



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Cancerul endometrial**

**Protocol clinic național**

**PCN - 139**

**Chișinău, 2020**

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din 21.09.2020, proces verbal nr. 3**  
**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr.1210 din 18.12.2020 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul endometrial”**

**CUPRINS**

PREFAȚĂ	
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	3
A.1. Diagnosticul.	3
A.2. Codul bolii (CIM 10)	3
A.3. Utilizatorii	3
A.4. Obiectivele protocolului	3
A.5. Data elaborării protocolului	3
A.6. Data următoarei revizuirii	3
A.7. Lista autorilor	3
A.8. Definițiile folosite în document	4
A.9. Informația epidemiologică și factorii de risc	4
B. PARTEA GENERALĂ	5
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară	5
B.2. Nivelul consultativ specializat (Oncoginecolog la CCD al Institutului Oncologic)	6
B.3. Nivelul de staționar	6
C. ALGORITMI DE CONDUITĂ	8
C. 1. Algoritmul general de conduită al pacientei cu cancer endometrial	8
C. 2. Descrierea metodelor, tehnicilor și procedurilor	9
C.2.1. Clasificarea cancerului endometrial	9
C.2.2. Profilaxia	11
C.2.3. Depistarea precoce și Screening-ul	11
C.2.4. Screening	11
C.2.5. Diagnosticul histopatologic	12
C.2.6. Conduita pacientei cu Cancer Endometrial	12
C.2.6.1. Anamneza	12
C.2.6.2. Examenul fizic	13
C.2.6.3. Investigațiile paraclinice și de laborator	13
C.2.6.4. Diagnosticul diferențiat	13
C.2.6.5. Criteriile de spitalizare	14
C.2.7. Serviciul medical	14
C.2.8. Explicațiile pentru pacientă	14
C.2.9. Tratamentul Cancerului Endometrial	15
C.2.9.1. Tratamentul cancerului endometrial primar	15
C.2.9.2. Tratamentul precursorilor cancerului endometrial	15
C.2.9.3. Tratamentul conservator al cancerului endometrial incipient	15
C.2.10. Tratamentului chirurgical al cancerului endometrial	16
C.2.10.1. Complicațiile postoperatorii și reabilitarea pacientelor după intervenția chirurgicală	16
C.2.10.2. Tratamentul Cancerului Recurent (Recidivant) și a metastazelor	17
C.2.11. Radioterapie	17
C.2.11.1. Realizarea practică a planului de tratament radiant	18
C.2.11.2. Tratamentul radioterapic al Cancerului Endometrial conform stadiilor	18
C.2.11.3. Reacții postradiante	19
C.2.11.4. Reacții postradiante tardive	20
C.2.12. Chimioterapia. Principiile de selectare a remediilor chimioterapice	20
C.2.12.1. Particularități de administrare a tratamentul hormonal	21

C.2.12.2. Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros	21
C.2.12.3. Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros	21
C.2.12.4. Contraindicații generale pentru tratamentul specific	21
C.2.12.5. Aspecte tactice ale tratamentului medicamentos	22
C.2.13. Evoluție și Prognostic	22
C.2.14. Supravegherea pacienților	23
C.2.15. Reabilitarea	23
D. Resurse umane și materiale necesare pentru respectarea prevederilor protocolului	
E. Indicatori de monitorizare a implementării protocolului	
ANEXE	24
Anexa Nr.1 Ghidul pacientei	24
Anexa Nr.2 Nivelurile de evidență științifică și gradele de recomandare	25
Sumarul recomandărilor	26
BIBLIOGRAFIE	27

### Sumarul recomandărilor

1. Cancerul endometrial este o maladie oncologică a țesutului endometrial dar care poate invada miometrul și seroasa, și care, de obicei, se dezvoltă la femeile postmenopauzale, având un prognostic relativ-vavorabil datorită semnului patognomic – metroragia.
2. Riscul cumulativ este maxim către vârsta de 72 ani. Deși cancerul endometrial apare, în general, la femeile aflate la menopauză și cu vârsta de 45 de ani sau mai mult, 30% dintre femeile cu cancer endometrial sunt mai tinere de 40 de ani.
3. Stadializarea FIGO este paralelă stadiilor AJCC, reflectă prognosticul și este folosită la nivel mondial pentru documentarea statutului pacienților și rezultatelor tratamentului.
4. Profilaxie primară ar constitui preântâmpinarea dezvoltării triadei: obezitate, diabet zaharat, boală hipertonică. Profilaxia secundară presupune detectarea și tratamentul stărilor precanceroase.
5. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară obținerea analizei histologice. Nu există proceduri instrumentale de diagnostic care ar putea substitui stadializarea chirurgicală.
6. Orice caz de menometroragie trebuie investigat obligator prin intermediul chiuretajului uterin fracționat pentru a obține rezultatul histologic care va determina tactica ulterioară.
7. Examenul clinic va include examinarea colului uterin în specule, examen bimanual, examen rectal și examen fizical
8. Conduita depinde de rezultatele citologice, histologice, preum și datele clinice atestate
9. Diagnosticul diferențial se efectuează cu: Cancer cervical, Patologii inflamatorii pelviene, Sarcomul uterin, Vaginite, Cancerul vaginului, Tuberculoza organelor genitale interne, Endometrioza organelor genitale interne
10. Tratamentul cancerului endometrial este unul complex și, în dependență de stadiul procesului oncologic, include tratament chirurgical, radio- și/sau chimioterapeutic, fiecare pacienta fiind discutată în cadrul consiliului multidisciplinar
11. Evaluarea eficacității tratamentului aplicat se efectuează prin următoarele metode: subiective, fizicale (vizuală, palpate, percuție), radiologice, endoscopice, sonografice, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, radionucleide, biochimice.
12. Capacitatea de reabilitare constă, în primul rând, din prezența unei motivări pozitive ale pacientei și existența unor programe de reabilitare ce ar viza necesitatea individuală a ficărei femei care a fost tratată de acest tip de cancer în funcție de scopurile curative: somatice, funcționale, sociale și psihooncologice.
13. Supravegherea pacienților se efectuează în mod planic, cu intervale în dependență de lungimea perioadei fără recidive maladii cu aplicarea metodelor de investigații necesare în fiecare caz în mod individualizat.

## PREFATĂ

Protocolul a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, constituit din reprezentanți ai IMSP Institutul Oncologic din RM.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale în problema cancerului endometrial și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în Protocolul Clinic Național.

### Abrevieri utilizate în document

CT	tomografie computerizată
RMN	rezonanță magnetică nucleară
HNPCC	sindromul non-polipozic colorectal
CCD	Centrul Consultativ Diagnostic

## A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

### A.1. Diagnostic:

**Cancerul Endometrial** este o maladie oncologică a țesutului endometrial dar care poate invada miometrul și seroasa, și care, de obicei, se dezvoltă la femeile postmenopauzale, având un prognostic relativ-vavorabil datorită semnului patognomic – metroragia.

### A.2. Codul bolii (CIM 10): C-54.1

### A.3. Utilizatorii:

- prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medici de familie, asistentele medicale de familie).
- prestatorii serviciilor de asistență specializată de ambulator (medici ginecologi, oncologi raionali);
- secțiile de ginecologie ale spitalelor raionale, regionale și republicane (medici ginecologi);
- secțiile de ginecologie ale spitalelor regionale, republicane și Institutul Oncologic (medici ginecologi, oncologi, radiologi, chimioterapeuți).

### A.4. Obiectivele protocolului:

1. Îmbunătățirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu cancer endometrial;
2. Implementarea obligatorie a screening-ului cancerului endometrial;
3. Sporirea ratei depistării la timp a precancerului și cancerului endometrial;
4. Reducerea deceselor prin cancer endometrial.

### A.5. Data elaborării protocolului: 2011; Data recentei actualizări 2020.

### A.6. Data revizuirii următoare: 2025

### A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Sofroni Dumitru	d.h.ș.m., profesor universitar, Șef Catedra de oncologie USMF „N. Testemițanu”
Gudima Alexandru	d.h.ș.m., Șef secție Ginecologie II, IMSP Institutul Oncologic
Bulat Iurie	d.h.ș.m., Șef secție Oncologie Medicală II IMSP Institutul Oncologic
Ciobanu Veronica	d.ș.m., Vicedirecto rAsistență Consultativă IMSP Institutul Oncologic
Rotaru Tudor	d.ș.m., conferențiar universitar Catedra de oncologie USMF „N. Testemițanu”
Stratulat Angela	Medic oncolog ginecolog, secția Ginecologie II al IMSP Institutul Oncologic
Guțu Lilian	Cercetător științific, Laboratorul Tumorile Organelor Reproductive la

	Femei IMSP Institutul Oncologic
Bucinschi Vladimir	Cercetător științific stagiar, Laboratorul Tumorile Organelor Reproductive la Femei IMSP Institutul Oncologic
Manastîrli Ludmila	Medic oncolog-radiolog, secția Oncologie Radiologică IV, IMSP Institutul Oncologic
Sameț Nina	Medic oncolog-radiolog, secția Oncologie Radiologică IV, IMSP Institutul Oncologic
Urechi Vergiliu	Șef secție Oncologie Radiologică IV, IMSP Institutul Oncologic
Cucieru Cristina	Asistent universitar, Șef studii Catedra Oncologie USMF „N. Testemițanu”

**Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:**

Denumirea/instituitia	Numele si semnatura
Seminarul științifico-metodic de profil la specialitatea 321.20-Oncologie și radioterapie, 321.10-Hematologie și hemotransfuzie	Vasile Jovmir, d.h.ș.m., profesor cercetător, președinte
Laboratorul științific Tumorile organelor reproductive	Larisa Sofroni, d.h.ș.m., profesor universitar, șef laborator
Catedra de medicină de laborator USMF „Nicolae Testemițanu”	Valentin Gudumac, d.h.ș.m., profesor universitar
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Catedra de medicină de familie USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari, director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Valentina Buliga, director general
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu, d.h.ș.m., profesor universitar, președinte

**A.8. Definițiile folosite în document**

**Cancerul Endometrial** – cancerul apărut la nivelul endometrului care are o un prognostic favorabil și în 90% cazuri este depistat în stadiile incipiente.

**Hiperplazia glandulară** este o condiție de proliferare excesivă a celulelor endometrului ce ar putea maligniza în 1,6% cazuri.

**Hiperplazie glandulară atipică** este o stare precanceroasă în care apar schimbări în celulele glandulare incluzând dereglări ale stratificării, pierderea polarității nucleare, mărirea nucleelor și creșterea activității mitotice. Aceste modificări sunt caracteristice și celulelor canceroase, însă în cazul hiperplaziei glandulare atipice nu are lor invadarea țesutului conjunctiv subiacent, iar malignizarea are loc în 22% cazuri.

**A.9. Informația epidemiologică și factorii de risc**

În structura morbidității oncologice la nivel mondial cancerul endometrial este clasat pe locul șase în rândul femeilor și pe locul 15 în rândul populației generale. Incidența în plan global a neoplasmului endometrial în anul 2018 a reprezentat peste 380.000 de cazuri. Anual pe mapamond 42000 femei decedează din cauza acestei maladii, reprezentând 1,9% din mortalitatea prin cancer feminin. Supraviețuirea la 5 ani în țările cu incidență maximă variază între 72% în Europa și 84% în SUA.

