

UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE
«CAROL DAVILA» BUCURESTI
Clinica de obstetrica si ginecologie « Polizu » Bucuresti

REZUMATUL
Tezei de doctorat

CONSIDERATII ACTUALE CLINCE, HISTOPATOLOGICE SI
TERAPEUTICE IN ADENOCARCINOMUL DE ENDOMETRU

CONDUCATOR STIINTIFIC:
Acad.prof.dr. LUCA VASILE
I.O.M.C. BUCURESTI
Clinica de Obstetrica si Ginecologie « POLIZU »

DOCTORAND:
DR.CONCI S. STELIAN
Medic primar obstetrica-ginecologie
C.M.D.T.A. »Prof.dr.N.Kretzulescu» Bucuresti

2007

INTRODUCERE

Prezenta teza de doctorat isi propune abordarea problemelor actuale legate clinica, histopatologia si terapeutica adenocarcinomului endometrial, in contextul actual in care acesta tinde sa devina neoplazia ginecologica cea mai frecventa in tarile dezvoltate socio-economic. In tarile europene, incidenta standardizata este apreciata la 13,6 cazuri la 100 000 de femei, constituind a patra cauza de deces feminin prin cancer (2,3% din decesele prin cancer la femei). In Statele Unite ale Americii, incidenta este apreciata la 20 de cazuri la 100 000 de femei si constituie a patra dintre cele mai frecvente tumori genitale feminine. In anul 2003, In U.S.A. au fost raportate 40 000 cazuri noi de imbolnavire si aprox. 6800 decese prin cancer de endometru, reprezentind a 8-a cauza de deces prin cancer la femei si a doua prin neoplazii genitale, dupa cancerul ovarian.

Obiectivul tezei, in partea generala, a fost acela de a defini (pe baza unei revizuri sistematice a datelor din literatura de specialitate) consideratii si principii actuale in ceea ce priveste clinica, histopatologia si algoritmul terapeutic al adenocarcinomului de endometru. Nu au fost abordate in cuprinsul tezei sarcoamele uterine si tumorile mixte mulleriene si nici recidivele acestora.

Studiul bibliografic a fost efectuat prin *Medline* (NLM Medline) folosind cuvintele cheie *endometrial neoplasm*, *endometrial carcinoma*, *endometrial cancer*. Rezultatele acestei cercetari bibliografice au fost completate cu alte consultari bibliografice specifice pentru anumite subiecte si probleme, prin adrese facute la edituri de prestigiu, care ne-au furnizat tratate si meta-analize asupra problematicii actuale a adenocarcinomului de endometru.

Partea generala a tezei a fost structurata in 13 capitole, pe parcursul carora consideram ca am reusit, pe baza datelor oferite de literatura de specialitate consultata si a experientei personale,

formularea unor recomandari pertinente in ceea ce priveste clinica, diagnosticul histopatologic si algoritmul terapeutic al adenocarcinomului de endometru.

In cadrul partii personale, studiul nostru si-a propus analiza conduitei chirurgicale, a rolului radioterapiei postoperatorii la pacientele diagnosticate cu adenocarcinom endometrial in stadiul I-FIGO, incidenta si semnificatia prognostica a citologiei peritoneale pozitive la aceste paciente, pentru un lot de 738 de cazuri internate si tratate in Spitalul Clinic de Obstetrica si Ginecologie Polizu Bucuresti si in Institutul Oncologic Prof.dr.Alexandru Trestioreanu Bucuresti, pe o perioada de 84 luni, in intervalul ianuarie 2000- decembrie 2006. Lotul de studiu a inglobat paciente cu tumori endometriale de grad 1 cu mai mult de 50% invazie miometrială, tumori de grad 2 fara invadarea miometrului si tumori de grad 3 cu invadare miometrială superficială. Din studiu au fost excluse doua subtipuri de adenocarcinom endometrioid si anume adenocarcinomul endometrioid cu celule clare si cel papilar-seros, deoarece acestea au o biologie cu totul aparte. Rezultatele acestui studiu le vom prezenta la sfirsitul acestui rezumat.

1.EPIDEMIOLOGIA ADENOCARCINOMULUI DE ENDOMETRU

Asa cum am precizat in introducerea prezentului rezumat, cancerul endometrial tinde sa devina neoplazia ginecologica cea mai frecventa in tarile dezvoltate socio-economic. In tarile europene se estimeaza o incidenta de 13,6 cazuri la 100 000 de femei, iar in acest context, in Franta, in anul 1995, au fost inregistrate 4500 cazuri noi de imbolnavire si aproximativ 1200 decese. In Europa, adenocarcinomul endometrial se situeaza pe locul 3 in privinta neoplaziilor la femei, dupa cancerul mamar si cel colo-rectal. In Statele Unite ale Americii cancerul endometrial este a 4-a dintre cele mai frecvente tumori genitale feminine, iar in anul 2004 au fost inregistrate aprox. 40000 cazuri noi de imbolnavire si 6800 decese, reprezentind a 8-a cauza de deces prin cancer la femei si a doua prin neoplazii genitale, dupa cancerul ovarian.

In capitolul 1 al prezentei teze de doctorat, in aprecierea riscului de dezvoltare a adenocarcinomului de endometru, au fost luati in studiu factori demografici, factori legati de reproducere, contraceptie, terapie hormonala de substitutie si alte medicatii, precum si factori legati de stilul de viata si de factorul ereditar. Toti acesti factori graviteaza insa in jurul excesului estrogenic si a relatiei sale cu progesteronul.

Factori demografici. Se stie foarte clar ca adenocarcinomul endometrial este o neoplazie maligna rara la femeile caucaziene sub 40 de ani, dar incidenta sa creste treptat dupa menopauza si atinge un maxim intre 70 si 79 de ani. La femeile din rasa neagra, incidenta maxima a adenocarcinomului endometrial se regaseste perimenopauzal, cu o rata de 85 de cazuri la 100000 femei anual.

Obezitatea si alte afectiuni medicale. Majoritatea studiilor clinice si epidemiologice efectuate din a doua jumatate a secolului trecut considerau obezitatea, hipertensiunea arteriala si diabetul zaharat ca fiind factori de risc pentru adenocarcinomul endometrial. Cercetarile recente au confirmat rolul obezitatii si au demonstrat ca hipertensiunea arteriala si diabetul zaharat nu pot fi factori de risc independenti de

obezitate, urmind ca rolul lor in oncogeneza endometriala sa fie precizat ulterior.

Reproducerea si contraceptia. In relatia cu adenocarcinomul de endometru erau incriminati 3 factori clasici, referirea facindu-se la nuliparitate, menarha precoce sau menopauza tardiva. Acesti factori par sa sustina teoria etio-patogenica a estrogenilor netamponati cu progesteron.

Terapia hormonală de substitutie. Se apreciaza ca «valul» epidemic al adenocarcinomului de endometru, inregistrat dupa anul 1970 a fost determinat de cresterea indicelui de utilizare a estrogenilor netamponati in tratamentul manifestarilor clinoco-biologice post-menopauzale. Concluzia finala a fost aceea ca utilizarea pilulei combinate estro-progestative determina cel mai mic risc de instalare a hiperplaziei endometriale si este un real factor de protectie pentru instalarea neoplaziei endometriale.

Iradierea pelvisului. Dupa unele studii, antecedentele de iradiere a pelvisului ar putea reprezenta un factor de risc pentru dezvoltarea neoplaziei endometriale. Datele sunt la ora actuala insuficiente, urmind ca studiile ulterioare sa precizeze posibilul rol carcinogenetic pe care l-ar putea avea asupra endometrului iradierea pelvisului.

Rolul si influenta altor tratamente. In cele mai multe studii privind chimioterapia post-operatorie a cancerului mamar, s-a ajuns la concluzia ca utilizarea mai mult de 5 ani a tamoxifenului ar mari cu 1,2% riscul pentru cancer endometrial.

Alimentatia si stilul de viata. In privinta altor factori care ar putea influenta riscul pentru adenocarcinom endometrial, au fost cercetati fumatul, dieta, consumul de alcool si activitatea fizica. Pina la data redactarii prezentei teze, informatiile sunt contradictorii asupra posibilului rol carcinogenetic asupra endometrului din partea factorilor mentionati.

Factorul ereditar. S-a constatat o asociere statistic semnificativa intre cancerul endometrial si cancerul colo-rectal non-polipozic ereditar. Riscul reprezentat de antecedentele familiale de cancer endometrial pare sa fie mai mult consecinta tulburarilor endocrine mostenite, care ar determina modificari constitutionale ce predispun la obezitate, diabet zaharat sau hipertensiune arteriala, fara a se depista vreo legatura intre factorul ereditar si neoplazia endometrială.

