



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 41
Οκτώβριος 2020

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Πότε συστήνεται η βιοψία του ενδομητρίου στο πλαίσιο του προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του ενδομητρίου;
- Ποια είναι η αντιμετώπιση των γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για διατήρηση της γονιμότητας μόλις ολοκληρώσουν την τεκνοποίησή τους;
- Ποιες γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου είναι υποψήφιες για κολπική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων;
- Σε ποιες περιπτώσεις συστήνεται λεμφαδεκτομή σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου;
- Σε ποιες περιπτώσεις συστήνεται επιπλεκτομή σε καρκίνο του ενδομητρίου;
- Ποια είναι η προτεινόμενη επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου υψηλού κινδύνου, μη ενδομητριοειδούς τύπου;
- Πότε διενεργείται εξεντέρωση σε ασθενείς με υποτροπή από καρκίνο του ενδομητρίου;
- Έχει θέση η ορμονική θεραπεία στην υποτροπή του καρκίνου του ενδομητρίου;

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή	2
II. Παρακολούθηση ασυμπτωματικών γυναικών	2
III. Ποια είναι η προσέγγιση και η διαχείριση σε ότι αφορά τη διατήρηση γονιμότητας ασθενών με AH/EIN & ECC Grade 1.....	3
IV. Δείκτες που βοηθούν στη διάκριση προκαρκινωματωδών βλαβών από κακοήθεις βλάβες που ομοιάζουν με καλοήθεις	3
V. Πώς επηρεάζει η γενική κατάσταση της ασθενούς τη χειρουργική θεραπεία	4
VI. Ποιες είναι οι ενδείξεις και ποια η έκταση της λεμφαδεκτομής στον καρκίνο του ενδομητρίου ..	5
VII. Πόσο ριζική θα πρέπει να είναι η χειρουργική επέμβαση στα διάφορα στάδια και τύπους καρκίνου του ενδομητρίου.....	5
VIII. Ποια είναι η ταξινόμηση των ομάδων κινδύνου για την επιλογή επικουρικής θεραπείας...	6
IX. Ποια είναι η αποτελεσματικότερη επικουρική θεραπεία σε ασθενείς χαμηλού & μεσαίου κινδύνου με καρκίνο ενδομητρίου.....	6
X. Ποια είναι η αποτελεσματικότερη επικουρική θεραπεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με καρκίνο ενδομητρίου.....	6
XII. Ποια είναι η βέλτιστη συστηματική θεραπεία σε προχωρημένη νόσο ή υποτροπή.....	8
XIII. Ποιοι είναι οι μελλοντικοί στοχευμένοι παράγοντες θεραπείας και ποια τα πρωτόκολλα μελέτης για την αξιολόγηση του κλινικού οφέλους	9
XIV. Σύνοψη	9
XV. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της EMGE.....	10

I. Εισαγωγή

Η πρώτη κοινή διάσκεψη της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ESMO), της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ακτινοθεραπείας και Ογκολογίας (ESTRO) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γυναικολογικής Ογκολογίας (ESGO) για τη διαχείριση του καρκίνου του ενδομητρίου πραγματοποιήθηκε στις 11-13 Δεκεμβρίου 2014 στο Μιλάνο της Ιταλίας, και αποτελούνταν από μια πολυεπιστημονική ομάδα 40 κορυφαίων εμπειρογνομόνων. Πριν από τη διάσκεψη τέθηκαν τρεις κλινικά συναφείς ερωτήσεις για κάθε ομάδα εργασίας, δίνοντας συνολικά 12 κλινικά ερωτήματα όπως αυτές καταγράφονται παραπάνω στα περιεχόμενα (Περιεχόμενα II-XIII).