Riscul cumulativ este maxim către vârsta de 72 ani. Deși cancerul endometrial apare, în general, la femeile aflate la menopauză și cu vârsta de 45 de ani sau mai mult, 30% dintre femeile cu

cancer endometrial sunt mai tinere de 40 de ani.

În Republica Moldova, conform datelor Cancer Registrului Național incidența cancerului de corp uterin (inclusiv sarcoamele uterine) în anul 2018 a reprezentat 19,6 ‰ iar rata mortalității înregistrate a fost de 6,7 ‰.

Există 2 tipuri de Carcinom Endometrial – estrogendependent (Carcinom de tip I) și estrogen-independent (Carcinom de tip II). Tumorile estrogen-dependente reprezintă majoritatea covârșitoare de aproximativ 90% a carcinoamelor endometriale. Drept factor de risc sigur în cancerogeneza în special a carcinomului de tip I se impune administrarea de lungă durată a estrogenilor fără protecție gestagenică, triada de risc (obezitatea, boala hipertonică și diabetul zaharat), sindromul metabolic al ovarelor polichistice (Stein-Leventhal), menopauză tardivă, nuliparitatea, cancer mamar în anamneză, concentrații serice sporite ale estradiolului (tumorile estrogen- sau androgen-secretoare), terapia cu tamoxifen, sindromul HNPCC ca maladie autosomal- dominantă ereditară.

Multiparitatea, fumatul, scăderea ponderii corporale, utilizarea contraceptivelor și alimentația bogată în produse de soia diminuează riscul apariției cancerului endometrial.

Semnul clinic patognomic al cancerului endometrial este hemoragia uterină apărută la o femeie postmenopauzală. O variație în intensitatea și frecvența hemoragiilor la femeile perimenopauzale reprezintă, de asemenea, un semn foarte important.

## B. PARTEA GENERALĂ

Des	Motive	Pași
<b>B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară</b>		
<b>1. Profilaxia primară</b>	Femeile obeze sunt mai predispușe decât femeile cu greutate normală la dezvoltarea cancerului endometrial, deoarece organismul lor prezintă concentrații mai înalte de estrogen. Riscul cancerului endometrial este, de asemenea, mai mare la femeile cu diabet zaharat sau/și hipertensiune arterială, probleme care apar la multe femei obeze. Astfel în cancerogeneza carcinomului endometrial se impune "triada" de risc major.	<b>Recomandare:</b> Preântâmpinarea dezvoltării triadei: obezitate, diabet zaharat, boală hipertonică. Practicarea sportului, modului activ de viață, dietă alimentară (limitarea lipidelor și glucidelor, folosirea legumelor și fructelor). Promovarea modului sănătos de viață. Evaluarea endometrială la femeile cu risc de leziuni maligne se face prin biopsia endometrială care este o manevra minim invazivă. Evaluarea histeroscopică a sângerărilor uterine anormale prezintă avantajul vizualizării directe a patologiei endometriale și facilitează biopsia directă. Ecografia transvaginală este o metoda ieftină, non-invazivă și convenabilă, de vizualizare indirectă a endometrului cu detectarea stărilor precanceroase și aplicarea tratamentului corespunzător.
<b>1.1 Profilaxie secundară</b>	Stările precanceroase ale endometrului se caracterizează prin anumite schimbări histo-patologice difuze sau în focar, care sunt comune cancerului (atipie, polimorfism, multiplicarea intensă a celulelor epiteliale), însă sunt exprimate într-un grad mai mic ca în cancer, în afară de acestea lipsesc semne de creștere infiltrativă.	
<b>2. Diagnostic</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de cancer endometrial	Stabilirea prezenței sau absenței cancerului endometrial	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (caseta 7)</li> <li>• Examenul fizic (caseta 8)</li> <li>• Investigații clinice și de laborator (caseta 9)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (caseta 10)</li> </ul> • În caz de suspecție sau confirmare citologică, morfologică, pacienta este îndreptată la policlinica Institutului Oncologic
2.2. Decizia consultului specialistului și/sau a spitalizării		
<b>3. Tratamentul la domiciliu în cazul patologiei avansate (paliativ-simptomatic)</b>		
<b>3.1. Tratament nemedicamentos</b>	Ameliorarea stării generale a pacientei.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regim liber</li> <li>• Consumarea lichidelor pentru corecția deshidratării și menținerea unui debit urinar adecvat</li> <li>• Regim alimentar echilibrat cu alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergizant redus</li> </ul>
<b>3.2. Tratamentul medicamentos</b>		

Tratamentul simptomatic	Ameliorarea stării generale a pacientei	<b>Obligatoriu:</b> -Vezi tratamentul altor nozologii în protocoalele naționale a patologiilor concomitente procesului oncologic -tratamentul sindromului algic, inclusiv preparate opioide
<b>4. Supravegherea și dispensarizarea</b>	Depistarea la timp a progresei sau recidivelor maladiei	<b>Obligatoriu:</b> Evidență în comun cu oncologul raional (casetă 18)
<b>5. Fizioterapie recuperare medicală</b>		Nu se recomandă

**B.2. Nivelul consultativ specializat  
(Oncoginecolog la CCD al Institutului Oncologic)**

Des	Motive	Pași
<b>1. Diagnostic</b>		
1.1. Confirmarea diagnosticului de Cancer Endometrial.	-Stabilirea prezenței sau absenței cancerului endometrial -Determinarea tacticii de tratament de către consiliul multidisciplinar, format din minim 3 specialiști. * O a doua comisie multidisciplinara se intruneste la necesitate.	<b>Obligatoriu:</b> • Anamneza (casetă 7) • Examenul fizic (casetă 8) • Investigații clinice și de laborator (casetă 9) • Diagnosticul diferențial (casetă 10)
1.2. Aprecierea răspândirii procesului tumoral		<b>Investigații recomandate (la necesitate):</b> - Cistoscopie - Rectoromanoscopie - Fibrogastroduodenoscopie - Tomografie Computerizată - Rezonanță magnetică nucleară
1.3. Consiliul multidisciplinar: chirurg, radiolog, chimioterapeut, etc.		
<b>3. Dispanserizarea (casetă 18)</b>	Monitorizarea eficacității tratamentului administrat, monitorizarea stării locale și generale pentru determinarea necesității tratamentului de recuperare	<b>Obligatoriu:</b> • Anamneza (casetă 7) • Examenul fizic (casetă 8) • Investigații clinice și de laborator (casetă 9) • Diagnosticul diferențial (casetă 10)
		<b>Investigații recomandate (la necesitate):</b> - Cistoscopie Rectoromanoscopie Fibrogastroduodenoscopie Tomografie Computerizată Rezonanță magnetică nucleară

**B.3. Nivelul de staționar**

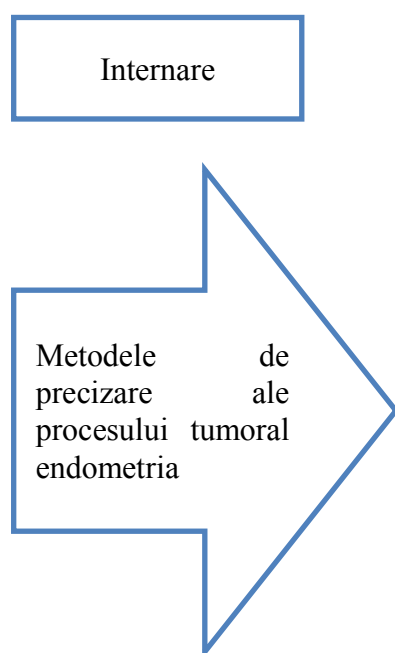
Descriere	Motive	Pași
<b>1. Spitalizare (casetă 11)</b>	Tratament conform stadiilor de răspândire a procesului tumoral (casetă 12,13)	(casetă 11)



<b>2. Diagnostic</b>		
2.1 Confirmarea diagnosticului de cancer endometrial (casetele)	Tactica de conduită a pacientei cu cancer endometrial și selectarea tratamentului sunt în dependență de stadiul afecțiunii, starea generală a pacientei (vârstă și comorbidități) aprecierea căroră, în unele cazuri, este posibilă numai în condiții de staționar, doleanțele pacientei.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (casetă 7)</li> <li>Examenul fizic (casetă 8)</li> <li>Investigații clinice și de laborator (casetă 9)</li> <li>Diagnosticul diferentiat (casetă 10)</li> </ul>
2.2 Diagnosticul diferențial (casetă 10)		
<b>3. Tratamentul Cancerului Cervical</b>		
<b>3.1. Tratamentul chirurgical, radiant,</b>	Vindecarea pacientei	Tratament conform stadiilor de răspândire a procesului tumoral (casetă 12, 13, 14, 15, 16)
<b>3.2. Tratamentul simptomatic</b>	Ameliorarea stării generale a pacientei	<b>Recomandare:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Vezi tratamentul altor nozologii în protocoalele naționale a patologiilor concomitente procesului oncologic</li> <li>- tratamentul sindromului algic, inclusiv preparate opioide</li> </ul>
<b>4. Externarea</b>		Finisarea tratamentului conform protocolului
<b>5. Externarea cu referire la nivelul primar pentru tratament și supraveghere</b>	Monitorizarea în dinamică a pacientei	Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosticul exact detaliat</li> <li>Rezultatele investigațiilor efectuate</li> <li>Recomandări explicite pentru pacient</li> <li>Recomandări pentru medicul de familie, oncolog</li> </ul>

## C. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C. 1. Algoritm general de conduită al pacientei cu cancer endometrial



#### **Caseta 1.** Investigațiile clinice și paraclinice în cancerul endometrial

1. Prelevarea frotiului citologic de pe exo- și endocervix
2. Raclaj diagnostic fracționat al canalului cervical și cavității uterine
3. Examinarea citologică și histologică a probelor obținute
4. Analiza generală a sângelui
5. Biochimia sângelui: glucoza, urea, creatinina, bilirubina, Alt, Ast, amilaza, proteina totală, ionograma (K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>)
6. Coagulograma sângelui: timpul activat de recalcificare, indicele protrombinic, fibrinogenul, activitatea fibrinolitică
7. HIV/SIDA
8. Reacția Wasserman
9. Grupa de sânge, Rh factor
10. ECG
11. Spirometria
12. Analiza generală a urinei
13. Microradiografia și/sau
14. Radiografia organelor cutiei toracice
15. USG organelor cavității abdominale
16. USG bazinului mic
17. Cistoscopia (la necesitate)
18. Rectoromanoscopia (la necesitate)
19. Fibrogastroduodenoscopia (la necesitate)
20. Tomografia computerizată cu contrast (recomandabil)
21. Consultarea specialistului din alt domeniu (la necesitate)
22. Scanarea oaselor (la necesitate)
23. Rezonanță magnetică nucleară (recomandabil)
24. PET-CT (recomandabil)

## C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea cancerului endometrial

#### Caseta 2. Clasificarea cancerului endometrial OMS/ISGP Clasificare a cancerului endometrial

Endometrioid

(adenocarcinom)

Tipic

Variante

Viloglandular

Cu diferențiere scuamoasă

Secretor

Ciliat

Adenocarcinom seros papilar

Adenocarcinom cu celule clare

Adenocarcinom mucinos

Carcinom scuamos

Carcinom nediferențiat

Cu celule mari sau mici

Carcinom mixt (două sau mai multe forme histologice în care componentul minor alcătuiește 10% și mai mult din tumoare)

#### **Zonele anatomice**

C54.0 Istmul uterin

C54.1 Endometru

C54.2 Miometru

C54.3 Fundul uterin

C54.8 Leziuni suprapuse ale corpului uterin

C54.9 Corpul uterin

#### **Ganglionii limfatici regionali**

Ganglionii limfatici regionali ai corpului uterin sunt reprezentați de: ggl. parametriali, obturatori, iliaci interni (hipogastrici), iliaci externi, iliaci comuni, sacrali, presacrali, para-aortali.

