

Cancerul de endometru

Cuprins

- 1** **Introducere**
- 2** **Scop**
- 3** **Metodologie de elaborare**
 - 3.1 Etapele procesului de elaborare
 - 3.2 Principii
 - 3.3 Data reviziei
- 4** **Structură**
- 5** **Evaluare și diagnostic**
 - 5.1 Screening
 - 5.2 Diagnostic și bilanț pre-terapeutic și stadializare
- 6** **Conduită**
 - 6.1 Tratamentul cancerului de endometru operabil
 - 6.1.1 *Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc scăzut de recidivă*
 - 6.1.2 *Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc intermediar de recidivă*
 - 6.1.3 *Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc crescut de recidivă*
 - 6.2 Tratamentul cancerului de endometru inoperabil medical / chirurgical
 - 6.3 Categorii speciale ale tratamentului cancerului de endometru
 - 6.3.1 *Tratamentul cancerului de endometru cu celulă clară și papilar seros*
 - 6.3.2 *Tratamentul sarcomului uterin*
 - 6.3.3 *Tratamentul cancerului de endometru asociat cu cancerul ovarian*
 - 6.3.4 *Tratamentul cancerului de endometru avansat sau recidivat*
- 7** **Urmărire și monitorizare**
- 8** **Aspecte administrative**
- 9** **Bibliografie**
- Anexe**
 - 20.1. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
 - 20.2. Clasificarea histopatologică OMS al cancerului uterin ⁽¹⁾
 - 20.3. Stadializarea FIGO și TNM a cancerului de endometru ⁽²⁾
 - 20.4. Variabile prognostice în cancerul de endometru ^(3, 4)
 - 20.5. Medicamente menționate în ghid

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică și Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacienților cu afecțiuni ginecologice și obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi și de alte specialități, precum și de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacienților cu afecțiuni ginecologice și obstetricale.

Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientei, precum și resursele, caracterele specifice și limitările instituțiilor de practică medicală. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcție de particularitățile acesteia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația conținută în ghid să fie corectă, redată cu acuratețe și susținută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, ele nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferență de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variații ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanțelor individuale și opțiunii pacientei, precum și resurselor și limitărilor specifice instituției sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice inacuratețe, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului față de altele similare care nu sunt menționate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susținute în această publicație sunt ale autorilor și nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populație sau ale Agenției Elvețiene pentru Cooperare și Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire și actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică și ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic și financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populație și al Agenției Elvețiene pentru Cooperare și Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice

Profesor Dr. Gh. Peltecu, președinte

Profesor Dr. R. Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. V. Tica, președinte

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. G. Bănceanu, președinte

Casa Națională de Asigurări de Sănătate

Dr. Roxana Radu, reprezentant

Președinte – Profesor Dr. Florin Stamatian

Co-președinte – Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Secretar – Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor

Dr. Florin Paul Popescu - Ilioniu

Membri

Profesor Dr. Gabriel Bănceanu

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Integrator

Dr. Alex Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Nicolae Ghilezan

Profesor Dr. Viorica Nagy

Conferențiar Dr. Alin Rancea

Abrevieri

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
APTT	Timpul de tromboplastină parțial activată
BRCA	Breast Cancer gene
CA 125	Cancer Antigen 125
FIGO	Federatia Internațională de Ginecologie și Obstetrică (Federation Internationale de Gynécologie et Obstétrique / The International Federation of Gynecology and Obstetrics)
GTE	Grupul Tehnic de Elaborare
HLG	Hemoleucograma
HNPCC	Cancer colorectal ereditar nonpolipozic (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer)
INR	International Normalised Ratio
mg	miligrame
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
ONU	Organizația Națiunilor Unite
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
RT	Radioterapie
SIDA	Sindromul imunodeficienței dobândite
TC	Tomografie computerizată
TNM	Stadializare Tumoră, Nodul, Metastază
TQ	Timpul Quick
TS	Timpul de sângerare
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populație)

1 INTRODUCERE

În România, cancerul de endometru ocupă locul 4 în rândul cancerelor ginecologice, reprezentând 7,8% dintre acestea. Cancerul de endometru ocupă locul 4 în rândul cauzelor de mortalitate prin cancer genital (5,7%-5,9%)⁽³⁾ În SUA cancerul de endometru ocupă locul 1 ca frecvență în rândul cancerelor ginecologice, fiind într-o continuă creștere. Are o frecvență de 0,3 %, care crește la 0,5% dacă este corectată cu prevalența histerectomiei.^(1,2)

Au fost identificați o serie de factori de risc pentru cancerul de endometru:⁽⁴⁻⁶⁾

- Obezitatea
- Diabetul
- Hipertensiunea arterială
- Infertilitatea anovulatorie
- Menopauza tardivă
- Istoricul familial – sindromul Lynch II 47, mutații ale genei BRCA
- Expunerea prelungită la estrogeni
- Tratamentul cu tamoxifenum

Au fost identificați și o serie de factori protectori pentru cancerul de endometru:

- Folosirea contraceptivelor orale combinate
- Folosirea terapiei hormonale combinate de substituție în menopauză
- Activitatea fizică

Ghidul clinic pentru obstetrică și ginecologie pe tema cancerului de endometru este conceput pentru aplicare la nivel național.

Ghidul clinic pentru obstetrică și ginecologie pe tema cancerului de endometru precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectată de practicieni indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică și ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi științifice, de tărie a afirmațiilor, și a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza managementul cancerului de endometru, pentru a crește numărul cazurilor de neoplasm depistate în stadii incipiente, vindecabile, în detrimentul cazurilor avansate, invazive.

Prezentul ghid clinic pentru cancerul ovarian se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar și personalului medical din alte specialități (medicină de familie, oncologie, chirurgie, radiologie) ce se confruntă cu problematica cancerului ovarian.

