

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium

Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of endometrial cancer

Wersja 2017.1 / Version 2017.1

Adres do korespondencji / Correspondence: Jacek Sznurkowski, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

ETIOLOGIA/ETIOPATOGENEZA^(1,2)

Etiopatogenetycznie raka błony śluzowej trzonu macicy dzielimy na dwa typy:

- typ I – gruczolakorak endometrioidalny (80–90% wszystkich rozpoznań);
- typ II – gruczolakorak nieendometrioidalny, do którego zalicza się raka surowiczego, raka jasnokomórkowego, guzy nieodróżniane oraz mieszane (*malignant mixed Mullerian tumor*, MMMT).

Dziedziczne występowanie raka endometrium (głównie typu I) dotyczy kobiet z zespołem Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowością – *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC).

Do czynników ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy należą: otyłość i nadwaga (często jako komponenty zespołu metabolicznego), nierództwo, niepłodność (w tym na podłożu zespołu policystycznych jajników), cukrzyca, wczesne rozpoczęcie miesiączkowania, późna menopauza, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, nowotwory produkujące estrogeny oraz przyjmowanie tamoksyfenu u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

PROFILAKTYKA/SKRINING⁽¹⁾

Niskie ryzyko raka endometrium (populacja ogólna): brak dowodów dla podejmowania działań skriningowych.

Podwyższone ryzyko raka endometrium:

- U kobiet ze zmianami *in situ* w endometrium nie należy stosować estrogenów.
- U kobiet z otyłością, zespołem policystycznych jajników, cukrzycą, niepłodnością należy prowadzić coroczny nadzór obejmujący badanie ginekologiczne i ultrasonografię (USG) przezpochwową.

ETIOLOGY/ETIOPATHOGENESIS^(1,2)

Two etiopathogenetic types of endometrial cancer have been distinguished:

- type I – endometrioid adenocarcinoma (80–90% of all diagnosed cases);
- type II – non-endometrioid adenocarcinoma, which includes serous cancer, clear cell cancer, undifferentiated and mixed tumors (*malignant mixed Mullerian tumor*, MMMT).

Hereditary endometrial cancer (mainly type I) is usually seen in women with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC).

Risk factors for endometrial cancer include obesity and overweight (often as components of the metabolic syndrome), nulliparity, infertility (including polycystic ovary syndrome related infertility), diabetes, early onset of menstruation, late menopause, hormone replacement therapy, estrogen-secreting tumors as well as treatment with tamoxifen in postmenopausal women.

PREVENTION/SCREENING⁽¹⁾

Low risk of endometrial cancer (general population): no evidence for screening.

Increased risk of endometrial cancer:

- No estrogens should be administered in women with *in situ* endometrial lesions.
- Women with obesity, polycystic ovary syndrome, diabetes and infertility should be monitored annually, including gynecological examination and transvaginal ultrasonography.
- For women with adult granulosa cell tumor, if hysterectomy has not been performed, endometrial sampling

- U kobiet z dojrzałą postacią ziarniszczyka, u których w trakcie operacji pierwotnej nie usunięto macicy, konieczna jest kontrolna biopsja endometrium. Brak zmian patologicznych w biopsji zwalnia od dalszych działań monitorujących.
- U pacjentek z rozpoznaniem śródoperacyjnie rakiem jajnika (złośliwy nowotwór nabłonkowy), u których planowane jest leczenie oszczędzające płodność, należy w trakcie zabiegu operacyjnego wykonać biopsję endometrium.
- U asymptomatycznych pacjentek przyjmujących tamoksyfen rutynowe działania kontrolne nie są rekomendowane.

Wysokie ryzyko raka endometrium:

- Nosicielki mutacji w genach mutatorowych (zespół Lyncha), które ukończyły 35 lat, powinny być poddane regularnej kontroli ginekologicznej obejmującej badanie ginekologiczne, USG przezpochwową oraz biopsję aspiracyjną endometrium.
- Nosicielkom mutacji w genach mutatorowych (zespół Lyncha) po ukończeniu 40 lat należy zaproponować operację redukującą ryzyko rozwoju raka jajnika i endometrium (histerektomia + obustronna adnektomia). Należy przedstawić wszystkie argumenty za i przeciw związane z tego typu zabiegiem oraz, o ile to możliwe, operacja powinna być przeprowadzona techniką mało-inwazyjną (laparoscopia/chirurgia robotowa).

DIAGNOSTYKA⁽¹⁾

I etap: postawienie diagnozy – biopsja endometrium:

- klasyczne diagnostyczne łyżeczkowanie jamy macicy;
- biopsja celowana w trakcie histeroskopii lub
- biopsja aspiracyjna.

II etap: wstępna ocena zaawansowania – ocena kliniczna i badania obrazowe.

Przed podjęciem decyzji o sekwencji leczenia (chirurgia/radioterapia/chemioterapia) należy określić próbny radiologiczno-kliniczny stopień zaawansowania według Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) – staging. Minimalne (niezbędne) postępowanie przedoperacyjne obejmuje:

- i) badanie kliniczne, w tym ocenę węzłów pachwinowych;
- ii) badanie we wziernikach;
- iii) badanie dwuręczne;
- iv) badanie *per rectum*;
- v) USG jamy brzusznej;
- vi) USG przezpochwowe, a jeśli będą wskazania – USG transrektalne, a także
- vii) ocenę ryzyka wystąpienia zespołu Lyncha (kryteria zawiera tab. 1), w tym uzupełnienie badań immunohistochemicznych u kobiet przed 45. rokiem życia, jeżeli mamy prawdopodobny stopień FIGO I oraz nie planujemy usuwać jajników.

We wczesnych postaciach raka endometrium typu endometrioidalnego (prawdopodobny stopień FIGO I, typ I)

is recommended. If this shows no evidence of (pre) malignancy, no further screening for endometrial malignancies is required.

- In patients with epithelial ovarian cancer undergoing fertility sparing treatment, endometrial sampling is recommended at the time of diagnosis.
- Routine monitoring in asymptomatic patients receiving tamoxifen is not recommended.