#### **Stadializarea Carcinomului endometrial, AJCC, editia a 8-a, 2017\***

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	
<b>TX</b>		Tumoarea primară nu poate fi determinată
<b>T0</b>	0	Nu sunt date pentru tumoare primară
<b>T1</b>	I	Tumoare limitată la corpul uterin, <b>inclusiv</b> implicarea glandelor
<b>T1a</b>	IA	Tumoare limitată la endometru sau invadeaza <1/2 <b>miometru</b>
<b>T1b</b>	IB	Tumoare invadeaza $\geq$ 1/2 <b>miometru</b>
<b>T2</b>	II	Tumoare invadeaza tesutul conjunctiv stromal al cervixului, dar nu se extinde in afara Uterului. <b>NU</b> include implicarea glandelor endocervicale.
<b>T3</b>	III	Tumoare ce implica seroasa, anexele, vaginul sau parametriul
<b>T3a</b>	IIIA	Tumoare implica seroasa și/sau anexele (răspândire directă
<b>T3b</b>	IIIB	Implicarea vaginului (răspândire directă sau metastaze) sau
<b>T4</b>	IVA	Tumoare infiltrază mucoasa vezicii urinare și/sau mucoasa intestinului (edemul bulos nu este suficient pentru clasificarea

#### **N – ganglioni limfatici regionali\*\*\***

**Nx** ggl. limfatici regionali nu pot fi apreciați

**N0** nu sunt metastaze în ganglionii regionali

**N0<sub>(1+)</sub>** celule tumorale izolate în ggl. regionali  $\leq$  0,2 mm

**N1/IIIC1** metastaze în ggl. regionali pelvini

**N1mi/IIIC1** metastaze în ggl. regionali pelvini  $>0,2$  mm, dar  $\leq 2,0$  mm

<b>N1a/IIIC1</b>	metastaze în ggl. regionali pelvini > 2,0 mm
<b>N2/IIIC2</b>	metastaze în ggl. paraaortali, cu/fără ggl. pelvini pozitivi
<b>N2mi/IIIC2</b>	metastaze în ggl. paraaortali >0,2 mm, dar ≤2,0 mm, cu/fără ggl. pelvini pozitivi
<b>N2a/IIIC2</b>	metastaze în ggl. paraaortali > 2,0 mm, cu/fără ggl. pelvini pozitivi
<b>Nsn</b>	<b>când metastazele sunt indentificate numai prin biopsia ggl. santinelă</b>

### M – Metastaze la distanță

**Mo** Nu sunt metastaze la distanță

**M1/IVB** Sunt metastaze la distanță (**inclusiv** metastaze în ggl.limfatici inghinali, boala intraperitoneală, sau plamâni, ficat, sau oase; **excluzând** metastaze in gl.limfatici pelvini sau paraaortali, vagin, seroasa pelvisului sau anexele).

### Clasificarea conform gradului de diferențiere histologică\*\*

Gx - nu s-a putut stabili;

G1 - tumori bine diferențiate;

T	N	M	Stadiul
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T3a	N0	M0	IIIA
T3b	N0	M0	IIIB
T1-T3	N1/N1mi/N1a	M0	IIIC1
T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0	IIIC2
T4	Orice N	M0	IVA
Orice T	Orice N	M1	IVB

G2 - tumori moderat diferențiate;

G3 - tumori slab diferențiate și nediferențiate.

**Grupurile de stadii prognostice AJCC**

\*Stadializarea FIGO este paralelă stadiilor AJCC, reflectă

prognosticul și este folosită la nivel mondial pentru documentarea statutului pacienților și rezultatelor tratamentului. [Nivel de evidență AJCC: I]

\*\* Agresivitatea tumorii pare a depinde de gradul de diferențiere a componentei glandulare. Studiile clinicopatologice și imunohistochemice susțin clasificarea carcinosarcomelor (tumori maligne mezodermale mixte) drept tumori G3 de origine epitelială, și nu sarcoame cu diferențiere mixtă (epitelială și mezenchimală), ca în clasificarea precedentă. [Nivel de evidență AJCC: I]

Adâncimea invaziei miometriului trebuie documentată, deoarece constituie un factor predictiv de prezență a metastazelor și un factor important de prognostic. [Nivel de evidență AJCC: I]

\*\*\* Statutul ggl. limfatici pelvini și paraaortici, dacă este cunoscut, reprezintă un indicator de prognostic. Numărul ganglionilor examinați și al celor pozitivi trebuie documentat. [Nivel de evidență AJCC: I]

### \*Rezumat privind modificările clasificării curente (editia a 8-a, 2017)

Modificarea	Detaliile modificării	Nivelul de evidență
Tipul histologic	Sarcomele uterine au fost eliminate din acest capitol și sunt descrise separat.	Nu se aplică
Definiția tumorii primare (T)	Stadiul T0 și T <sub>is</sub> au fost eliminate	Nu se aplică
Definiția tumorii primare (T)	Carcinomul endometrial intraepitelial (CEI) trebuie considerat cancer T1.	II
Gradul histologic (G)	Gradul 4 a fost eliminat și trebuie considerat Gradul 3.	I
Definiția ggl. limfatici regionali (N)	Micrometastazele ggl. limfatici (<2 mm în diametru) vor fi raportate ca N1mi și N2mi.	I

### **C.2.2. Profilaxia**

#### **Caseta 3. Profilaxia.**

Drept profilaxie primară ar constitui preîntâmpinarea dezvoltării triadei: obezitate, diabet zaharat, boală hipertonică. Practicarea sportului, modulii activ de viață, limitarea lipidelor și glucidelor în alimentație, folosirea legumelor și fructelor; propagarea modulii sănătos de viață constituie unele din elementele profilactice.

Profilaxia secundară presupune detectarea și tratamentul stărilor precanceroase. Hiperplazia endometrială, care poate fi leziunea precursoră cu cea mai înaltă frecvență a cancerului de endometru, este de obicei diagnosticată atunci când se evaluează femeile care se prezintă cu sângerări anormale uterine, prin biopsie de endometru. Frecvența asocierii dintre hiperplazia endometrială atipică și carcinomul endometrial variază între 17 și 52%, cu o rată de progresie către carcinom variabilă la 1 – 28% în funcție de severitatea leziunii.

### **C.2.3. Depistarea precoce și Screening-ul**

#### **Caseta 4. Depistarea precoce și Screening-ul**

Un screening general cu sonografie endovaginală și citologie este inefectiv la femeile asimptomatice și fără factori de risc, iar biopsia endometrului în cadrul screeningului la femeile cu un risc scăzut pentru cancerul endometrial este prea costisitoare.

Investigațiile ținute cu scop de diagnostic precoce prin intermediul sonografiei endovaginale și a biopsiei endometrului sunt, probabil, motivate la femeile incluse în grupul cu risc înalt (obezitate, diabet zaharat, hipertensiune, hiperplazie endometrială, sindromul ovarelor polichistice). În cazul sindromului HNPCC riscul de dezvoltare a cancerului endometrial este de 40-60%. Totodată, în cazul acestor femei este recomandabilă supravegherea și monitorizarea în cadrul unor studii clinice. Efectuarea histerectomiei cu anexectomie aparține metodei profilaxiei secundare a carcinomului endometrial și este plină de sens.

#### **Constatări**

- Un screening general nu este recomandat.
- Nu există o confirmare a diminuării mortalității prin cancer endometrial efectuând screeningul grupelor cu risc înalt.

### **C.2.4. Diagnostic**

Pentru clarificarea fiecărui caz de hemoragie postmenopauzală și de anomalie hemoragică premenopauzală sunt necesare următoarele investigații:

Examen ginecologic pentru a stabili originea hemoragiei.

Sonografie trasvaginală pentru a investiga endometrul și a exclude un alt proces localizat în regiunea bazinului (ovare, trompe). Suspecția este prezentă la pacientele postmenopauzale cu metroragii ce au o grosime > 3-4 mm a endometrului. În cazul pacientelor postmenopauzale ce urmează tratament de substituție și la femeile premenopauzale grosimea endometrului nu este un indicator în acest sens.

Histeroscopia și chiuretajul fracționat. În cazul unui carcinom endometrial, efectuarea histeroscopiei nu este o metodă de investigare iminentă.

În cazuri necesare se efectuează:

Laparoscopie însoțită de sonografie vaginală în cazul unei citologii endometriale suspecte pentru un cancer și dacă nu a fost posibil de a efectua chiuretajul fracționat pentru a exclude un cancer ovarian sau tubar.

**Tactica medicului** în funcție de rezultatele depistate:

În cazul depistării în cadrul testărilor a leziunilor precanceroase și canceroase ale endometrului, pacientele vor fi îndreptate de către medicul de familie la medicul oncolog raional sau direct la Institutul Oncologic!

#### **Constatări**

#### **Diagnostic**

- Pentru confirmarea diagnosticului este necesară obținerea analizei histologice.

- Nu există proceduri instrumentale de diagnostic care ar putea substitui stadializarea chirurgicală.

### **C.2.5. Diagnosticul histopatologic**

#### **Caseta 6. Clasificarea histopatologică**

În majoritatea cazurilor cancerul endometrial este reprezentat de **adenocarcinomul endometrioid**, care este preponderent estrogen-dependent (Tip I). Histotipurile carcinomului hormonal-independent de Tip II sunt carcinom **seros** și **cu celule clare**. Mai există forme histologice rare ca adenocarcinomul **mucinos**, **adenoscuamos** (relativ agresiv) și **nediferențiat**. Precancerul carcinomului de Tip I este **hiperplazia atipică**. Conform clasificărilor OMS distingem hiperplazia **simpă** cu un risc de malignizare < 1 %, hiperplazia **complexă** – risc de 5-10% și hiperplazia **atipică** cu un risc de 30% al malignizării. Noțiunea de grad I, II, III a hiperplaziei atipice nu se mai utilizează.

#### **Prelucrarea țesutului**

Materialul obținut în urma chiuretajului cervixului și cavității endometriale se va secționa în serie (2-3 secțiuni). În concluzie trebuie menționate noziologiile conform clasificării OMS- felul hiperplaziei, sau tipul carcinomului și gradul de diferențiere. Dacă este dificilă diferențierea între o hiperplazie atipică și un adenocarcinom endometrioid bine diferențiat (G1), aceasta trebuie de menționat. Deoarece carcinomul seros și cel cu celule clare în stadiile avansate posedă un prognostic nefavorabil, s-a decis ca aceste entități să fie indicate dacă sunt situate într-un carcinom de Tip I sau într-un polip de corp uterin.

Lipsește o relație clară morfologică dintre carcinom și structurile cervicale, astfel, de multe ori se vizează țesuturile tumorale deplasate. Doar în cazul dovezii certe a infiltrației carcinomului în structurile cervicale este cu putință prin intermediul chiuretajului de a diagnostica stadiul T2a sau T2b.

