wysokiego stopnia złośliwości (*high grade/grade 3*) i/lub wysokiego ryzyka pokazuje, że istnieje grupa pacjentek z bardzo dobrym rokowaniem (*ultramutated*) i grupa o złym rokowaniu (*p53abn/high copy number*). Raki endometrium z *MMRd* lub niespecyficznym profilem molekularnym (*NSMP, non specific molecular profile*) cechują się pośrednim rokowaniem. Jednak ocena molekularna nie jest doskonała. Immunohistochemiczna ocena *p53abn* stanowi dobry, ale nie idealny substytut mutacji genu *TP53*. Ponadto niewielki odsetek guzów o dużej liczbie kopii nie wykazuje tej mutacji. W celu zminimalizowania tych ograniczeń idealna wydaje się zintegrowana analiza łącząca tradycyjne wyniki patologiczne i molekularne. W rakach endometrioidalnych niskiego ryzyka można odstąpić od klasyfikacji molekularnej.

Jeżeli ocena nowych markerów nie jest możliwa u wszystkich chorych, należy ją przeprowadzać w pierwszej kolejności u pacjentek, u których istnieje konieczność zastosowania chemioterapii uzupełniającej (endometrioidalnego *high grade* oraz wysokiego ryzyka). Te przypadki powinny być traktowane priorytetowo, ponieważ część chorych może w ten sposób uniknąć agresywnego leczenia.

Jeśli narzędzia do klasyfikacji molekularnej nie są dostępne, klasyfikacja raka endometrium powinna się opierać na tradycyjnych cechach patologicznych. Wciąż jest miejsce na wykorzystanie innych biomarkerów, które mogą być przydatne w dużej grupie raka endometrioidalnego o niskim stopniu złośliwości z NSMP, takie jak ekspresja *L1CAM* lub mutacje w *CTNNB1* [10–12].

Grupy prognostyczne

W ocenie rokowania istotne są tradycyjne cechy patologiczne, takie jak typ histopatologiczny, stopień zróżnicowania guza, głębokość naciekania miometrium oraz inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI, *lymphovascular space invasion*) [3]. Badanie histopatologiczne należy przeprowadzać zgodnie z wydaniem 5. *Klasyfikacji guzów Światowej Organizacji Zdrowia* [13], a w ocenie stopnia zróżnicowania zaleca się binarną klasyfikację Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO; *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*), w której raki wysoko- i średniozróżnicowane są uznawane za nowotwory o niskim stopniu złośliwości (*low grade*), a niskozróżnicowane – za guzy o wysokim stopniu złośliwości (*high grade*) [14]. Istotną kwestię stanowi wyodrębnienie dwóch rodzajów LVSI. Ogniskowa (*focal*) LVSI jest definiowana przez obecność pojedynczego ogniska inwazji wokół guza, natomiast znaczna/istotna (*substantial*) LVSI odpowiada inwazji wieloogniskowej lub rozproszonemu naciekaniu LVSI bądź obecności komórek nowotworowych w 5 lub więcej przestrzeniach limfatyczno-naczyniowych. W tabeli 2 przedstawiono nową klasyfikację grup prognostycznych.

Diagnostyka przedoperacyjna

Ocena przedoperacyjna ma zasadnicze znaczenie dla ustalenia postępowania; obejmuje ona 1) badanie podmiotowe (wywiad rodzinny, ogólną ocenę stanu zdrowia wraz z chorobami towarzyszącymi, ocenę geriatryczną w razie potrzeby); 2) badanie przedmiotowe z uwzględnieniem badania ginekologicznego; 3) badania obrazowe: przezpochwowe lub przezodbytnicze eksperckie badanie ultrasonograficzne lub rezonans magnetyczny miednicy mniejszej; 4) pełną ocenę histopatologiczną (typ histologiczny i stopień zróżnicowania histopatologicznego) materiału uzyskanego podczas biopsji endometrialnej lub drogą żyłeczki.