High risk of endometrial cancer:

- For carriers of HNPCC-associated genetic mutations, annual screening beginning at age 35 is recommended. Screening requires gynecological examination, transvaginal ultrasonography and endometrial aspiration biopsy.
- Carriers of HNPCC-associated genetic mutations aged ≥ 40 years should be offered a surgery reducing the risk of ovarian and endometrial cancer (hysterectomy + bilateral adnexectomy). The patient should be informed about all arguments and counterarguments associated with this type of surgery. If possible, minimally invasive technique, such as laparoscopy or robotic surgery, should be employed.

PRETREATMENT ASSESSMENT⁽¹⁾

1st step: endometrial biopsy:

- dilatation and curettage (D&C);
- targeted biopsy during hysteroscopy or
- aspiration biopsy.

2nd step: apparent staging – clinical and imaging evaluation. Treatment sequence selection (surgery/radiation therapy/chemotherapy) should be preceded by setting the apparent stage of disease in agreement with the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) criteria. The minimum (necessary) preoperative management involves:

- i) clinical assessment, including inguinal evaluation;
- ii) speculum examination;
- iii) bimanual examination;
- iv) rectal examination;
- v) abdominal ultrasound;
- vi) transvaginal ultrasound, and, if indicated, transrectal ultrasound;
- vii) risk assessment for Lynch syndrome (see Tab. 1 for criteria), including immunohistochemical staining in females under 45 years with probable FIGO stage I and if ovariectomy is not included in the treatment plan.

In the case of early-stage endometrial cancer of the endometrioid type (likely FIGO stage I, type I) diagnosed in a health care centre where intraoperative histopathological assessment of the depth of myometrial invasion (MI) or cervical stromal invasion (T2) is not possible, the decision to perform lymphadenectomy should be preceded by expert transvaginal ultrasound or pelvic magnetic resonance imaging for radiological assessment of both these features (it is necessary to determine the risk of lymph node metastases).

Warianty kliniczne wysokiego prawdopodobieństwa zespołu Lyncha <i>Clinical variants for high risk of Lynch syndrome</i>	
1.	<p>Pacjentki z rakiem endometrium lub rakiem jelita grubego ze stwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną lub wykrytym w badaniach immunohistochemicznych brakiem ekspresji białek MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</p> <p><i>Patients with endometrial cancer or colorectal cancer, who were diagnosed with microsatellite instability or were immunohistochemically negative for the expression of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 proteins</i></p>
2.	<p>Pacjentki z krewnym pierwszego stopnia, który zachorował na raka endometrium lub jelita grubego przed 60. rokiem życia albo ma udokumentowaną przez genetyka (profesjonalne poradnictwo genetyczne) przynależność do rodziny z zespołem Lyncha</p> <p><i>Patients whose first-degree relative was diagnosed with colorectal and/or endometrial cancer before the age of 60 years or has genetically documented (professional genetic counseling) family history of Lynch syndrome</i></p>
3.	<p>Pacjentki, których krewny pierwszego lub drugiego stopnia jest nosicielem mutacji w genach mutatorowych</p> <p><i>Patients, whose first- or second-degree relative is a carrier of mutator gene mutation</i></p>

Tab. 1. Kryteria wysokiego ryzyka występowania zespołu Lyncha
 Tab. 1. Criteria for high risk of Lynch syndrome

w ośrodku, w którym nie jest możliwe przeprowadzenie śródoperacyjnej oceny histopatologicznej głębokości naciekania mięśniówki trzonu macicy (*myometrial invasion*, MI) oraz zajęcia podścieliska kanału szyjki (T2), należy przed podjęciem decyzji o limfadenektomii wykonać eksperyckie USG przezpochwowe lub rezonans magnetyczny miednicy mniejszej w celu radiologicznej oceny obu tych cech (niezbędne do określenia przynależności do grupy ryzyka przezrzutów do węzłów chłonnych).

ROZPOZNANIE⁽¹⁾

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie oceny histopatologicznej materiału uzyskanego w trakcie biopsji endometrium.

Wynik patomorfologiczny opisujący raka endometrium powinien dostarczać informacji o typie histopatologicznym (rak endometrioidalny/nieendometrioidalny) oraz o stopniu zróżnicowania histopatologicznego – grading (dla raków endometrioidalnych).

Stopień zróżnicowania określa się na podstawie procenta utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki) (rak wysoko zróżnicowany G1: <5% utkania części litej; rak średnio zróżnicowany G2: 6–50% utkania części litej; rak nisko zróżnicowany G3: >50% utkania części litej).

Uwaga: Wynik ostatecznego pooperacyjnego badania histopatologicznego powinien zawierać ocenę zajęcia przestrzeni limfatycznej, gdyż parametr ten jest niezbędny do kwalifikacji chorych do odpowiedniego leczenia uzupełniającego.

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA⁽³⁾

Zaawansowanie w raku endometrium określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych. Aktualna klasyfikacja FIGO raka endometrium została wprowadzona w roku 2009⁽⁴⁾. Tab. 2 przedstawia klasyfikację z roku 2009.

DIAGNOSIS⁽¹⁾

Diagnosis is based on histopathological assessment of specimens obtained during endometrial biopsy. Histopathological result should provide an information on the histological type (endometrioid/non-endometrioid cancer) and differentiation grade (endometrioid cancers only).

Histological grade is based on the proportion of solid growth pattern in relation to glandular component (forming tubules) (well-differentiated carcinoma G1: <5% of solid growth pattern; moderately differentiated carcinoma G2: 6–50% of solid growth pattern; poorly differentiated carcinoma G3: >50% of solid growth pattern).

Note: Final postoperative histopathological result should include an assessment of lymphatic space involvement (LVSI) as this parameter is essential for appropriate qualification for adjuvant therapy.

STAGING⁽³⁾

The stage of endometrial cancer is determined by surgical-pathological features. The current FIGO classification for endometrial cancer was introduced in 2009⁽⁴⁾. Tab. 2 shows the 2009 classification.

