

Guideline Essentials: 2022 ESMO Recommendations on Endometrial Cancer

Osnove smernica: ESMO preporuke za rak endometrijuma 2022

Prevod: prof.dr Aljoša Mandić, dr Nemanja Stevanović

Uvod

Evropsko društvo za medicinsku onkologiju (**ESMO**) je 2022. objavilo smernice o dijagnostici, stadiranju, lečenju i praćenju pacijenata sa karcinomom endometrijuma.

Ovaj pregled specijalističkih smernica za onkologe pruža rezime ključnih preporuka za lečenje lokalnog, rekurentnog i metastatskog karcinoma endometrijuma, kao i smernice o dijagnostici, molekularnoj biologiji tumora, opcijama za lečenje i praćenje.

Molimo pogledajte celokupne ESMO smernice za sve preporuke, obrazloženja i osnovne informacije.

Ključni zaključci iz Smernica

- Odrediti tumorski gradus prema FIGO kriterijumima
- Preoperativno stadirati bolest radi definisanja opsežnosti hirurškog lečenja
- Odrediti molekularnu klasifikaciju za sve pacijente, na osnovu:
 - *polymerase epsilon (POLE) status*
 - *mismatch repair (MMR) status*
 - *p53 status*
- Standardna operacija u ranoj fazi endometrijalnog karcinoma je histerektomija sa bilateralnom adneksektomijom
- Biopsija sentinel limfnog čvora i/ili sistemska limfadenektomija mogu se uraditi, u zavisnosti od preoperativne evaluacije proširenosti bolesti u limfne čvorove i “risk category” endometrijalnog karcinoma; ovo se može izostaviti kod pacijenata koji imaju tumore niskog stadijuma (1) i gradusa (1/2), ali se preporučuje za sve ostale pacijente
- Limfovaskularna invazija (LVSI) značajno povećava rizik od recidiva i smrti

- Adjuvantni tretman za EC niskog rizika se ne preporučuje, osim kao deo kliničkog ispitivanja kod pacijenata koji imaju stadijum III karcinoma endometrijuma sa POLE mutacijom
- Adjuvantna vaginalna brahiterapija (VBT) i spoljašnja zračna terapija (EBRT) se mogu koristiti u slučajevima “intermediate risk”, “high-intermediate risk” “high risk”, u zavisnosti od stadijuma endometrijalnog karcinoma i zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova
- Rekurentnu i metastatsku bolest treba da vodi multidisciplinarni tim u specijalizovanim centrima, sa odlukama zasnovanim na stanju pacijenta, stadijumu endometrijalnog karcinoma, molekularnoj klasifikaciji i prethodnim terapijama.

Stadiranje

- Uključite sledeće preoperativne procene:
 - o klinički i ginekološki pregled
 - o transvaginalni ultrazvuk
 - o magnetna rezonanca karlice
 - o krvna slika
 - o profili funkcije jetre i bubrega
- Razmislite o CT-u abdomen ai grudnog koša i/ili PET–CT za pacijente sa visokim rizikom od ekstrapelvične bolesti
- Biopsija ili dilatacija i kiretaža su pogodne procedure za uzimanje uzoraka tkiva endometrijuma—na primer, biopsija pipelom ili biopsija putem histeroskopije.

Diagnosis, Pathology and molecular biology

- Determine the following:
 - o histological type
 - o FIGO grade
 - o myometrial invasion
 - o extent of LVSI—focal/substantial
- Carry out molecular classification for p53 and MMR proteins (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) with targeted POLE hotspot analysis.

Dijagnoza, patologija i molekularna klasifikacija

- Odredite sledeće:

- o histološki tip

- o FIGO stadijum

- o dubinu invazije miometrijuma (< > 50%)

- o stepen LVSI—fokalna/značajna

- Sprovesti molekularnu klasifikaciju za p53 i MMR proteine (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) sa ciljanom POLE hotspot analizom.

Lečenje lokalnog i lokoregionalnog karcinoma endometrijuma

Tabela 1: Hirurško lečenje

STADIJUM	PREPORUČENI VID LEČENJA
Rani stadijum endometrijalnog karcinoma	Histerektomija sa abostranom adneksatomijom
Stadijum I G1–G2	Minimalno invazivan hirurški pristup - TLH
Stadijum I G3	Minimalno invazivan hirurški pristup - TLH
Stadijum IA G1 endometrioidnog karcinoma endometrijuma kod žena u premenopauzi	Razmotriti prezervaciju jajnika ako pacijent nema genetski rizik za obolevanje od karcinoma jajnika (BRCA mutacija ili Lynch sindrom)
Procenjivanje zahvaćenosti limfnih čvorova kod low–intermediate-risk endometrijalnog karcinoma (stadijum IA G1–G3 i stadijum IB G1–G2) bez invazije miometrijuma	Razmotriti uzorkovanje SN čvora (sistemska limfadenektomija se ne preporučuje)
Procena zahvaćenosti limfnih čvorova kod high–intermediate-risk ili high-risk endometrijalnog karcinoma	Hirurško procenjivanje zahvaćenosti limfnih čvorova, prednost ima uzorkovanje SN čvora
Procena zahvaćenosti limfnih čvorova kod high–intermediate-risk ili high-risk u stadijum I–II	Hirurško procenjivanje zahvaćenosti limfnih čvorova, prednost ima uzorkovanje SN čvora
Serozni endometrijalni karcinom i karcinosarkom	Histerektomija sa obostranom adneksatomijom, procenjivanje zahvaćenosti limfnih čvorova, omentektomija, biopsije peritoneuma