Rezonans magnetyczny jest wysoce specyficznym badaniem w odniesieniu do oceny naciekania miometrium i podścieliska szyjki macicy oraz przerzutów do węzłów chłonnych [15, 16]. Transwaginalne badanie ultrasonograficzne wykonane przez eksperta jest równie dokładne co rezonans magnetyczny w ocenie naciekania miometrium [17]. W celu oceny zajęcia węzłów chłonnych okołoaortalnych, nacieków otrzewnowych oraz obecności przerzutów odległych należy rozważyć inne metody obrazowania (tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej lub badanie pozytonowej tomografii emisyjnej).

Według wytycznych ESGO/ESTRO/ESP nie powinno się określać śródoperacyjnie głębokości nacieku mięśnia macicy ze względu na niską zgodność z ostatecznym wynikiem z blozków parafinowych.

Postępowanie we wczesnych stadiach zaawansowania (I i II)

Leczenie chirurgiczne pacjentek ze wstępną diagnozą raka trzonu macicy I/II stopnia zaawansowania klinicznego

Zasadniczym elementem leczenia wczesnego raka trzonu macicy jest prosta histerektomia z dodatkami bez mankietu pochwy. Laparoscopia w porównaniu z chirurgią klasyczną wiąże się z krótszym czasem hospitalizacji oraz szybszą rekonwalescencją – w związku z tym stanowi metodę preferowaną [18, 19]. Nie wykazano różnic dotyczących przeżycia oraz progresji miejscowej między radykalnym zmodyfikowanym wycięciem macicy typu II (wg klasyfikacji Pivera, Rutledge'a i Smitha) w porównaniu z prostym wycięciem macicy [20, 21]. Ze względu na wysokie ryzyko mikroprzerzutów w sieci większej omentektomia powinna być przeprowadzana w typie surowicznym, niezróżnicowanym oraz mięsakoraku (ale nie w typie jasnokomórkowym oraz endometrioidalnym, w którym ryzyko przerzutów do sieci większej jest niskie) [22, 23]. Pacjentki po operacji z niepełną oceną stopnia zaawansowania, należące do grupy ryzyka pośrednio-wysokiego i wysokiego, można poddać reoperacji, w przypadku gdy jej wynik może wpłynąć na wybór leczenia uzupełniającego. Obecność komórek nowotworowych w wymazach z otrzewnej jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, ale nie wpływa na stopień zaawansowania klinicznego [24].

Oszczędzenie jajników można rozważyć u chorych na endometrioidalnego raka trzonu macicy o niskim stopniu złośliwości, przed 45. rż., z naciekaniem miometrium < 50% i bez ewidentnych cech choroby dotyczących pozostałych narządów miednicy mniejszej i jamy brzusznej. W sytuacji gdy następuje decyzja o oszczędzeniu jajników, zaleca się usunięcie jajowodów. Oszczędzenie jajników nie jest zalecane u kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym, obejmującym podwyższone ryzyko raka jajnika (np. mutacja *BRCA*, zespół Lyncha).

Tabela 2. Grupy prognostyczne raka endometrium

Ryzyko	Ocena patomorfologiczna	Ocena patomorfologiczna z uwzględnieniem diagnostyki molekularnej
Niskie	FIGO IA + endometrioidny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy	FIGO I–II + POLEmut + endometrioidny i nieendometrioidny + brak choroby resztkowej FIGO IA + MMRd/NSMP + endometrioidny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy
Pośrednie	FIGO IB + endometrioidny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy FIGO IA + endometrioidny + <i>high-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy FIGO IA + nieendometrioidny + brak inwazji miometrium	FIGO IB MMRd/NSMP endometrioidny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy FIGO IA MMRd/NSMP endometrioidny + <i>high-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy FIGO IA p53abn i/lub nieendometrioidny + brak inwazji miometrium
Pośrednio wysokie	FIGO I + endometrioidny + istotna LVSI (bez względu na głębokość naciekania oraz grading) FIGO IB + endometrioidny + <i>high-grade</i> (bez względu na status LVSI) FIGO II + endometrioidny	FIGO I MMRd/NSMP endometrioidny + istotna LVSI (bez względu na głębokość naciekania oraz grading) FIGO IB MMRd/NSMP endometrioidny + <i>high-grade</i> (bez względu na status LVSI) FIGO II MMRd/NSMP + endometrioidny
Wysokie	FIGO III–IVA + endometrioidny + brak choroby resztkowej FIGO I–IVA + nieendometrioidny + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej	FIGO III–IVA MMRd/NSMP endometrioidny + brak choroby resztkowej FIGO I–IVA p53abn endometrioidny i nieendometrioidny + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej FIGO I–IVA MMRd/NSMP + nieendometrioidny* + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej
Choroba miejscowo zaawansowana/ /z przerzutami odległymi	FIGO III–IVA + choroba resztkowa FIGO IVB	FIGO III–IVA + choroba resztkowa + każdy typ molekularny FIGO IVB + każdy typ molekularny