Prezentul ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creșterea calității unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți științifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creșterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici și de asistente
- ghidul permite structurarea documentației medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informație pentru analize și comparații
- armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătății Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populație (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituțiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfășoară procesul de redactare a ghidurilor și implicarea diferitelor instituții. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru și au fost agreate responsabilitățile pentru fiecare instituție implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie și pentru fiecare ghid au fost aprobați coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societății de Obstetrică și Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen și agreate principiile, metodologia de elaborare și formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declarații de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractați și instruiți asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE și sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înțelege medicul de specialitate Obstetrică - Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experții selectați. Coordonatorul și Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare și încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sinaia, în perioada 27-30 noiembrie 2008. Participanții la Întâlnirea de Consens sunt prezentați în Anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct și au fost agreate prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinul 1524 din 4 decembrie 2009 și de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de 30 noiembrie 2008.

3.2 Principii

Ghidul clinic pe tema „Cancerul de endometru” a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată alături de afirmație (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare și diagnostic
- Conduită
- Urmărire și monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC

5.1 Screening

Recomandare	Se recomandă medicului să nu practice screening-ul de rutină pentru depistarea cancerului de endometru.	B
Argumentare	Sensibilitatea examenului citologic este de aprox. 50% ⁽¹⁻⁵⁾ . În plus, 70-75% dintre cazurile de cancer de endometru sunt diagnosticate fără screening în stadiul I datorită metroragiei. ⁽⁶⁾	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze screening pentru cancerul de endometru pacientelor cu istoric familial de cancer colorectal ereditar nonpolipozic (HNPCC), sau celor cunoscute ca fiind purtatoare a unei mutații genice pentru HNPCC.	B
Argumentare	Riscul de a dezvolta cancer de endometru este de 40-60% în aceste cazuri. ⁽⁷⁻⁹⁾	IIb

5.2 Diagnostic și bilanț pre-terapeutic și stadializare

Standard	În cazul unei sângerari uterine anormale în perioada de tranziție la menopauză și în postmenopauză, medicul trebuie să investigheze starea endometrului prin: <ul style="list-style-type: none"> – Ecografie transvaginală – Histeroscopie diagnostică – Aspirația uterină – Chiuretaj uterin cu examenul histopatologic al fragmentelor tisulare obținute. 	B
Argumentare	Metroragia apare la 90% din cazurile de cancer de endometru, diagnosticul de cancer putând fi precizat numai histo-patologic. ⁽⁶⁾	IIb
Standard	Medicul trebuie să indice ca bilanțul pre-terapeutic să cuprindă ca investigații minime obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> – radioscopia pulmonară – ecografia abdomenului superior și inferior – electrocardiograma – analize de laborator: <ul style="list-style-type: none"> – HLG completă – teste de coagulare(TQ, INR, APTT, TS) – glicemia – transaminaze, bilirubină, creatinină, uree 	B
Argumentare	Aceste investigații sunt utile pentru determinarea unor eventuale metastaze, dar și a statusului biologic al pacientei. ⁽¹⁰⁾	IIb
Opțiune	În funcție de simptomatologie, medicul poate indica RMN, TC, scintigrafie osoasă, colonoscopie, cistoscopie.	B
Argumentare	Aceste investigații sunt utile în evidențierea unor metastaze și pentru aprecierea corectă a extensiei bolii. ^(11, 12)	III
Opțiune	În cazul suspiciunii extensiei procesului tumoral la nivelul colului uterin, medicul poate să indice efectuarea unui examen TC/RMN.	B
Argumentare	TC/RMN oferă informații despre extensia procesului neoplazic la nivelul colului și invazia miometrului ⁽¹³⁻¹⁵⁾ , fapt important pentru intervenția chirurgicală.	III
Standard	Pentru a stadializa corect cancerul de endometru, medicul trebuie să practice laparotomia exploratorie și operatorie, exceptând extensia juxtauterină.	B

Argumentare	Invazia miometrului și afectarea ganglionară poate fi stabilită cu certitudine postoperator. ⁽¹⁰⁾	IIa
Standard	Pentru stadializarea chirurgicală, medicul trebuie să practice: <ul style="list-style-type: none"> – aspirația sau lavajul peritoneal pentru citologie din produsul recoltat – histerectomia totală cu anexectomie bilaterală – limfadenectomia pelvină bilaterală – ganglioni iliaci externi și obturatori (este opțională dacă este documentat stadiul IA sau IB și grading tumoral 1 sau 2) – biopsii peritoneale din zonele suspecte – biopsii peritoneale (fundurile de sac Douglas, preuterin, firide parietocolice, diafragm) – biopsie ganglionară lomboaortică – omentectomie 	A
Argumentare	Vindecarea și supraviețuirea depind de tipul histologic, invazia miometrială, invazia ganglionară, extinderea în afara uterului, dimensiunea tumorii. ⁽¹⁶⁻²¹⁾	Ib
Standard	Medicul trebuie să secționeze piesa în sala de operație pentru o stadializare și o conduită terapeutică corecte.	B
Argumentare	Evaluarea macroscopică a invadării miometrului are o sensibilitate și o specificitate de 75-90%; o invadare de peste 50% din miometru face obligatorie limfadenectomia. ⁽²²⁾	IIa