TREATMENT^(1,2)

Treatment of endometrial cancer involves surgery, radiation therapy, radiochemotherapy and chemotherapy.

The schematic contribution of different treatment modes depending on FIGO stage is shown in Fig. 1.

The appropriate utilization rates of surgery, chemotherapy, radiation therapy and hormonal therapy in the primary management of endometrial cancer in accordance with evidence-based medicine (EBM) is 84%, 20.8%, 46% and 0.2%, respectively^(3,5-7).

FIGO 2009	
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy <i>Tumor strictly limited to the body of the uterus</i>
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki <i>No invasion or myometrial invasion <50%</i>
IB	Nacieki obejmuje ≥50% mięśniówki <i>Myometrial invasion ≥50%</i>
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę <i>Cervical stromal invasion, but not beyond uterus</i>
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie <i>Local and/or regional invasion</i>
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki <i>Tumor involves serosa and/or adnexa</i>
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacic <i>Vaginal and/or parametrial involvement</i>
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych <i>Pelvic and/or para-aortic lymph node involvement</i>
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy <i>Pelvic lymph node involvement</i>
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy <i>The cancer has spread to the para-aortic lymph nodes, with or without spread to the regional pelvic lymph nodes</i>
IV	Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty <i>Involvement of bladder and/or rectal mucosa and/or distant metastasis</i>
IVA	Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy <i>Involvement of bladder and/or rectal mucosa</i>
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych <i>Distant metastases including abdominal and/or inguinal lymph node metastases</i>

Tab. 2. System klasyfikacji raka błony śluzowej trzonu macicy według FIGO z 2009 roku

Tab. 2. FIGO 2009 staging system of endometrial cancer

LECZENIE^(1,2)

Leczenie raka błony śluzowej trzonu macicy obejmuje chirurgię, radioterapię, radiochemioterapię oraz chemioterapię.

Schematyczny udział poszczególnych metod leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg FIGO przedstawia ryc. 1.

Rekomendowany udział chirurgii, chemioterapii, radioterapii i hormonoterapii w procesie leczenia pierwotnego raka endometrium zgodnie z medycyną opartą na dowodach (*evidence-based medicine*, EBM) wynosi odpowiednio 84%, 20,8%, 46% i 0,2%^(3,5-7).

Chirurgia^(1,8-11)

Leczenie chirurgiczne należy stosować w przypadkach choroby lokalnej, gdy możliwe jest uzyskanie całkowitej cytoredukcji chirurgicznej, która oznacza brak komórek raka w badaniach mikroskopowych marginesów wokół wyciętego nowotworu (R0).

Surgery^(1,8-11)

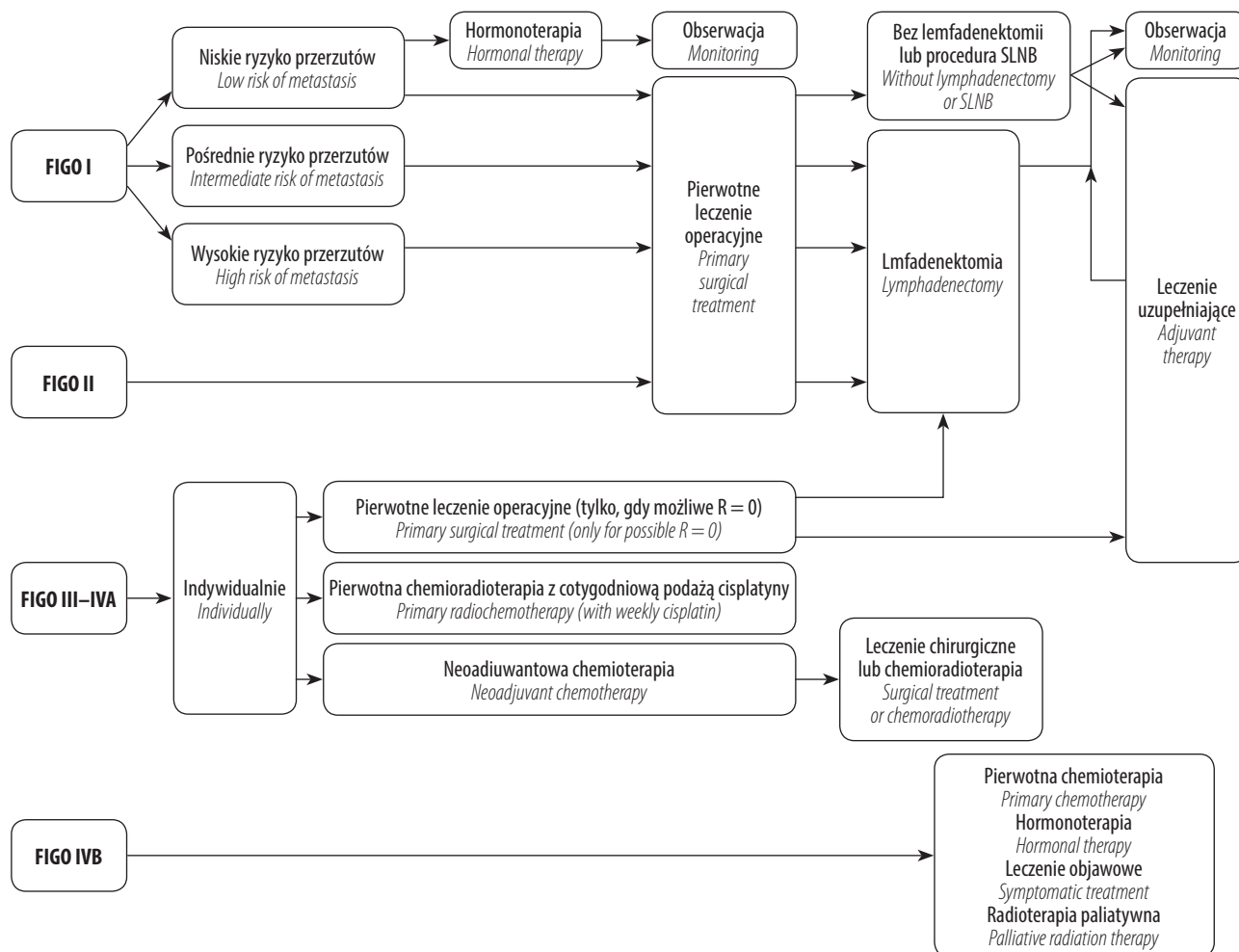
Surgical treatment should be used in local disease, when it is possible to achieve total surgical cytoreduction leading to the absence of tumor cells in microscopic evaluation of the margins around the tumor excision site (R0).