*Dotyczy typu surowiczego, niezróżnicowanego oraz mięsakeraka; nie obejmuje typu jasnokomórkowego.

LVSI (*lymphovascular space invasion*) – inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej; MMRd (*mismatch repair deficient*) – utrata ekspresji genów naprawy; NSMP (*non-specific molecular profile*) – niespecyficzny profil molekularny; POLEmut – mutacja genu POLE kodującego polimerazę epsilon; p53abn (*p53 abnormal*) – mutacja p53

Uwagi:

Chore z nowotworem o mieszanym profilu molekularnym (*double classifiers*), np. **POLEmut** oraz **p53abn**, są leczone jak chore z **POLEmut**.

Chore z rozpoznaniem: FIGO III–IVA **POLEmut** oraz I–IVA **MMRd/NSMP**, typ jasnokomórkowy z inwazją miometrium, nie zostały przydzielone do żadnej z grup ryzyka w klasyfikacji molekularnej ze względu na brak jednoznacznych danych pozwalających oszacować ryzyko.

Ocena węzłów chłonnych

U chorych z grupy niskiego i pośredniego ryzyka można rozważyć biopsję węzła wartowniczego. W przypadku endometrioidnego raka trzonu macicy G1 i G2 naciekającego < 50% macicy zajęcie węzłów chłonnych stwierdzono w 5,9% przypadków [25]. U chorych z rakiem endometrioidnym G1 i G2 bez naciekania miometrium nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych, zatem u tych chorych można pominąć jakąkolwiek ocenę zajęcia węzłów chłonnych [25]. U chorych z grupy niskiego i pośredniego ryzyka limfadenektomia nie jest zalecana.

W przypadku pacjentek z grupy pośrednio-wysokiego oraz wysokiego ryzyka zastosowanie biopsji węzła wartowniczego pozwala odstąpić od pełnej limfadenektomii (w sytuacji braku stwierdzenia makro- i mikroprzerzutów). Kluczowymi elementami tej procedury są: 1) identyfikacja węzłów wartowniczych oraz 2) zaawansowana ocena histopatologiczna (ultrastaging). Zastosowanie zieleni

indocyjaninowej w porównaniu z błękitem metylenowym zapewnia wyższy odsetek detekcji wartowniczych węzłów chłonnych [26]. We wczesnych stadiach zaawansowania połowa przerzutowo zmienionych węzłów wartowniczych została zidentyfikowana tylko dzięki ultrastagingowi [25]. Świadczy to o istotnej roli szczegółowego badania patologicznego. Wykrycie pojedynczych izolowanych komórek nowotworowych nie stanowi czynnika prognostycznego i nie wpływa na zmianę stopnia zaawansowania choroby – pN0(i+). Obecność mikroprzerzutów (wielkość przerzutu < 2 mm) w węzłach wartowniczych – pN1(mi) – jest równoznaczna z zajęciem węzłów chłonnych i podwyższa stopień zaawansowania. W przypadku potwierdzenia obecności przerzutów w węzłach chłonnych miednicy (na podstawie badania śródoperacyjnego lub ostatecznego) należy ocenić stan węzłów chłonnych okołoaortalnych za pomocą badań obrazowych lub na drodze chirurgicznej. Obecność przerzutów w węzłach okołoaortalnych zmie-

nia stopień zaawansowania choroby oraz wpływa na leczenie uzupełniające. W przypadku śródoperacyjnego stwierdzenia przerzutu w węzle chłonny w miednicy nie zaleca się wykonywania systematycznej limfadenektomii miedniczej, a jedynie usunięcie makroskopowo powiększonych węzłów (jako element operacji cytoredukcyjnej).