**Cerințe către o concluzie histologică în cadrul chiuretajului:** Felul leziunii (modificări funcționale, hiperplazie, carcinom)

**Cerințe către o concluzie histologică de hiperplazie:** Clasificarea conform OMS

**Cerințe către o concluzie histologică de carcinom:** Tipul tumorii

Gradul de diferențiere

Infiltrarea straturilor endocervicale superficiale (T2a).

Infiltrarea stromei endocervicale (T2b)

#### **Preparatul obținut după histerectomie**

Cercetarea preparatului postoperator are ca scop tipizarea, clasificarea pTNM și, în final, stadializarea tumorii. Valoarea cercetării macroscopice intraoperatorii și secțiunii de urgență a preparatului referitor la adâncimea infiltrației miometriale este incertă.

**Cerințe către un raport histologic al preparatului posthisterectomic:**

Localizarea și dimensiunile tumorii

Tipul și subtipul tumorii

Gradul de diferențiere

Stadiul (pT)

Adâncimea infiltrației cu restul miometrului neinvadat

Invazia structurilor limfatice și sanguine

Marginile rezecției

### **C.2.6. Conduita pacientei cu Cancer Endometrial**

Va depinde de rezultatele citologice, histologice, preum și datele clinice atestate la pacientele afectate de cancer endometrial.

#### **C.2.6.1. Anamneza**

##### **Caseta 7. Anamneza**

Stabilirea prezenței în anamneză a hemoragiilor neobișnuite care se pot instala și stopa intermenstrual, fie în menopauză;

Leucoree vaginală sau alte eliminări sanguinolente; durere pelvină, precum și stabilirea prezenței

factorilor de risc (A9).

De menționat că orice caz de menometroragie trebuie investigat obligator prin intermediul D & C pentru a obține rezultatul histologic care va determina tactica ulterioară.

### ***C.2.6.2 Examenul fizic***

#### **Caseta 8. Examenul fizic**

- **examenul colului uterin în specule** – pot fi identificate hiperemii sau stări normale ale cervixului; eliminări sanguinolente.
- **examinarea bimanuală (tușeul vaginal)** – a organelor genitale interne ar putea constata un cervix obișnuit, parametrele afectate devin mai rigide, mai dureroase; se scurtează fornixurile vaginale în cazul implicării epitelului și stromei cervixului în proces. În cazul metastazării în anexe se palpează mase tumorale ale anexelor.
- **examinarea rectală** a organelor genitale interne și a septului rectovaginal sporesc informațiile obținute, completând datele examinării bimanuale și ar putea depista alte metastaze pelvine și/sau concreșterea tumorii cervixului în intestin, erodând septul rectovaginal.
- **la examenul fizic** mai pot fi depistate: hepatomegalie (metastaze în ficat), exudat pleural (metastaze pulmonare). Se palpează, de asemenea, glandele mamare, ganglionii limfatici supra- și subclaviculari, inghinali.

### ***C.2.6.3. Investigațiile paraclinice și de laborator***

#### **Caseta 9. Investigațiile paraclinice și de laborator**

1. Prelevarea frotiului citologic de pe exo- și endocervix
2. Raclaj diagnostic fracționat al canalului cervical și cavității uterine
3. Examinarea citologică și histologică a probelor obținute
4. Analiza generală a sângelui
5. Biochimia sângelui: glucoza, ureea, creatinina, bilirubina, Alt, Ast, amilaza, proteina totală, ionograma (K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>)
6. Coagulograma sângelui: timpul activat de recalcificare, indicele protrombinic, fibrinogenul, activitatea fibrinolitică
7. HIV/SIDA
8. Reacția Wasserman
9. Grupa de sânge, Rh factor
10. ECG
11. Spirometria
12. Analiza generală a urinei
13. Microradiografie și/sau
14. Radiografia organelor cutiei toracice
15. USG organelor cavității abdominale
16. USG bazinului mic
17. Cistoscopia (la necesitate)
18. Rectoromanoscopia (la necesitate)
19. Fibrogastroduodenoscopia (la necesitate)
20. Tomografie computerizată cu contrast (recomandabil)
21. Consultarea specialistului din alt domeniu (la necesitate)
22. Scanarea oaselor (la necesitate)
23. Rezonanță magnetică nucleară/PET-CT (recomandabil)
24. La necesitate se solicită consultațiile: anesteziolog, internist, cardiolog, alți specialiști.

### ***C.2.6.4. Diagnosticul diferențial***

#### **Caseta 10. Diagnosticul diferențial**

Cancer cervical

Patologii inflamatorii pelviene

Sarcomul uterin  
Vaginite  
Cancerul vaginului  
Tuberculoza organelor genitale interne  
Endometrioza organelor genitale interne

#### ***C.2.6.5. Criteriile de spitalizare***

##### ***Caseta 11. Criteriile de spitalizare***

Constatarea diagnosticului de cancer endometrial confirmat citologic și/sau histologic și clinic, sau citologic și clinic în instituțiile nivelului medical primar, ce necesită definitivarea diagnosticului pentru aprecierea tacticii de tratament: chirurgie, radioterapie, chimioterapie, tratament combinat sau complex.

Progresarea cancerului endometrial, hemoragie din tumoră.

#### ***C.2.7. Serviciul medical***

##### ***Caseta 12. Serviciul medical***

Deservirea pacientelor cu leziuni preinvazive sau cu carcinom endometrial trebuie efectuată într-o colaborare dintre ginecologii policlinicilor de district și specialiștii Institutului Oncologic. În Institutul Oncologic pacientele oncologice ginecologice, în special cele cu cancer endometrial, vor fi investigate conform rigorilor necesare. Institutul Oncologic este abilitat să aplice și să execute posibilitățile diagnostice și terapeutice indicate, care sunt prevăzute în cadrul catalogului de servicii prestate al acreditării instituției medicale. Acest fapt permite implicarea disciplinelor corespunzătoare cum ar fi chirurgia, radio-oncologia, terapia antineoplazică (chimioterapia), medicina nucleară, morfopatologia, etc. Scopul Institutului Oncologic este crearea și dirijarea unei direcții principale și sigure, din punct de vedere al calității, în managementul pacientelor cu leziuni preinvazive sau cancer endometrial la cel mai înalt nivel, dar și îmbunătățirea continuă a metodelor de diagnostic și tratament. Institutul Oncologic este instituția de bază ce se preocupă de structurarea subdiviziunilor medicale de nivel republican sau de district ce au tangențe cu maladiile oncologice feminine.

#### ***C.2.8. Explicațiile pentru pacientă***

##### ***Caseta 13. Explicațiile pentru pacientă***

###### **Substrat și condițiile încadrate**

**Explicația** oferită pacientei despre diagnostic, prognostic și mijloacele de tratament ale cancerului endometrial este una din condițiile de bază ce trebuie respectată de către medic și cea mai bună parte a comunicării medic-pacient. Acest lucru permite construirea unei relații de încredere și conlucrare între medic și pacientă. De regulă, această explicație nu este unica discuție, ci este un proces continuu; în mod ideal ea se contopește cu procesul comun de luare a deciziei (shared decisionmaking) la care neapărat va participa și pacienta. O explicație reușită acționează benefic asupra compliancei, toleranței reacțiilor adverse și satisfacției cu tratamentul administrat. Nu există o prevedere legală despre o formă și conținutul unei explicații standard, însă este obligatorie odată ce pacienta are nevoie de raționamente. Aname explicația va servi ulterior pentru semnarea de către pacientă a **Acordului Informat**. Ea servește, de asemenea, pentru autoaprecierea pacientei, acordându-i-se cu adevărat o importanță mare de rând cu îngrijirea medicală oferită de doctor.

Drept condiții generale se vor evidenția următoarele aspecte: un anturaj corespunzător (fără zgomote și într-o ambianță plăcută, suficient timp) va fi creat fără grabă și susținut. Este la alegerea pacientei dacă un partener, rudă sau altă persoană terță va fi implicată. Foarte bineveniți unei discuții în cadrul explicației sunt ascultătorii activi și expresiile de empatie ca încurajarea pacientei, la fel și exprimarea sentimentelor și formularea unor întrebări care ar explica subiectele dezbătute. Este oportună organizarea unor programe de training pentru a oferi medicilor posibilitatea de a antrena abilitatea întreținerii unei discuții centrate pe pacientă cu practicarea situațiilor dificile, în timpul unei conversații dificile



pentru pacientă. Explicația trebuie să fie cuprinzătoare, explicită (de dorit a se abține de terminologie medicală sofisticată) și să fie adevărată. Aici este nevoie de a lua în considerație necesitatea de informare, dar și sarcina emoțională care ar putea suprasolicita echilibrul pacientei. Explicația trebuie să fie documentată în fișele de boală.

#### **Explicația privitor diagnosticului**

Medicul trebuie veridic să informeze pacienta, fără a omite careva informație; totuși, în dependență de fiecare situație creată, este necesar de a acorda suficient spațiu pentru speranța într-un tratament reușit sau ameliorarea impactului produs de reacția pacientei la informația oferită. În fiecare caz, medicul trebuie să verifice dacă informația a fost percepută de către pacientă după cum era intenționat. În cadrul explicației este binevenit de a menționa despre suportul de mai departe de care va beneficia pacienta prin intermediul psihologului sau a grupelor de autoajutorare ale pacientelor. În cazul stadiilor avansate ale patologiei este important ca explicația veridică să poată avea o nuanță de speranță, nu foarte exprimată, dar prezentă. Când nu există niciun tratament, această situație trebuie menajată într-o manieră cât mai desamorsantă și diplomatică.

#### **Explicația despre tratament**

Referitor la tratament trebuie stabilite și relatate principiile generale ale tratamentului reflectând scopul, felul, volumul și efectuarea tratamentului, de rând cu riscurile legate de măsurile de tratament întreprinse. De asemenea, se vor explica metodele de alternativă oferite de trialurile clinice, în care pacientele sunt încurajate să participe deoarece le oferă noi posibilități și, respectiv, șanse de a îmbunătăți reușita procesului curativ. Neapărat trebuie discutate și posibilele reacții adverse sau urmări tardive ale tratamentului propus cu repercusiunile sale asupra modului de viață și calității vieții. Conform legii, pacienta are dreptul la a doua opinie. Necesitatea unei dispensarizării a convalescenților și/sau a unei reabilitări după finisarea tratamentului, de asemenea, se va discuta cu pacienta. În afară de aceasta, pacienta va fi rugată să completeze diferite anchete psihooncologice sau sociale și informația despre grupurile de autoajutorare ale pacientelor.

### ***C.2.9. Tratamentul Cancerului Endometrial***

#### ***C.2.9.1. Tratamentul cancerului endometrial primar***

##### ***Caseta 14. Tratamentul cancerului preinvaziv (cancer endometrial în limitele endometrului și hiperplazie glandulară atipică), endometrial primar***

Decizia privitor selectarea tratamentului adecvat survine în urma conexiunii interdisciplinare dintre ginecologia oncologică, radioterapie, histopatologie și anestezie. Acestea trebuie să pună în discuție ordinea, plasarea în spațiu și timp a diferitor metode de tratament. Decizia terapeutică este individuală și se va lua în comun cu pacienta. Se va lua în considerare stadiul patologiei și factorii de risc, starea generală a organismului și caracteristicile particulare ale pacientei.

