

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-MORFOLOGICE AL CANCERULUI ENDOMETRIAL LA PACIENTELE ÎN STADIILE I-III CU RISC INTERMEDIAR ȘI CRESCUT.

**Irina TRIPAC, d.m., Dumitru SOFRONI, d.h.ș.m., profesor, Lilian GUȚU, d.m., Veronica CIOBANU, d.m.,
Roman BALAN, d.m., Serghei ROȘCA, d.m., Nicolae Eșanu, Vlada BETA-MIDRIGAN**

Institutul Oncologic, Republica Moldova

Rezumat.

Aspectul clinic al problemei, constă în posibilități reale de evidențiere și monitorizare clinică și paraclinică a tratamentului combinat al cancerului endometrial prin aplicarea metodelor, care includ tratamentul chirurgical, chimioradioterapie concurentă și chimioterapie adjuvantă. Studiul a demonstrat, că la pacientele cu cancer de corp uterin, la care s-a depistat adenocarcinom de tip endometrioid, predominau formele de diferențiere de grad mediu și înalt (62,5% și 25%, respectiv). La o singură pacientă s-a depistat adenocarcinom cu un grad redus de diferențiere pe fond de adenomatoză. La celelalte paciente s-a depistat cancer cu invazie în miometru.

Cuvinte-cheie: cancer endometrial, tratamentul complex, tumorile maligne la femei.

Summary. The clinic and paraclinical particularities of patients with high and intermediate risk of endometrial cancer.

The clinical aspect of the problem lies in the real possibilities of clinically and paraclinically highlighting and monitoring of the combined treatment of endometrial cancer by applying methods including surgical treatment, concurrent chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy. The clinical trial is expected to establish the clinical and paraclinical particularities of patients with high and elevated endometrial cancer.

Key-words: endometrial cancer, complex treatment, malignant tumors in women.

Резюме. Клинико-морфологические особенности рака эндометрия у пациентов с промежуточным и высоким риском.

Клинический аспект проблемы заключается в реальных возможностях клинического и параклинического мониторинга комбинированного лечения рака эндометрия путем применения методов, включая хирургическое лечение, одновременную химиолучевую терапию и адьювантную химиотерапию. Ожидается, что клиническое исследование установит клинические и параклинические особенности пациентов с высоким и повышенным раком эндометрия.

Ключевые слова: рак эндометрия, комплексное лечение, злокачественные опухоли у женщин.

Introducere.

În ultimul timp, se atestă tendința creșterii ferme a morbidității de formațiuni maligne și a mortalității cauzate de acestea. Anual se înregistrează până la 10 mln de cazuri noi de maladii oncologice și peste 16,2 mln de oameni mor de cancer [1, 2].

Problema fundamentală în tratamentul cancerului constă în adresarea tardivă a pacientului la medic și ca urmare, depistarea stadiilor avansate ale procesului, în momentul când tratamentul radical a cancerului este deja imposibil. La momentul actual, practic la 70% din pacienți, cancerul organelor genitale feminine este inițial depistat la stadiile III-IV, când tratamentul este deja neefectiv [3].

Este important să menționăm, că doar 10% din tumorile maligne sunt provocate în mod nemijlocit de factorii ambientali, în timp ce un rol important în dezvoltarea cancerului îl joacă factorul genetic [6].

Cancerul endometrial este, la nivel mondial, a șasea malignitate în rândul femeilor, cu o incidență estimată de aproximativ 288 000 de cazuri noi în 2008. În țările dezvoltate, cancerul endometrial este a patra cauză de deces la sexul feminin. Anual, se în-

registrează aproximativ 7400 de cazuri noi în Marea Britanie și 88 068 în Uniunea Europeană [1]. Peste 90% din cazuri apar la femei cu vârsta peste 50 de ani, vârsta mediană de debut pentru acest tip de cancer fiind de 63 de ani. În Marea Britanie, incidența la femeile înaintate în vârstă (între 60 și 79 de ani) a crescut cu >40% între 1993 și 2007; același fenomen s-a observat în majoritatea țărilor europene [2, 3, 4].

Aspectul clinic al problemei, constă în posibilități reale de evidențiere și monitorizare clinică și paraclinică a tratamentului combinat al cancerului endometrial prin aplicarea metodelor, care includ tratamentul chirurgical, chimioradioterapie concurentă și chimioterapie adjuvantă.