Niewielka część pacjentek nie kwalifikuje się z powodów medycznych ani do zabiegu laparoskopowego, ani do laparotomii. U pacjentek z grupy niskiego ryzyka, u których procedura węzła wartowniczego i systematyczna limfadenektomia nie są wskazane, wystarczającym zabiegiem jest przezpochwowa histerektomia. W przypadku głębokiej inwazji (> 50%) macicy oraz guzów *high grade* można zastosować radioterapię [radioterapia wiązką zewnętrzną (EBRT, *external beam radiation therapy*) ± brachyterapia].

Leczenie uzupełniające

Grupa niskiego ryzyka

U chorych na raka trzonu macicy z grupy niskiego ryzyka nie zaleca się leczenia uzupełniającego.

W przypadku oceny patomorfologicznej z uwzględnieniem diagnostyki molekularnej u chorych na raka endometrioidalnego trzonu macicy w stopniu I/II, POLEmut należy rozważyć odstępianie od leczenia uzupełniającego.

Grupa pośredniego ryzyka

U chorych na raka trzonu macicy z grupy pośredniego ryzyka zaleca się uzupełniającą brachyterapię w celu zmniejszenia ryzyka wznowy w obrębie pochwy.

Możliwe jest odstępianie od leczenia adiuwantowego, zwłaszcza u pacjentek w wieku < 60 lat.

Po uwzględnieniu diagnostyki molekularnej pacjentki z obecnością mutacji POLE ulegają reklasyfikacji do grupy niskiego ryzyka, natomiast przypadki p53abn ze stwierdzonym naciekiem miometrium wymagają postępowania zgodnego z rekomendacjami dla pacjentek z grupy wysokiego ryzyka.

Leczenie uzupełniające w przypadku raka endometriumu z mutacją genu p53 bez nacieku miometrium lub rozwiniętego w polipie nie jest zalecane.

Leczenie adiuwantowe u chorych na raka nieendometrioidalnego (typ surowiczny, jasnokomórkowy, niezróżnicowany, mięsakorak, mieszany) trzonu macicy w stopniu IA bez nacieku miometrium należy rozpatrywać indywidualnie (brachyterapia vs. chemioterapia ± brachyterapia).

Grupa pośrednio-wysokiego ryzyka

a) Z uwzględnieniem chirurgicznej weryfikacji węzłów chłonnych (pN0 – patologicznie węzły niezajęte)

Zalecanym postępowaniem jest brachyterapia w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wznowy w obrębie pochwy.

Zastosowanie radioterapii można rozważyć u pacjentek z istotnym zajęciem LVSI i w stopniu II.

Zastosowanie chemioterapii można rozważyć w przypadku nowotworów *high grade* i/lub istotnego zajęcia LVSI.

Brak leczenia uzupełniającego jest możliwy tylko u chorych, u których można zapewnić ścisły *follow-up* z wczesnym wykryciem nawrotu i szybkim wdrożeniem leczenia

Po uwzględnieniu diagnostyki molekularnej pacjentki z obecnością mutacji POLE ulegają reklasyfikacji do grupy niskiego ryzyka, natomiast przypadki p53abn ze stwierdzonym naciekiem miometrium wymagają postępowania zgodnego z rekomendacjami dla pacjentek z grupy wysokiego ryzyka.

b) Bez chirurgicznej weryfikacji węzłów chłonnych (cNO/pNx – klinicznie węzły niezajęte/węzły nieusunięte) Zalecanym postępowaniem jest radioterapia, zwłaszcza u pacjentek z rozległą LVSI i/lub w stopniu II.