În situația primară se va executa terapia chirurgicală de bază. În cazul contraindicațiilor, pacientelor cu risc înalt (după operație) sau în situațiile paliative se va efectua radioterapia (în lipsa contraindicațiilor). Terapia medicamentoasă (chimioterapie, hormonoterapie) este aplicată adaptat riscului patologiei.

**Notă!** Toate pacientele pot fi incluse în trialuri clinice.

**Notă!** În caz de epuizare a posibilităților tratamentului specific pacientele vor primi tratament simptomatic ambulator sau staționar la locul de trai.

#### ***C.2.9.2. Tratamentul precursorilor cancerului endometrial***

##### ***Caseta 15. Tratamentul precursorilor cancerului endometrial***

În cazul hiperplaziei fără atipie în premenopauză, în care riscul constituie 1-3%, poate fi recomandată administrarea ciclică a gestagenelor (12-25 zi de ciclu, utilizarea 12-20mg/zi a medroxi-progesteronacetat sau a echivalenților). Aceasta conduce în 60-80% la regresie. În cazul pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice este rațională administrarea contraceptivelor orale.

În cazul hiperplaziei cu atipie, la femeile premenopauzale și menopauzale este indicată o histerectomie deoarece riscul de transformare în carcinom este de 30%.

Pacientelor ce doresc să păstreze funcția de procreare și celor cu risc chirurgical înalt, se recomandă o tactică conservatoare similară unui carcinom endometrioid fără invazie miometrială.

Terapia cu gestagene în cadrul hiperplaziei atipice trebuie să utilizeze doze mari (i.e. Medroxioprogesteronacetat 100mg/zi, Megestrolacetat\* 60mg/zi). De preferință este folosirea dispozitivelor intrauterine de preogestine (Mirena). În caz că hiperplazia atipică se menține, se indică histerectomie.

*\*Preparatul nu este inclus în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor.*

### ***C.2.9.3. Tratamentul conservator al cancerului endometrial incipient***

#### **Caseta 16. Tratamentul conservator al cancerului endometrial precoce**

Terapia conservativă, cu păstrarea funcției de procreare este o opțiune pentru pacientele cu carcinom endometrioid (sau adenocarcinom) bine diferențiat în stadiul IA și pentru cele ce neapărat doresc să procreeze.

Este absolut necesar de explicat și atenționat acestei categorii de paciente despre posibilitatea reală a unei recidive, sau a progresării maladiei chiar și în urma tratamentului conservativ administrat, necesitând de aceea o supraveghere strictă.

Tratamentul conservator va începe doar după confirmarea absenței unei invazii miometriale și a metastazelor ovariene prin intermediul examenului ultrasonografic și a RMN. Absența manifestărilor extrauterine ale carcinomului pot fi confirmate prin laparoscopie. De asemenea, este mandatoriu efectuarea unei histeroscopii cu golirea cavității în cadrul chiuretajului endometrial.

Administrarea orală continuă a Megestrolacetatului\* 160 mg/zi sau a Medroxioprogesteronum\* 200 mg/zi este medicația de alegere și durează circa 3 luni. O supraveghere prin intermediul ultrasunetului, histeroscopiei și a biopsiei endometrului va fi efectuată peste 3 luni. Doar după o restabilizare, gravitatea poate fi permisă. Luând în considerație probabilitatea crescută de apariție a recidivei după o terapie conservativă, tratamentul chirurgical este recomandat după nașterea copilului.

*\*Preparatul nu este inclus în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor.*

### ***C.2.10. Tratamentul chirurgical al cancerului endometrial***

#### **Caseta 17. Intervenții chirurgicale**

O stadializare chirurgicală sistemică constă în histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, cu sau fără limfadenectomie și este tratamentul de bază [I,A] pentru majoritatea pacientelor cu cancer endometrial, oferind posibilitatea unei aprecieri adecvate a stadiului procesului și răspândirii acestuia, și necesitatea terapiei adjuvante corespunzătoare.[II,B] Terapia de elecție în stadiile precoce ale cancerului endometrial este reprezentată de tratamentul chirurgical. Histerectomia totală cu salpingo-ooforectomie bilaterală +/- limfadenectomie. Luând în considerare probabilitatea înaltă de metastazare a celulelor tumorale în anexe, se înlătură ambele trompe Fallope și ovare (**Salpingo-ooforectomia** bilaterală).

În unele cazuri, chiar și pacientelor cu cancer endometrial avansat incurabil tratamentul operativ este de asemenea aplicabil (histerectomie cu scop hemostatic, „debulking” – înlăturarea *ad maximum* a masei tumorale), ceea ce ar îmbunătăți eficacitatea altor măsuri paliative întreprinse.

Dacă rezultatul histologic preoperator obținut în cadrul chiuretajului diagnostic fracționat indică un carcinom seros sau cu celule clare, volumul operației va fi completat de omentectomie,± limfadenectomie pelvină și para-aortală (preferabil la paciențe cu IMC <30) apendicectomie și biopsii peritoneale. Aceste forme sunt mai agresive, cu rate mai mari de metastazare și o supraviețuire mai redusă. [I,A]

#### **Principii operative de bază:**

- Facultativ: plasarea unei globule îmbibate cu alcool etilic în canalul cervical

- Abord prin laparatomia liniei mediane. Cazurile când se va efectua abordul vaginal doar dacă există contraindicații datorate comorbidităților exprimate și constatării absențelor metastazelor în bazinul mic sau a bolii aderențiale masive la ultrasonografie, sau eventual la RMN.
- Preluarea citologiei lichidului ascitic.
- Inspectarea minuțioasă și palparea abdomenului: organelor pelvine, anexelor, intestinului, ganglionilor limfatici pelvini și paraaortali, ficatului, splinei, diafragmei, peritoneului.
- La începutul etapei operative intraabdominale se vor ermetiza prin clame, ligaturare sau coagulare trompele Fallope pentru a preîntâmpina dispersarea celulelor tumorale; de asemenea, se va exclude fixarea uterului cu clame ascuțite.
- Tratamentului intervențional pot fi supuse pacientele cu cancer endometrial cărora preoperator li s-au stabilit stadiile Ia-IIa, fapt ce nu exclude depistarea intraoperatorie a unui stadiu mai avansat și nu este calificat drept o eroare de stadializare, deoarece preoperator se stabilește un stadiu mai mic.
- „debulking” – înlăturarea *ad maximum* a maselor tumorale.

### C.2.10.1. Complicațiile postoperatorii și reabilitarea pacientelor după intervenția chirurgicală

#### Caseta 18. Complicațiile postoperatorii și reabilitarea pacientelor după operație

**Complicațiile post-chirurgicale.** Se pot înregistra dereglări funcționale: disurii constipație/diaree; procese infecțioase (cistite, proctite, parametrite); fistule postoperatorii rectovaginale; chisturi limfatice, care vor fi tratate conform protocoalelor nozologiilor respective.

Activitatea normală, inclusiv coitusul, poate fi începută în termen de 4-8 săptămîni. Odată cu înlăturarea uterului, funcția menstruală dispăre, iar cu înlăturarea ovarelor, la femeie se instalează menopauza indusă chirurgical care ar putea fi ceva mai exprimată decât cea fiziologică. Urmează ca pacienta să discute cu medicul beneficiile unui tratament adaptogen.

Patogenia **morbidității postoperatorii** este predominant determinată de răspunsul la agresiunea chirurgicală. Pentru ameliorarea rezultatelor și accelerarea recuperării trebuie luați în considerare mai mulți factori, care întârzie recuperarea postoperatorie:

**Durerea postoperatorie (DPO)**, constant întâlnită în perioada postoperatorie, poate amplifica răspunsul neuro- endocrin la agresiune, reflexele vegetative, greață, ileusul și spasmele musculare, contribuind la întârzierea restabilirii funcționale. DPO este frecventă, cicatrizarea producând o durere de tip inflamator cu o participare hiperalgia, cu o durată medie de 5-7 zile. Analgezia multi-modală și „balansată” poate oferi suficientă analgezie pentru a permite mobilizarea precoce și reabilitarea. Integrată într-un program activ de reabilitare analgezia postoperatorie poate reduce răspunsul la agresiune, reduce disfuncțiile organice, ameliorează motilitatea gastrointestinală, permițând nutriția enterală precoce și ușurând mobilizarea precoce.

**Imunosupresia.** Acțiunea globală a intervenției chirurgicale asupra imunității este deprezoare.

Consecința clinică a imunosupresiei este creșterea susceptibilității la infecții după chirurgia oncologică. Transfuzia de sânge amplifică imunosupresia postoperatorie. La momentul actual, reducerea extensiei traumei chirurgicale prin intervenții minim invazive este singura măsură terapeutică considerată eficientă în reducerea imunosupresiei și a riscului de infecții.

**Greața, vărsăturile și ileusul** sunt printre cele mai comune fenomene postoperatorii. Pe lângă neplăcerea pe care o provoacă, reprezintă factori determinanți ai recuperării postoperatorii, deoarece împiedică alimentația enterală precoce, care reduce complicațiile infecțioase postoperatorii și reduce în același timp caolismul. Patogenia acestor tulburări este multifactorială, fiind în relație cu tipul de chirurgie, cu tehnica anestezică și cu utilizarea opioidelor. Tratamentul recomandat pentru greață și vărsăturile postoperatorii include utilizarea anti-emeticelelor: Droperidol, Propofol, dexametazona și cu efectul cel

mai eficient, antagoniștii receptorilor de tip 3 ai serotoninei (Ondansteron, Dolasetron) în asociere cu tratamentul analgic eficient cu anestezicele locale și NSAID și evitarea folosirii opioidelor. Orice formă de histerectomie este o chirurgie majoră și necesită cel puțin 8-9 zile de recuperare după operație. Măsurile de reabilitare ale pacientelor cu cancer endometrial debutează imediat după finisarea tratamentului specific. În timpul tratamentului chimioterapic se aplică preparate pentru menținerea funcționării sistemelor de importanță vitală: hematopoetic, cardiovascular, respirator. În timpul radioterapiei se întreprind măsuri de menținere a sistemului respirator: inhalatii, antibiotice în cazul apariției simptomelor inflamatorii. Totodată, se aplică unguente pe plăgile postoperatorii, revitalizarea epiteliului (ung. cu Chloramphenicolum 750 mg și Methyluracilum 4 gl; extract deproteinizat din sânge de vițel, reghesan, metiluracil, Spirulina platensis ș.a.). Necesitatea curelor de tratament recuperator va fi stabilită individual.

#### **C.2.10.2. Tratamentul Cancerului Recurent (Recidivant) și a metastazelor**

##### **Caseta 19. Tratamentul Cancerului Recurent (Recidivant) și a metastazelor**

Circa 25% din pacientele cu cancer endometrial (toate stadiile) dezvoltă o recidivă, respectiv o metastazare la distanță. Astfel 17 % recidive se atestă la nivelul vaginului, 32% în pelvis și 51% sunt reprezentate de metastaze la distanță. Aproximativ 70-90% recidive de depistează în primii 2 ani după terapia primară. Recidivele vaginale sunt supuse radioterapiei curative, care, în cazul depistării precoce permit obținerea unei rate de supraviețuire de 40-50% la 5 ani. În cazul recidivelor inoperabile ale bontului vaginal tratamentul este individual: radioterapie, chimioterapie.

Dacă se constată de către consiliul medical oncologic (chirurg, radiolog și chimioterapeut) imposibilitatea efectuării tratamentului operativ și/sau radiant, este indicat tratamentul paliativ.