6 CONDUITĂ

6.1 *Tratamentul cancerului de endometru operabil*

Recomandare	Se recomandă ca medicul ginecolog oncolog sau chirurg oncolog să efectueze tratamentul chirurgical al cancerului de endometru suspectat preoperator.	B
Argumentare	Șansele de vindecare depind de corectitudinea stadializării și a tratamentului. ⁽¹⁾	IIa
Standard	Preoperator, medicul trebuie să efectueze profilaxia bolii tromboembolice cu heparină nefracționată sau heparine cu greutate moleculară mică.	B
Argumentare	Riscul de tromboembolism crește în operațiile ginecologice extensive. ^(2, 3)	IIa
Standard	Preoperator, medicul trebuie să efectueze antibioprofilaxie.	B
Argumentare	A se vedea Ghidul 02 "Profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie" cap 6.4.4. Operații radicale pentru cancer din sfera genitală (ovar, endometru, col, vulvă, vagin). Riscul de infecție este crescut datorită timpului septic al intervenției (deschiderea intraoperatorie a vaginului și durata crescută a intervenției chirurgicale). ⁽⁴⁾	IIa
Standard	În toate cazurile de cancer de endometru, medicul trebuie să practice: <ul style="list-style-type: none"> – aspirația sau lavajul peritoneal pentru citologie din produsul recoltat – histerectomia totală cu anexectomie bilaterală – limfadenectomia pelvină bilaterală – ganglioni iliaci externi și obturatori (este opțională dacă este documentat stadiul IA sau IB și grading tumoral 1 sau 2) – biopsii peritoneale din zonele suspecte – biopsii peritoneale (fundurile de sac Douglas, preuterin, firide parietocolice, diafragm) – biopsie ganglionară lomboaortică – omentectomie 	A

Argumentare	Șansele de vindecare depind de stadializarea corectă și tratamentul adecvat, conform stadiului de boală. ⁽⁵⁻¹⁵⁾	Ib
	6.1.1 <u>Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc scăzut de recidivă</u>	
Standard	La pacientele cu risc scăzut de recidivă (vezi Anexa 5), medicul trebuie să nu recomande chimioterapie adjuvantă, terapie progesteronică sau RT.	B
Argumentare	Datorită riscului scăzut de recidivă și interesării rare a ganglionilor limfatici, nu se justifică un tratament agresiv pentru pacientă. ^(16,17)	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să indice RT adjuvantă (brahiterapie intravaginală) la pacientele în stadiul IA cu grading tumoral 3.	B
Argumentare	La aceste paciente există un risc crescut de recidivă vaginală. ^(16, 17)	IIb
	6.1.2 <u>Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc intermediar de recidivă</u>	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice RT adjuvantă la aceste paciente.	E
	6.1.3 <u>Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc crescut de recidivă</u>	
Standard	La pacientele cu risc crescut de recidivă, medicul trebuie să indice RT.	B
Argumentare	RT reduce rata de recidivă locală și îmbunătățește supraviețuirea. ⁽¹⁸⁻²²⁾	IIa
Opțiune	La pacientele cu risc crescut de recidivă, medicul poate să indice chimioterapie	B
Argumentare	Beneficiul este similar cu al RT, dar efectele secundare sunt mai importante. ⁽²³⁻²⁷⁾	IIb
	6.2 <i>Tratamentul cancerului de endometru inoperabil medical / chirurgical</i>	
Standard	Medicul trebuie să îndrume toate cazurile evaluate ca inoperabile (din cauze medicale sau chirurgicale) către RT, radiochimioterapie, și/sau hormonoterapie.	E
	6.3 <i>Categoriile speciale ale tratamentului cancerului de endometru</i>	
	6.3.1 <u>Tratamentul cancerului de endometru cu celulă clară și papilar seros</u>	
Standard	În cazul cancerului de endometru cu celulă clară și papilar seros, medicul trebuie să practice: <ul style="list-style-type: none"> – histerectomia totală cu anexectomie bilaterală – omentectomie – limfadenectomie pelvină bilaterală – citologie peritoneală – citoreducție (excizia diseminărilor tumorale) – biopsii peritoneale din zonele suspecte 	B
Argumentare	Cel mai important factor prognostic este mărimea bolii reziduale. ⁽²⁸⁻³¹⁾ Stadializarea corectă influențează strategia terapeutică postoperatorie. ⁽³²⁻³⁴⁾	IIa

Standard	În cazul cancerului de endometru cu celulă clară și papilar seros, medicul trebuie să indice chimioterapie adjuvantă.	A
Argumentare	Chimioterapia este o componentă importantă a tratamentului, studiile arătând creșterea supraviețuirii. Pentru un efect maxim este necesară citoreducția optimală. ⁽³⁵⁻⁴⁰⁾	Ib
Opțiune	La pacientele diagnosticate cu cancer de endometru cu celulă clară sau papilar seros, medicul poate să indice radioterapie.	B
Argumentare	Rezultatele studiilor sunt contradictorii, arătând totuși o creștere a supraviețuirii. ⁽⁴⁰⁻⁴⁵⁾	III
6.3.2 Tratamentul sarcomului uterin		
Standard	La pacientele diagnosticate cu sarcom stromal uterin, medicul trebuie să practice în stadiile I până la IVa:	B
	<ul style="list-style-type: none"> – citologie peritoneală – histerectomia totală cu anexectomie bilaterală – limfadenectomie pelvină bilaterală 	
Argumentare	Tratamentul inițial corect și stadializarea corectă oferă cele mai mari șanse pentru o evoluție favorabilă a pacientei. În stadiile avansate, citoreducția crește supraviețuirea. ^(46, 47) Limfadenectomia pelvină bilaterală nu este necesară în leiomiiosarcom, deoarece invazia ganglionară este excepțională.	Ila
Standard	La pacientele diagnosticate cu sarcom uterin stadiile I și II, medicul trebuie să indice RT adjuvantă.	A
Argumentare	RT adjuvantă duce la creșterea supraviețuirii și scăderea recidivei locale. ⁽⁴⁸⁻⁵⁶⁾	Ib
Opțiune	La pacientele diagnosticate cu sarcom uterin stadiile I și II, medicul poate să indice chimioterapie adjuvantă.	B
Argumentare	Diverse studii au arătat îmbunătățirea supraviețuirii la aceste paciente. ⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾	III
Standard	La pacientele diagnosticate cu sarcom stromal uterin stadiile III și IVa, medicul trebuie să indice chimioterapie adjuvantă și terapie hormonală.	B
Argumentare	În stadiile avansate de sarcom stromal uterin, chimioterapia adjuvantă și hormonoterapia (megestrolum acetat), au dus la creșterea supraviețuirii și scăderea recidivei locale. ⁽⁶²⁻⁶⁶⁾	Ila
Recomandare	La pacientele diagnosticate cu sarcom uterin stadiile III și IVa, se recomandă medicului să indice RT adjuvantă.	B
Argumentare	RT adjuvantă duce la creșterea supraviețuirii și scăderea recidivei locale. ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾	Iib
Recomandare	La pacientele diagnosticate în stadiul IVb, se recomandă medicului să îndrume pacienta către serviciul de oncologie.	E
6.3.3 Tratamentul cancerului de endometru asociat cu cancerul ovarian		
Standard	La pacientele cu tumori sincrone de ovar și endometru, medicul trebuie să instituie un tratament combinat al ambelor tipuri de cancer.	B
Argumentare	Cancerul sincron apare la 10% dintre cazurile de cancer ovarian și 5% dintre cazurile de cancer de endometru. ⁽⁷⁰⁻⁷³⁾	Ila