Κάθε ομάδα εργασίας ήταν υπεύθυνη για την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, προκειμένου να παρουσιάσει προκαταρκτικές συστάσεις σχετικά με κάθε μία από τις ερωτήσεις. Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου, σε παράλληλες συνεδρίες, οι τέσσερις ομάδες εργάστηκαν, συζήτησαν και κατέληξαν σε συμφωνία σχετικά με συστάσεις για κάθε μία από τις αποδιδόμενες ερωτήσεις. Οι συστάσεις από κάθε ομάδα παρουσιάστηκαν στη συνέχεια σε ολόκληρη την ομάδα των εμπειρογνομόνων, όπου συζητήθηκαν και τροποποιήθηκαν κατάλληλα. Χρησιμοποιήθηκε μια προσαρμοσμένη εκδοχή του «Συστήματος ταξινόμησης της υπηρεσίας για τις λοιμώδεις νόσους της Αμερικανικής Υπηρεσίας Δημόσιας Υγείας» (πίνακας 1) για να καθορίσει το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων και τη δύναμη κάθε σύστασης των ομάδων. Τέλος, πραγματοποιήθηκε ψηφοφορία για να καθοριστεί το επίπεδο συμφωνίας μεταξύ της ομάδας εμπειρογνομόνων για κάθε μία από τις συστάσεις. Τα μέλη του πάνελ είχαν τη δυνατότητα να απέχουν από την ψηφοφορία σε περιπτώσεις όπου είτε είχαν ανεπαρκή εμπειρία για να συμφωνήσουν / διαφωνήσουν με τις συστάσεις ή εάν είχαν συγκρούσεις συμφερόντων που θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι επηρεάζουν την ψήφο τους.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ (Level of Evidence-LoE)

I Στοιχεία από τουλάχιστον μια μεγάλη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με καλή ποιοτικά μεθοδολογία ή μια καλά σχεδιασμένη μετα-ανάλυση ή τυχαίοποιημένες μελέτες χωρίς ετερογένεια

II Μικρές τυχαίοποιημένες μελέτες ή μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες με υποψία χαμηλής ποιότητας μεθοδολογίας ή μετα-ανάλυσεις των μελετών αυτών ή μελέτες με ετερογένεια

III Προοπτικές μελέτες κοόρτης

IV Αναδρομικές μελέτες κοόρτης ή μελέτες παρουσίασης περιστατικού

V Μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου, παρουσιάσεις περιστατικών, γνώμες ειδικών

ΒΑΘΜΙΔΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ

A ΙΣΧΥΡΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

B ΑΠΛΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

C ΠΡΟΑΙΡΕΤΙΚΑ

D ΧΩΡΙΣ ΣΥΣΤΑΣΗ

E ΑΠΟΦΥΓΗ

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

II. Παρακολούθηση ασυμπτωματικών γυναικών

- Πότε συστήνεται η βιοψία του ενδομητρίου στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του ενδομητρίου;
- Ποια είναι η διαχείριση ασυμπτωματικών γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών;
- Ποια η διαχείριση γυναικών που είναι φορείς μεταλλάξεων του συνδρόμου Lynch (LS);

A. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ του προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του ενδομητρίου στον γενικό πληθυσμό (LoE II)

A. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ή θα πρέπει να διακόπτεται η μονοθεραπεία με οιστρογόνα σε γυναίκες που διατηρούν τη μήτρα τους (LoE III)

B. Σε γυναίκες παχύσαρκες, άτοκες, υπογόνιμες, σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, με σακχαρώδη διαβήτη ή με καθυστερημένη εμμηνόπαυση δεν συστήνεται έλεγχος ρουτίνας όταν είναι ασυμπτωματικές (LoE III)

B. Σε γυναίκες με όγκους εκ κοκκωδών κυττάρων, οι οποίες διατηρούν τη μήτρα τους, συστήνεται βιοψία ενδομητρίου. Αν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό για (προ)κακοήθεια, δεν απαιτείται περαιτέρω προληπτικός έλεγχος για καρκίνο του ενδομητρίου (LoE IV)