Pentru prima dată în Republica Moldova se preconizează de a compara rezultatele tratamentului radioterapeutic cu radioterapia asociată cu chimioterapie concomitentă sau secvențială administrată pacientelor cu cancer endometrial, iar pe baza studiului prezent se va efectua încă un pas spre rezolvarea multitudinii întrebărilor ridicate de cancerul endometrial local-avansat.

În studiul clinic se preconizează de stabili par-

ticularitățile clinice și paraclinice ale pacientelor cu cancer endometrial cu risc înalt și crescut.

Materiale și metode.

În acest studiu prospectiv sunt incluse datele clinice și paraclinice acumulate de la 176 de paciente cu cancer endometrial (CE). Pacientele au fost examinate și tratate în secția ginecologie, mamologie, radioginecologie a IMSP IO din Republica Moldova în perioada aa. 2015-2017, vârstă cărora varia între 40-79 de ani.

În primul rând, au fost înregistrate pacientele oncologice. Pentru înregistrarea informației clinice a fost elaborată o fișă de înregistrare specială, care include datele de identitate, caracteristicile clinice și paraclinice. Toate aceste 176 de paciente au fost tratate în secția ginecologie și în alte secții ale IMSP IO din Moldova.

În conformitate cu criteriile stabilite au fost formate 2 grupe de studiu și o grupă de control de paciente cu cancer endometrial I-III st. cu risc intermediar și crescut:

Grupul 1. Paciente cu CE ce au urmat tratamentul chirurgical în volumul operației Histerectomia totală cu anexele bilateral, urmat de o cură chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m², urmat de tratamentul radioterapeutic combinat concurrent cu 2 cure chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m², cu interval de 21 zile, urmat de o cură cu Cisplatină 50 mg/m² (în total 4 cure cu interval de 3 săptămâni)

Grupul 2. Paciente cu CE neoperabil ce vor urma tratamentul radioterapeutic combinat și chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m² (4 cure cu interval de 3 săptămâni)

Grupul 3. Control 100 de paciente cu CE ce au urmat tratamentul chirurgical în volumul operației Histerectomia totală cu anexele bilateral și tratamentul radioterapeutic combinat. Confirmarea diagnosticului s-a făcut în baza extraselor din fișele medicale ale rudelor, care s-au tratat în IO. Studiarea cancerului reprezintă un proces continuu și sistematic de colectare a datelor cu privire la apariția și caracteristicile neoplasmelor.

Descrierea investigațiilor clinico-instrumentale folosite în lucrare:

1. Pentru aprecierea și confirmarea diagnosticului, inclusiv pentru determinarea extinderii procesului tumoral, s-au folosit metodele: clinice, instrumentale, citologice, morfofopatologice.

2. Metode de procesare statistică.

Metoda de examinare clinică a variat în funcție de localizarea procesului: în glandele mamare, endometru, ovare și segmentul drept al colonului. Examenul clinic a inclus inspecția, care a constituit primul

pas în examenul clinic: palparea glandelor mamare și a nodulilor limfatici periferici, examenul vaginal al organelor genitale pelviene și al organelor genitale externe, tușeul rectal.

Metodele instrumentale, în funcție de localizarea tumorilor, au inclus următoarele investigații:

Examenul ecografic al organelor genitale interne s-a efectuat în regim de timp real cu ultrasonograful de tip SAL-77A, produs de firma „Toshiba” (Japonia), dotat cu un set de transductori sectoriali și liniari cu frecvență de la 3,5 până la 7,5 MHz. Investigațiile s-au realizat în Departamentul USG Organelor Interne al IMSP IO. În prezentul studiu s-a realizat ultrasonografia glandelor mamare, precum și ultrasonografia transvaginală și transabdominală a organelor pelviene interne.

Chiuretajul diagnostic al cavității uterine s-a efectuat în funcție de rezultatele examenului ultrasonografic (grosimea M-eco) și la pacientele care prezentau acuze de metroragie.

Pentru investigația citologică s-au prelevat frotiuri de pe colul uterin, din canalul cervical, din cavitatea uterină. Investigațiile citologice pentru confirmarea diagnosticului s-au efectuat în laboratorul citologic al IMSP IO. Fixarea preparatelor s-a efectuat prin metoda Leishman, iar colorația – după Romanowski.

Caracterul morfofopatologic al tumorii a fost studiat în Laboratorul Științific Morfofopatologie al IMSP IO. Formele morfofopatologice ale tumorilor maligne la pacientele investigate au fost identificate în conformitate cu clasificarea histologică a OMS (1984), ediția a II-a.