Concluzii. Daca am generaliza cele afirmate anterior, femeia la risc pentru adenocarcinom endometrial ar trebui sa fie obeza, nulipara, sa fi avut menarha precoce sau menopauza tardiva, sa fi folosit terapie cu pilula secventiala sau tratament cu tamoxifen. Se pare ca excesul estrogenic netamponat cu progesteron ramine factorul de risc major al dezvoltarii adenocarcinului endometrial.

2. ETIOPATOGENEZA MOLECULARA A ADENOCARCINOMULUI ENDOMETRIAL

Putem afirma cu toata convingerea ca adenocarcinomul endometrial este o boala genetica cu un mecanism etiopatogenic complex. In acceptiunea actuala, termenul de "boala genetica" defineste entitatea nosologica in al carei determinism intervin alterari calitative si cantitative ale informatiei inscrite in ADN, cu transmiterea caracterelor malignitatii in succesiunea generatiilor de celule tumorale. In cazul adenocarcinomului de endometru, alterarile genetice raspunzatoare de imprimarea fenotipului malign intereseaza cel putin 3 gene, cromozomii si genomul, in totalitatea lui (aneuploidia este prezenta la peste 99% din celulele endometriale maligne, ceea ce induce instabilitate genomica).

Subgrupele genetice ale adenocarcinomului endometrial. Adenocarcinomul de endometru poate fi clasificat in tipuri genotipice dichotomice, definite de frecventa polarizata a inactivarii genelor specifice. Modelul genetic al carcinogenezei endometriale este axat pe evolutia duala a subtipurilor endometrioid (tipul 1) si non-endometrioid (tipul 2).

Rolul genei supresoare p-53 in tumorigeneza endometrială. Gena de supresie tumorală p-53 codifica o fosfonucleotida dotata cu proprietati inhibitorii ale dezvoltarii tumorale. Dezvoltarea neoplaziei endometriale este influentata dominant de inactivarea acestei functii supresive. Mutatiile genei p-53 sunt cele mai frecvente modificari genetice in cazul neoplaziei endometriale. Tumorigeneza endometrială=proces multistadial. Fundamentele de ordin experimental, epidemiologic si citogenetic ale concepiei unanim acceptate, potrivit careia ontogeneza tumorilor maligne endometriale este un proces evolutiv multistadial pleaca de la constatarea ca unele din alterarile structurii ADN-ului celulelor endometriale intervin nemijlocit in initierea procesului neoplazic.

Amplificarea genica. S-a insistat asupra aspectului potrivit caruia cresterea de zeci sau sute de ori a numarului de copii ale unei gene (amplificarea genica) este rezultatul unui proces complex care incepe

prin duplicarea unei secvente a ADN-ului; multiplicarea ulterioara a numarului de repetari ale secventei duplicata initial se realizeaza prin evenimente succesive de tip crossing-over somatic inegal, tradus prin recombinare ilegita a cromatidelor-surori in cursul replicarii ADN.

Mutatiile genice. Mutatiile genice prezente la nivelul celulelor endometriale maligne-raspunzatoare de activarea proto-oncogenelor-sunt de doua tipuri: mutatii punctiforme si deletii.

Cai de semnalizare intra-celulara. S-a insistat pe conceptia potrivit careia celulele maligne endometriale posedea cai de transformare alcatuite din onco-proteine conectate functional. In interiorul acestor celule au fost identificate retele de semnalizare intracelulara constituite din oncoproteine care realizeaza legatura dintre membrana plasmatica si nucleu.

Model posibil al tumorigenezei endometriale prin gena p-53. La data prezenta, este bine stabilit faptul ca neoplazia endometrială este o boala genetica cu un mecanism complex etiopatogenetic. Gena p-53 actioneaza atat la nivel celular cit si la nivelul intregului organism. In celulele endometriale normale, intrarea in actiune a genei p-53 se produce in conditii de "stres" care pericliteaza integritatea materialului genetic celular. Intraziind inaintarea celulelor catre faza "S", gena p-53 faciliteaza repararea leziunilor ADN-ului, iar, daca acestea ramin nereparate, directioneaza celula catre apoptoza. La nivelul celulelor endometriale normale, p-53 nu participa la realizarea proceselor de crestere si dezvoltare celulara, dar indeplineste importanta functie de inhibare a cresterii tumorale. Pierderile alelice ale p-53 sunt, in general, evenimente tirzii, produse dupa ce presiunea exercitata de conditiile de stres celular a selectat celulele purtatoare de mutatii. Initial, alterarea intereseaza o singura copie a genei, dar proteina mutanta P-53, prin efect dominant-negativ, mascheaza in celula prezenta alelei normale. Chiar si simpla reducere la jumătate a cantitatii de P-53 normala poate fi suficienta pentru abolirea efectelor biologice. Ulterior, prin inactivarea si celei de-a doua copii a genei p-53, celula endometrială se va sustrage complet de sub actiunea controlului exercitat prin proteina P-53 normala. Disparitia functiei intrinseci de inhibare a cresterii tumorale va permite acestor celule proliferarea nelimitata. Prin actiune concertata, aceste efecte ale inactivarii genei p-53 vor accelera dezvoltarea tumorii, care va dobîndi potential metastazant. O consecinta imediata si de ordin

practic a prezentei in celulele endometriale maligne a mutatiilor genei p-53 este aceea ca, datorita abolirii apoptozei, neoplasmele care contin aceste mutatii au un raspuns slab la tratament.

3.NOTIUNI DE ANATOMIE CLINICA SI ONCOLOGICA, NECESARE INTERVENTIEI CHIRURGICALE PE UTERUL NEOPLAZIC

In cuprinsul acestui capitol, s-a insistat in mod deosebit asupra datelor de anatomie clinica si mai ales chirurgicala pe care trebuie sa le cunoasca in totalitate ginecologul care practica interventii chirurgicale pentru neoplasmul endometrial.

Sunt prezentate pe larg detaliile de structura histologica si fazele evolutive ale endometrului, pe parcursul ciclului hormonal ovarian normal.

Piesa de "rezidenta" a interventiilor chirurgicale efectuate pe uterul neoplazic este limfadenohisterocolpectomia totala largita. Consideram ca acest gen de interventii sunt rezervate practicienilor cu un bun "antrenament" chirurgical si care trebuie sa posede cunostinte solide de onco-ginecologie. Cu toate ca acest gen de interventie este de referinta in ginecologia oncologica, in ultimul timp, pentru indicatii bine precizate, ginecologul-oncolog trebuie sa stapineasca bine si histerectomia vaginala asistata laparoscopic.

Abilitatea tehnica a limfadenohisterocolpectomiei totale largite presupune o cunoastere perfecta nu numai a anatomiei, raporturilor, vascularizatiei si drenajului limfatic al uterului, ci si al organelor de vecinatate: vezica urinara, ureterul pelvin si rectul.

In partea de inceput a acestui capitol, s-a facut o prezentare exhaustiva a anatomiei uterului normal. S-a insistat asupra modificarilor ciclice ale endometrului pe parcursul ciclului ovarian normal. O atentie deosebita a fost acordata raporturilor anatomice ale uterului cu organele de vecinatate, vascularizatiei si drenajului limfatic, atat al uterului cit si al organelor vecine. S-a facut o prezentare detaliata, insotita si de o imagistica adecvata, a structurilor conjunctive ale uterului, care constituie, dupa cum bine se stie, caile principale ale invaziei procesului neoplazic.

O importanta deosebita a fost acordata prezentarii descriptive, conform ultimelor concepte anatomice, a drenajului limfatic al structurilor genitale, avind in vedere importanta limfadenectomiilor pelvine, efectuate in scop diagnostic si prognostic. Conceptul actual chirurgical este acela al limfocentrilor pelvin si lombar, dispusi in

tesutul conjunctiv al spatiului extraperitoneal, in jurul vaselor iliac, a aortei si a venei cave inferioare.

In aceasta idee, s-a prezentat descriptiv modul in care limfaticele pelvisului sunt drenate de ducturi aferente, catre grupe ganglionare periviscerale, de cele mai multe ori inconstante. Astfel, ganglionii limfatici paravezicali sunt situati la nivelul ligamentelor laterale ale vezicii, ganglionii limfatici parauterini sunt situati in apropierea crosei arterei uterine, in grosimea parametrelor, ganglionii limfatici paravaginali sunt plasati in paracervix, iar limfonodulii pararectali in ligamentele laterale ale rectului. In acceptiune chirurgicala, se apreciaza ca *limfocentrul pelvin de nivel 1* este delimitat de vasele iliac interne si externe si cuprinde grupele ganglionare iliac externe, mediale, obturatorii si interiliace. Limfadenectomia acestui limfocentru este indicata *pentru stadiile incipiente ale neoplaziilor uterine*.