- B.** Σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών οι οποίες θα υποβληθούν σε θεραπεία με διατήρηση της γονιμότητας τους, συστήνεται βιοψία του ενδομητρίου κατά τη στιγμή της διάγνωσης (LoE IV)
- B.** Δεν συστήνεται προληπτικός έλεγχος ρουτίνας σε γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη (LoE III)
- B.** Γυναίκες φορείς μεταλλάξεων του συνδρόμου Lynch (LS) θα πρέπει να υποβάλλονται ετησίως μέχρι την υστερεκτομή σε γυναικολογική εξέταση, διακολπικό υπέρηχο και αναρροφητική βιοψία από την ηλικία των 35 ετών (LoE IV)
- B.** Σε γυναίκες φορείς των μεταλλάξεων του LS θα πρέπει να προτείνεται η επιλογή προφυλακτικής επέμβασης (ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων) με την κατά το δυνατόν λιγότερο επεμβατική προσέγγιση, αφού έχουν αναφερθεί τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα, με στόχο την αποφυγή του καρκίνου του ενδομητρίου και των ωοθηκών (LoE IV)

III. Ποια είναι η προσέγγιση και η διαχείριση σε ότι αφορά τη διατήρηση γονιμότητας ασθενών με AH/EIN & ECC Grade 1

- Ποια είναι η προτεινόμενη θεραπεία σε γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου που αποφασίζουν να διατηρήσουν τη γονιμότητα τους;
- Ποια είναι η παρακολούθηση γυναικών που υποβάλλονται σε θεραπεία με διατήρηση της γονιμότητας;
- Ποια είναι η αντιμετώπιση των γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διατήρηση της γονιμότητας μόλις ολοκληρώσουν την τεκνοποίησή τους;

- A.** Οι ασθενείς με υπερπλασία του ενδομητρίου χωρίς ατυπίες/ ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του ενδομητρίου [atypical hyperplasia/ endometrial intraepithelial neoplasia (AH/EIN)] ή ενδομητριοειδή καρκίνο του ενδομητρίου [endometrioid endometrial cancer (EEC)] καλής διαφοροποίησης (Grade 1) που επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας τους θα πρέπει να απευθύνονται σε εξειδικευμένα κέντρα (LoE V)
- A.** Οι ασθενείς αυτές θα πρέπει να υποβληθούν σε διαγνωστική απόξεση ενδομητρίου με ή χωρίς υστεροσκόπηση (LoE IV)

- A.** Η διάγνωση θα πρέπει να τεθεί από ειδικό παθολογοανατόμο (LoE IV)
- B.** Έχει ένδειξη η μαγνητική τομογραφία (MRI) πυέλου με στόχο τον αποκλεισμό διήθησης του μυομητρίου και συμμετοχής των εξαρτημάτων. Ο υπέρηχος έσω γεννητικών οργάνων από έμπειρο υπερηχογραφιστή αποτελεί εναλλακτική λύση (LoE III)
- A.** Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η θεραπεία με διατήρηση της γονιμότητας δεν αποτελεί την κλασική μέθοδο αντιμετώπισης και θα πρέπει να τις αναλυθούν τα υπέρ και τα κατά. Οι ασθενείς θα πρέπει να αποδεχτούν τη μελλοντική στενή παρακολούθηση και την αναγκαιότητα της μελλοντικής υστερεκτομής (LoE V)
- B.** Σε ασθενείς οι οποίες υποβάλλονται σε θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας, συστήνεται η χορήγηση MPA (400-600mg/ημερησίως) ή MA (160-320mg/ημερησίως). Εναλλακτικά, προτείνεται η τοποθέτηση σπειράματος λεβονογεστρέλης με ή χωρίς τη χορήγηση GnRH αναλόγων (LoE IV)
- B.** Με στόχο την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε 6 μήνες διαγνωστική υστεροσκόπηση με λήψη βιοψίας. Αν δεν υπάρχει ανταπόκριση, η ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική θεραπεία (LoE IV)
- B.** Σε περίπτωση πλήρους ανταπόκρισης στη θεραπεία θα πρέπει να ενθαρρύνεται η σύλληψη και η ασθενής να απευθύνεται σε εξειδικευμένο κέντρο γονιμότητας (LoE IV)
- B.** Η θεραπεία συνεχίζεται σε ασθενείς οι οποίες δεν επιθυμούν άμεσα τεκνοποίηση (LoE IV)
- B.** Οι ασθενείς οι οποίες δεν υποβάλλονται σε υστερεκτομή θα πρέπει να επανελέγχονται ανά 6-μηνο (LoE IV)
- B.** Μετά την ολοκλήρωση της τεκνοποίησης θα πρέπει να συστήνεται ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων. Η διατήρηση των ωοθηκών εξαρτάται από την ηλικία της ασθενούς και τους παράγοντες κινδύνου (LoE IV)