Lymphadenectomy in endometrial cancer is considered to be a component of staging, which does not improve prognosis, but is only used for an appropriate adjustment of adjuvant therapy. (Selective lymphadenectomy is acceptable in selected cases as an element of cytoreduction in palliative treatment).

Primary protocol

Simple hysterectomy with adnexal removal with no vaginal cuff or parametria (even in cervical canal involvement) as well as with no peritoneal fluid cytology⁽¹⁾.

Oophorectomy is not necessary in women under the age of 45 diagnosed with G1 endometrioid adenocarcinoma with FIGO stage IA confirmed radiologically or by intraoperative histopathological examination (frozen sections), with no



SLNB (sentinel lymph node biopsy) – biopsja węzła wartowniczego; R (residual disease) – choroba resztkowa.
SLNB – sentinel lymph node biopsy; R – residual disease.

Ryc. 1. Zasady skojarzonego leczenia raka endometrium w zależności od stopnia zaawansowania wg FIGO
Fig. 1. Treatment regimen of endometrial cancer depending on FIGO classification stage

Limfadenektomia w raku endometrium jest elementem oceny stopnia zaawansowania klinicznego, który nie polepsza rokowania u chorych, ale służy wyłącznie do właściwego dopasowania leczenia adiuwantowego. (W wybranych przypadkach dopuszcza się wykonanie selektywnej limfadenektomii jako element cytotoredukcji w leczeniu paliatywnym).

Protokół podstawowy

Proste wycięcie macicy wraz z przydatkami, bez mankietu pochwy i przymacicz (nawet przy zajęciu kanału szyjki), a także bez badania cytologicznego płynu otrzewnowego⁽¹⁾. Można odstąpić od usuwania jajników u kobiet przed 45. rokiem życia, u których rozpoznano *adenocarcinoma endometrioides* G1 z radiologicznym lub potwierdzonym w badaniu doraźnym stopniem zaawansowania wg FIGO IA, bez czynników ryzyka zespołu Lyncha lub zespołu dziedzicznego raka piersi – jajnika. W przypadku podjęcia decyzji o pozostawieniu jajników zaleca się usunięcie obu jajowodów.

risk factors for Lynch syndrome or hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. If a decision is made to leave the ovaries, removal of both fallopian tubes is recommended. Radical hysterectomy can be performed only in patients with apparent FIGO stage IIIB and in selected cases of FIGO stage IVA. In both situations, it is performed as a component of cytoreduction, which requires arrangements made by the interdisciplinary team planning anticancer therapy.

Fertility-sparing treatment

Fertility-sparing treatment is possible only in patients with endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) or well-differentiated (G1) endometrioid adenocarcinoma, whose pelvic magnetic resonance imaging or expert transvaginal ultrasound definitely excluded MI.

Such patients should receive 6-month hormonal therapy (medroxyprogesterone acetate – MPA, using a levonorgestrel intrauterine device, LNG-IUD) followed by a necessary histopathological review of therapeutic efficacy.

Radykalne wycięcie macicy można wykonać jedynie u chorych z prawdopodobnym stopniem zaawansowania IIIB wg FIGO i w wybranych przypadkach FIGO IVA. W obu sytuacjach jest to element cytoredukcji, który wymaga uzgodnień w interdyscyplinarnym zespole planującym leczenie onkologiczne.

Leczenie oszczędzające płodność

Jest możliwe wyłącznie u chorych, u których rozpoznano wewnątrz nabłonkową neoplazję endometrium (*endometrial intraepithelial neoplasia*, EIN) lub dobrze zróżnicowanego raka endometrioidalnego (*adenocarcinoma endometrioides* G1), gdy w rezonansie magnetycznym miednicy lub eksperyckim przezpochwowym USG całkowicie wykluczono naciekanie mięśniówki macicy. Takie pacjentki można poddać 6-miesięcznej terapii hormonalnej (octanem medroksyprogesteronu – MPA, z zastosowaniem wkładki domaciczej uwalniającej lewonorgestrel – *levonorgestrel intrauterine device*, LNG-IUD), po której konieczna jest ponowna weryfikacja histopatologiczna skuteczności leczenia.

Zakres limfadenektomii

We wszystkich przypadkach, w których konieczne jest wykonanie limfadenektomii w ramach oceny stopnia zaawansowania choroby, powinna ona obejmować zarówno węzły chłonne miedniczne, jak i okołoaortalne do poziomu żyły nerkowej lewej^(1,8).

Adekwatność limfadenektomii

Za adekwatną uznaje się limfadenektomię, w której liczba usuniętych węzłów chłonnych (miednicznych i okołoaortalnych) przekracza 20, ponieważ dopiero dla takiej liczby prawdopodobieństwo wykrycia pojedynczego przerzutu mieści się w akceptowalnym przedziale 80–100%⁽⁹⁾.

Wskazania do limfadenektomii

Systematyczną limfadenektomię miedniczną i okołoaortalną należy wykonywać u wszystkich pacjentek (niezależnie od typu histopatologicznego: endometrioidalny/nieendometrioidalny) z prawdopodobnym (radiologiczno-klinicznym) stopniem zaawansowania wg FIGO IIIB i IIIA, a także z FIGO II.

U pacjentek z prawdopodobnym FIGO I wykonanie lub odstąpienie od limfadenektomii zależy od indywidualnej oceny ryzyka przerzutów do układu chłonnego:

- przypadki o niskim ryzyku: rak endometrioidalny G1/G2 i MI <50% – można odstąpić od stageru węzłowego;
- przypadki o ryzyku pośrednim: rak endometrioidalny G1/G2 i MI >50% lub G3 i MI <50% – należy rozważyć stageru węzłowy;
- przypadki o wysokim ryzyku: rak endometrioidalny G3 i MI >50% oraz wszystkie przypadki raka nieendometrioidalnego – należy obligatoryjnie wykonać stageru węzłowy.