Limfocentrul pelvin de nivel 2 cuprinde ganglionii iliaci interni si comuni, iar exereza lor este asociata cu stadiile mai avansate ale neoplaziei endometriale.

Limfocentrul lombar este apreciat ca fiind *de nivel 3* si cuprinde structurile ganglionare limfatice dispuse in jurul aortei abdominale si a venei cave inferioare. S-a aratat ca el cuprinde grupele ganglionare lombare stingi (pre- latero- si post-aortice), intermediare (dispuse intre cele doua vase mari) si drepte (pre-, latero si post-cave).

In spatiul descriptiv rezervat drenajului limfatic, s-a precizat faptul ca limfaticele ovariene si tubare se pot dirija direct catre ganglionii lombari situati in apropierea vaselor renale. De la acest nivel, colectoarele limfatice ale abdomenului se indreapta catre cisterna colectoare Chylli sau chiar catre canalul toracic.

4. PATOLOGIA ADENOCARCINOMULUI DE ENDOMETRU

Capitolul 4 al tezei, care trateaza problema patologiei adenocarcinomului endometrial are o extensie mai mare, comparativ cu celelalte, deoarece o buna cunoastere a problemei este esentiala pentru stabilirea diagnosticului si a algoritmului terapeutic. Pe parcursul lucrarii si mai ales a partii personale, a fost utilizata, cu mici modificari, clasificarea stabilita de Societatea Internationala de Patologie Ginecologica (YSGYP)

Conceptul de endometru cu dezordini proliferative este dezvoltat relativ recent si s-a facut precizarea ca acesta este asemanator - din punct de vedere histologic - cu endometrul proliferativ normal. Diferenta dintre cele doua entitati histologice consta intr-o dezvoltare glandulara neuniforma, in cazul endometrului cu dezordini proliferative.

Hiperplazia endometrială. S-a insistat asupra faptului ca hiperplazia endometrială definește un endometru proliferativ cu anomalii arhitecturale glandulare, sub forma de aglomerari. S-a aratat astfel ca structurile glandulare pot sa fie dilatate chistic, realizind aspectul hiperplaziei simple, sau pot sa prezinte »inmuguriri », alcatuind o hiperplazie complexa. Clasificarea endometrului hiperplazic se face pe baza criteriilor citologice ce definesc hiperplazia endometrială cu atipii de cea fara atipii, ultima categorie implicind absenta atipiilor citologice semnificative. In acest sens, s-a facut o prezentare descriptiva ampla a notiunilor de hiperplazie simpla, complexa si atipica.

Adenocarcinomul endometrial "in situ". Pe baza unei ample documentari din literatura de specialitate actuala, s-a precizat ca astazi se considera, prin definitie, adenocarcinomul endometrial "in situ" ca fiind o leziune neinvaziva, care ramine localizata la nivelul glandelor care au suferit o transformare neoplazica de suprafata, fara sa existe o invazie a stromei endometriale. S-a subliniat ca, la ora actuala, inca se mai poarta discutii acerbe daca un asemenea adenocarcinom exista sau ar putea fi recunoscut ca o entitate histologica.

Caracteristicile principale histopatologice ale adenocarcinomului de endometru. In cuprinsul subcapitolelor destinate acestei probleme, s-a apreciat ca exista o mare variabilitate a caracterelor de baza clinice si histopatologice ale adenocarcinomului

endometrial, cuantificate de volumul si distributia tumorii in piesele de histerectomie.

Adenocarcinomul endometrioid . Ierarhizarea ADK endometrioide a fost efectuata dupa formularea postulata de YSGIP, recunoscuta de OMS in prezent. S-a subliniat ca adenocarcinomul endometrial endometrioid este, de departe, cea mai frecventa malignitate a corpului uterin. Pe parcursul subcapitolului, a fost facuta o prezentare in detaliu a adenocarcinomului endometrioid conventional si a subgrupelor sale, pe care am exemplificat-o printr-o iconografie adecvata.

Grading-ul adenocarcinomului endometrial. In acest subcapitol a fost prezentat sistemul de gradare propus de FIGO-1988, cu modificarile ulterioare sugerate de Zaino & Co.- 2 001. S-a apreciat ca, in general, sistemul de gradare propus de FIGO este destul de bine corelat cu prognosticul, dar au fost specificate unele dificultati de ordin practic. Astfel, s-a argumentat ca, in unele cazuri, este destul de dificil de precizat daca aspectul de crestere solid este scuamos sau nu. In plus, se citeaza o anumita doza de subiectivitate in aprecierea gradului nuclear.

Un spatiu aparte in cuprinsul capitolului a fost rezervat adenocarcinoamelor de tip papilar-seros si cu celule clare, subliniindu-se ca cele doua subgrupe ale adenocarcinomului endometrial au o biologie cu totul aparte. S-a reiterat ideea potrivit careia acest tip de tumori endometriale sunt depistate, de regula, la femeile in virsta si apar tipic pe un endometru inactiv si/sau atrofic. S-a facut precizarea ca antecedentele de terapie estrogenica netamponata cu progesteron sunt rarissime la pacientele la care s-a diagnosticat acest tip de tumori endometriale dar ca, destul de frecvent, s-a semnalat in antecedentele lor iradierea globala a pelvisului.

5.ROLUL EREDITATII IN ETIOPATOGENIA ADENOCARCINOMULUI DE ENDOMETRU

În ultimii 10 ani a fost sugerată o componentă ereditară în etiopatogenia majorității tumorilor endometriale, mai ales a celor endometrioide. Se afirmă tot mai des că cele mai multe adenocarcinoame endometriale ereditare au fost semnalate în familiile cu forme ereditare de cancer colo-rectal non-polipozic (HNPCC). Datele statistice menționate în lucrare susțin că adenocarcinomul endometrial, mai ales formele endometrioide, este al doilea dintre cele mai comune cancere la femeile cu mutații genice specifice HNPCC.

Unii autori menționați în cuprinsul acestui capitol au acreditat ideea că adenocarcinomul endometrial la femeile cu predispoziție genetică ar trebui considerat ca un al treilea subtip, care, de regulă, este depistat la femei tinere, putând să nu aibă dependența estrogenică.

Factori de risc non-genetici. Factorii de risc pentru adenocarcinomul de endometru au fost bine precizați în cuprinsul primului capitol. Astfel, cea mai frecvent incriminată este expunerea cronică a endometrului la stimulul estrogenic netamponat cu progesteron. În cuprinsul acestui subcapitol, am arătat că stimulul poate fi exogen, prin terapie de substituție estrogenică netamponată cu progesteron sau prin administrare de tamoxifen, sau endogen, determinat de menarha precoce, menopauză tardivă, boala polichistică ovariană, tumorile ovariene estrogeno-secretante sau obezitatea.

Cancerul colo-rectal non-polipozic ereditar, sau sindromul Lynch este o stare genetică patologică, caracterizată prin mutații genice, întâlnită la 1 până la 6% din pacienții cu cancer colonic. Al doilea dintre cele mai comune cancere metacrone la paciențele purtătoare ale mutațiilor genice caracteristice HNPCC este adenocarcinomul endometrial, apreciat cu un risc de aproximativ 75%.

Criterii de diagnostic în HNPCC. S-a precizat că HNPCC are o transmitere ereditară de tip dominant. La aceste grupe populationale au fost depistate mutații de tip germline la nivelul a 6 dintre gene. Aceste gene sunt cele care intervin în controlul integrității genomului prin "supravegherea" proceselor de reparare a ADN-ului (MMR-mismatch repair). Aceste gene sunt reprezentate de MSH-2, MSJ-5, MLH-1, MLH-3, PMS-1 și PMS-2. Au fost identificate peste 200 de mutații,

majuritatea dintre ele interesind MLH-1 si MSH-2. S-a aratat ca 87% din mutatiile din aceste locus-uri erau prezente la pacientii care indeplineau criteriile HNPCC. S-a subliniat faptul ca, pe langa aceasta imagine genetica detaliata, definitia sindromului este, in mare parte clinica, pe baza criteriilor Amsterdam.

Ereditatea in cancerul endometrial. In cuprinsul acestui subcapitol, s-a precizat foarte clar ca notiunea de adenocarcinom endometrial ereditar se afla in interdependenta cu familiile la care s-a diagnosticat HNPCC, cu toate ca se pot constitui si in o a doua grupa, in care cancerul endometrial este factorul malign primar. Concluziile desprinse din studiul literaturii de specialitate par sa afirme ca nu se poate vorbi despre o predispozitie genetica pentru cancer endometrial, in absenta unei anamneze personale pozitive pentru HNPCC sau alte cancere asociate acestui sindrom genetic.