Fixarea preparatelor prin metoda standard și colorația lor s-a efectuat în majoritatea cazurilor cu hematoxifilină – eozină, iar în unele cazuri – în adenocarcinom înalt diferențiat mucinos suplimentar - cu muciracmin și albastru de alcian după Stidmen, Carmin Best.

Metodele procesării statistice

Analiza statistică a materialului s-a realizat prin gruparea și sistematizarea datelor primare, calcularea mediei aritmetice și a erorii standard a valorii medii. În aceste operații s-a utilizat componenta „Excel” din suita Microsoft Office.

Orice test diagnostic poate confirma sau infirma prezența unei sau altei maladii, de aceea, pentru a verifica veridicitatea răspunsului, rezultatele testului au fost comparate cu rezultatele unui alt test cu o semnificație diagnostică mult mai superioară, cu așa-zisul „standard de aur” (în prezenta lucrare - cu examenul histopatologic postoperatoriu). În comparație cu „standardul de aur” testul ne oferă 4 variante de

răspuns: veridic pozitiv (VP), fals pozitiv (FP), fals negativ (FN) și veridic negativ (VN).

La acest nivel se mai completează formularele de raportare pentru tumorile diagnosticate sau tratate în secția respectivă.

Datele înregistrate pentru fiecare pacient includ:

1. secția în care s-a tratat pacientul
2. datele despre pacient
 - a. nume/prenume
 - b. codul numeric personal
 - c. data nașterii
 - d. sex
 - e. domiciliul (localitate) stabil/flotant
3. caracteristicile tumorii
 - a. data diagnosticului
 - b. temei pentru înregistrare (metoda cea mai specifică prin care s-a confirmat diagnosticul de cancer)
 - c. topografia tumorii (localizarea tumorii)
 - d. morfologia tumorii (rezultatul anatomopatologic)
 - e. lateralitatea tumorii (pentru organele perechi)
 - f. stadiul tumorii
 - g. tratamentele aplicate și data inițierii tratamentului.

Rezultate.

În rezultatul cercetărilor efectuate au fost stabilite criteriile de includere a pacientelor în studiul clinic (criteriilor clinico-morfologice: subtipul histologic, aspectul histologic de gradul 3, invazia miometrului $\geq 50\%$).

În conformitate cu criteriile stabilite au fost formate 2 grupe de studiu și o grupă de control de paciente cu cancer endometrial I-III st. cu risc intermediar și crescut:

Grupul 1. Paciente cu CE ce au urmat tratamentul chirurgical în volumul operației Histerectomia totală cu anexele bilateral, urmat de o cură chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m², urmat de tratamentul radio-terapic combinat concurent cu 2 cure chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m², cu interval de 21 zile, urmat de o cură cu Cisplatină 50 mg/m² (în total 4 cure cu interval de 3 săptămâni)

Grupul 2. Paciente cu CE neoperabil ce vor urma tratamentul radio-terapic combinat și chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m² (4 cure cu interval de 3 săptămâni)

Grupul 3. Control 100 de paciente cu CE ce au urmat tratamentul chirurgical în volumul operației Histerectomia totală cu anexele bilateral și tratamentul radio-terapic combinat.

Datele din literatura de specialitate atestă, că funcția reproductivă joacă un rol important în geneză

cancerului, în general, și al cancerului endometrial, în particular.

În acest context, studiul particularităților funcției reproductive la pacientele cu cancer al organelor reproductive feminine prezintă interes în privința vârstei menarhei și a caracterului ciclului menstrual. S-a constatat, că un ciclu menstrual neregulat, îndelungat, dureros mărește riscul apariției proceselor maligne.

Manifestările caracterului neregulat al ciclului menstrual și comparația frecvenței acestor manifestări la pacientele de gradul în raport cu grupul de risc sunt prezentate în *tabelul 1*.

Tabelul 1.

Caracterul ciclului menstrual la pacientele cu CE conform stadiilor.