The extent of lymphadenectomy

The procedure should involve both pelvic lymph nodes and para-aortic lymph nodes up to the level of the left renal vein in all cases requiring staging lymphadenectomy^(1,8).

The adequacy of lymphadenectomy

Lymphadenectomy involving more than 20 lymph nodes (pelvic and para-aortic) is considered adequate as only such number allows to detect a single metastasis with an acceptable range of probability: 80 to 100%⁽⁹⁾.

Indications for lymphadenectomy

Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy should be performed in all patients (regardless of the histopathological type: endometrioid/non-endometrioid) with apparent (clinicoradiological) FIGO stage IIIB and IIIA as well as FIGO stage II.

In patients with apparent FIGO I, the implementation of lymphadenectomy will depend on an individual assessment of the risk of metastasis to the lymphatic system:

- low-risk cases – G1/G2 endometrioid cancer and MI <50% – no need for lymphatic staging;
- intermediate-risk cases – G1/G2 endometrioid cancer and MI >50% or G3 endometrioid cancer and MI <50% – lymphatic staging can be considered;
- high-risk cases – G3 endometrioid cancer and MI >50% as well as all cases of non-endometrioid cancer – lymphadenectomy is obligatory.

Excision of the greater omentum in surgery of endometrial cancer

Excision of the greater omentum should be performed in serous endometrial carcinoma and sarcomatous carcinoma, whereas it is not recommended in other non-endometrioid histological types, such as clear-cell carcinoma⁽¹⁾.

If no macroscopic suspicious lesions are found in the greater omentum, its resection is a part of surgical staging. In this case, infracolic omentectomy should be performed. If neoplastic lesions are found within the greater omentum, its resection becomes a part of cytoreductive surgery. In this case, supracolic omentectomy including gastrocolic and gastrosplenic ligaments should be performed.

Note: In the case of metastatic greater omentum (FIGO stage IVB), systematic lymphadenectomy is unjustified.

The procedure of sentinel lymph node in endometrial cancer

The procedure involves an injection of technetium-99m radioisotope (^{99m}Tc) and approximately 4 mL of methylene blue or indocyanine green (ICG) into the cervical stroma (superficial injection – 1–3 mm and a deep injection – 10–20 mm at 3 and 9 o'clock) for lymphatic mapping. All suspicious lymph nodes are excised during the surgical procedure, regardless of mapping. If no lymph nodes are stained (no mapping) on one side of the pelvis,

Wycięcie sieci większej w leczeniu chirurgicznym raka trzonu

Usunięcie sieci większej należy wykonać wyłącznie w raku surowiczym trzonu macicy i w mięsakeraku. W pozostałych nieendometrioidalnych typach histologicznych, np. raku jasnokomórkowym, nie jest to zalecane⁽¹⁾.

W sytuacji, w której w obrębie sieci nie stwierdza się zmian makroskopowych podejrzanych o proces nowotworowy, usunięcie sieci jest elementem oceny stopnia zaawansowania. Wówczas zaleca się proste podokrężnicze wycięcie sieci większej. Jeżeli w obrębie sieci stwierdza się obecność zmian rakowych, to jej wycięcie staje się zabiegiem cytoredukcyjnym i wówczas poza siecią należy usunąć więzadła żołądkowo-poprzecznicze i żołądkowo-śledzionowe.

Uwaga: W przypadku występowania przerzutów w obrębie sieci (FIGO IVB) wykonywanie limfadenektomii systematycznej jest bezzasadne.

Procedura węzła wartowniczego w raku endometrium

Polega na podaniu radioizotopu technetu (^{99m}Tc) oraz około 4 ml błękitu metylenowego lub zieleni indocyjanu (*indocyanine green*, ICG) do podścieliska szyjki macicy (wkłucie powierzchowne – 1–3 mm i głęboko – 10–20 mm na godzinie 3. i 9.) w celu mapowania węzłów chłonnych. W trakcie zabiegu operacyjnego wycina się wszystkie podejrzane węzły niezależnie od mapowania. W przypadku, gdy w jednej ze stron miednicy nie wybarwił się żaden węzeł (brak mapowania), należy wykonać jednoimienną jednostronną limfadenektomię miedniczną. Limfadenektomię okołoaortalną przeprowadza się według uznania operatora⁽¹⁰⁾.

Algorytm jest uwzględniany w rekomendacjach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) od 2015 roku. Jego stosowanie dotyczy wyłącznie grupy pacjentów z prawdopodobnym I stopniem zaawansowania wg FIGO, o niskim ryzyku przerzutów do węzłów chłonnych. Procedura węzła wartowniczego w raku endometrium ma niską kategorię zaleceń (kategoria 3.), ze względu na brak perspektywnych randomizowanych badań⁽¹¹⁾.

Rola laparoskopii w raku endometrium

Laparoskopia jest rekomendowana u pacjentek z prawdopodobnym I stopniem zaawansowania wg FIGO należących do grupy raków endometrioidalnych z niskim i pośrednim ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych. Laparoskopia może być rozważana u chorych z prawdopodobnym II stopniem zaawansowania wg FIGO oraz I w grupie wysokiego ryzyka⁽¹⁾. Chirurgia małoinwazyjna jest szczególnie zalecana u osób otyłych i patologicznie otyłych*, ze względu na możliwość uniknięcia powikłań związanych z gojeniem się ran pooperacyjnych.

homologous unilateral pelvic lymphadenectomy should be performed. Para-aortic lymphadenectomy is performed at the discretion of the surgeon⁽¹⁰⁾.

The algorithm was included in the 2015 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommendations. It applies only to patients with apparent FIGO stage I, having low risk of metastasis to lymph nodes. Sentinel lymph node procedure has been received a category 3 recommendation due to the lack of prospective randomized trials⁽¹¹⁾.