#### **C.2.11. Radioterapie**

##### **Caseta 18. Radioterapia**

Radioterapia este o opțiune importantă de tratament a cancerului endometrial, care depinde de situația clinică individuală. Radioterapia este administrată ca terapie adjuvantă postoperatorie sau de sine stătător, în cazuri, când tratament chirurgical este contraindicat după indicații medicale sau în diferite combinații cu chimioterapie.

Există 2 tipuri de radioterapie:

**Radioterapia externă** (teleterapie sau la distanță, TD) este o formă de terapie radiantă, care acționează pe area bazinului mic, căile de metastazare (ganglionii retroperitoneali și țesutul parametrial) cu utilizarea aparatului special „Terabalt” cu surse radioactive Co-60, foton cu energie 1,25mV, Accelerator „Clinac” DHX, foton cu o energie de 6-15 mV. Pentru tratamentul cancerului endometrial se utilizează tehnologia de iradiere cu 2 câmpuri opuse (anterior AP și posterior PA) sau tehnologia cu 4 câmpuri (tehnologia „box”- anterior AP + posterior PA și 2 câmpuri laterale).

**Brahiterapia** (BT) delimitează energia înaltă. Sursele radioactive sunt introduse direct către căile de metastazare, cavitatea uterului și vagin cu utilizarea metodei „remote afterloading” cu utilizând aparatului special: Aparat GammaMed cu surse radioactive Ir-192, cu energie înaltă-HDR (high dose rate).

BT este o formă de terapie radiantă, care acționează asupra țesuturilor prin contact închis. Sursele radioactive în timpul procedurii sunt plasate în aplicatoare speciale: intrauterine și vaginale și sunt în contact cu tumora.

##### **Tipurile de tratament radiant**

- Tratament radiant postoperator (în dependență de factorii de risc ai tumorii, poate fi efectuată brahiterapia sau radioterapia asociată).
- Tratament radiant sine stătător pe program radical sau paliativ \*
- Tratament radiant simptomatic \*\*

\* depinde de factorii de prognostic (stadiu, dimensiunile tumorii, tipul histologic, vârsta,

nivelul hemoglobinei); poate fi efectuată uneori în 2 etape, cu întrerupere de 2 săptămâni, în caz de reacții adverse în timpul terapiei radiante după indicele Karnovsky < 60%

\*\* efect antalgic, hemostatic

### **C.2.11.1. Realizarea practică a planului de tratament radiant**

#### **Caseta 19. Aranjamente preterapeutice ale tratamentului radiant**

**Simularea** este necesară pentru elaborarea procesului tratamentului radiant. Se realizează cu utilizarea aparatajului special "SIMULEX" și include:

- Poziționarea corespunzătoare a pacientei
- Informația despre direcționarea fasciculelor surselor radioactive în timpul tratamentului și aprecierea dimensiunilor câmpurilor de iradiere în baza volumului tumorii
- Marcarea organelor critice pentru protejarea lor
- Delimitarea câmpurilor iradierii
- Tatuarea centrului de iradiere

Planificarea computerizată a planului de tratament cu utilizarea programului computerizat în regimul 3D "Eclipse", 3D "PlanW-2000" și 2D bazate pe simulare.

### **C.2.11.2. Tratamentul radioterapic al Cancerului Endometrial conform stadiilor**

#### **Caseta 20. Tratamentul radioterapic al cancerului endometrial conform stadiilor**

(management general)

Radioterapia postoperatorie se efectuează în termeni de la 4 la 6 săptămâni, dar nu mai târziu de 3 luni după tratamentul specific.

**Radioterapia asociată (RTA)** – constă în aplicarea a 2 metode: RTE + BT

**Radioterapia externă (RTE)** – constă iradierea bazinului mic și a căilor limfatice de metastazare. În dependență de stadiu, doza pe fracție, de maladiile concomitente, scopul tratamentului, doza sumară variază de la 40-50 Gy. Doza pe fracții poate fi 1,8 -2- 2,5-5 Gy.

*RTE 3D se efectuează pe baza achiziției datelor după scanarea CT.*

**Brahiterapia (BT)** - constă în aplicarea surselor radioactive în contact cu țesutul și poate fi aplicat atât postoperator (endovaginal, cu doze sumare 15-25 Gy) sau la paciente primare (intrauterin, cu doze pe fracții 5-7-8-10 Gy, până la doze radicale, în dependență de stadiu).

#### **Stadiul I, cancerul endometrial:**

Tratament radiant la pacientele cu contraindicații pentru tratamentul chirurgical din cauza patologiei extragenitale sau în cazul refuzului pacientei a tratamentului chirurgical. Se efectuează tratament radiant: radioterapia asociată sau brahiterapia cu doze radicale.

#### **Stadiul I, cancerul endometrial operabil:**

Pentru pacientele stadiului I al cancerului endometrial tratament chirurgical este tratamentul de bază. Se indică tratament radiant adjuvant postoperator:

#### **- Stadiul IA**

Se indică brahiterapie de iradiere a pereților vaginului pentru profilaxia recidivelor în bontul și peretele vaginului, până la doza sumară de 25 Gy, endostat vaginal individual.

#### **-Stadiul IB -**

În dependență de factorii de risc, se indică BT sau radioterapie asociată, cu doze radicale.

#### **Stadiul II cancerului endometrial**

În dependență de factorii de risc, se indică BT sau radioterapie asociată, cu doze radicale.

#### **Stadiul III cancerului endometrial\***

Etapa I – tratament chirurgical

Etapa II – tratament radiant postoperator: radioterapie asociată.

#### **Stadiul IIIB cancerului endometrial**

Tratament radiant asociat de sine stătător sau tratament radiant concomitent cu monochimioterapie.

În cazul utilizării metodei concomitente cu monochimioterapie, brahiterapia se aplică după finalizarea terapiei externe.

#### **Stadiul IVA și recidivele\***

### Radioterapie Individualizată

\*Intervenția chirurgicală cu citoreducție maximală este indicată la pacientele cu un scor bun de performanță și tumoră rezecabilă [III,B]. Atunci când intervenția chirurgicală nu este posibilă din cauza contraindicațiilor medicale, sau a statutului nerezecabil al tumorii, în cazuri clinice individuale, se poate utiliza radioterapia externă asociată sau nu cu brahiterapie intracavitară la nivelul uterului sau vaginului [IV,B]

### C.2.11.3. Reacții postradiante

#### **Caseta 21. Reacții postradiante acute**

##### **Sindromul gastrointestinal acut include:**

Diaree, meteorism, discomfort rectal, în cazuri rare hemoragie din rect, provocată de enterocolită. Diareea și meteorismul pot fi controlate cu Loperamid.

Proctitele și disconfortul rectal pot fi atenuate cu supozitoare antiinflamatorii ce au în componență benzil-benzoat, oxid de zinc, unele supozitoare conțin cortizon, clisme mici cu ulei.

Dieta ce nu conține lipide, excluderea produselor picante și reducerea consumului de produse ce conțin fibre (ex. legume și fructe proaspete) care duc la micșorarea sindromului gastrointestinal.

##### **Simptomele genitourinare:**

Cistitele, uretritele se manifestă prin apariția simptoamelor disurice, micțiuni frecvente ce se atenuază cu preparate antispastice, uroantiseptice.

Cantitatea de lichid folosit – 2000 - 2500 ml.

Factorul bacterian se determină prin cercetarea bacteriologică a urinei și determinarea antibioticogramei.

##### **Reacții cutanate:**

Eritema dermatită uscată și umedă. Este necesară igiena generală și, de asemenea, prelucrări oleioase a tegumentelor cu utilizarea lanolinei. În cazuri mai avansate se utilizează unguente de prednizolon, unguent de zinc, liniment.

##### **Epitelitele vaginale postradiante:**

Pentru epitelizare rapidă se utilizează spălături zilnice locale, sau de 3 ori pe săptămână cu substanțe antibacteriene.

Procedurile de spălare continuă până la epitelizare completă.

### C.2.11.4. Reacții postradiante tardive

#### **Caseta 22. Complicații postradiante tardive**

Frecvența complicațiilor postradiante tardive (după datele internaționale și ale Institutului Oncologic din Republicii Moldova)

Cistite și rectite de la 3% până la 5% în stadiile I și IIA, 10-15% în stadiile IIB- III.

Fistule rectovaginale și vezicovaginale de la 1% până la 2%.

Afectarea sistemului gastrointestinal, de obicei, apare pe parcursul primilor 2 ani după tratamentul radiant.

Complicațiile din partea tractului urinar apar mai frecvent la 3-4 ani după tratamentul radiant.

Conform datelor mondiale riscul apariției hematuriei se observă în 1,4% la 10 ani și 2,3% la 20 ani după tratament radiant. Cistoscopia este indicată, în cazul prezenței acuzelor, cu scopul de evacuare a conținutului vezicii urinare, irigare a vezicii urinare și, la necesitate, pentru coagularea vaselor sângerânde.

### C.2.12. Chimioterapia. Principiile de selectare a remediilor chimioterapice

#### **Caseta 23. Principiile selectării schemelor chimioterapice: Chimioterapia**

##### **Indicații:**

Poate fi considerată în stadiul III după tratamentul chirurgical și radioterapie

În stadiul IV după sau concomitent cu tratamentul hormonal

Trebuie luată în considerare la pacientele cu tumori nediferențiate cu dinamică rapid progresivă în boala recidivantă

##### **Protocoale de chimioterapie combinată:**

- **AP:** Doxorubicinum 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Cisplatinum 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **PC:** Paclitaxelum 135-175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Carboplatinum AUC5-7 i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni.
- **PP:** Paclitaxelum 135-175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Cisplatinum 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **DP:** Doxorubicinum 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi, Paclitaxelum 135-175 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **PAC:** Doxorubicinum 45 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Paclitaxelum 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Cisplatinum 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **IC:** Ifosfamidum 1500 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5 zi (+Uromitexan 100%); Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **IP:** Ifosfamidum\* 1600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-3 zi (+Mesna 100%); Paclitaxelum 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. 3 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CAP:** Cyclophosphamidum 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **AC:** Doxorubicinum 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi, Cyclophosphamidum 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CAF1:** Cyclophosphamidum 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; Doxorubicinum 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; 5-Fluorouracilum 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- **PV:** Cisplatinum 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; Vinorelbinum 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- **PD:** Carboplatinum AUC5 i.v. 1 zi; Doxorubicinum liposomal 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni.

#### **Monochimioterapie:**

- **Docetaxelum** 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Topotecanum:** 1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Ifosfamidum\*** 1200 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5 zi (+Mensa 100%); fiecare 3-4 săptămâni.
- **Oxaliplatinum** 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Doxorubicin liposome** 40-50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni.

**Tratamentul de suport:** antiemetice (ondansetron, tropisetron, granisetron, metoclopramid), glucocorticoizi (dexametazon, prednizolon), analgetice, antibiotice, stimulatori ai hemopoiezei.

Evaluarea toxicității chimioterapiei: examenul fizic, analiza generală a sângelui + trombocite, analiza generală a urinei, analiza biochimică a sângelui, ecocardiografia.

Evaluarea eficacității tratamentului: examenul fizic, ecografia, radiografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, scintigrafia osoasă.