Stadia	I T1bNxM ₀ (n ₁ =6)	II T2NxM ₀ (n ₂ =2)	III T3NxM (n ₃ =0)
	Abs.	Abs.	Abs.
Ciclul regulat	-	-	-
Ciclul neregulat	3	2	-
Polimenoree	2	1	-
Hipermenoree	1	1	-
Proiomenoree	-	-	-

Conform datelor privitor statutului social s-a constatat că 27 femei (54,7±4,4%) sunt pensionare, iar din cele 105 femei apte de muncă 75 (32,3±4,4%) nu erau angajate în câmpul muncii; 97 femei (41,8±5,0%; p<0,001) paciente proveneau din mediul urban, iar 135 femei (58,2±4,2%; p<0,001) – din mediul rural. În așa mod, s-a constatat o incidență mai mare a patologiei la femeile ce provin din mediul rural comparativ cu cel urban.

Începutul vieții sexuale la o vârstă sub 18 ani a fost înregistrat la 152 femei, ceea ce constituia 65,5±3,9%; p<0,001 din numărul total de cazuri; un debut sexual peste 30 sau absența vieții sexuale s-a depistat la 18 paciente (7,7 ±6,4%).

Durata menstruațiilor a fost normală în 91,8±1,9%, iar în 8,2±6,3% s-au înregistrat menstruații de o durată peste 7 zile. Cercetând datele despre intensitatea sângerărilor menstruale, am constatat, că aceasta a fost normală în 92,7±1,8%; în 3,0±6,4% s-a depistat hipomenoree; iar în 4,3±6,4%, p>0,05 s-a atestat hipermenoree. Intervalul intermenstrual de 21-35 zile a fost constatat în 92,7±1,8%; iregulare în 6,5±6,4% și în 2 cazuri s-au atestat un interval de peste 35 zile (0,9±6,7%). Majoritatea pacientelor au prezentat o instalare a postcoitală a metroragiilor alcătuită 81,9±3,1%, pe când în 18,0±6,5% acestea au apărut de la sine. De remarcat, că în 94,4±2,4% a

fost depistat sindromul algic, acesta fiind absent doar în $5,6 \pm 6,4\%$.

Tabelul.2

Caracteristica la pacientele cu CE conform stadiilor

Caracteristici	Grupul 1 (n ₁ =35)	Grupul 2 (n ₂ =25)	Grupul 3 (n ₃ =16)
Tip histologic			
Adenocarcinom	34(97,1)	24 (97,1)	15 (97,1)
Carcinom clarocelular	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)
Gradul de diferențiere			
G1	0	0	0
G2	31 (88,5)	16 (64)	12 (75)
G3	4 (11,5)	9 (36)	4 (25)
Vârsta, ani			
<30	0	0	0
31-40	0	0	0
41-50	8 (22,8)	17 (30)	23 (18,86)
51-60	10 (28,5)	8 (14,2)	2 (5)
61-70	15(42,8)	9 (16)	1 (4)
>70	2 (5,71)	2 (3,56)	0
Dimensiunile tumorii			
<0,5	6 (12,76)	9 (16)	14 (11,5)
0,5-1	5 (10,6)	5 (9)	21 (17,2)
1-1,5	12 (25,52)	15 (26,8)	34 (27,8)
1,5-2,0	9 (19)	11 (19,6)	19 (15,6)
Toata cavitatea	8 (17)	10 (17,8)	17 (14)
Trecerea pe canalul cervical	7 (14,9)	8 (14,3)	16 (13,1)
Infiltrarea parametrilor			
Nu	0	1 (1,78)	2 (1,63)
Unilateral	10 (46,8)	11 (47)	6 (47,5)
Bilateral	25 (53,2)	12 (51,2)	8 (50,87)
Statutul ganglionilor limfatici pelvieni			
Pozitivi	0	0	0
Negativi	2 (10,5)	1(2,9)	1 (2,9)
Neapreciați	23 (89,5)	24 (97,1)	15 (97,1)

Există diferite opinii cu privire la gradul de diferențiere al tumorilor ereditare. Conform unor date din

literatură, histologic cancerul ereditar după gradul de diferențiere diferă de cancerul din populația generală. Specialiștii în domeniu remarcă, că în cancerul ereditar al organelor hormonodependente, frecvența cancerului mediu și slab diferențiat este mult mai înaltă [201]. Alții au raportat despre cancerul endometrial ereditar, care se caracterizează printr-un grad de diferențiere mai înalt [58].

În prezenta lucrare s-a studiat gradul de diferențiere a cancerului endometrial în diferite grupuri de risc oncologic.

La pacientele din grupul cu risc sporit de cancer ereditar au predominat adenocarcinoamele cu un grad de diferențiere mediu - 20 ($51,2 \pm 8,00\%$) și înalt - 13 ($33,3 \pm 7,55\%$) cazuri.