Concluzii. Adenocarcinomul endometrial ereditar pare sa afecteze exclusiv femeile din familiile pozitive la sindromul Lynch II. La data redactarii prezentei teze, date inca limitate din literatura de specialitate, par sa sugereze ca anomaliiile genetice alternative, sau oncogenele care modifica structural genele MMR pot predispute la un sindrom neoplazic familial, in care adenocarcinomul endometrial poate fi singurul aspect malign ereditar. Faptul are cu atat mai multa importanta cu cit in anumite grupe populationale familiale, cancerul endometrial a fost depistat la virste din ce in ce mai tinere. Se pare ca cea mai mare parte din aceste cazuri provin din familiile cu antecedente pozitive pentru HNPCC, indiferent de istoricul familial atipic sau de forma anatomo-clinica.

6.DIAGNOSTICUL, SCREENING-UL SI STADIALIZAREA ADENOCARCINOMULUI DE ENDOMETRU

In cuprinsul capitolului s-a aratat ca, din punctul de vedere al incidentei estimate, adenocarcinomul endometrial ocupa locul al treilea in cadrul neoplaziilor la femei, dupa cancerul sinului si cancerul colorectal, reprezentind aproximativ 4% din ansamblul cazurilor noi de neoplazie. Pentru populatia femnina europeana, aceasta corespunde unei incidente standardizate de 13,6 cazuri la 100 000 de femei, iar in Statele Unite ale Americii aceasta incidenta se situeaza in jurul valorii de 20 de cazuri la 100 000 de femei.

Consideratii clinice. S-a subliniat faptul ca sangerarea uterina anormala este simptomul cel mai frecvent in cazul adenocarcinomului de endometru, fiind considerat de majoritatea clinicienilor ca principalul element de suspiciune. La femeile aflate in perioada peri-, pre- sau post-menopauza, la care s-a exclus sarcina, sangerarea uterina anormala este disfunctionala, fiind consecinta hiperplaziei endometriale, ca urmare a hiperstimularii estrogenice, in conditiile lipsei fazei luteale, sau a insuficientei acesteia.

Diagnosticul adenocarcinomului endometrial este stabilit primordial prin biopsie si examen histopatologic. Examinarea clinica riguroasa si competenta este esentiala pentru stabilirea diagnosticului. Daca acesta nu se poate efectua in conditii optime, intra in discutie completarea datelor examinarii clinice cu cele furnizate de ultrasonografia trans-vaginala, de examenul computer-tomografic al pelvisului, sau examinarea RMN. Rezultatele chiuretajului uterin biopsic fractionat sunt esentiale pentru stabilirea conduitei terapeutice.

Citologia cervico-vaginala. Se apreciaza ca citologia cervico-vaginala de tip Babes-Papanicolaou pozitiva, sau care sa ridice suspiciuni pentru o afectiune maligna endometriala nu este un fenomen obisnuit in cadrul neoplasmului endometrial, dar poate fi prezenta, indiferent de virsta. Concluzia personala a autorilor este aceea ca citologia cervico-vaginala Babes-Papanicolaou pozitiva si sugestiva pentru adenocarcinom endometrial se asociaza cu un risc crescut de diseminare extrauterina a bolii.

In cuprinsul capitolului au fost analizate pe larg modalitatile de explorare utilizate in cadrul stabilirii diagnosticului si a stadialitatii

adenocarcinomului endometrial. Au fost prezentate exhaustiv biopsia endometrială, histeroscopia diagnostică, ultrasonografia transvaginală, examinarea CT sau RMN a pelvisului, precum și tehnici imagistice mai noi, cum ar fi tomografia cu emisii de pozitroni.

Screening-ul pentru adenocarcinomul de endometru. Autorii consideră că problema unui screening de succes se poate pune în cazul pacienților la risc de a dezvolta adenocarcinom endometrial. Un program de screening presupune identificarea bolii sau a precursorilor acesteia în rândul populației asimptomatice. Pentru a avea cele mai mari șanse de vindecare, ar fi optim ca pacienta să fie depistată în faza de pre-invazie, în care intervențiile terapeutice sunt însoțite de vindecare în procent de 100%.

După o trecere în revistă, cu unele completări, a principalilor factori de risc analizați în primul capitol al lucrării, este prezentată stadializarea pe criterii chirurgicale propusă de FIGO în 1988 pentru adenocarcinomul endometrial, precum și criteriile anatomo-patologice de diferențiere, care includ și gradul nuclear.

Autorii concluzionează că problema nu se adresează doar stadializării în sine, ci și aplicării ei selective pentru neoplasmelor cu risc mare de diseminare extrauterină.

Pentru stadializarea corectă a adenocarcinomului de endometru, o importanță capitală o are examinarea atentă și competentă a cavității peritoneale la deschiderea acesteia și analiza citologiei peritoneale.

Autorii consideră că prezenta celulelor endometriale maligne în lavajul peritoneal este un element infaust de prognostic. Chiar și atunci când citologia peritoneală pozitivă se asociază cu factori favorabili de prognostic, ea diminuează radical ponderea acestora în evoluția bolii. Se apreciază că semnificația citologiei peritoneale pozitive și implicațiile ei prognostice în adenocarcinomul de endometru rămân încă probleme în dezbatere.

7. PROGNOTIC SI FACTORI DE PREDICTIE IN ADENOCARCINOMUL ENDOMETRIAL

In debutul capitolului, autorii apreciaza ca, in cazul adenocarcinomului endometrial, anumiti factori au o valoare predictiva asupra anumitor evenimente: unii anticipeaza virulenta si probabilitatea extensiei loco-regionale sau a metastazelor la distanta, altii prevad reactivitatea organismului la agresiunea tumorală sau raspunsul la tratament al neoplaziei, iar altii pot prognostica rata de supravietuire, precum si riscul de recurenta sau deces. Toti acesti factori au valoare predictiva in delimitarea sanselor de succes sau esec al tratamentului. Identificarea si cunoasterea factorilor de prognostic permite o intelegere mai buna a evolutiei patologiei si furnizeaza elemente care ajuta la luarea unei decizii terapeutice cit mai corecte.

Definirea factorilor de prognostic. Etiologia factorilor de prognostic este diferita: ei pot fi identificati in diversele etape ale tratamentului primar al adenocarcinomului de endometru si au actiuni diferite. Scopul depistarii acestor factori de risc este acela al identificarii si selectarii pacientelor cu risc crescut si adaptarea corespunzatoare a tratamentului. Autorii au analizat pe larg trei categorii de factori: *factori demografici* (virsta si rasa), *factori legati de pacienta* (obezitatea, hipertensiunea arteriala, diabetul zaharat) si *factori legati de tumora endometrială*. S-au precizat criteriile de definitie ale unui *factor de prognostic ideal* si in acelasi timp si a unui *factor de prognostic problema* . Ulterior a fost efectuata o meta-analiza a tuturor celor trei categorii de factori de prognostic.

Definirea factorilor de predictie. Autorii au precizat ca factorii de predictie sunt apreciati ca o subsecventa a grupei mari a factorilor de prognostic, a caror identificare influenteaza stabilirea algoritmului terapeutic si a rezultatelor acestuia. Identificarea unui factor de predictie poate fi superpozabila cu alegerea unei metode terapeutice a carei eficienta este determinata de acest factor. Interrelatia dintre un factor de predictie si modalitatea de raspuns a tumorii la o anumita terapie este dinamica si dependenta de modalitatea terapeutică. Astfel, stadializarea chirurgicală FIGO - 1988 este prin ea insasi un factor de prognostic, dar in acelasi timp si un parametru predictiv, deoarece precizeaza si extensia morfologica a tumorii, apreciata preoperator, dar mai ales in

timpul si dupa actul operator. Astfel, decelarea extensiei loco-regionale sau invadarea canalului cervical de catre o tumora de grad inalt denota un stadiu avansat al bolii. Acest lucru poate fi si predictiv, in adjunctie cu prognosticul stabilit, pentru orientarea terapeutica a ginecologului-oncolog..

In concluziile capitoului, autorii apreciaza ca, dintre factorii de prognostic ai neoplaziei endometriale stabiliti pre-operator, gradul tumoral, histologia non-endometrioida si stadialitatea au cel mai important rol in stabilirea conduitei chirurgicale. Acesti factori de prognostic pot influenta rezultatele terapeutice in mai multe moduri. Una din modalitati ar fi extensia bolii, in sensul ca lipsa unui tratament corespunzator al bolii neoplazice oculte creste riscul de recurenta. Un alt mod ar fi riscul de recurenta, care influenteaza direct rata de supravietuire. Un al treilea mod ar putea fi sediul recurentelor, in acceptiunea ca aprecierea riscului relativ de recurenta la diverse nivele este cel care orienteaza deciziile terapeutice.