**\*Preparatul nu este inclus în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor.**

#### ***C.2.12.1. Particularități de administrare a tratamentului hormonal***

##### **Caseta 24. Particularități de administrare ale a tratamentului hormonal**

###### **Hormonoterapia:Indicații:**

- În stadiul IV la pacientele mai vârstnice, cu tumori bine diferențiate (G1), cu o evoluție lentă a procesului canceros
- În boala recidivată.

###### **Protocoale de hormonoterapie:**

Medroxyprogesteronum\* 200-800 mg per os, îndelungat.

Medroxyprogesteronum\* 1000 mg i.m. 4săpt., apoi 2 ori pe săpt. îndelungat.

Megestrolum\* 160 mg per os, zilnic îndelungat.

Tamoxifenum 20-40 mg zilnic, îndelungat.

###### **Inhibitori de aromatază**

**\*Preparatul nu este inclus în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor.**

### Terapia țintită a cancerului endometrial

*Lenvatinib* este un preparat cunoscut ca inhibitor al kinazei. Ajută la supresia creșterii tumorale și vizează unele dintre proteinele celulelor canceroase care în mod normal le ajută să crească.

Poate fi utilizat împreună cu medicamentul imunoterapic pembrolizumab pentru a trata cancerul endometrial avansat, de obicei după ce cel puțin o tentativă de tratament antineoplazic.

*Bevacizumab* aparține unei clase de medicamente numite inhibitori ai angiogenezei. Este un anticorp monoclonal care blochează factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF), implicat în neovascularizarea tumorii. Bevacizumab este adesea administrat împreună cu chimioterapia, dar poate fi administrat și în monoterapie, de obicei după ce au fost încercate alte tratamente medicamentoase.

*Inhibitori mTor (Everolimus, Temsirolimus)* - aceste medicamente blochează o proteină celulară cunoscută sub numele de mTOR, care în mod normal este implicată în creșterea și diviziunea celulară. Aceste medicamente pot fi administrate singure sau în combinație cu chimio- sau hormonoterapie pentru tratarea cancerului endometrial recidivant/metastatic.

#### C.2.12.2. Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros

##### **Caseta 25. Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros**

• Metodele de evaluare: subiective, fizicale (vizuală, palpare, percuție), radiologice, endoscopice, sonografice, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, radionucleide, biochimice.

• Criteriile de evaluare:

##### **Eficacitatea nemijlocită:**

1. Criterii recomandate de OMS (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).

2. Conform sistemului RECIST (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).

Rezultatele la distanță (Durata remisiunilor, Supraviețuirea fără semne de boală, Timpul până la avansare, Supraviețuirea medie).

#### C.2.12.3. Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros

##### **Caseta 26. Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros**

Se va efectua conform recomandărilor OMS (gradele 0-IV). Pentru evaluare se vor efectua următoarele metode de diagnostic: analiza generală a sângelui + trombocite (o dată pe săptămână), analiza biochimică a sângelui ((glicemia, urea, creatinina, bilirubina, transaminazele ș.a. în funcție de necesitate) înaintea fiecărui ciclu de tratament), analiza generală a urinei (înaintea fiecărui ciclu de tratament), ECG ș.a. în funcție de necesitate.

#### C.2.12.4. Contraindicații generale pentru tratamentul specific

##### **Caseta 27. Contraindicații generale pentru tratamentul specific**

Lipsa verificării morfologice a maladiei

Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific din cauza prezenței patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)

Indicii de laborator – în afara limitelor admisibile pentru efectuarea tratamentului specific

Lipsa acordului pacientei pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral

#### C.2.12.5. Aspecte tactice ale tratamentului medicamentos

##### **Caseta 28. Aspecte tactice ale tratamentului medicamentos:**

În boala recidivantă și metastatică inițial vor fi evaluate cel puțin 2-3 cicluri de tratament polichimioterapic cu includerea compușilor de platină.

Tratamentul medical va fi întrerupt după primul ciclu numai în caz de apariție a simptomelor evidente de avansare a maladiei.

În caz de control al procesului, confirmat subiectiv și obiectiv (Remisiune completă,



Remisiune parțială, Stabilizare), tratamentul va fi continuat cu aplicarea aceluiași regim până la 6 cicluri.

Tratamentul de menținere (consolidare) după 6 cicluri chimioterapie nu va fi recomandat.

În caz de avansare a procesului după aplicarea preparatelor de linia I de tratament, în prezența indicațiilor respective vor fi recomandate scheme de tratament de linia II, III.

În cazul înregistrării simptomelor de toxicitate insuportabilă se va recurge la optimizarea tratamentului de suport și/sau corecția dozelor preparatelor aplicate conform principiilor contemporane acceptate. Dacă aceste măsuri vor fi ineficiente, în cazul prezenței indicațiilor respective, programul tratamentului va fi modificat.

### C.2.13. Evoluție și Prognostic

#### Caseta 29. Evoluție și Prognostic

Evoluția și prognosticul cancerului endometrial depind în primul rând de stadiul apreciat în momentul depistării patologiei maligne.

Supraviețuirea și rata reușitei tratamentului depind primordial de tipul tumorii, gradul de diferențiere, invazia structurilor limfatice și vasculare, adâncimea invaziei miometriale, trecerea pe canalul cervical și afectarea ganglionilor limfatici.

#### Stadiu Supraviețuire la 5 ani

I-A	90%	II	69%	III-B	50%	IV-A	17%
I-B	78%	III-A	58%	III-C	47%	IV-B	15%

### C.2.14. Supravegherea pacientelor

#### Caseta 30. Supravegherea pacientelor

<i>Afecțiune endometrială</i>	<i>Primii 2 ani</i>	<i>3-5 ani</i>	<i>Ulterior</i>
<b>Cancer endometrial,</b>			
Anamneză, examen ginecologic	o dată la 3 luni	o dată la 6	anual
Citologia bontului vaginal	o dată la 6 luni	anual	anual
Ultrasonografie	o dată la 6 luni	anual	anual
Radiografia cutiei toracice	o dată la 6 luni	anual	anual
La necesitate, CT și/sau MRI.			
<i>Afecțiune endometrială</i>	<i>Primul an</i>	<i>2-3 ani</i>	<i>Ulterior</i>
<b>Cancer endometrial, postradiant, postchimioterapeutic</b>			
Anamneză, examen ginecologic	peste 1 lună, apoi o dată la 3 luni	o dată la 6 luni	anual
Citologia bontului vaginal	o dată la 6 luni	anual	anual
Ultrasonografie	o dată la 6 luni	anual	anual
Radiografia cutiei toracice	o dată la 6 luni	anual	anual
La necesitate, CT și/sau MRI.			

### C.2.15. Reabilitarea

#### Caseta 17. Reabilitarea

Necesitatea reabilitării în plan somatic și psihosocial este dictată de situația dificilă în care s-a aflat pacienta în legătură cu stresul suportat legat de constatarea prezenței cancerului, suportarea tratamentului de bază și adjuvant sau altul, complicațiile survenite și pericolul dezvoltării unor recidive sau metastaze. Capacitatea de reabilitare constă, în primul rând, din prezența unei motivări pozitive ale pacientei și existența unor programe de reabilitare ce ar viza necesitatea individuală a ficărei femei care a fost tratată de acest tip de cancer în funcție de scopurile curative: somatice, funcționale, sociale și psihooncologice. Printe măsurile reabilitaționale specifice se numără și organizarea programelor social-medicele de reangajare/recalificare a pacientelor oncologice în câmpul de muncă, de suport psiho-emoțional, de autoajutorare (asociații de paciente tratate de cancer).

**D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

<b>D.1. Instituțiile de AMP</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie</li> <li>• asistenta medicului de familie</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• set ginecologic de unica folosință pentru citologie</li> <li>• fotoliu ginecologic</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b> Preparate pentru tratament simptomatic</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ analgezice neopioide: (metamizoli natrium, acidum acetylsalicylicum, paracetamol, aminophenazonum, propyphenazonum);</li> <li>✓ analgezice opioide: (morphinum, tramadol, codeinum, pentazocinum*, trimeperidinum*, omnopon);</li> <li>✓ antispastice (mebeverinum, drotaverinum, alverinum*, pitofenonum*, papaverinum)</li> <li>✓ antiemetice (Metoclopramidum, Ondansetronum, Granisetronum*, Dolasetronum*, Palonosetronum*) etc.</li> </ul>
<b>D.2. Secțiile și instituțiile consultativ-diagnostice</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic ginecolog</li> <li>• medic de laborator</li> <li>• medic anatomopatolog</li> <li>• medic citolog</li> <li>• medic endoscopist</li> <li>• medic imagist</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• felcer laborant</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• set ginecologic de unica folosință pentru citologie</li> <li>• fotoliu ginecologic</li> <li>• cabinet imagistic/USG</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b> Preparate pentru tratament simptomatic</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ analgezice</li> <li>✓ spasmolitice</li> <li>✓ antiemetice etc.</li> </ul>
<b>D.3. Secțiile de profil general ale spitalelor raionale, municipale</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic ginecolog</li> <li>• medic imagist</li> <li>• medic endoscopist</li> <li>• medic anatomopatolog</li> <li>• medic citolog</li> <li>• medic de laborator</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• felcer laborant</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj:</b> aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ginecologic de unica folosință pentru citologie</li> <li>• fotoliu ginecologic</li> <li>• cabinet imagistic/USG</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Set medicamentos pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale paliative, urgente</li> <li>• Set pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale urgente</li> </ul> Preparate pentru tratament simptomatic <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ analgezice</li> <li>✓ spasmolitice</li> <li>✓ antiemetice</li> <li>✓ antibiotice etc.</li> </ul>
<b>D.4. Secțiile specializate republicane specializate (nivel specializat):</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medici oncoginecologi</li> <li>• medici radioterapeuți</li> <li>• medici oncologi medicali (chimioterapeuți)</li> <li>• medici de laborator</li> <li>• medici anatomopatolog</li> <li>• medici imagiști</li> <li>• medici endoscopiști</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• medici specialiști în diagnostic funcțional</li> </ul> <p><b>Aparate, utilaj:</b> aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor: Set de aparate și utilaj pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale radicale, paliative, combinate, urgente, seriate, reconstructive laparotomice/laparoscopice</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cabinet endoscopic (colposcop)</li> <li>• cabinet imagistic/USG și USG transrectală/TC a organelor cavității abdominale cu contrast, spațiului retroperitoneal/radiograma radionucleidă/urografia intravenoasă etc.</li> <li>• laborator anatomie patologică</li> <li>• tonometru</li> <li>• fonendoscop</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• spirometru</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b> Set medicamentos pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale radicale, paliative, combinate, urgente, seriate Preparate pentru tratament simptomatic:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ analgezice</li> <li>✓ spasmolitice</li> <li>✓ antiemetice etc.</li> </ul> <p>Preparate pentru PChT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cisplatinum</li> <li>✓ Doxorubicinum</li> </ul>

*\*Preparatul nu este inclus în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor.,*

## E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori depistarea precoce a cancerului endometrial	1.1. Ponderea pacientelor cu cancerul endometrial depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II). (în %)	Numărul pacientelor cu cancerul endometrial depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II) pe parcursul ultimului an.	Numărul pacientelor cu cancerul endometrial depistat în stadiile III și IV pe parcursul ultimului an.
2.	A majora operabilitatea cancerului endometrial	2.1. Ponderea pacientelor cu cancerul endometrial la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale. (în %)	Numărul pacientelor cu cancerul endometrial la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale pe parcursul ultimului an.	Numărul pacientelor cu cancerul endometrial la care s-au efectuat intervenții chirurgicale paliative pe parcursul ultimului an.
3.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical al pacientelor cu cancerul endometrial	3.1. Ponderea pacienetelor tratate radical de cancer endometrial ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase - perioada de 5 ani după tratament. (în %)	Numărul pacientelor tratate radical de cancer endometrial ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase- perioada de 5 ani după tratament.	Numărul pacientelor tratate radical de cancer endometrial ce au decedat din cauza progresării maladiei canceroase în primii 5 ani după tratament.
4.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul paliativ al pacientelor cu cancerul endometrial	4.1. Ponderea pacientelor tratate paliativ de cancer endometrial ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament. (în %)	Numărul pacientelor tratate paliativ de cancer endometrial ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament.	Numărul pacientelor tratate paliativ de cancer endometrial ce au decedat în diferite perioade de timp după tratament.
5.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical și paliativ al pacientelor cu cancerul endometrial.	5.1. Prevalența /Proporția pacientelor ce sunt în viață cu diagnosticul de cancer endometrial la 100 000 populație (în %)	Numărul pacientelor cu diagnosticul de cancer endometrial ce sunt în viață la sfârșitul anului de studiu.	Numărul populației Republicii Moldova.