Standard	La aceste paciente, medicul trebuie să practice:	A
	<ul style="list-style-type: none"> - citologia peritoneală - histerectomia totală cu anexectomie bilaterală - biopsii peritoneale - limfadenectomie pelviana - biopsii ganglionare lomboaortice - omentectomie - să îndrume pacienta către serviciul de oncologie pentru chimioterapie și RT adjuvantă 	
Argumentare	Supraviețuirea, vindecarea și controlul local al bolii depind de stadializare și tratament corect efectuate. ^(74-78, 31-38)	Ia
6.3.4 <u>Tratamentul cancerului de endometru avansat sau recidivat</u>		
Standard	La pacientele cu recidivă vaginală izolată, rezecabilă chirurgical, medicul trebuie să practice excizia tumorii, urmată de chimio/radioterapie.	B
Argumentare	Chirurgia în aceste cazuri crește supraviețuirea cu aproximativ 2 ani. ⁽⁷⁹⁻⁸³⁾	IIb
Standard	În cazul leziunilor nerezecabile, medicul trebuie să practice biopsia tumorii urmată de chimio/radioterapie.	E
Standard	La pacientele cu boală avansată, netratabilă chirurgical, medicul trebuie să recomande RT, terapie sistemică, chimioterapie sau/și hormonoterapie.	B
Argumentare	Deși este un tratament paliativ, s-a observat o creștere a supraviețuirii și o stopare a progresiunii bolii semnificative. ⁽⁸⁴⁻⁸⁹⁾	IIa
Standard	Dacă tumora are receptori progesteron (+), prima secvență terapeutică trebuie să fie hormonoterapia (megestrolum acetat).	B
Argumentare	După tratament, supraviețuirea este de 8-11 luni. ⁽⁹⁰⁻⁹⁶⁾	IIa
Standard	Dacă tumora are receptori progesteron (-), prima secvență terapeutică trebuie să fie chimioterapia.	B
Argumentare	Chimioterapia crește supraviețuirea și intervalul liber de boală. ⁽⁹⁷⁻¹⁰²⁾	IIa

7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să indice pacientelor tratate pentru cancer de endometru, să revină la controale periodice astfel:	B
	<ul style="list-style-type: none"> - în primul an - la 3 luni - în al doilea an - la 6 luni - ulterior - anual 	
Argumentare	Depistarea precoce a recidivei crește șansele de vindecare. Odată cu trecerea timpului, riscul de recidivă scade. ⁽¹⁻³⁾	IIa
Standard	Medicul trebuie să recomande radioscopie, sau radiografie pulmonară, anual.	B
Argumentare	Metastaza pulmonară este cea mai frecventă, iar descoperirea precoce a acesteia favorizează tratamentul chirurgical. ⁽⁴⁾	IIb
Standard	Medicul trebuie să recomande citologie vaginală la 6 luni în primii 2 ani, apoi anual.	B
Argumentare	Recidiva vaginală descoperită într-un stadiu rezecabil chirurgical, este vindecabilă în proporție de 90%. ⁽⁵⁻⁷⁾	IIb
Opțiune	Medicul poate să recomande determinarea CA 125 la cazurile la care acesta a fost crescut inițial.	B
Argumentare	CA 125 crescut anunță recidiva, fără a oferi informații despre localizare și extindere. ⁽⁸⁻¹⁰⁾	IIb

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul pacienților cu cancer de endometru, să își redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Pentru tratamentul cancerului de endometru medicul trebuie să colaboreze cu oncologul (chimioterapeut, radiolog), și anatomopatolog.	E
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacientele diagnosticate cu cancer de endometru pre- sau post-tratament, către consiliere psihologică.	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul ginecolog / chirurg generalist să dețină supraspecializare în oncologie pentru a trata chirurgical complet pacientele diagnosticate cu cancer endometrial.	E
Standard	Spitalele în care se realizează tratamentul pacienților diagnosticate cu cancer endometrial trebuie să aibă un laborator anatomo-patologic funcțional. Laboratorul de anatomie patologică trebuie să asigure: <ul style="list-style-type: none"> – examenul extemporaneu, – examinarea la parafină a piesei tumorale și a ganglionilor – imunohistochimie 	E
Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există laborator de anatomie patologică, medicul trebuie să trimită piesele chirurgicale către un laborator anatomopatologic, să obțină rezultatul și să informeze pacienta asupra acestuia.	E
Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există posibilitatea chimioterapiei postoperatorii, medicul trebuie să îndrume pacienta către o unitate specializată.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43.
2. Sherman, ME, Carreon, JD, Lacey, JV Jr, Devesa, SS. Impact of hysterectomy on endometrial carcinoma rates in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1700.
3. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală: Registrul Național de Cancer, MSP, București.2004.
4. Henderson, BE. The cancer question: An overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1859.
5. Potischman, N, Swanson, CA, Siiteri, PK, Hoover, RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:756.
6. Soliman, PT, Oh, JC, Schmeler, KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105:575.