IV. Δείκτες που βοηθούν στη διάκριση προκαρκινωματωδών βλαβών από κακοήθεις βλάβες που ομοιάζουν με καλοήθεις

- Πώς γίνεται η διάκριση του EEC από AH/EIN;

- A. Σε περιπτώσεις δυσκολίας στη διάγνωση, προτείνεται η παραπομπή σε γυναικολόγο ογκολόγο (LoE V).
- B. Για τη διάκριση των AH/EIN από κακοήθεις βλάβες που μοιάζουν καλοήθεις προτείνεται η χρήση των δεικτών PTEN και PAZ-2. Άλλοι δείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι ο MLH1 και ο ARID 1a (LoE IV)
- B. Η ανοσοϊστοχημεία (immunohistochemistry-IHC) δεν προτείνεται για τη διάκριση του APA από την AH/EIN (LoE V)
- B. Το p53 συστήνεται για τον διαχωρισμό του ορώδους ενδοεπιθηλιακού καρκινώματος του ενδομητρίου (serous endometrial intraepithelial carcinoma, SEIC) από κακοήθεις βλάβες που μοιάζουν καλοήθεις (LoE IV)
- B. Σε περιπτώσεις υποψίας καρκίνου του ενδοτραχήλου θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα σύνολο δεικτών. Αυτό το σύνολο θα πρέπει να περιέχει το λιγότερο τους: ER, vimentin, p16 και CEA. Οι δείκτες αυτοί θα λαμβάνονται υπόψη τόσο στην ιστολογική όσο και στην κλινική διάγνωση. Η ανίχνευση του HPV μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί. (LoE IV)
- A. Με στόχο τον καθορισμό της προέλευσης ορώδους καρκινώματος συστήνεται η χρήση του WT-1 (LoEIV)
- A. Για τη διάκριση του EEC από AH/EIN θα χρησιμοποιείται η μορφολογία της βλάβης (LoE IV)

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

V. Πώς επηρεάζει η γενική κατάσταση της ασθενούς τη χειρουργική θεραπεία

- Ποιά κριτήρια χρησιμοποιούνται για τη διενέργεια λεμφαδενεκτομής σε γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου σταδίου I μέσης & υψηλής διαφοροποίησης;
- Ποιές ασθενείς είναι υποψήφιας για διατήρηση των ωοθηκών;
- Ποιές γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου είναι υποψήφιας για κοιλιακή υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων;

- A. Ο απαραίτητος έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει: Οικογενειακό ιστορικό, αξιολόγηση της γενικής κατάστασης της ασθενούς και συνοδών παθήσεων, κλινική εξέταση συμπεριλαμβανομένης της πυελικής εξέτασης, υπερηχογραφικό έλεγχο (διακολπικά ή διορθικά) και πλήρη αξιολόγηση της βιοψίας (ιστολογικό τύπο και βαθμό διαφοροποίησης) (LoE V)