Zastosowanie chemioterapii można rozważyć szczególnie w przypadku *high grade* i/lub rozległej LVSI.

Zastosowanie brachyterapii (jako jedynej metody leczenia) można rozważyć: 1) w przypadku *high grade* z ujemną LVSI lub 2) w stopniu II w typie endometrialnym G1.

Po uwzględnieniu diagnostyki molekularnej pacjentki z obecnością mutacji POLE ulegają reklasyfikacji do grupy niskiego ryzyka, natomiast przypadki p53abn ze stwierdzonym naciekiem miometrium wymagają postępowania zgodnego z rekomendacjami dla pacjentek z grupy wysokiego ryzyka.

Grupa wysokiego ryzyka

W nowych rekomendacjach ESGO/ESTRO/ESP zmodyfikowano kryteria zaliczenia do grupy wysokiego ryzyka w porównaniu z rekomendacjami ESMO/ESGO/ESTRO z roku 2015, ograniczając je do III i IVA stopnia zaawansowania, typu molekularnego p53abn w stadium I–IVA oraz innych postaci histologicznych (rak surowiczny, jasnokomórkowy, niezróżnicowany, mięsakorak, mieszany) w stopniu IA–IVA, o ile nacieki nowotworu jest obecny w mięśniówce macicy. Warunkiem włączenia do tej grupy jest brak zmian resztkowych. Przy pozostawieniu zmian nowotworowych chorobę określa się jako zaawansowaną/przerzutową, która stanowi obecnie jedną grupę (tab. 2). Istotną zmianę stanowi obniżenie ryzyka dla postaci histologicznych innych niż rak endometrioidalny z wysokiego do pośredniego, jeśli nacieki nowotworu nie wychodzi poza błonę śluzową macicy (IA bez nacieku miometrium).

W badaniu PORTEC-3, którego wyniki opublikowano w 2018 roku, wykazano, że chemioradioterapia (2 kursy cisplatyny w trakcie radioterapii uzupełnione 4 kursami karboplatyny i paklitakselu) w porównaniu z zastosowaniem samej radioterapii zwiększa całkowite 5-letnie przeżycie o około 5% (81,4% vs. 76,1%) oraz okres wolny od nawrotu o około 7% (76,5% vs. 69,1%) u pacjentek z grup wysokiego i pośrednio-wysokiego ryzyka [27]. Największe różnice w całkowitym 5-letnim przeżyciu

obserwowano u pacjentek w III stopniu zaawansowania oraz z rakiem endometrium surowiczym, niezależnie od stopnia zaawansowania. W badaniu GOG-258 porównano ten sam schemat chemioradioterapii z zastosowaniem 6 kursów chemioterapii (karboplatyna, paklitaksel) bez radioterapii. Pięcioletnie przeżycie całkowite oraz okres wolny od choroby były podobne w obydwu grupach, jednak w ramieniu bez radioterapii zaobserwowano większą częstość nawrotów w obrębie węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych. W przypadkach zajęcia węzłów okołoaortalnych i biodrowych wspólnych stosowano rozszerzone pole naświetlań [28]. Dołączenie brachyterapii może być rozważane szczególnie w przypadku istotnej LVSI, zajęcia podścieliska szyjki macicy oraz w stopniu zaawansowania IIIB/C [29]. Kilka innych retrospektywnych badań również wskazywało na korzyść z zastosowania połączenia radioterapii i chemioterapii w porównaniu z zastosowaniem jednej z tych form leczenia uzupełniającego. Różne schematy leczenia radio- i chemioterapii (jednoczasowe vs. sekwencyjne) cechowały się podobną skutecznością [30–32].