Evaluare și diagnostic

1. Dash, RC, Doud LG. Correlation of pap smear abnormalities in endometrial adenocarcinomas (Abstract). *Acta Cytol* 2001; 45:835.
2. Gu, M, Shi, W, Barakat, RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001; 45:555.
3. Schorge, JO, Hossein Saboorian, M, Hynan, L, Ashfaq, R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer* 2002; 96:338.
4. Guidos, BJ, Selvaggi, SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:260.
5. Burk, JR, Lehman, HF, Wolf, FS. Inadequacy of papanicolaou smears in the detection of endometrial cancer. *N Engl J Med* 1974; 291:191.
6. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:413.
7. Lu, KH, Dinh, M, Kohlmann, W, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:569.
8. Aarnio, M, Sankila, R, Pukkala, E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81:214.
9. Smith, RA, von Eschenbach, AC, Wender, R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:38.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms.V.I.2008. Available from url: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf
11. Connor, JP, Andrews, JI, Anderson, B, Buller, RE. Computed tomography in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2000; 95:692.
12. Zerbe, MJ, Bristow, R, Grumbine, FC, Montz, FJ. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78:67.
13. Kinkel, K, Kaji, Y, Yu, KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711.
14. Frei, KA, Kinkel, K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:850.
15. Cunha, TM, Felix, A, Cabral, I. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and gross visual inspection. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:130.
16. 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* 1991; 40:55.
17. Creasman, WT, Odicino, F, Maisonneuve, P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epid Biostat* 2001; 6:45.
18. Boronow, RC, Morrow, CP, Creasman, WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63:825.
19. Creasman, WT, Morrow, CP, Bundy, BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035.

20. Chan, JK, Loizzi, V, Youssef, M, et al. Significance of comprehensive surgical staging in noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2003; 90:181.
21. Gehrig, PA, Groben, PA, Fowler, WC Jr, et al. Noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2001; 97:153.
22. Franchi, M, Ghezzi, F, Melpignano, M, et al. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76:357.

Conduită

1. Lee, NK, Cheung, MK, Shin, JY, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007; 109:655.
2. Collins R, Scrimgeour, A Yusuf R, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318(18:1162-73).
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN 2002. SIGN Publication no. 62. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/index.html>.
4. Seria Ghiduri Clinice Pentru Obstetrică și Ginecologie. Ghidul 02/Revizia 0: Profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie.2007;5-6.
<http://www.ghiduriclinice.ro/documents/gynecology/GHID%2002%20Profilaxia%20cu%20antibiotice%20in%20Obstetrica-ginecologie.pdf>.
5. Society of Gynecologic Oncologists (SGO) publication entitled Management of Endometrial Cancer available online at: www.sgo.org/publications/EndoGuidelines.doc.
6. Naumann, RW, Coleman, RL. The use of adjuvant radiation therapy in early endometrial cancer by members of the Society of Gynecologic Oncologists in 2005. *Gynecol Oncol* 2007; 105:7.
7. Larson, DM, Johnson, KK. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of high-risk endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1993; 51:345.
8. Yokoyama, Y, Maruyama, H, Sato, S, Saito, Y. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 1997; 64:411.
9. McMeekin, DS, Lashbrook, D, Gold, M, et al. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:375.
10. Mariani, A, Webb, MJ, Keeney, GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1506.
11. ASTEC – A Study in the Treatment of Endometrial Cancer: A Randomised Trial of Lymphadenectomy in the Treatment of Endometrial Cancer. Abstract 45.
12. Chan, JK, Wu, H, Cheung, MK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106:282.
13. Chan, JK, Cheung, MK, Huh, WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107:1823.
14. Pierga, JY, Dieras, V, Paraiso, D, et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with combination of etoposide, cisplatin, and 5-fluorouracil: a phase II study. *Gynecol Oncol* 1996; 60:59.
15. Grigsby, PW, Perez, CA, Kuten, A, et al. Clinical stage I endometrial cancer: results of adjuvant irradiation and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:379.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp (Accessed March 8, 2005).
17. Nag, S, Erickson, B, Parikh, S, et al. The american brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:779.
18. 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* 1991; 40:55.
19. Schorge, JO, Molpus, KL, Goodman, A, et al. The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 63:34.
20. Chadha, M, Nanavati, PJ, Liu, P, et al. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 1999; 75:103.
21. Anderson, JM, Stea, B, Hallum, AV, et al. High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:417.
22. Rose, PG, Cha, SD, Tak, WK, et al. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:229.
23. Burke, TW, Gershenson, DM, Morris, M, et al. Postoperative adjuvant cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (PAC) chemotherapy in women with high-risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 55:47.