- A. Η έκταση της χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να προσαρμόζεται στη γενική κατάσταση της ασθενούς (LoE V)
- A. Σε κλινικό στάδιο 1, υψηλής και μέσης διαφοροποίησης: Όσον αφορά τη διενέργεια ή όχι λεμφαδενεκτομής, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν το λιγότερο ένα από τα τρία παρακάτω διαγνωστικά εργαλεία για την εκτίμηση του βαθμού διήθησης του μυομητρίου: Υπέρηχος έσω γεννητικών οργάνων από εξειδικευμένο υπερηχογραφογράφο, μαγνητική τομογραφία ή διεγχειρητική εκτίμηση (LoE IV)
- C. Όσον αφορά την εκτίμηση πιθανής συμμετοχής των ωοθηκών, των λεμφαδένων, του περιτοναίου ή παρουσίας μεταστατικής νόσου μπορούν να χρησιμοποιηθούν η αξονική θώρακος, η αξονική άνω κάτω κοιλίας, η μαγνητική τομογραφία, το PET scan και η υπερηχογραφία (LoE IV)
- B. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ της χρήσης καρκινικών δεικτών όπως ο CA 125 (LoE IV)
- A. Η κλασική χειρουργική προσέγγιση περιλαμβάνει την ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή χωρίς εξαίρεση του κόλπου (Loe IV)
- B. Ασθενείς κάτω των 45 ετών, με EEC grade1, διήθηση του μυομητρίου <50% και χωρίς εμφανή συμμετοχή των ωοθηκών ή άλλη επέκταση της νόσου είναι υποψήφιας για διατήρηση των ωοθηκών (LoE IV)
- B. Στις περιπτώσεις διατήρησης των ωοθηκών προτείνεται η σαλπινγεκτομή (LoE IV)
- B. Σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου όπως επίσης και με υψηλό κίνδυνο για ωοθηκικό καρκίνο (πχ BRCA μετάλλαξη, LS κλπ) δεν συστήνεται διατήρηση των ωοθηκών. Σε αυτές τις ασθενείς θα πρέπει να προσφέρεται γενετική συμβουλή ή γενετικός έλεγχος (LoE IV)
- A. Σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου χαμηλού ή μεσαίου κινδύνου προτείνεται ελάχιστα επεμβατική χειρουργική προσέγγιση (LoE I)
- C. Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική προσέγγιση μπορεί να συζητηθεί και σε ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου υψηλού κινδύνου (LoE IV)
- C. Σε ασθενείς οι οποίες δε δύνανται να υποβληθούν στην ενδεδειγμένη χειρουργική επέμβαση καθώς και σε συγκεκριμένες ασθενείς με χαμηλού κινδύνου καρκίνο ενδομητρίου προτείνεται η κοιλιακή ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή (LoE IV)

C. Σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου μπορεί να προταθεί η λύση της ορμονικής θεραπείας ή της ακτινοθεραπείας (LoE IV)

VI. Ποιες είναι οι ενδείξεις και ποια η έκταση της λεμφαδενεκτομής στον καρκίνο του ενδομητρίου

➤ Σε ποιες περιπτώσεις συστήνεται λεμφαδενεκτομή σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου;

A. Η κυτταρολογική εξέταση του περιτοναϊκού υγρού δεν θεωρείται πλέον απαραίτητη στη σταδιοποίηση της νόσου (LoE IV)

B. Αν πραγματοποιηθεί λεμφαδενεκτομή θα πρέπει να περιλαμβάνει πυελικούς και παραορτικούς λεμφαδένες έως το ύψος των νεφρικών φλεβών (LoE IV)

D. Η συστηματική λεμφαδενεκτομή είναι ακόμα σε πειραματικό στάδιο αλλά μεγάλες μελέτες αναφέρουν ότι είναι εφικτή. Η συστηματική λεμφαδενεκτομή αυξάνει την πιθανότητα ανεύρεσης λεμφαδένων με μικρές μεταστάσεις και μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα, ωστόσο, η σημασία αυτών των ευρημάτων είναι ακόμα ασαφής (LoE IV)