Nie ma jednoznacznych danych odnośnie do leczenia uzupełniającego w przypadku nowotworów o histologii innej niż endometrioidalne. U około 40–50% pacjentek z rakiem jasnokomórkowym stwierdza się mutację p53abn. W badaniu PORTEC-3 dodanie chemioterapii jako leczenia uzupełniającego wiązało się z większym odsetkiem 5-letnich przeżyć u pacjentek z guzami p53abn; jednocześnie nie obserwowano korzyści po dodaniu chemioterapii w nowotworach MMRd oraz POLEmut, zwłaszcza w III stopniu zaawansowania. Konieczne jest przeprowadzenie badań prospektywnych na podstawie charakterystyki molekularnej w celu odpowiedniego dostosowania leczenia adiuwantowego.

U chorych z grupy wysokiego ryzyka po leczeniu chirurgicznym zaleca się następujące leczenie uzupełniające:

- Zalecanym postępowaniem jest jednoczasowa radiochemioterapia lub sekwencyjna chemio- i radioterapia.
- Zastosowanie samej chemioterapii stanowi dopuszczalną opcję leczenia adiuwantowego.
- Mięsakoraki należy leczyć jak raki z grupy wysokiego ryzyka, nie jak mięsaki.
- Jeśli określono markery molekularne i obecna jest cecha p53abn bez nacieku mięśniówki macicy lub POLEmut, należy zastosować leczenie uzupełniające dla odpowiednich grup ryzyka (pośrednie i niskie ryzyko).

Postępowanie w przypadkach miejscowo zaawansowanych/z przerzutami odległymi (III i IV stopień zaawansowania)

Do tej grupy ryzyka kwalifikuje się wszystkie chore w stopniu zaawansowania III–IVA, u których pozostawione zo-

stały zmiany nowotworowe, oraz wszystkie chore z grupy IVB, niezależnie od profilu molekularnego.

Leczenie chirurgiczne

W III i IV stopniu zaawansowania (rozpoznanym przed leczeniem operacyjnym) należy rozważyć całkowitą cytoredukcję jedynie w przypadku, jeśli całkowita resekcja zmian makroskopowych jest możliwa zarówno pod względem chirurgicznym, jak i biorąc pod uwagę powikłania pooperacyjne oraz jakość życia po leczeniu [33]. Leczenie chirurgiczne powinno być przeprowadzone w ośrodku specjalistycznym, z wykonaniem pełnego stagingu przedoperacyjnego oraz zebraniem konsylium interdyscyplinarnego. Podejrzone węzły chłonne należy usunąć, jeśli możliwa jest całkowita resekcja zmian nowotworowych. Systematyczna limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna niezmiennych węzłów chłonnych jest niezalecana z powodu braku dowodów na efekt terapeutyczny. Jeśli pierwotne leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, można rozważyć leczenie odroczone po leczeniu systemowym i ocenie odpowiedzi [34].

W przypadku zmian nieoperacyjnych z uwagi na miejscowe zaawansowanie choroby, przy braku przerzutów odległych można zastosować radioterapię o założeniu radykalnym [modulacja intensywności wiązki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*) + brachyterapia] lub neoadiuwantową chemioterapię uzupełnioną o radioterapię lub leczenie chirurgiczne w zależności od odpowiedzi. Chemioterapia może być również rozważona jako leczenie uzupełniające po pierwotnej radioterapii lub chirurgii [35].

Nieradykalne leczenie chirurgiczne

W przypadku choroby resztkowej w obrębie węzłów chłonnych miednicy lub okołoaortalnych po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym można zaproponować skojarzenie chemio- i radioterapii lub jedynie chemioterapię. Zastosowanie chemioterapii zmniejsza ryzyko przerzutów odległych [28].

W przypadku choroby resztkowej w obrębie miednicy (dodatnie marginesy chirurgiczne, zmiana w obrębie pochwy lub ściany miednicy) obserwuje się znaczne ryzyko nawrotów zarówno miejscowych, jak i odległych. Takim pacjentkom należy zaproponować leczenie uzupełniające. Schemat leczenia powinien być indywidualizowany po ocenie dokonanej przez konsylium wielospecjalistyczne. Dopuszczalne są schematy chemioradioterapii sekwencyjnej z następową chemioterapią lub radioterapii poprzedzonej chemioterapią.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

In the early 1980s, Bokhman divided endometrial cancer into two types: endometrioid and non-endometrioid. Although gynecologists and pathologists still use these classification in clinical practice, nowadays it has historic importance. The past decade has seen significant progress in the diagnosis of endometrial cancer by introducing molecular and immunohistochemical methods. This led to the identification of 5 new types of endometrial cancer (ultramutated, hypermutated, high copy number, low copy number, multiple classifier) with a different clinical course and various prognosis. The article presents recommendations for the management of ESGO/ESTRO/ESP 2020 in endometrial cancer, including new molecular classification.