Tabela 2: Adjuvantna terapija

Risk Category	PREPORUČENI VID LEČENJA
<p>Low-risk endometrijalni karcinom</p>	<p>Adjuvantna terapija se ne preporučuje za:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadijum IA (G1 a G2) kod endometrioidnog (dMMR and NSMP) tipa bez LVSI ili sa fokalnim LVSI • stadijuma IA ne-endometrioidnog tipa (i/ili p53-abn) bez invazije miometrijuma i bez LVSI ili sa fokalnim LVSI • stadijum I–II karcinoma sa POLE mutacijom <p>Adjuvantna terapija se preporučuje u sklopu kliničkih studija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadijum III POLE mutiranih karcinoma (ali nijedan adjuvantni tretman nije opcija za ove pacijente)
<p>Intermediate-risk EC</p>	<p>Adjuvantna VBT se preporučuje kod pacijenata sa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadijumom IA G3 endometrioidnog (dMMR i NSMP) tipa bez LVSI ili sa fokalnim LVSI • stadijum IB G1–G2 endometrioidnog (dMMR i NSMP) tipa bez LVSI ili sa fokalnim LVSI • stadijum II G1 endometrioidnog karcinoma (dMMR i NSMP) bez LVSI ili sa fokalnim LVSI <p>Adjuvantna VBT se ne preporučuje kod pacijenata sa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadijum 1A p53-abn tumorom bez invazije miometrijuma ili tumora ograničenog na polip • razmotriti izostavljanje kod pacijenata mlađih od 60 godina nakon savetovanja i praćenja pacijenta
<p>High–intermediate-risk EC sa stadiranim limfnim čvorovima (pN0)</p>	<p>Adjuvantna EBRT se preporučuje kod pacijenata sa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadijumom IA i IB sa LVSI • stadijumom IB G3 • stadijumom II G1 sa LVSI • stadijumom II G2–G3 (dMMR i NSMP)

Lokoregionalni metastatski karcinom opcije za lečenje:

- Za pacijente koji su primili samo VBT:

- o EBRT

- o opciona sistemska terapija

- Za pacijente koji su samo primarno operisani:

- o EBRT i VBT

- o razmislite o dodavanju sistemske terapije i salvage radioterapije (RT)

- Za pacijente koji su prethodno imali RT:

- o debulking hirurgija, pod uslovom da korist nadmašuju rizike

- o razmotriti kombinovani sistemski tretman nakon operacije.

Rekurentni/metastatski karcinom endometrijuma

- Pacijente sa rekurentnom/metastatskom bolešću treba da leči specijalizovani multidisciplinarni tim

- Lečenje je određeno uzrastom pacijenta i ukupnim zdravstvenim stanjem, prethodnim terapijama i molekularnim karakteristikama karcinoma endometrijuma.

Terapija prve linije

- Hemoterapijski tretman prve linije je karboplatina (AUC 5-6) plus paklitaksel 175 mg/m² svakih 21 dan tokom šest ciklusa

- Za karcinome niskog stepena sa endometrioidnom histologijom ili bolešću malog obima ili indolentnom bolešću, razmotrite hormonsku terapiju:

o progestini (preporučuju se medroksiprogesteron acetat 200 mg ili megestrol acetat 160 mg)

o inhibitori aromataze

o tamoksifen

o fulvestrant.

Terapija druge linije

- Razmotrite pembrolizumab–lenvatinib

- Razmislite o ponovljanju terapije na bazi platine

- Nijedan tretman hemioterapijom se ne smatra standardom nege; međutim, doksorubicin i paklitaksel weekly se smatraju najefikasnijim

- Za pacijente sa mikrosatelitskom nestabilnošću- high/MMR deficitom , razmotrite monoterapiju dostarlimabom nakon neuspeha lečenja zasnovanog na platini.

Praćenje

- Za sve preživjele pacijente, promovisati zdravog načina života, kao što je održavanje adekvatne težine, redovno vežbanje i zdrava ishrana

- Edukovati pacijente o znacima i simptomima bolesti.

Karcinom endometrijuma niskog rizika

- Prve 2 godine, ginekološki pregledi svakih 6 meseci, zatim praćenje svake godine do 5 godina; telefonske konzultacije su opcija.

Karcinom endometrijuma visokog rizika

- Prve 3 godine, ginekološki pregledi na svaka 3 meseca, a zatim svakih 6 meseci do 5 godina
- Razmotrite CT skeniranje ili PET-CT, posebno ako su imali zahvaćene limfne čvorove