The role of laparoscopy in endometrial cancer

Laparoscopy is recommended for patients with apparent FIGO stage I if the cancer belongs to the group of endometrioid carcinomas of low or moderate risk of metastases to lymph nodes. Laparoscopy can be considered in patients with apparent FIGO stage II and FIGO stage I in the high-risk group⁽¹⁾. Minimally invasive surgical treatment is particularly recommended for obese and pathologically obese patients* due to the possibility of avoiding complications associated with postoperative wound healing.

Adjuvant therapy

Stratification of patients for appropriate adjuvant therapy is based on pathological features of tumor tissue (histopathological type, degree of differentiation), stage and, in selected cases, patient's age.

It should be remembered that apart from pT, pN, pM categories (defining the final FIGO stage) as well as MI, it is necessary to obtain information on lymphovascular space invasion (LVSI). Detailed information on adjuvant therapy is presented in Tabs. 3 and 4.

Chemotherapy^(10,12)

Paclitaxel (175 mg/m² as a 3-hour infusion) plus carboplatin (according to AUC = 5–7 every 21 days) is currently the most common regimen for advanced endometrial cancer or its recurrence based on a randomized phase III non-inferiority trial (GOG 209).

Previous standard TAP regimen (160 mg/m² paclitaxel, 60 mg/m² cisplatin and 50 mg/m² doxorubicin) was compared with TC regimen (paclitaxel/carboplatin at above doses) at 3-week intervals and a similar objective response rate (51.3% vs. 51.2%) as well as the lack of significant effects on progression-free survival (median PFS 13.5 vs. 13.3 months) were observed. Furthermore, no statistically significant effects on overall survival were observed (median OS 40.3 months in TAP arm and 36.5 months in TC arm). At the same time, more beneficial toxicity profile for TC regimen vs. TAP regimen as well as reduced rate

* BMI >40 – jeżeli w ośrodku leczącym nie ma możliwości wykonania odpowiedniego zabiegu operacyjnego techniką laparoskopową, dopuszczalne jest odstąpienie od stagiowania węzłowego.

* BMI >40 – if laparoscopic surgery is not possible in a given health care center, lymphatic staging may be omitted.

Leczenie uzupełniające

Stratyfikacja chorych do odpowiedniego leczenia adiuwantowego opiera się na cechach patologicznych tkanki rakowej (typ histopatologiczny, stopień zróżnicowania), stopniu zaawansowania nowotworu oraz w wybranych sytuacjach – wieku pacjentki.

Należy pamiętać, że poza cechami pT, pN, pM (określającymi ostateczny stopień FIGO) oraz głębokością naciekania mięśniówki (MI) w pooperacyjnym wyniku badania histopatologicznego musi znaleźć się informacja o statusie (brak inwazji/inwazja) przestrzeni limfatycznej (*lymphovascular space invasion*, LVSI).

Szczegółowe informacje dotyczące leczenia adiuwantowego przedstawiają tab. 3 i 4.

of therapy discontinuation due to adverse effects (12% vs. 18%, respectively) were observed⁽¹²⁾.

Chemoradiotherapy⁽¹³⁾

The use of complementary chemotherapy (four cycles of chemotherapy using platinum derivatives pre- or post-radiation therapy) with EBRT in adjuvant treatment in the published combined analysis of randomized NSGO-EC-9501/EORTC-55991 and MaNGO-ILLIAD III trials was associated with significant improvement in 5-year progression-free survival (78% vs. 69%, $P = 0.009$) and a positive trend in the overall survival (82% vs. 75%, $P = 0.07$)⁽¹³⁾. Final results of the ongoing GOG 258 and PORTEC-3 trials will allow for an assessment of the effects of EBRT plus chemotherapy on PFS and OS.

Grupa ryzyka <i>Risk group</i>	Postępowanie <i>Management</i>
NISKIEGO <i>LOW</i> FIGO I, rak endometrioidalny G1/G2, <50% inwazji mięśniówki, LVSI negatywna <i>FIGO I, endometrioid G1/G2, <50% MI, LVSI negative</i>	Obserwacja <i>Follow-up</i>
POŚREDNIEGO <i>INTERMEDIATE</i> FIGO I, rak endometrioidalny G1/G2, >50% inwazji mięśniówki, LVSI negatywna <i>FIGO I, endometrioid G1/G2, >50% MI, LVSI negative</i>	A. Brachyterapia <i>A. Brachytherapy</i> B. Obserwacja, gdy wiek <60 lat <i>B. Follow-up for patients aged <60 years</i>
POŚREDNIEGO WYSOKIEGO <i>INTERMEDIATE HIGH</i> • FIGO I, rak endometrioidalny G3, <50% inwazji mięśniówki, niezależnie od statusu LVSI <i>FIGO I, endometrioid G3, <50% MI, regardless of LVSI status</i> • FIGO I rak endometrioidalny G1/G2, LVSI pozytywna, niezależnie od statusu inwazji mięśniówki <i>FIGO I endometrioid G1/G2, LVSI positive, regardless of MI status</i>	1. Wykonano staging węzłowy (brak przerzutów): <i>1. Surgical nodal staging performed, negative nodes:</i> A. Brachyterapia <i>A. Brachytherapy</i> B. Obserwacja, gdy wiek <60 lat <i>B. Follow-up for patients aged <60 lat</i> 2. Nie wykonano stagingu węzłowego: <i>2. Lack of surgical nodal staging:</i> A. Adiuwantowa teleradioterapia, gdy LVSI pozytywna <i>A. Adjuvant external beam radiation therapy (EBRT) for positive LVSI</i> B. Wyłącznie brachyterapia dla G3 i LVSI negatywnej <i>B. Only brachytherapy for G3 and negative LVSI</i> 3. Leczenie systemowe: korzyści są niepewne, wyniki badań klinicznych – zachęcające <i>3. Systemic therapy is of uncertain benefit; clinical studies are encouraging</i>
WYSOKIEGO <i>HIGH</i> FIGO I, rak endometrioidalny G3, >50% inwazji mięśniówki, niezależnie od statusu LVSI <i>FIGO I, endometrioid G3, >50% MI, regardless of LVSI status</i>	1. Wykonano staging węzłowy (brak przerzutów): <i>1. Surgical nodal staging performed, negative nodes:</i> A. Adiuwantowa teleradioterapia na obszar miednicy <i>A. Adjuvant EBRT over the pelvis</i> B. Adiuwantową brachyterapię można rozważyć jako alternatywę w celu ochrony przed wznową w pochwie <i>B. Adjuvant brachytherapy may be considered as an alternative to decrease vaginal recurrence</i> C. Leczenie systemowe w trakcie badań klinicznych <i>C. Adjuvant systemic therapy is under investigation</i> 2. Nie wykonano stagingu węzłowego: <i>2. Lack of surgical nodal staging:</i> A. Adiuwantowa teleradioterapia <i>A. Adjuvant EBRT</i> B. Sekwencyjna chemioterapia adiuwantowa może być rozważona w celu wydłużenia czasu bez progresji choroby i czasu przeżycia swoistego dla nowotworu <i>B. Sequential adjuvant chemotherapy may be considered to improve progression-free survival (PFS) and cancer-specific survival (CSS)</i> C. Coraz więcej dowodów na przewagę łączenia chemioterapii i teleradioterapii nad stosowaniem samodzielnej chemioterapii czy teleradioterapii <i>C. There is more evidence to support giving chemotherapy and EBRT in combination rather than either treatment modality alone</i>