24. Takeshima, N, Umayahara, K, Fujiwara, K, et al. Effectiveness of postoperative chemotherapy for para-aortic lymph node metastasis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102:214.
25. Sovak, MA, Hensley, ML, Dupont, J, et al. Paclitaxel and carboplatin in the adjuvant treatment of patients with high-risk stage III and IV endometrial cancer: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 2006; 103:451.
26. Maggi, R, Lissoni, A, Spina, F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006; 95:266.
27. Hogberg, T, Rosenberg, P, Kristensen, G, et al. A randomized phase III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991) (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:274s. (Abstract available online at: www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=33323, accessed July 23, 2007).
28. Bristow, RE, Duska, LR, Montz, FJ. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 81:92.
29. Moller, KA, Gehrig, PA, Van Le, L, et al. The role of optimal debulking in advanced stage serous carcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2004; 94:170.
30. Sutton, G, Axelrod, JH, Bundy, BN, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005; 97:755.
31. Marchetti, M, Vasile, C, Chiarelli, S. Endometrial cancer: asymptomatic endometrial findings. Characteristics of postmenopausal endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26:479.
32. Podratz, KC, Mariani, A. Uterine papillary serous carcinomas: the exigency for clinical trials. *Gynecol Oncol* 2003; 91:461.
33. Goff, BA. Uterine papillary serous carcinoma: What have we learned over the past quarter century?. *Gynecol Oncol* 2005; 98:341.
34. Slomovitz, BM, Burke, TW, Eifel, PJ, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 2003; 91:463.
35. Huh, WK, Powell, M, Leath CA, 3rd, et al. Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical stage I patients with and without adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 91:470.
36. Kelly, MG, O'Malley, DM, Hui, P, et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005; 98:353.
37. Randall, ME, Filiaci, VL, Muss, H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:36.
38. Fleming, G. Systemic management of endometrial cancers with unusual histology. American Society of Clinical Oncology 2004 Educational Book, 40th Annual Meeting, p. 293.
39. Hamilton, CA, Liou, WS, Osann, K, et al. Impact of adjuvant therapy on survival of patients with early-stage uterine papillary serous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:839.
40. Turner, BC, Knisely, JP, Kacinski, BM, et al. Effective treatment of stage I uterine papillary serous carcinoma with high dose-rate vaginal apex radiation (192Ir) and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:77.
41. Mehta, N, Yamada, SD, Rotmensch, J, Mundt, AJ. Outcome and pattern of failure in pathologic stage I-II papillary serous carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:1004.
42. Martinez, AA, Weiner, S, Podratz, K, et al. Improved outcome at 10 years for serous-papillary/clear cell or high-risk endometrial cancer patients treated by adjuvant high-dose whole abdomino-pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 2003; 90:537.
43. Hamilton, CA, Cheung, MK, Osann, K, et al. The effect of chemotherapy versus whole abdominopelvic radiation on the survival of patients with advanced stage uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 103:679.
44. Murphy, KT, Rotmensch, J, Yamada, SD, Mundt, AJ. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1272.
45. Smith, RS, Kapp, DS, Chen, Q, Teng, NN. Treatment of high-risk uterine cancer with whole abdominopelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:767.
46. Berek, JS, Hacker, NF. *Practical Gynecologic Oncology*. 4th ed, Lipincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
47. Leath CA, 3rd, Huh, WK, Hyde, J Jr, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105:630.
48. Reed, NS, Mangioni, C, Malmstrom, H, et al. First results of a randomized trial comparing radiotherapy versus observation postoperatively in patients with uterine sarcomas. An EORTC-GCG Study (abstract). *Int J*

- Gynecol Cancer 2003; 13(suppl 1); 4.
49. Vongtama, V, Karlen, JR, Piver, SM, et al. Treatment, results and prognostic factors in stage I and II sarcomas of the corpus uteri. *AJR Am J Roentgenol* 1976; 126:139.
 50. Sorbe, B. Radiotherapy and/or chemotherapy as adjuvant treatment of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1985; 20:281.
 51. Salazar, OM, Dunne, ME. The role of radiation therapy in the management of uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:899.
 52. Hornback, NB, Omura, G, Major, FJ. Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:2127.
 53. Dusenbery, KE, Potish, RA, Argenta, PA, Judson, PL. On the apparent failure of adjuvant pelvic radiotherapy to improve survival for women with uterine sarcomas confined to the uterus. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:295.
 54. Moskovic, E, MacSweeney, E, Law, M, Price, A. Survival, patterns of spread and prognostic factors in uterine sarcoma: a study of 76 patients. *Br J Radiol* 1993; 66:1009.
 55. Knocke, TH, Kucera, H, Dorfler, D, et al. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri. *Cancer* 1998; 83:1972.
 56. Livi, L, Andreopoulou, E, Shah, N, et al. Treatment of uterine sarcoma at the Royal Marsden Hospital from 1974 to 1998. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16:261.
 57. Wolfson, AH, Brady, MF, Mannel, RS, et al. A Gynecologic Oncology Group randomized trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs cisplatin-ifosfamide+mesna (CIM) in optimally debulked stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:256s. Meeting presentation available online at: http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.64cfbd0f85cb37b2eda2be0aee37a01d/?vgnnextoid=09f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=vm_session_presentations_view&index=y&confID=40&trackID=5&sessionID=355, accessed August 3, 2006.
 58. Giuntoli, RL, Metzinger, DS, DiMarco, CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy small star, filled. *Gynecol Oncol* 2003; 89:460.
 59. Wheelock, JB, Krebs, HB, Schneider, V, Goplerud, DR. Uterine sarcoma: analysis of prognostic variables in 71 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:1016.
 60. Gadducci, A, Landoni, F, Sartori, E, et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62:25.
 61. Chauveinc, L, Deniaud, E, Plancher, C, et al. Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 1999; 72:232.
 62. National Comprehensive Cancer Network guidelines available online at www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp.
 63. van Nagell, JR Jr, Hanson, MB, Donaldson, ES, Gallion, HH. Adjuvant vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide therapy in stage I uterine sarcomas. A pilot study. *Cancer* 1986; 57:1451.
 64. Odunsi, K, Moneke, V, Tammela, J, et al. Efficacy of adjuvant CYVADIC chemotherapy in early-stage uterine sarcomas: results of long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:659.
 65. Riddle, PJ, Echeta, CB, Manek, S, et al. Retrospective study of management of uterine sarcomas at Oxford 1990-1998: role of adjuvant treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14:54.
 66. Peters WA, 3rd, Rivkin, SE, Smith, MR, Tesh, DE. Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for uterine stromal sarcomas and mixed mesodermal tumors. *Gynecol Oncol* 1989; 34:323.
 67. Menczer, J, Levy, T, Piura, B, et al. A comparison between different postoperative treatment modalities of uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; 97:166.
 68. Tore, G, Topuz, E, Bilce, N, et al. The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of uterine sarcoma patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990; 11:307.
 69. Manolitsas, TP, Wain, GV, Williams, KE, et al. Multimodality therapy for patients with clinical Stage I and II malignant mixed Mullerian tumors of the uterus. *Cancer* 2001; 91:1437.
 70. Zaino, R, Whitney, C, Brady, MF, et al. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001; 83:355.
 71. Soliman, PT, Slomovitz, BM, Broaddus, RR, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004; 94:456.
 72. Walsh, C, Holschneider, C, Hoang, Y, et al. Coexisting Ovarian Malignancy in Young Women With Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:693.
 73. Ulbright, TM, Roth, LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol* 1985; 16:28.
 74. Boente, MP, Chi, DS, Hoskins, WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and

- interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25:326.
75. Teramukai, S, Ochiai, K, Tada, H, Fukushima, M. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer--Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *J Clin Oncol* 2007; 25:3302.
 76. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer.V.I.2008. Available from url: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf.
 77. Hoskins, WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 55:S91.
 78. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G, et al. Epithelial ovarian cancer, in Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2005:919-922.
 79. Awtrey, CS, Cadungog, MG, Leitao, MM, et al. Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 102:480.
 80. Scarabelli, C, Campagnutta, E, Giorda, G, et al. Maximal cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70:90.
 81. Bristow, RE, Santillan, A, Zahurak, ML, et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103:281.
 82. Campagnutta, E, Giorda, G, De Piero, G, et al. Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2004; 100:89.
 83. Huh, WK, Straughnn, JM Jr, Mariani, A, et al. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience.. *Int J Gynecol Cancer* 2007; February 14
 84. Markman, M. Hormonal therapy of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:673.
 85. Bafaloukos, D, Aravantinos, G, Samonis, G, et al. Carboplatin, methotrexate and 5-fluorouracil in combination with medroxyprogesterone acetate (JMF-M) in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Hellenic cooperative oncology group study. *Oncology* 1999; 56:198.
 86. Cornelison, TL, Baker, TR, Piver, MS, Driscoll, DL. Cisplatin, adriamycin, etoposide, megestrol acetate versus melphalan, 5-fluorouracil, medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59:243.
 87. Hoffman, MS, Roberts, WS, Cavanagh, D, et al. Treatment of recurrent and metastatic endometrial cancer with cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, and megestrol acetate. *Gynecol Oncol* 1989; 35:75.
 88. Lovecchio, JL, Averette, HE, Lichtinger, M, et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial adenocarcinoma with cyclophosphamide, doxorubicin, cis-Platinum, and megestrol acetate. *Obstet Gynecol* 1984; 63:557.
 89. Ayoub, J, Audet-Lapointe, P, Methot, Y, et al. Efficacy of sequential cyclical hormonal therapy in endometrial cancer and its correlation with steroid hormone receptor status. *Gynecol Oncol* 1988; 31:327.
 90. Kelley, RM, Baker, WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1961; 264:216.
 91. Piver, MS, Barlow, JJ, Lurain, JR, Blumenson, LE. Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) vs. hydroxyprogesterone caproate (Delalutin) in women with metastatic endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1980; 45:268.
 92. Reifenstein, EC Jr. The treatment of advanced endometrial cancer with hydroxyprogesterone caproate. *Gynecol Oncol* 1974; 2:377.
 93. Podratz, KC, O'Brien, PC, Malkasian, GD Jr, et al. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985; 66:106.
 94. Elit, L, Hirte, H. Current status and future innovations of hormonal agents, chemotherapy and investigational agents in endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14:67.
 95. Thigpen, JT, Brady, MF, Alvarez, RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:1736.
 96. Lentz, SS, Brady, MF, Major, FJ, et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1996; 14:357.
 97. Carey, MS, Gawlik, C, Fung-Kee-Fung, M, et al. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101:158.
 98. Hoskins, PJ, Swenerton, KD, Pike, JA, et al. Paclitaxel and Carboplatin, Alone or With Irradiation, in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4048.
 99. Dimopoulos, MA, Papadimitriou, CA, Georgoulas, V, et al. Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. *Gynecol Oncol* 2000; 78:52.
 100. Akram, T, Maseelall, P, Fanning, J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1365.
 101. Sovak, MA, Dupont, J, Hensley, ML, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:197.

102. Fleming, GF, Brunetto, VL, Cella, D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2159.

Urmărire și monitorizare

1. 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* 1991; 40:55.
2. Fung-Kee-Fung, M, Dodge, J, Elit, L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 101:520.
3. Shumsky, AG, Brasher, PM, Stuart, GC, Nation, JG. Risk-specific follow-up for endometrial carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1997; 65:379.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms.V.I.2008. Available from url: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf
5. Cooper, AL, Dornfeld-Finke, JM, Banks, HW, et al. Is cytologic screening an effective surveillance method for detection of vaginal recurrence of uterine cancer?. *Obstet Gynecol* 2006; 107:71.
6. Berchuck, A, Anspach, C, Evans, AC, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59:20.
7. Bristow, RE, Purinton, SC, Santillan, A, et al. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006; 103:709.
8. Podczaski E, Kaminski P, Gurski K, et al. Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1992; 47:323-327.
9. Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, et al. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 59:229-233.
10. Berchuck A, Anspach C, Evans AC, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59:20-22.