Key words: endometrial cancer; molecular classification; treatment

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 1–8

Piśmiennictwo

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31(1): 12–39, doi: [10.1136/ijgc-2020-002230](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230), indexed in Pubmed: [33397713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397713/).
2. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*. 2019; 21(10): 2167–2180, doi: [10.1038/s41436-019-0536-8](https://doi.org/10.1038/s41436-019-0536-8), indexed in Pubmed: [31086306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086306/).
3. Cho KR, Cooper K, Croce S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. *Int J Gynecol Pathol*. 2019; 38 Suppl 1: S114–S122, doi: [10.1097/PGP.0000000000000496](https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000496), indexed in Pubmed: [29521846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521846/).
4. Mills AM, Liou S, Ford JM, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(11): 1501–1509, doi: [10.1097/PAS.0000000000000321](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000321), indexed in Pubmed: [25229768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25229768/).
5. Mojtahed A, Schrijver I, Ford JM, et al. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas. *Mod Pathol*. 2011; 24(7): 1004–1014, doi: [10.1038/modpathol.2011.55](https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.55), indexed in Pubmed: [21499234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499234/).
6. Shia J, Tang LH, Vakiani E, et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(11): 1639–1645, doi: [10.1097/PAS.0b013e-3181b15aa2](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e-3181b15aa2), indexed in Pubmed: [19701074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19701074/).
7. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Mallorca Group (<http://mallorca-group.eu>). Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017; 66(3): 464–472, doi: [10.1136/gutjnl-2015-309675](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309675), indexed in Pubmed: [26657901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26657901/).
8. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(16): 4215–4224, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2878](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878), indexed in Pubmed: [27006490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006490/).
9. León-Castillo A, Boer Sde, Powell M, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(29): 3388–3397, doi: [10.1200/jco.20.00549](https://doi.org/10.1200/jco.20.00549).
10. Kommoss FKf, Karnezis AN, Kommoss F, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer*. 2018; 119(4): 480–486, doi: [10.1038/s41416-018-0187-6](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0187-6), indexed in Pubmed: [30050154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050154/).
11. van der Putten LJM, Visser NCm, van de Vijver K, et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: an ENITEC collaboration study. *Br J Cancer*. 2016; 115(6): 716–724, doi: [10.1038/bjc.2016.235](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.235), indexed in Pubmed: [27505134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27505134/).
12. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol*. 2016; 29(2): 174–181, doi: [10.1038/modpathol.2015.147](https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.147), indexed in Pubmed: [26743472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743472/).
13. WHO Classification of Tumours. Female genital organ tumours, International agency for research on cancer IARC. 5th edn. Lyon. 2020.
14. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2007; 26(2): 115–123, doi: [10.1097/01.pgp.00000233165.56385.0b](https://doi.org/10.1097/01.pgp.00000233165.56385.0b), indexed in Pubmed: [17413976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17413976/).
15. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic resonance imaging in the assessment of high-risk features of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25(5): 837–842, doi: [10.1097/IGC.0000000000000194](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000194), indexed in Pubmed: [25010040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25010040/).
16. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, et al. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014; 24(6): 1327–1338, doi: [10.1007/s00330-014-3139-4](https://doi.org/10.1007/s00330-014-3139-4), indexed in Pubmed: [24668009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24668009/).
17. Alcázar J, Gastón B, Navarro B, et al. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2017; 28(6), doi: [10.3802/jgo.2017.28.e86](https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e86).
18. Janda M, Gebiski V, Davies LC, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Ran-