Tab. 3. Stratyfikacja pacjentów do leczenia uzupełniającego (rak endometrioidalny w stopniu FIGO I)

Tab. 3. Stratification of patients for adjuvant therapy (endometrioid FIGO stage I cancer)

Grupa ryzyka <i>Risk group</i>	Postępowanie <i>Management</i>
FIGO II	<p>1. Węzły chłonne negatywne: <i>1. Negative nodes:</i> A. G1–2, LVSI negatywna: brachyterapia <i>A. Grade 1–2, LVSI negative: brachytherapy</i> B. G3 lub LVSI jednoznacznie pozytywna: <i>B. Grade 3 or LVSI unequivocally positive:</i> i. Rekomenduj teleradioterapię na ograniczone pole <i>i. Recommend limited field EBRT</i> ii. Rozważ boost brachyterapii <i>ii. Consider brachytherapy boost</i> iii. Użycie chemioterapii jest w trakcie badań <i>iii. Chemotherapy is under investigation</i></p> <p>2. Brak stagingu węzłowego: <i>2. Lack of surgical nodal staging:</i> A. Rekomenduj teleradioterapię <i>A. EBRT is recommended</i> B. Należy rozważyć brachyterapię boost <i>B. Consider brachytherapy boost</i> C. Grade 3 lub LVSI jednoznacznie pozytywna: należy rozważyć sekwencyjną chemioterapię <i>C. Grade 3 or unequivocally positive LVSI: sequential adjuvant chemotherapy should be considered</i></p>
FIGO III, rak endometrioidalny, R = 0 <i>FIGO III, endometrioid, R = 0</i>	<p>1. Zalecana jest teleradioterapia w celu: <i>1. EBRT is recommended to:</i> A. Redukcji ryzyka wznów w miednicy mniejszej <i>A. Decrease pelvic recurrence</i> B. Wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (progression-free survival, PFS) <i>B. Improve PFS</i> C. Wydłużenia czasu przeżycia pacjentów (overall survival, OS) <i>C. Improve overall survival (OS)</i></p> <p>2. Chemioterapia jest zalecana w celu wydłużenia PFS i czasu przeżycia specyficznego dla raka (cancer-specific survival, CSS) <i>2. Chemotherapy is recommended to improve PFS and CSS</i></p> <p>3. Coraz więcej dowodów wskazuje na przewagę łączenia chemioterapii i teleradioterapii nad leczeniem pojedynczą metodą u pacjentów FIGO III: <i>3. There is more evidence to support giving chemotherapy and EBRT in combination rather than either alone in stage III disease:</i> A. IIIA: Należy rozważyć chemioterapię i radioterapię z pól zewnętrznych (external beam radiation therapy, EBRT) <i>A. IIIA: Chemotherapy and EBRT to be considered</i> B. IIIB: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT <i>B. IIIB: Chemotherapy and EBRT to be considered</i> C. IIIC1: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT <i>C. IIIC1: Chemotherapy and EBRT to be considered</i> D. IIIC2: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT na poszerzone pole <i>D. IIIC2: Chemotherapy and extended field EBRT to be considered</i></p>
Nieendometrioidalne (rak surowiczy, rak jasnokomórkowy guzy niezróżnicowane lub mięsakoraki) <i>Non-endometrioid (serous, clear cell or uterine carcinoma or carcinosarcoma)</i>	<p>1. Rak jasnokomórkowy lub surowiczy, pełna ocena zaawansowania: <i>1. Serous and clear cell carcinoma after comprehensive staging:</i> A. Należy rozważyć chemioterapię; wyniki badań klinicznych są zachęcające <i>A. Consider chemotherapy; clinical trials are encouraging</i> B. Stopień zaawansowania IA, LVSI negatywna: rozważ brachyterapię pochwy, jeśli zrezygnujesz z chemioterapii <i>B. Stage IA, LVSI negative: consider vaginal brachytherapy without chemotherapy</i> C. Stopień zaawansowania ≥IB: oprócz chemioterapii należy rozważyć teleradioterapię, szczególnie w przypadkach z pozytywnymi węzłami chłonnymi <i>C. Stage ≥IB: EBRT may be considered in addition to chemotherapy, especially for node-positive disease</i></p> <p>2. Mięsakorak i guzy niezróżnicowane: <i>2. Carcinosarcoma and undifferentiated tumors:</i> A. Zalecana jest chemioterapia <i>A. Chemotherapy is recommended</i> B. Możesz rozważyć teleradioterapię; wyniki badań klinicznych są zachęcające <i>B. Consider EBRT; clinical trials are encouraging</i></p>

Tab. 4. Stratyfikacja pacjentów do leczenia uzupełniającego (rak endometrioidalny w stopniu FIGO >I oraz rak nieendometrioidalny)
 Tab. 4. Stratification of patients for adjuvant therapy (endometrial FIGO > I cancer and non-endometrioid cancer)

Chemioterapia^(10,12)

Schemat paklitaksel (175 mg/m² we wlewie 3-godzinny) z karboplatiną (wg AUC = 5–7 co 21 dni) jest obecnie najczęściej stosowanym schematem w leczeniu zaawansowanego raka trzonu macicy lub jego nawrotu w oparciu o wyniki badania III fazy GOG 209 typu *non-inferiority* z losowym doбором chorych.