Importanta potentiala ca factori de prognostic a analizei fluxului sanguin intratumoral, supraexpresia genei p-53 si analiza ploidiei ADN-ului tumoral ramine sa fie confirmate de studii viitoare.

In general, in evaluarea pacientelor cu adenocarcinom endometrial pentru managementul post-operator al bolii, se apreciaza ca starea ganglionilor limfatici si invadarea spatiilor perivascularare influenteaza semnificativ rata de supravietuire.

Autorii au mentionat ca, la pacientele la care se evidentiaza factori nefavorabili de prognostic, rata de supravietuire este mult mai buna daca sunt supuse terapiilor complementare.

Tratamentul optim pentru pacientele cu localizare extrauterina a adenocarcinomului endometrial ramine sa fie revizuit in viitor, deoarece acest fapt le afecteaza rata de supravietuire.

8. ACTUALITATI IN RADIOTERAPIE SI ROLUL EI IN MANAGEMENTUL PRE- SI POSTOPERATOR AL ADENOCARCINOMULUI DE ENDOMETRU

In cuprinsul capitolului, autorii au aratat ca anumiti factori de prognostic, cum ar fi gradul invaziei miometriale, metastazele limfo-ganglionare, grading-ul histologic si invazia spatiilor limfo-vasculare sunt corelati cu un risc crescut de recidiva, fapt care impune necesitatea unor terapii complementare.

In acest sens, luarea deciziei de a practica radioterapia adjuvanta pre- si/sau postoperatorie, se bazeaza pe datele furnizate de examenle preoperatorii si de constatarile intraoperatorii. Ca proceduri radioterapice, se mentioneaza brachiterapia utero-vaginala, iradierea globala a pelvisului cu sau fara iradierea ariei de proiectie a ganglionilor paraaortici sau iradierea globala a abdomenului.

Recomandarile pentru tratamentul adjuvant radioterapic au la baza datele obtinute dupa interventia chirurgicala si riscul apreciat al recurenteii, luind in calcul factorii negativi de prognostic ai adenocarcinomului endometrial, in concordanta cu protocoalele radioterapice stabilite in urma unor ample studii de specialitate, cu caracter prospectiv sau retrospectiv.

Riscul de recurenta si modalitati de tratament radioterapic. Riscul de recurenta este analizat in functie de factorii negativi de prognostic. O problema deosebita o ridica riscul metastazelor in ganglionii iliaci si para-aortici in stadiul I al bolii neoplazice endometriale. S-a subliniat si faptul ca rata de invadare a spatiilor limfo-vasculare este variabila, intre 16 si 20% din cazuri, prognosticul fiind grevat de o rata crescuta a metastazelor si recidivelor. Autorii au argumentat faptul ca pacientele care prezinta o invadare reduisa a miometrului au o rata mica a metastazelor limfo-ganglionare si un prognostic bun. Cresterea nivelului de infiltrare a miometrului de catre tumora endometrială este asociata invariabil cu cresterea incidentei metastazelor in ganglionii limfatici pelvieni si lombo-aortici. Alti factori care au fost luati in studiu pentru riscul crescut de recidiva si implicit de indicatie pentru radioterapie postoperatorie au fost aneuploidia, expresia receptorilor progesteronici, supraexpresia *HER-2/neu* si mutatiile genei p-53.

În cuprinsul capitolului sunt prezentate în detaliu modalitățile tehnice de radioterapie: curie-terapia endocavitară pentru uter și vagin, cea de supraîmpresie la nivelul transei vaginale, radioterapia externă pre- și post-operatorie, cu algoritmurile specifice fiecărui stadiu în parte, precum și complicațiile radioterapiei.

Autorii reiterează ideea potrivit căreia indicațiile, modalitățile tehnice și cronologia radioterapiei complementare, reprezentată de radioterapie externă și/sau curieterapie pre- și/sau postoperatorie sunt și astăzi vii-dispute, mai ales pentru adenocarcinomul endometrial în stadiile I-FIGO.

Se menționează acceptiunea potrivit căreia iradierea externă este utilizată preoperator numai în cazul unor tumori endometriale asociate cu alți factori de prognostic nefavorabil, stadiilor II oculte, în ideea sterilizării metastazelor ganglionare infraclinice, la cazurile la care limfadenectomia nu s-a putut realiza, sau s-a considerat ca s-ar însoți de co-morbidități importante.

În aceeași acceptiune, autorii apreciază că o asocieră între curieterapia utero-vaginală inițială, urmată de o histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și limfadenectomie pelvină și/sau lombo-aortică poate fi considerată o conduită terapeutică cu pretenție de radicalitate oncologică.

Se poate afirma că efectuarea preoperatorie a curieterapiei permite obținerea, în materie de supraviețuire și rată a complicațiilor tardive, a unor rezultate comparabile cu cele obținute prin curieterapie postoperatorie. Interventia chirurgicală primară, care permite clasificarea precisă a nivelului bolii inițiale și o adaptare mai bună a radioterapiei complementare cu debit înalt și avantajele curieterapiei postoperatorii cu debit înalt efectuate în condiții de ambulatoriu, pot justifica abandonarea practicării sistematice a curieterapiei preoperatorii, în cazul cancerelor endometriale aflate în stadiul I-FIGO.

9. CONSIDERATII ACTUALE IN MANAGEMENTUL ADENOCARCINOMULUI ENDOMETRIAL RECURENT SI/SAU METASTATIC

In conditiile in care adenocarcinomul endometrial tinde sa devina cea mai comuna localizare maligna ginecologica, se apreciaza ca intre 10 si 15% din pacientele cu adenocarcinom endometrial vor dezvoltata recurente in primii 3-4 ani dupa tratamentul complex. Sediile predilecte de recurenta sunt transa vaginala, pelvisul, ganglionii iliaci si/sau lombo-aortici si ficatul. Sedii secundare de metastazare sunt apreciate cavitatea peritoneala, scheletul si creierul. Se apreciaza ca aproximativ 46% din metastaze se produc in urma diseminarii hematogene, ale carei sedii predilecte sunt plaminul si ficatul. Sedii secundare pentru diseminarea hematogena pot fi inima, creierul, scheletul sau tegumentul.

Principii generale. Algoritmul terapeutic in cazul pacientelor cu adenocarcinom endometrial recurent si/sau metastatic dupa terapia primara depinde de particularitatile fiecarui caz in parte. Se impune o examinare atenta si competenta, cu orientare predilecta asupra pelvisului si a transei vaginale. Se vor explora atent ariile ganglionare inghinale, axilare si supraclaviculare, pentru decelarea limfometastazelor la acest nivel. Se va proceda la o examinare riguroasa a sinului si se va efectua un tuseu rectal, pentru a exclude un alt neoplasm primar. Evaluarea prin examen CT sau RMN a craniului, toracelui si abdomenului vor fi avute in vedere la pacientele cu suspiciune de diseminare la aceste nivele. Pentru evaluarea eventualelor metastaze limfo-ganglionare, este foarte utila tomografia cu emisie de pozitroni, mai ales pentru explorarea statiilor ganglionare paraaortice si mediastinale.

In cuprinsul capitolului sunt prezentate apoi in detaliu tehnicile de radioterapie (externa, curieterapia endocavitara si radioterapia interstitiala), tratamentul hormonal (progestativele, antiestrogenii, inhibitorii aromatazelor, analogii de GhRF, terapia hormonala combinata), chimioterapia (cu cele doua aspecte: mono- si polichimioterapia).

Autorii apreciaza ca polichimioterapia ofera un procent de raspuns favorabil mult mai bun si o rata de supravietuire mai mare

pentru pacientele cu adenocarcinom endometrial recurent, comparativ cu monochimioterapia.

Managementul pacientelor cu adenocarcinom endometrial recurent si/sau metastatic este dependent de localizarea bolii recurente, de nivelul de expresie al receptorilor hormonal si de starea generala a pacientei.

Recurentele vaginale izolate, la pacientele care au fost supuse radioterapiei in cadrul tratamentului initial, beneficiaza de exereza chirurgicala si curieterapie ulterioara.

Pacientele cu adenocarcinom endometrial recurent de grad scazut, cu expresie buna pentru receptorii hormonal, pot beneficia, pentru perioade lungi de timp, de avantajele diverselor combinatii ale terapiei hormonale.

In cazul pacientelor cu tumori endometriale recurente, care nu exprima receptorii hormonal si la care se constata o reluare a evolutiei procesului neoplazic dupa terapia hormonal, unele algoritmuri chimioterapice pot sa constituie o solutie.