În grupul cu risc mediu au predominat adenocarcinoamele cu un grad de diferențiere mediu - 9 ($56,3 \pm 12,81\%$) și redus - 5 ($31,3 \pm 11,97\%$) cazuri.

La femeile din grupul cu risc redus au predominat adenocarcinoamele cu un grad de diferențiere mediu - 11 ($55,0 \pm 11,41\%$) și redus - 6 ($30,0 \pm 10,51\%$) cazuri (figura 1).

Din studiul realizat s-a constatat prezența adenocarcinoamelor de un grad mediu și înalt de diferențiere la pacientele din grupul cu risc oncologic sporit.

Așadar, diferențiere de un grad înalt a fost prezentă numai la pacientele din grupul cu risc sporit, în celelalte grupuri fiind prezente doar adenocarcinoame moderat și slab diferențiate.

Au fost studiate particularitățile morfopatologice a cancerului endometrial în diferite grupe de risc.

Metode de investigație: histologic și histochimic au fost examinate 44 preparate de material postoperatoriu (inclusiv 32 – preparate de uter cu anexe, extirpate la paciente cu cancer ereditar al endometrului și 12 - preparate de uter cu anexe, extirpate la paciente cu cancer primar multiplu), a fost examinat țesutul

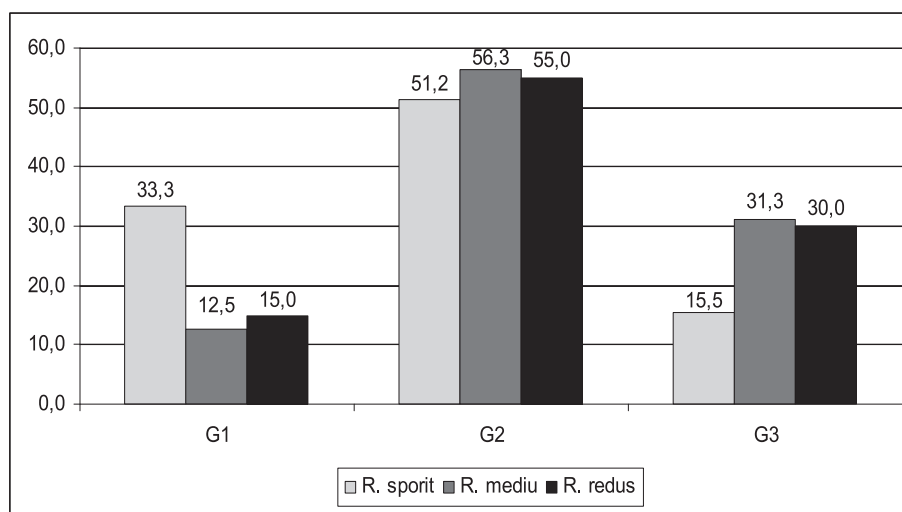


Figura 1. Frecvența gradului de diferențiere a CE în conformitate cu grupul de risc, %.

din tumorile endometrului, gradul de invazie, s-a realizat analiza histologică retrospectivă a preparatelor din organele extirpate anterior la femeile cu cancer primar multiplu (6 cazuri de asociere a cancerului endometrial și ovarian, 5 cazuri de asociere a cancerului endometrului și al glandei mamare). Studiul a demonstrat, că predominau formele de diferențiere de grad mediu și redus (90,9% și 6,8%, respectiv). La o singură pacienta s-a depistat adenocarcinom cu un grad înalt de diferențiere pe fond de adenomatoză cu creștere în limitele endometrului. La celelalte paciente s-a depistat cancer cu invazie în miometru. La paciente cu cancer primar multiplu, concomitent cu adenocarcinomul de tip endometrioid al endometrului, s-a depistat adenocarcinom mucinos al ovarelor, cancer infiltrativ al glandei mamare.

Concomitent au fost examinate histologic și histochemic țesuturile tumorii endometrului, fondul pe care au apărut tumorile, gradul de invazie al tumorii, s-a realizat analiza retrospectivă a preparatelor histologice din tumorile extirpate anterior la pacientele-probanzi cu cancer primar multiplu (9 cazuri de asociere a cancerului endometrului cu cancer ovarian, 7 cazuri de asociere a cancerului endometrului și al glandei mamare).