## GHIDUL PACIENTEI

Cancerul de endometru, cu o incidență în continuă creștere în ultimele decenii, tinde să devină cel mai frecvent cancer al tractului genital feminin, cel puțin pentru țările avansate socio-economice.

În structura morbidității oncologice la nivel mondial cancerul endometrial este clasat pe locul șase în rândul femeilor și pe locul 15 în rândul populației generale. Incidența în plan global a neoplasmului endometrial în anul 2018 a reprezentat peste 380.000 de cazuri.

Cea mai înaltă rată a cazurilor noi, în funcție de vârstă, a fost detectată la femeile în perioada perimenopauzală și după menopauză. Majoritatea cazurilor fiind depistate la femeile mai în vârstă de 55 ani, cu o pondere majoră în grupul de vârstă 55-74 ani. Patologia rar afectează femeile sub 45 ani. Șansa medie a unei femei de a dezvolta un cancer endometrial pe parcursul vieții este de 1: 41.

În Republica Moldova, conform datelor Cancer Registrului Național incidența cancerului de corp uterin (inclusiv sarcoamele uterine) în anul 2018 a reprezentat 19,6 ‰ iar rata mortalității înregistrate a fost de 6,7 ‰.

### Simptomatologie

Primul indiciu, atestat în circa 90% cazuri, este o hemoragie vaginală anormală.

- Metroragie în menopauză
- Menstruații prelungite sau hemoragii intermenstruale
- Eliminări anormale, nesângeroase din vagin
- Dureri pelviene
- Dureri în timpul actului sexual
- Pierderea în greutatea corporală

### Profilaxie

La moment, nu există profilaxie elocventă, însă anumiți factori protectori ar putea micșora riscul apariției maladiei: activitatea fizică, administrarea contraceptivelor orale combinate, terapia hormonală combinată de substituție în menopauză, multiparitatea, scăderea ponderii corporale și alimentația bogată în produse de soia.

### Tratament

- Chirurgical
- Combinat (radioterapie)
- Complex (chimio-, radioterapie)

### Prognostic

Dacă e să analizăm toate cazurile cu diverse stadii ale cancerului endometrial, supraviețuirea la 5 ani este de aproape 83%. Majoritatea cazurilor sînt depistate în stadiile incipiente care au prognostic de supraviețuire la 5 ani de circa 95%. Oricum, prognosticul fiecărui caz este strict individual în dependență de stadiul și particularitățile maladiei date.

### Cui ne adresăm?

Adresarea pe trepte: medic de familie → ginecolog de sector (sau raional) → policlinica oncologică

De sine stătător – direct la policlinica oncologică.

**NIVELURILE DE EVIDENȚĂ ȘTIINȚIFICĂ ȘI GRADELE DE  
RECOMANDARE**

<b>Nivelurile de evidență</b>	
<b>I</b>	Date ale cel puțin unui studiu(trial) mare randomizat controlat (RCT), de calitate metodologică bună sau meta-analiza unor studii randomizate bine oragnizate, fără heterogenitate
<b>II</b>	Trialuri randomizate mici sau mari cu suspecție pentru bias (calitate metodologica redusă) sau meta-analiza unor asemenea trialuri sau a altor studii cu heterogenitate demonstrată
<b>III</b>	Studii prospective de cohortă
<b>IV</b>	Studii retrospective de cohortă sau studii de caz-control
<b>V</b>	Studii fără grup de control, rapoarte de cazuri, opinia experților
<b>Gradele de recomandare</b>	
<b>A</b>	Dovezi clare de eficacitate, cu un beneficiu clinic substanțial, <b>foarte recomandat</b>
<b>B</b>	Dovezi clare sau moderate de eficacitate, cu beneficiu clinic limitat, <b>în general recomandabil</b>
<b>C</b>	Dovezi insuficiente pentru eficacitate sau beneficiu clinic, care nu depășesc riscul dezavantajelor (efecte adverse, costuri, etc.), <b>opționale</b>
<b>D</b>	Dovezi moderate contra eficacității sau ale efectului advers, <b>în general nerecomandate</b>
<b>E</b>	Dovezi clare contra eficacității sau ale efectului advers, <b>niciodată recomandat</b>

**FIȘA STANDARDIZATĂ  
pentru auditul medical bazat pe criterii în cancerul endometrial**

<b>DATE GENERALE COLECTATE PENTRU PACIENTELE CU CANCER ENDOMETRIAL</b>			
1	Numărul fișei pacientului		
2	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
3	Sexul pacientului	1	Femeie
		2	Bărbat
4	Mediul de reședință	1	Urban
		2	Rural
		9	Nu se cunoaște
<b>INTERNARE</b>			
5	Data debutului simptomelor	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă
		4	Staționar
		5	Instituție medicală privată
9	Nu se cunoaște		
7.	Data adresării primare după ajutor medical	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
8.	Timpul adresării primare după ajutor medical	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
9.	Data sosirii la spital	ZZ/LL/AAAA	
10.		OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	

11.	Departamentul în care s-a făcut internarea	1	Secția Ginecologie nr 1
		2	Secția Radioterapie nr 4
		3	Secția Oncologie Medicală
		4	Alte
<b>DIAGNOSTIC</b>			
12.	Locul stabilirii diagnosticului	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă-diagnostică
		4	IMSP IO
		5	Instituție medicală privată
13.	Investigații endoscopice și laparoscopic cu/fără biopsie	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
14.	Examen histopatologic cu verificarea diagnosticului de CO	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
15.	Investigații imagistice	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
<b>TRATAMENTUL</b>			
16.	Tratament chimioterapeutic	1	Neoadjuvant
		2	Adjuvant
		3	Paliativ
17.	Tratament chirurgical	1	Radical
		2	Paliativ
		9	Nu se cunoaște
18.	Tratament radioterapic	1	Asociat
		2	Brahiterapie
		3	Paleativ
		4	Radical
<b>PREGĂTIRE PREOPERATORIE</b>			
19.	Pregătirea preoperatorie a fost efectuată în spital	1	Nu
		2	Da
20.	Timpul efectuării pregătirii preoperatorii	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
<b>INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ</b>			
21.	Intervenția chirurgicală a fost efectuată în spital	1	Nu
		2	Da
22.	Data efectuării intervenției chirurgicale	ZZ/LL/AAAA	
23.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale	OO:MM	
24.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la debutul maladiei	OO:MM	
25.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la momentul internării	OO:MM	
26.	Operația efectuată în mod	Programat	
		Urgent-amânat	
		Urgent	
27.	Tipul anesteziei	Generală	
<b>EXTERNARE ȘI TRATAMENT</b>			
28.	Data externării	(ZZ/LL/AAAA)	

29.	Data transferului interspitalicesc	(ZZ/LL/AAAA)	
30.	Data decesului	(ZZ/LL/AAAA)	
31.	Deces în spital	1	Nu
		2	Din cauzele atribuite CC
		3	Deces survenit ca urmare a patologiilor asociate
		4	Alte cauze neatribuite CC
		9	Nu se cunoaște

## BIBLIOGRAFIE

1. Benedetti PP, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy versus no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomised clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707–1716.
2. Bestvina C.M., Fleming G.F. Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings. *Oncologist*. Vol.21(10), pag.1250-1259, 2016.
3. Blake P, Swart AM, Orton J et al. ASTEC/EN.5 Study Group, Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and metaanalysis. *Lancet* 2009; 373: 137–146.
4. Brinton L.A., Felix A.S., McMeekin D.S. et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecological Oncology*. Vol.129 (2), pag. 277-84, 2013.
5. Colombo N, McMeekin DS, Schwartz PE et al. Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer: results of a single-arm, phase 2 trial. *BJC* 2013; 108: 1021–1026.
6. 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. *Int. J. Gynecol. Cancer*. Vol.26(1), pag.2-30, 2016.
7. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 287–288.
8. Fader AN, Drake RD, O'Malley DM et al. Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2119–2127.
9. Genestie C., Leary A, Deouassoux M. et al. Histological and molecular classification of endometrial carcinoma and therapeutical implications. *Bull cancer*, Vol.104(12), pag.1001-1012, 2017.
10. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results form two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2422–2431.
11. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007; 18: 409–420.
12. Jordan S.J., Na R., Johnatty S.E. et al. Breastfeeding and endometrial cancer risk: an analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Obstet Gynecol*. Vol.129(6), pag.1059-1067, 2017.
13. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta analysis. *Radiology* 1999; 212: 711–718
14. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel LI et al. Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' Staging System for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1141–1149.
15. Morneau M., Foster W., Lalancette M. et al. Adjuvant treatment for endometrial cancer: literature review and recommendations by the Comité de l'évolution des pratiques en



- oncologie (CEPO). *Gynecol. Oncol.* Vol.131(1), pag.231-40, 2013.
16. Murray J, Casey; Garth K, Summers; David Crotzer. *Endometrial Cancer. Manual.* StatPearls Publishing; ianuarie 2019.
  17. Nout RA, Smit VT, Putter H et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 816–823.
  18. Oza AM, Elit L, Tsao MS et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3278–3285.
  19. Paley PJ, Veljovich DS, Shah CA. Surgical outcomes in gynecologic oncology in the era of robotics: analysis of first 1000 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 551e1–5551e.
  20. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–104.
  21. Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. Randomised phase III trial of wholeabdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36–44.
  22. Robert A.S., Carmen Tornos, Kay J.P. et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*, pag.64-74, 2019.
  23. Sala E, Rockall A, Kubik-Huch RA. Advances in magnetic resonance imaging of endometrial cancer. *Eur Radiol* 2011; 21: 468–473.
  24. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography versus magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 560–568.
  25. Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C. et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J. Clin. Oncol.* Vol.31(20), pag.2607-18, 2013.
  26. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al. Randomised phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 226–233.
  27. Timmerman A, Opmeer BC, Khan KS et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 160–167.
  28. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165–1172.
  29. Vergote I, Amant F, Timmerman D. Should we screen for endometrial cancer? *Lancet Oncol* 2011; 12: 4–5.
  30. Werner HMJ, Trovik J, Marcickiewicz J et al. Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 103–108.