Una din concluziile oarecum dezarmante ale studiilor si meta-analizelor specificate a fost ca rata medie de supravietuire dupa recurenta adenocarcinomului endometrial s-a situat la maxim 1 an. In cadrul studiului prospectiv care constituie partea personala a prezentei teze, rata maxima de supravietuire dupa recurenta a fost de 11 luni.

Se pare ca perspectiva pacientelor cu adenocarcinom endometrial recurent si/sau metastatic dupa terapia primara, o va reprezenta descoperirea unor noi agenti terapeutici, care vor putea fi utilizati singular sau in diverse combinatii cu chimioterapia.

Deloc de neglijat, dar probabil intr-o perspectiva mai indepartata, autorii afirma ca o sansa reala pentru aceste paciente o va reprezenta terapia genica.

10. CONSIDERATII ACTUALE IN TERAPIA HORMONALA PRIMARA A ADENOCARCINOMULUI DE ENDOMETRU

În partea introductivă a acestui capitol, autorii reiau teza potrivit căreia cel mai frecvent subtip histologic al cancerului endometrial - adenocarcinomul endometrial endometrioid - pare să fie asociat cu hiperstimularea estrogenică netamponată cu progesteron. Din aceste rațiuni, unele stadii ale hiperplaziei și adenocarcinomul endometrial în stadiul 0 sau I-a, la femeia tânără, pot fi tratate cu succes cu derivați progesteronici, putându-se conserva uterul și funcția reproductivă. Se subliniază totuși ideea că trebuie manifestată multă prudență în evaluarea cazurilor care ar putea eventual beneficia de astfel de terapie, deoarece, la ora actuală, nu există nici o modalitate sigură de a stabili lotul de paciente pentru care terapia cu progestative poate fi încununată de succes.

Leziuni premaligne în adenocarcinomul endometrial. Problematika leziunilor premaligne (precursori) ale adenocarcinomului endometrial a fost discutată în detaliu în cuprinsul capitolului 4 al lucrării. Autorii subliniază faptul că terapia cu progestative și corectarea în acest fel a fazei luteale a ciclului ovarian duce la amendarea hiperplaziei adenomatoase fără atipii în procent de 100% și a celei cu atipii în proporții între 60 și 65%. Se reiterează ideea potrivit căreia se recomandă mult discernământ în acest sens, pentru a nu se ajunge la situații în care, o pacientă tânără, cu o presupusă hiperplazie adenomatoasă, să fie, de fapt, tratată cu progestative pentru adenocarcinom endometrial.

Particularități ale adenocarcinomului endometrial la femeia tânără. Se subliniază aspectul că, de cele mai multe ori, diagnosticul adenocarcinomului endometrial la femeia tânără este pus în timpul investigațiilor pentru infertilitate. Profilul patologic al acestor femei este dominat de sindromul ovarelor micro-poli-chistice, de unele sindroame genetice sau de tumori ovariene estrogeno-secretante. La aceste paciente, obezitatea și anovulația cronică fac să crească nivelul seric al globulinei plasmatice de transport a steroizilor sexuali.

Protocoale terapeutice în tratamentul hormonal. Se subliniază ideea potrivit căreia utilizarea primară a hormonoterapiei în tratamentul adenocarcinomului endometrial cu risc scăzut, omite din start

explorarea chirurgicala, implicit stadializarea chirurgicala postoperatorie si elimina informatii valoroase asupra prognosticului. Autorii revin asupra ideii ca o conduita terapeutica corecta se poate stabili numai dupa interventia chirurgicala. In acest sens, se reafirma faptul ca gradul tumoral preoperator, determinat pe specimenul de chiuretaj biopsic, nu are acelasi caracter predictiv cu cel determinat pe piesa de histerectomie. Cu toate acestea, in prezent este bine stabilit faptul ca gradul tumoral 1 stabilit preoperator, este mult mai predictiv decit gradele 2 sau 3.

Actualitati si date clinice care sustin terapia hormonală. Autorii revin asupra faptului ca sugestia potrivit careia o pacienta poate fi supusa unui tratament "subevaluat" fata de cel standard, pentru o afectiune teoretic curabila prin acest tratament, dar cu potential letal, este, cel putin la data prezenta, una destul de controversata. Cu toate acestea, in ultima decada, multe voci autorizate sustin ca, atunci cind pacienta doreste expres pastrarea functiei reproductive, conservarea uterului este posibila in anumite circumstante.

Concluzii si perspective. Riscul de dezvoltare a unei neoplazii endometriale endometrioid la virsta fertila este apreciata in crestere in etapa actuala, in care, din diverse ratiuni de ordin social, material sau profesional, femeile amina tot mai mult sarcina. La aceste femei la care s-a diagnosticat adenocarcinomul endometrial endometrioid la virsta fertila, este dificil de a le sfatui sa urmeze terapie hormonală primara in scopul conservarii uterului si a fertilitatii. Ca un postulat, toate studiile din literatura de specialitate afirma la unison ca problema hormonoterapiei conservatoare se poate pune numai in cazul adenocarcinomului endometrial endometrioid in stadiul 0 sau I-a/G-1, cu expresie peste 75% a receptorilor progesteronici. Se apreciaza ca acestor paciente diagnosticate cu adenocarcinom endometrial endometrioid stadiul I-a/G-1 care opteaza pentru conservarea uterului si a fertilitatii, trebuie sa li se explice in detaliu ca terapia conservatoare cu progestative in detrimentul tratamentului chirurgical este o abatere de la conduita terapeutica-standard si ca poate avea drept consecinta decesul la o virsta tinara, printr-o afectiune curabila chirurgical.

11.SEMNIFICATIA CITOLOGIEI PERITONEALE POZITIVE LA PACIENTELE CU ADENOCARCINOM ENDOMETRIAL

Se apreciaza ca scopul studierii citologiei peritoneale la pacientele diagnosticate si operate pentru adenocarcinom endometrial este acela de a depista diseminările microscopice peritoneale ale neoplaziei, care nu pot fi altfel vizualizate in timpul interventiei chirurgicale. Studiul citologiei peritoneale a fost folosit initial in cazul tumorilor ovariene si este considerat, de multi ani, parte integranta a stadializarii chirurgicale a cancerului ovarian. In cazul adenocarcinomului de endometru, citologia peritoneala pozitiva a fost inclusa in stadializarea chirurgicala propusa de FIGO in 1988 pentru stadiul III-a. In aceasta clasificare, stadiul III-a al adenocarcinomului de endometru include tumorile endometriale care invadeaza seroasa uterina, anexele si/sau prezinta citologie peritoneala pozitiva.

Autorii au efectuat o ampla trecere in revista a problematicii citologiei peritoneale, in ceea ce priveste tehnica de recoltare, prelucrarea frotiurilor, interpretarea lor si a acuratetei metodei. Astfel s-a aratat ca citologia peritoneala trebuie recoltata imediat la deschiderea cavitatii peritoneale, prin lavajul acesteia cu aproximativ 300 ml ser fiziologic, iar materialul biologic obtinut este trimis imediat laboratorului de anatomie patologica. In cele mai multe cazuri, lichidul da lavaj peritoneal este centrifugat timp de 10 min. la 3 000 turatii/min. iar sedimentul este prelucrat in mai multe moduri. Sunt descrise in detaliu tehnica Thin-Prep, Sure-Path sau "cell-block".

Se apreciaza ca cea mai comuna cale prin care celulele endometriale maligne ajung in cavitatea peritoneala o constituie migratia retrograda prin cele doua salpinge. Alte cai auxiliare pot fi invadarea spatiilor peri-vasculare si limfatice, sau extensia directa, dupa invadarea in totalitate a miometrului si a seroasei uterine. In cazuri foarte rare, celulele endometriale maligne ajung primar in cavitatea peritoneala prin transformarea maligna a focarelor de endometrioza. Se pune in discutie si o modalitate iatrogena, apreciata ca fiind migrarea retrograda a celulelor endometriale maligne in timpul histeroscopiei.

In cuprinsul capitolului, autorii au incercat clarificarea unei probleme spinoase: aceea daca citologia peritoneala pozitiva la pacientele diagnosticate cu adenocarcinom endometrial ar putea fi un

factor independent de prognostic. Asupra acestui subiect controversat au fost publicate multe studii in literatura internationala de specialitate, din care au fost analizate cele mai recente si semnificative. S-a aratat faptul ca aceste studii au adus si multe clarificari, dar au generat o multitudine de alte controverse. Concluzia generala a fost aceea ca la pacientele cu adenocarcinom endometrial la care a fost depistata citologie peritoneala pozitiva, s-a inregistrat o scadere a ratei de supravietuire si o crestere semnificativa a riscului de recurenta, ceea ce determina invariabil tratamente complementare.