B. Η λεμφαδενεκτομή παίζει ρόλο στη σταδιοποίηση και βοηθά στον σχεδιασμό της επικουρικής θεραπείας (LoE III)

A. Οι ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ενδομητριοειδές καρκίνωμα (υψηλής ή μέσης διαφοροποίησης με διήθηση μυομητρίου < 50%) έχουν χαμηλό κίνδυνο λεμφαδενικής συμμετοχής και δυο μεγάλες μελέτες δεν ανέδειξαν όφελος από την πραγματοποίηση λεμφαδενεκτομής. Συνεπώς για αυτές τις ασθενείς δεν συστήνεται λεμφαδενεκτομή (LoE II)

C. Σε ασθενείς με ενδιάμεσου κινδύνου καρκίνο ενδομητρίου (διήθηση μυομητρίου > 50% ή χαμηλής διαφοροποίησης όγκο και διήθηση μυομητρίου > 50%) οι μελέτες δεν έχουν δείξει ιδιαίτερο όφελος από τη λεμφαδενεκτομή. Η διενέργειά της θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για λόγους σταδιοποίησης (LoE II)

B. Η λεμφαδενεκτομή συστήνεται σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου καρκίνωμα ενδομητρίου (χαμηλής διαφοροποίησης με > 50% διήθηση του μυομητρίου) (LoE IV)

C. Η λεμφαδενεκτομή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την πλήρη σταδιοποίηση σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου καρκίνο ενδομητρίου, οι οποίες δεν υποβλήθηκαν εξ' αρχής στην ανάλογη επέμβαση, με στόχο τον σχεδιασμό της επικουρικής θεραπείας (LoE V)

VII. Πόσο ριζική θα πρέπει να είναι η χειρουργική επέμβαση στα διάφορα στάδια και τύπους καρκίνου του ενδομητρίου

➤ Πότε συστήνεται ριζική υστερεκτομή σε καρκίνο του ενδομητρίου;

➤ Σε ποιες περιπτώσεις συστήνεται επιπλεκτομή σε καρκίνο του ενδομητρίου;

B. Δεν προτείνεται ριζική υστερεκτομή για τη θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου σταδίου II (LoE IV)

B. Η τύπου I ή η τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή τύπου II μπορούν να πραγματοποιηθούν μόνο εάν απαιτούνται ελεύθερα χειρουργικά όρια (LoE IV)

B. Σε κλινικό ή διεγχειρητικό στάδιο II καρκίνου του ενδομητρίου προτείνεται λεμφαδενεκτομή (LoE IV)

A. Σε προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου συστήνεται μακροσκοπική κυτταρομείωση και πλήρης σταδιοποίηση (LoE IV)

B. Σε προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου όπου η χειρουργική θεραπεία θα προκαλέσει σημαντική βλάβη της κοιλιακής λειτουργίας προτείνεται η κατά κρίση τροποποίηση της χειρουργικής προσέγγισης (LoE IV)

B. Εξαιρουμένου του σταδίου I σε μη-EEC συνιστάται λεμφαδενεκτομή (LoE IV)

C. Η επιπλεκτομή για λόγους σταδιοποίησης δεν είναι απαραίτητη σε διαυγοκυτταρικό ή αδιαφοροποίητο καρκίνο ενδομητρίου και καρκινοσάρκωμα (LoE IV)

C. Η επιπλεκτομή συνιστάται σε ορώδη καρκινώματα για λόγους σταδιοποίησης (LoE IV)

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

VIII. Ποια είναι η ταξινόμηση των ομάδων κινδύνου για την επιλογή επικουρικής θεραπείας

Ομάδα κινδύνου	Περιγραφή	LoE
Χαμηλού	St I ενδομητριοειδές, grade 1-2, <50% διήθηση μυομητρίου, LVSI(-)	I
Μεσαίου	St I ενδομητριοειδές, grade 1-2, ≥50% διήθηση μυομητρίου, LVSI(-)	I
Υψηλού - μεσαίου	St I ενδομητριοειδές, grade 3, <50% διήθηση μυομητρίου, ασχέτως LVSI St I ενδομητριοειδές, grade 1-2, LVSI (+) ασχέτως % διήθησης μυομητρίου	I II
Υψηλού	St I ενδομητριοειδές, grade 3, ≥ 50% διήθηση μυομητρίου, ασχέτως LVSI StII St III ενδομητριοειδές, χωρίς υπολειπόμενη νόσο Ορώδες, διαυγοκυτταρικό, αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, καρκινοσάρκωμα	I I I I
Προχωρημένο CA	St III με υπολειπόμενη νόσο και St IVA	I
Μετασταστικό CA	StIVB	I