Anexe

1. Tavassoli, F.A., Fattaneh, A, DeVilee, T & P. Tumours of the Breast and Female Genital Organs, WHO/IARC Classification of Tumours, IARCPress-WHO, Lyon, France 2003
2. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:209-262.
3. 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* 1991; 40:55.
4. Creasman, WT, Odicino, F, Maisonneuve, P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epid Biostat* 2001; 6:45.

ANEXE

- 20.1. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
- 20.2. Clasificarea histopatologică OMS al cancerului uterin
- 20.3. Stadializarea FIGO și TNM a cancerului de endometru
- 20.4. Variabile prognostice în cancerul de endometru
- 20.5. Medicamente menționate în ghid

20.1. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor**Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare**

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiuni	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.

20.2 Clasificarea histopatologică OMS al cancerului uterin ⁽¹⁾

- Adenocarcinomul endometrioid:
 - Viloglandular
 - Secretor
 - Cu celule ciliate
 - Cu metaplazie scuamoasă (cu diferențiere scuamoasă)
 - adenoacantom
 - carcinom adenoscuamos
 - "glassy cell carcinoma"
- Adenocarcinomul seros
- Adenocarcinomul cu celule clare
- Adenocarcinomul mucinos
- Adenocarcinomul mixt
- Carcinomul scuamos
- Carcinomul tranzițional
- Carcinomul cu celule mici
- Carcinomul nediferențiat

20.3 Stadializarea FIGO și TNM a cancerului de endometru ⁽²⁾

FIGO		TNM
	Tumora primară nu a fost investigată	Tx
	Tumora primară nu este evidențiată	T0
0	Carcinom „in situ” (carcinom preinvaziv)	Tis
I	Tumora limitată la corpul uterin	T1
IA	Tumora limitată la endometru	T1a
IB	Tumora invadează mai puțin de 50% din miometru	T1b
IC	Tumora invadează mai mult de 50% din miometru	T1c
II	Tumora invadează cervixul, dar nu se extinde în afara uterului	T2
IIA	Invadarea glandelor endocervicale	T2a
IIB	Invasie stromală cervicală	T2b
III	Invasia locoregională specificată IIIA, B, C	T3 sau/și N1
IIIA	Tumora invadează seroasa sau/și anexa (prin extindere directă sau metastatic), sau/și există citologie peritoneală pozitivă	T3a
IIIB	Extinderea neoplasmului la nivelul vaginului (extindere directă sau metastatică)	T3b
IIIC	Metastaze ganglionare pelvine sau para-aortice	N1
IVA	Tumora invadează mucoasa vezicii urinare sau a intestinului (edemul bulos al vezicii urinare se clasifică stadiul III)	T4
IVB	Metastaze la distanță (exclue metastazele de la nivelul anexelor, vaginului, peritoneului pelvin și include metastazele ganglionare intra-abdominale, mai puțin cele para-aortice)	M1

20.4 Variabile prognostice în cancerul de endometru ^(3, 4)

Riscul de recidivă		
Scăzut	Intermediar	Crescut
<ul style="list-style-type: none"> – grad histologic 1 sau 2 în stadiile IA, IB – grad histologic 3 în stadiul IA – tumora limitată la nivelul fundului uterin – fără invadare limfo-ganglionară 	<ul style="list-style-type: none"> – grad histologic 1 sau 2 în stadiile IC – invadarea istmului sau a colului uterin – fără metastaze – fără invadare limfo-ganglionară 	<ul style="list-style-type: none"> – grad histologic 3 cu invadarea miometrului – grad histologic 2 cu invazia miometrului 50% și invadarea istmului, cervixului sau vaginului – metastaze la nivelul pelvisului sau anexelor – cu invadare limfo-ganglionară

20.5 Medicamente menționate în ghid

Numele medicamentului	MEGESTROLUM ACETAT
Indicația	Comprimate de 40 și 160 mg. Tratamentul paleativ al cancerului endometrial sau de sân, stadiu avansat. Nu trebuie să înlocuiască chimioterapia, radioterapia sau chirurgia. Suspensie orală. Tratamentul anorexiei, cașexiei și scăderii ponderale severe idiopatice, la pacientele cu diagnostic de SIDA.
Doza	Cancer de sân: 160 mg/zi (în doză unică sau divizată). Cancer de endometru: 40-320 mg/zi în doze divizate. Pentru determinarea eficacității megestrolului sunt necesare cel puțin 2 luni de tratament continuu.
Contraindicații	Ca test de diagnostic pentru sarcină. Antecedente de hipersensibilitate la megestrol acetat sau alt component al preparatului.
Interacțiuni	Nu se cunosc interacțiuni de semnificație clinică.
Sarcină	Categoria - D. Există dovezi clinice și experimentale ale riscului fetal, dar beneficiul potențial poate să justifice folosirea la gravide în ciuda riscului.
Monitorizare	Administrat la gravide, megestrolum acetat poate afecta negativ produsul de concepție. Studii de fertilitate și reproducere cu doze mari de megestrol acetat au demonstrat un efect feminizant reversibil asupra feteșilor de șobolan. Nu există studii adecvate și bine controlate asupra femeii gravide. Dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, ea trebuie avertizată de pericolul potențial asupra fătului. Femeile în perioada fertilă trebuie avertizate să evite sarcina. Utilizarea megestrolum-ului acetat în alte tipuri de neoplazii nu este recomandată. La orice pacientă tratată pentru cancer metastatic sau recurent, este indicată o supraveghere atentă. Se va utiliza cu precauție la pacientele cu antecedente de boli trombo-embolice. Utilizarea la diabetice: în asociere cu administrarea megestrolum acetat, s-a descris exacerbarea diabetului preexistent, cu creșterea necesarului de insulină.