- domized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317(12): 1224–1233, doi: [10.1001/jama.2017.2068](https://doi.org/10.1001/jama.2017.2068), indexed in Pubmed: 28350928.
19. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(7): 695–700, doi: [10.1200/JCO.2011.38.8645](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8645), indexed in Pubmed: 22291074.
 20. Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(12): 3431–3441, doi: [10.1245/s10434-009-0736-6](https://doi.org/10.1245/s10434-009-0736-6), indexed in Pubmed: 19834767.
 21. Liu T, Tu H, Li Y, et al. Impact of Radical Hysterectomy Versus Simple Hysterectomy on Survival of Patients with Stage 2 Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(9): 2933–2942, doi: [10.1245/s10434-019-07472-y](https://doi.org/10.1245/s10434-019-07472-y), indexed in Pubmed: 31147990.
 22. Kaban A, Topuz S, Erdem B, et al. Is Omentectomy Necessary for Non-Endometrioid Endometrial Cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2018; 83(5): 482–486, doi: [10.1159/000480237](https://doi.org/10.1159/000480237), indexed in Pubmed: 28848103.
 23. Joo WD, Schwartz PE, Rutherford TJ, et al. Microscopic Omental Metastasis in Clinical Stage I Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(11): 3695–3700, doi: [10.1245/s10434-015-4443-1](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4443-1), indexed in Pubmed: 25691282.
 24. Lee B, Suh DH, Kim K, et al. Influence of positive peritoneal cytology on prognostic factors and survival in early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46(8): 711–717, doi: [10.1093/jjco/hyw063](https://doi.org/10.1093/jjco/hyw063), indexed in Pubmed: 27207885.
 25. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol*. 2013; 131(3): 714–719, doi: [10.1016/j.ygyno.2013.09.027](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.027), indexed in Pubmed: 24099838.
 26. Rozenholc A, Samouelian V, Warkus T, et al. Green versus blue: Randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019; 153(3): 500–504, doi: [10.1016/j.ygyno.2019.03.103](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.103), indexed in Pubmed: 30902369.
 27. de Boer SM, Powell ME, Mileshekin L, et al. PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(3): 295–309, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30079-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30079-2), indexed in Pubmed: 29449189.
 28. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(24): 2317–2326, doi: [10.1056/NEJMoa1813181](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813181), indexed in Pubmed: 31189035.
 29. de Boer SM, Powell ME, Mileshekin L, et al. PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(9): 1273–1285, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30395-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30395-X), indexed in Pubmed: 31345626.
 30. Albeesh R, Turgeon GA, Alfieri J, et al. Adjuvant therapy in stage III endometrial cancer confined to the pelvis. *Gynecol Oncol*. 2019; 152(1): 26–30, doi: [10.1016/j.ygyno.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.002), indexed in Pubmed: 30473258.
 31. Scharl S, Papatthemelis T, Kronberger K, et al. Does post-operative radiochemotherapy improve survival in high-grade endometrial cancer patients? Results of a population-based cohort analysis of a cancer registry. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297(5): 1245–1253, doi: [10.1007/s00404-018-4708-6](https://doi.org/10.1007/s00404-018-4708-6), indexed in Pubmed: 29417286.
 32. Bogani G, Cromi A, Serati M, et al. Chemotherapy reduces para-aortic node recurrences in endometrial cancer with positive pelvic and unknown para-aortic nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25(2): 263–268, doi: [10.1097/IGC.0000000000000337](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000337), indexed in Pubmed: 25486102.
 33. Rajkumar S, Nath R, Lane G, et al. Advanced stage (IIIC/IV) endometrial cancer: Role of cytoreduction and determinants of survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 234: 26–31, doi: [10.1016/j.ejogrb.2018.11.029](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.029), indexed in Pubmed: 30639953.
 34. de Lange NM, Ezendam NPM, Kwon JS, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol*. 2019; 26(2): e226–e232, doi: [10.3747/co.26.4655](https://doi.org/10.3747/co.26.4655), indexed in Pubmed: 31043831.
 35. Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> (31 Jan 2021).