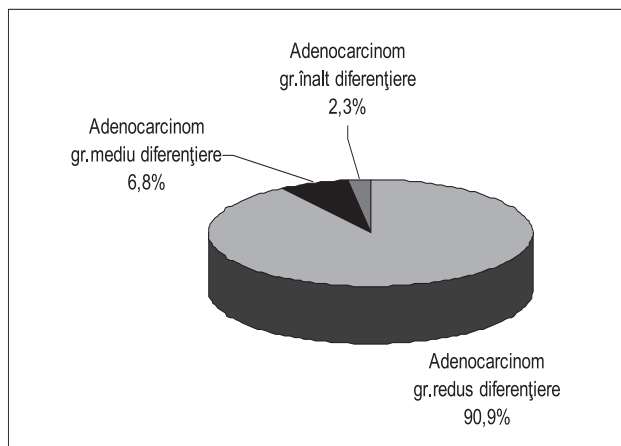


Figura 2. Structura materialului histologic în funcție de gradul de diferențiere al adenocarcinomului la pacientele cu cancer endometrial cu risc crescut și intermediar, %.

Studiul a demonstrat, că la pacientele-probanzi din familiile cu cancer endometrial ereditar s-a depistat adenocarcinom de tip endometrioid, predominau forme de diferențiere de grad mediu și redus (88,9% și 11,1%, respectiv). La toate pacientele s-a depistat cancer cu invazie în miometru. La pacientele cu cancer primar multiplu, ca regulă cu adenocarcinomul de tip endometrioid al endometrului s-au depistat 9 cazuri de chistadenocarcinom seros al ovarelor, 3 cazuri

de cancer infiltrativ al glandei mamare și 4 cazuri de cancer ductal infiltrativ al glandei mamare.

Discuții:

Aspectul clinic al problemei, constă în posibilități reale de evidențiere și monitorizare clinică și paraclinică a tratamentului combinat al cancerului endometrial prin aplicarea metodelor, care includ tratamentul chirurgical, chimioradioterapie concurentă și chimioterapie adjuvantă. Studiul a demonstrat, că la pacientele cu cancer de corp uterin, la care s-a depistat adenocarcinom de tip endometrioid, predominau formele de diferențiere de grad mediu și înalt (62,5% și 25%, respectiv). La o singură pacientă s-a depistat adenocarcinom cu un grad redus de diferențiere pe fond de adenomatoză. La celelalte paciente s-a depistat cancer cu invazie în miometru.

Concluzii:

Pentru prima dată în Republica Moldova se preconizează de a compara rezultatele tratamentului radioterapeutic cu radioterapia asociată cu chimioterapie concomitentă sau secvențială administrată pacientelor cu cancer endometrial, iar pe baza studiului prezent se va efectua încă un pas spre rezolvarea multitudinii întrebărilor ridicate de cancerul endometrial local-avansat. În studiul clinic au fost stabilite particularitățile clinice și paraclinice ale pacientelor cu cancer endometrial cu risc înalt și crescut.

Bibliografia.

1. <http://globocan.iarc.fr>. (12 July 2013, date last accessed).
2. Vergote I., Amant F., Timmerman D. *Should we screen for endometrial cancer?* Lancet Oncol 2011; 12: 4–5.
3. Timmerman A., Opmeer B.C., Khan K.S. 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.
4. Clark T.J., Volt D., Gupta J.K. et al. *Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review.* J Am Med Assoc 2002; 288: 1610–1621.
5. 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.
6. Kinkel K., Kaji Y., Yu K.K. et al. *Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta analysis.* Radiology 1999; 212: 711–718.
7. Randall M.E., Filiaci V.L., Muss H. et al. *Randomised phase III trial of whole abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.* J Clin Oncol 2006; 24: 36–44.

8. Humber C.E., Tierney J.F., Symonds R.P. et al. *Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration*. Ann Oncol 2007; 18: 409–420.
9. Oza A.M., Elit L., Tsao M.S. 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.
10. Colombo N., McMeekin D.S., Schwartz P.E. et al. *Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer: results of a single-arm, phase 2 trial*. BJC 2013; 108: 1021–1026.
11. Fader A.N., Drake R.D., O'Malley D.M. 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.
12. Verdecchia A., Francisci S., Brenner H. et al. *Recent cancer survival in Europe: a 2000–2002 period analysis of EURO-CARE-4 data*. Lancet Oncol 2007; 8: 784–796.