S-a ajuns la concluzia ca citologia peritoneala pozitiva este asociata in mod frecvent cu alti factori nefavorabili de prognostic, cum ar fi gradul inalt al tumorii sau invadarea a mai mult de 50% din grosimea miometrului, iar in prezenta acestora este un marker nefavorabil de prognostic.

In cazul tumorilor de grad mic si stadii clinice I si II, semnificatia citologiei peritoneale pozitive ramine controversata, dar datele existente in literatura de specialitate sugereaza ca pacientele aflate in aceasta situatie au un risc crescut de recurenta sistemica.

Dupa o ampla analiza a literaturii de specialitate, autorii afirma ca, la data redactarii tezei, nu exista un consens asupra unui standard de ingrijiri postoperatorii care s-ar putea acorda pacientelor cu adenocarcinom endometrial si citologie peritoneala pozitiva.

In literatura mondiala de specialitate, exista mult prea putine date la ora actuala privitor la terapia hormonala sau la chimioterapia adjuvanta. Pentru unele cazuri, intra in discutie radioterapia postoperatorie, sub forma brachiterapiei, iradierii pelvisului sau iradierii globale a abdomenului. Se concluzioneaza ca terapia complexa a acestor paciente ramine o problema deschisa studiilor ulterioare.

12. ADENOCARCINOMUL ENDOMETRIAL SI TAMOXIFENUL

În cuprinsul capitolului, s-au analizat multifactorial datele din literatura de specialitate, potrivit cărora una din cele mai semnificative complicații posibile ale utilizării pe termen lung a tamoxifenului ar putea fi dezvoltarea unui adenocarcinom endometrial.

Se știe că tamoxifenul își exercită efectul principal prin ocuparea situs-urilor estrogenice și prin blocarea în acest fel a legării estrogenului de receptor. Cu toate că, în principiu, este un antiestrogen, se pare că, la nivelul endometriului, ar avea o acțiune de tip estrogenic.

Scopul propus de autori a fost acela de a efectua o trecere în revistă a literaturii de specialitate referitoare la adenocarcinomul de endometru depistat la femeile cu cancer mamar operat și supuse tratamentului cu tamoxifen și de a aprecia rolul unor acțiuni de screening pentru depistarea neoplaziei endometriale la aceste femei.

Cu tot beneficiul pe care l-a adus tamoxifenul în prevenirea recurenței în cancerul sinului, se pare că trebuie luată în considerare posibilitatea că unele dintre paciente pot dezvolta secundar un adenocarcinom endometrial.

Autorii au analizat retrospectiv un mare număr de publicații și meta-analize, concluzionând că cea mai mare parte din adenocarcinoamele endometriale depistate pe parcursul tratamentului cu tamoxifen au fost diagnosticate destul de repede de la începerea tratamentului. De aceea, au acreditat ideea că marea majoritate a acestor cancere puteau fi în evoluție înainte de tratamentul cu tamoxifen.

Majoritatea studiilor au formulat o concluzie unanimă: riscul mediu de apariție a adenocarcinomului endometrial la pacientele tratate cu tamoxifen este de 1,6 la 1 000 de cazuri. Această constatare clinică este totuși o problemă importantă, pe care medicul curant trebuie să o transmită pacientelor lui. Toate pacientele care încep sau se află în tratament cu tamoxifen trebuie să fie informate că sunt supuse unui risc între 0,16 și 0,2% pentru a dezvolta un adenocarcinom endometrial. În mod esențial însă, orice comentariu care privește riscul de cancer endometrial asociat tratamentului cu tamoxifen trebuie să țină seama de capacitatea benefică a tamoxifenului de a preveni atât recurența cit și cancerul sinului contro-lateral.

În cuprinsul capitolului au fost facute ample consideratii asupra rolului actiunilor de screening pentru depistarea adenocarcinomului endometrial la pacientele aflate în tratament cu tamoxifen. Se apreciaza ca riscul crescut pentru cancer endometrial asociat tratamentului cu tamoxifen poate creste mortalitatea la pacientele cu cancer mamar, dar acest aspect este mult depasit de avantajul semnificativ pe care îl prezinta tamoxifenul în controlul cancerului mamar. În acelasi context, nu se pot face recomandari asupra unor proceduri de screening, urmînd ca fiecare practician sa decida asupra acestui aspect, în functie de particularitatile cazului respectiv.

În cazul depistarii hiperplaziei adenomatoase atipice severe sau a leziunilor maligne intraepiteliale, autorii recomanda efectuarea histerectomiei totale cu anexectomie bilaterala, urmînd ca tratamentul cu tamoxifen sa fie reluat imediat postoperator. Cu toate ca progestativele sunt indicate pentru a reduce riscul de hiperplazie endometrială la pacientele care se afla în tratament cu agonisti estrogenici, autorii nu recomanda acest tip de terapie la pacientele operate pentru neoplasm mamar, deoarece, la momentul actual, impactul progestativelor asupra evolutiei neoplasmului mamar nu este precizata.

Autorii insista asupra necesitatii unei consilieri corecte a pacientelor. Toate aceste paciente trebuie informate ca riscul anual de cancer endometrial la care sunt expuse este de 0,16 - 0,2%. Ele trebuie sa cunoasca faptul ca, desi sunt supuse unui risc usor crescut pentru a dezvolta o tumora secundara, avantajul major este acela al tratamentului cu tamoxifen. Trebuie sa li se comunice acestor paciente ca grupele populationale feminine tratate cu tamoxifen au un risc cumulativ de recurenta în primii 5 ani redus cu aproximativ 38%.

13. TERAPIA HORMONALA DE SUBSTITUTIE DUPA TRATAMENTUL COMPLEX AL ADENOCARCINOMULUI DE ENDOMETRU

In cuprinsul capitolului, autorii au reluat succint interrelatia complexa dintre estrogeni si adenocarcinomul de endometru, consecintele suprimarii chirurgicale a productiei de estrogeni si solutiile posibile ale acestei probleme.

Tratamentul chirurgical in stadiile precoce ale adenocarcinomului endometrial il reprezinta histerectomia totala cu anexectomie bilaterala. Se reitereaza concluzia ca aceste cancere endometriale sunt, in mare parte curabile, dar rezultatele pe termen lung ale terapiei sunt importante. Suprimarea secretiei estrogenice are efecte nefavorabile asupra intregului organism al pacientei. Deficitul estrogenic reduce apreciabil calitatea vietii si explica multe din problemele de sanatate ale femeilor aflate in menopauza indusa chirurgical.

Sindromul deficientei estrogenice induse chirurgical. Autorii revin asupra faptului ca femeia aflata in peri- sau postmenopauza, dupa excluderea chirurgicala a uterului si a anexelor, trece automat intr-un alt status: celal menopauzei induse chirurgical. Ca o idee generala, femeile aflate in post-menopauza, care au fost supuse tratamentului complex pentru adenocarcinom endometrial, sunt sfatuite sa nu reia terapia de substitutie estrogenica, daca anterior acestui eveniment au urmat acest gen de terapie.

Se mentioneaza ca deficienta estrogenica instalata dupa interventia chirurgicala pentru adenocarcinom endometrial are consecinte neplacute, imediate si la distanta. Astfel, se constata ca "flush-ul" vasomotor, oboseala inexplicabila, nervozitatea, insomnia, starile depresive, palpitatiile si crampele musculare, uneori vertijul, sunt acuzele cele mai frecvente, relatate cu diverse grade de intensitate. La femeile supuse tratamentului complex pentru cancer endometrial, pierderea status-ului hormonal si declinul calitati vietii poate fi un "trigger" pentru instalarea starilor depresive.

Atrofierea progresiva a tractului genito-urinar, manifestata prin vaginita nespecifica, prurit vulvar, dispareunie, stenoza uretrala si a vaginului, se instaleaza imediat si se agraveaza in timp. Uretritele,

infecțiile intercurente ale tractului genital inferior, polachiuria și incontinența urinară sunt cele mai frecvente sindroame debilitante ale hipoestrogenismului. Osteoporoza, una din consecințele imediate ale carentei estrogenice, crește semnificativ riscul de fractură și mai ales pentru fractura de col femural.

Autorii au făcut o trecere în revistă a principalelor date și studii din literatura de specialitate care abordează problema terapiei hormonale de substituție la pacientele care au urmat tratament complex pentru cancer endometrial, concluzia fiind aceea că, pentru cazurile bine selecționate, acest gen de terapie are avantaje deosebite asupra calității vieții, fără a modifica riscul de recurență și intervalul liber de boală.

Se poate concluziona că toate pacientele care au supraviețuit după terapia complexă a adenocarcinomului endometrial se vor confrunta cu efectele pe termen lung ale carentei estrogenice.