Porównano wcześniejszą standardową chemioterapię wg schematu TAP (paklitaksel w dawce 160 mg/m², cisplatylna w dawce 60 mg/m² i doksorubicyna w dawce 50 mg/m²) z programem TC (paklitaksel/karboplatyna w dawkach jw.) w rytmie co 3 tygodnie i stwierdzono podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi (51,3% vs 51,2%) oraz brak znamienego wpływu na czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana PFS 13,5 vs 13,3 miesiąca). Ponadto nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego (mediana OS wyniosła 40,3 miesiąca w ramieniu chorych otrzymujących chemioterapię TAP i 36,5 miesiąca dla chorych z grupy leczonych schematem TC). Jednocześnie stwierdzono korzystniejszy profil toksyczności dla schematu TC w porównaniu z TAP oraz mniejszą częstość przerwania terapii z powodu działań ubocznych (odpowiednio 12% vs 18%)⁽¹²⁾.

Chemioradioterapia⁽¹³⁾

W leczeniu uzupełniającym w opublikowanych wynikach łącznej analizy randomizowanych badań NSGO-EC-9501/EORTC-55991 i MaNGO-ILIADE III zastosowanie chemioterapii uzupełniającej (cztery cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, przed lub po radioterapii) wraz z adiuwantową EBRT wiązało się ze znamieną poprawą 5-letniego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (78% vs 69%, $P = 0,009$) i korzystnym trendem poprawy przeżycia całkowitego (82% vs 75%, $P = 0,07$)⁽¹³⁾. Ostateczne wyniki toczących się badań GOG 258 oraz PORTEC-3 pozwolą ocenić wpływ skojarzenia EBRT oraz chemioterapii na PFS i OS.

Leczenie hormonalne

Może być uwzględnione w leczeniu nisko zaawansowanych raków endometrioidalnych o wysokim stopniu zróżnicowania histopatologicznego (FIGO I, G1/G2) po wykluczeniu w badaniach obrazowych naciekania mięśniówki macicy. Zaleca się stosowanie medroksyprogesteronu w dawce 200 mg/dobę lub octanu megestrolu w dawce 160 mg/dobę. Inhibitory aromatazy nie są rekomendowane ze względu na niewielką skuteczność (częstość odpowiedzi <10%). Można stosować analogi gonadoliberyny (*gonadotropin-releasing hormone analogue*, GnRH) w przypadkach przebytych zakrzepic żylnych.

Hormonal therapy

Hormonal therapy may be incorporated in the treatment of low-stage endometrioid cancers showing high histopathological differentiation (FIGO I, G1/G2), following an exclusion of MI based on ultrasound imaging. Medroxyprogesterone 200 mg/day or megestrol acetate 160 mg/day is recommended. Aromatase inhibitors are not recommended due to their low efficacy (response rate <10%). A gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRH) may be used in patients with a history of venous thrombosis.

POST-TREATMENT MONITORING

A follow-up includes medical history and physical examination, full gynecological examination and cytology. It should be performed every 3 months during the first 2 years of patient monitoring, every 6 months for up to 5 years, and then once a year. A follow-up in the health care center where the patient received treatment is recommended.

TREATMENT OF RECURRENCE

A fully patient-tailored approach should be employed in the treatment of recurrence. The management will depend on the primary treatment sequence, and it may involve resection with or without adjuvant radiation therapy, exenteration and chemotherapy with or without surgical procedure.

OBSERWACJA PO LECZENIU

Badania kontrolne obejmują badania podmiotowe i przedmiotowe, pełne badanie ginekologiczne oraz badanie cytologiczne. Badanie należy wykonywać co 3 miesiące w pierwszych 2 latach obserwacji, co 6 miesięcy do 5 lat, a następnie raz na rok. Zaleca się badania w ośrodku, który przeprowadził leczenie.

LECZENIE NAWROTÓW

Leczenie powinno być w pełni zindywidualizowane. Postępowanie zależy od sekwencji leczenia pierwotnego. Obejmuje szerokie wycięcie nawrotu z lub bez uzupełniającego napromieniania, egzenterację oraz chemioterapię z lub bez leczenia operacyjnego.

Piśmiennictwo / References

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F *et al.*; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
2. Krynińska K, Sznurkowski JJ: Kluczowe problemy procesu leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy w świetle wspólnych ustaleń ESMO, ESGO i ESTRO z grudnia 2015 roku. *Curr Gynecol Oncol* 2016; 14: 145–155.
3. Delaney G, Jacob S, Featherstone C *et al.*: The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005; 104: 1129–1137.
4. Pecorelli S: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–104.
5. Barton M, Jacob S, Shafiq J *et al.*: Review of Optimal Radiotherapy Utilisation Rates. Prepared for Department of Health and Ageing, Australian Government, 2013.
6. Jacob SA, Ng WL, Do V: Estimation of an optimal chemotherapy utilisation rate for cancer: setting an evidence-based benchmark for quality cancer care. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; 27: 77–82.
7. NCIN – National Cancer Intelligence Network: Major surgical resections, England, 2004–2006.
8. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA *et al.*: Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 11–18.
9. 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: 1823–1830.
10. Darai E, Dubernard G, Bats AS *et al.*: Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 54–59.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 2.2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
12. Miller D, Filiaci V, Fleming G *et al.*: Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 771.
13. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF *et al.*: Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2422–2431.