Cu toate că la data redactării prezentei lucrări nu există protocoale foarte bine stabilite pentru terapia hormonală a acestor paciente, studiile prospective analizate concluzionează că HRT la cazuri bine selecționate (tumori endometriale cu expresie redusă pentru receptorii estrogenici și cu expresie importantă a celor progesteronici) nu mărește riscul recurenței, crește semnificativ calitatea vieții și combate eficient patologia asociată carentei estrogenice. Unul din riscurile pe termen lung al monoterapiei estrogenice, eventuala creștere a riscului pentru cancer mamar, poate fi contracarat prin utilizarea terapiei mixte, estro-progestative.

Date recente din literatura de specialitate confirmă faptul că, la femeile operate pentru adenocarcinom endometrial și aflate la risc pentru cancer colo-rectal, terapia de substituție hormonală poate avea efect protector. La femeile care, din varii motive, nu pot face terapie hormonală de substituție, clinicianul trebuie să aibă în vedere riscurile bolilor asociate și scăderea calității vieții, datorate carentei estrogenice. La aceste cazuri trebuie luate în calcul alternative ale HRT.

14. PARTEA SPECIALA A TEZEI DE DOCTORAT

Tratament chirurgical asociat cu radioterapie pre-si / sau postoperatorie versus tratament chirurgical in adenocarcinomul endometrial endometrioid stadiul I. Impactul citologiei peritoneale pozitive asupra intervalului liber de boala si a ratei de supravietuire in stadiul I al adenocarcinomului endometrial endometrioid.

Autorii au subliniat ca studiul de caz al partii speciale si-a propus analiza conduitei chirurgicale, a rolului radioterapiei pre- si/sau postoperatorii la pacientele cu adenocarcinom endometrial endometrioid stadiul I-FIGO, precum si incidenta si semnificatia prognostica a citologiei peritoneale pozitive la aceste paciente.

Material si metoda. Datele clinice ale studiului au fost obtinute din analiza a 738 de cazuri de adenocarcinom endometrial endometrioid in stadiul I-FIGO internate si tratate in cadrul Spitalului Clinic de Obstetrica si Ginecologie "Polizu" si in Institutul Oncologic "Prof.dr.Alexandru Trestioreanu" din Bucuresti, pe o perioada de 84 de luni, in intervalul ianuarie 2000 -> decembrie 2006 si a inglobat tumori de grad 1 cu mai mult de 50% invazie miometrială, tumori de grad 2 fara invadarea miometrului si tumori de grad 3 cu invadare superficiala miometrială (< 50% din grosimea acestuia). Din studiu au fost excluse doua subtipuri de adenocarcinom endometrioid: adenocarcinomul papilar-seros si adenocarcinomul cu celule clare, deoarece acestea au o biologie cu totul aparte. O atentie deosebita a fost acordata interrelatiei dintre citologia peritoneala pozitiva si alti factori bine stabiliti, care influenteaza prognosticul, cum ar fi nivelul invaziei miometriale sau grading-ul histologic.

Dupa analiza randomizarii si a tipului studiului, a metodelor statistice, a modalitatilor terapeutice, precum si a dispensarizarii si supravegherii active, au fost prezentate rezultatele studiului.

Au fost randomizate 365 de paciente la care s-a practicat radioterapie pre- si/sau postoperatorie si 373 de paciente care nu au urmat alt gen de terapie adjuvanta. Cele doua loturi de studiu au fost analizate multifactorial, dupa mai multe criterii, cum ar fi: virsta, morbiditati asociate, paritate, tipul histologic si grading-ul tumoral, nivelul invaziei miometriale, rata recidivelor locale si la distanta, intervalul liber de boala, rata de supravietuire si - in interdependenta cu

factorii enumerati - prezenta citologiei peritoeale pozitive. Analiza finala a datelor studiului a fost efectuata in luna decembrie 2006, data ultimului contract cu aproximativ 78% din pacientele aflate in viata.

Din analiza multifactoriala a cazurilor, autorii au formulat concluzii privitoare la tratamentul pacientelor cu adenocarcinom endometrial endometrioid stadiul I. Astfel, rezultatele acestui studiu prospectiv demonstreaza ca radioterapia pre- si/sau postoperatorie imbunatateste in mod cert controlul loco-regional al adenocarcinomului endometrial in stadiul I. Paradoxal insa, acest lucru nu se materializeaza in beneficiu in ceea ce priveste rata de supravietuire la 5 ani a acestor paciente. In mod surprinzator, rata de supravietuire a fost mai mica un cadrul lotului care a urmat radioterapie, comparativ cu lotul-martor. Astfel, rata de supravietuire la 5 ani a fost de 81% in cadrul lotului care a urmat radioterapie si de 85% in cadrul lotului de control . Diferenta nu este mare, dar este statistic-semnificativa pentru stabilirea algoritmului terapeutic al acestor paciente.

Din analiza cazurilor de deces prin adenocarcinom de endometru a rezultat o alta concluzie generatoare de intrebari si discutii: numarul deceselor inregistrate in cazul lotului care a urmat tratament radioterapic a fost mai mare decit la lotul martor. S-a observat, de asemenea, ca si numarul deceselor fara legatura cu adenocarcinomul de endometru a fost mai mare la lotul care a urmat radioterapie comparativ cu lotul-martor.

O alta *concluzie* a studiului a fost aceea ca *radioterapia nu ofera nici un beneficiu in ceea ce priveste supravietuirea a 5 ani a pacientelor cu adenocarcinom endometrial in stadiul I*. Singura specificare ar fi aceea ca marea majoritate a pacientelor cu recidiva loco-regionala au supravietuit. In plus, rata mai mare de recidiva loco-regionala in cadrul lotului de control nu determina, prin ea insasi, o crestere a ratei metastazelor la distanta.

In cadrul lotului de studiu, citologia peritoneala a fost gasita pozitiva la 26 (3,5%) din cele 738 de paciente care au compus lotul. S-a apreciat ca procentul este relativ mic, comparativ cu alte studii de specialitate, in care rata de depistare a citologiei peritoneale pozitive se situeaza intre 5 si 10% din cazuri. *Prezenta citologiei peritoneale pozitive a fost asociata cu reducerea semnificativa a intervalului liber de boala, cu o rata crescuta a recidivelor si a metastazelor la distanta.*

Nu s-a putut face nici o legatura cauzala sau ca factor de prognostic intre citologia peritoneala pozitiva, ca factor singular in cadrul adenocarcinomului endometrial in stadiul I-FIGO si virsta pacientelor, gradul invaziei miometriale, grading-ul tumoral, rata de recidiva loco-regionala, metastazele la distanta sau rezultatele tratamentului radio-si/sau chimioterapic. Autorii au concluzionat ca, in situatia in care citologia peritoneala pozitiva se asociaza cu alti factori nefavorabili de prognostic pentru adenocarcinomul de endometru, intervalul liber de boala si rata de supravietuire la 5 ani se reduc semnificativ.

In concluziile studiului, autorii arata ca, in absenta unor semne clinice de apel, supravegherea pacietelor dupa tratamentul complex al adenocarcinomului de endometru in stadiul I-FIGO consta in efectuarea examenului clinic general si a examenului ginecologic. Ritmul si periodicitatea acestor examinari nu a fost insa cuantificat. Cele 738 de paciente care au alcatuit lotul de studiu au fost supuse unui astfel de examen la fiecare 3 luni, in primii 3 ai post-operator, la 6 luni pe parcursul anilor 4 si 5 si anual, pina in decembrie 2006.

Alte doua concluzii ale studiului sunt, cel putin, dezarmante: rata de supravietuire dupa recurenta a fost de 11 luni, iar supravegherea intensiva la care au fost supuse aceste paciente nu a ameliorat semnificativ rata lor de supravietuire.

Resursele bibliografice necesare redactarii prezentei teze de doctorat au fost obtinute prin Medline (NLM. - Medline) si prin adrese la edituri de prestigiu, care ne-au furnizat cea mai mare parte a tratatelor si meta-analizelor solicitate. Cautarea bibliografiei s-a facut folosind cuvintele cheie *endometrial cancer, endometrial carcinoma, endometrial neoplasm*.

Referintele bibliografice au fost ordonate in doua subgrupe:

- sublista A, in care au fost incluse tratatele de specialitate si meta-analizele asupra problematicii neoplaziei endometriale
- sublista B, in care au fost incluse, in ordinea alfabetica a numelui autorului principal, articolele referitoare la neoplazia endometrială, extrase din publicatiile de specialitate din tara si din strainatate.

Ultima referire se face la articolele publicate in cursul efectuării studiului prospectiv de caz, care a constituit partea specială a tezei de doctorat.