IX. Ποια είναι η αποτελεσματικότερη επικουρική θεραπεία σε ασθενείς χαμηλού & μεσαίου κινδύνου με καρκίνο ενδομητρίου

➤ Σε ποιες περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου χορηγείται επικουρική βραχυθεραπεία;

- A. Σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου χαμηλού κινδύνου, δεν προτείνεται επικουρική θεραπεία (LoE I)
- B. Σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου μεσαίου κινδύνου, προτείνεται η επικουρική βραχυθεραπεία με στόχο την ελάττωση της πιθανότητας υποτροπής στο κολόβωμα του κόλπου (LoE I)
- C. Η μη χορήγηση επικουρικής θεραπείας αποτελεί επιλογή σε ασθενείς με μεσαίου κινδύνου καρκίνο του ενδομητρίου, ιδιαίτερος σε ηλικίες κάτω των 60 ετών (LoE III)

Σε ασθενείς με μεσαίου-υψηλού κινδύνου καρκίνο του ενδομητρίου:

1. Με αρνητικούς λεμφαδένες:

- B. Προτείνεται επικουρική βραχυθεραπεία για μείωση του ποσοστού υποτροπής στο κολπικό κολόβωμα (LoE III)
- C. Δυνατότητα επιλογής για μη χορήγηση επικουρικής θεραπείας

2. Χωρίς λεμφανεκτομή:

- B. Προτείνεται επικουρική εξωτερική ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με θετικό LVSI με στόχο τη μείωση του ποσοστού πυελικής υποτροπής (LoE III)
- B. Προτείνεται επικουρική βραχυθεραπεία σε ασθενείς με νόσο χαμηλής διαφοροποίησης και αρνητικό LVSI (LoE III)
- C. Δεν είναι βέβαιη η ωφέλεια από τη συστηματική θεραπεία (LoE III)

X. Ποια είναι η αποτελεσματικότερη επικουρική θεραπεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με καρκίνο ενδομητρίου

➤ Ποιες είναι οι διαφορές σε ότι αφορά τη χορήγηση επικουρικής θεραπείας σε γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου υψηλού κινδύνου, με/χωρίς διενέργεια λεμφαδενεκτομής;

➤ Ποια είναι η προτεινόμενη επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου υψηλού κινδύνου, μη ενδομητριοειδούς τύπου;

Σε ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου υψηλού κινδύνου (στάδιο I, ενδομητριοειδής τύπος, grade 3, $\geq 50\%$ διήθηση μυομητρίου, ανεξαρτήτως LVSI):

1. Με αρνητικούς λεμφαδένες:

- B. Για την πρόληψη της τοπικής υποτροπής θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επικουρική εξωτερική ακτινοθεραπεία (LoE I)
- B. Για την πρόληψη υποτροπής στο κοιλικό κολώβωμα μπορεί να χορηγηθεί βραχυθεραπεία (LoE III)
- C. Η επικουρική συστηματική θεραπεία είναι υπό διερεύνηση (LoE II)

2. Χωρίς λεμφαδενεκτομή:

- B. Συστήνεται επικουρική εξωτερική ακτινοθεραπεία για την αποφυγή υποτροπών (LoE III)
- C. Για τη βελτίωση της επιβίωσης και την πρόληψη των υποτροπών, μπορεί να χορηγηθεί επικουρική χημειοθεραπεία (LoE II)
- B. Υπάρχουν στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της συνδυασμένης χορήγησης ακτινοθεραπείας-χημειοθεραπείας (LoE II)

Σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου καρκίνο ενδομητρίου σταδίου II:

1. Μετά από απλή υστερεκτομή και αρνητικούς λεμφαδένες:

- B. Grade 1-2, LVSI (-): βραχυθεραπεία για τη βελτίωση των ποσοστών τοπικής υποτροπής (LoE III)
- B. Grade 3 ή LVSI (+): συστήνεται περιορισμένης έκτασης εξωτερική ακτινοθεραπεία (LoE III)
- C. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί βραχυθεραπεία (LoE IV)
- C. Η χορήγηση χημειοθεραπείας είναι υπό συζήτηση (LoE III)

2. Μετά από απλή υστερεκτομή χωρίς λεμφαδενεκτομή:

- B. Απαιτείται εξωτερική ακτινοθεραπεία (LoE III)
- C. Μπορεί να χορηγηθεί βραχυθεραπεία (LoE IV)
- B. Σε νόσο grade 3 ή LVSI (+), θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χορήγηση χημειοθεραπείας (LoE III)

Σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου υψηλού κινδύνου σταδίου III χωρίς υπολειπόμενη νόσο:

1. Η εξωτερική ακτινοθεραπεία συστήνεται για:
 - B. Μείωση του ποσοστού πυελικής υποτροπής (LoE I)
 - B. Βελτίωση του PFS (progression-free survival) (LoE I)
 - B. Βελτίωση της επιβίωσης (LoE IV)

2. Η χημειοθεραπεία συστήνεται για βελτίωση του PFS και της επιβίωσης από καρκίνο του ενδομητρίου (LoE II)

3. Υπάρχουν περισσότερα στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της συνδυασμένης χορήγησης ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας στη νόσο σταδίου III:

- B. IIIA: Εξωτερική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία (LoE II)
- B. IIIB: Εξωτερική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία (LoE II)
- B. IIIC1: Εξωτερική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία (LoE II)
- B. IIIC2: Χημειοθεραπεία και εκτεταμένη εξωτερική ακτινοθεραπεία (LoE II)

Σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου, μη ενδομητριοειδούς τύπου:

1. Ορώδη και διαυγοκυτταρικά καρκινώματα μετά από πλήρη σταδιοποίηση:

- B. Προτείνεται χημειοθεραπεία, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες (LoE III)
- C. Στάδιο IA, LVSI (-): Προτείνεται μόνο βραχυθεραπεία χωρίς χημειοθεραπεία (LoE IV)
- C. Στάδιο \geq IB: Εξωτερική ακτινοθεραπεία μαζί με χημειοθεραπεία ιδιαίτερα σε περιπτώσεις θετικών λεμφαδένων (LoE III)

2. Καρκινοσαρκώματα και αδιαφοροποίητοι όγκοι:

- B. Συστήνεται χημειοθεραπεία (LoE II)
- C. Προτείνεται εξωτερική ακτινοθεραπεία αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες (LoE III)

ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

ΧΙ. Ποια είναι η θέση του χειρουργείου ή της ακτινοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου και στην υποτροπή

- Πότε έχει θέση η χειρουργική προσέγγιση σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο ή υποτροπή μετά από θεραπεία για καρκίνο του ενδομητρίου;
- Πότε διενεργείται εξεντέρωση σε ασθενείς με υποτροπή από καρκίνο του ενδομητρίου;
- Πότε έχει ένδειξη η ακτινοθεραπεία σε γυναίκες με υποτροπή καρκίνου του ενδομητρίου;

- C. Σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο ή υποτροπή, προτείνεται χειρουργική παρέμβαση μόνο αν μπορεί να επιτευχθεί πλήρης μακροσκοπική κυτταρομείωση (ασθενής ελεύθερη υπολειπόμενης νόσου). Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις με στόχο την ανακούφιση της ασθενούς προτείνεται παρηγορητική επέμβαση (LoE IV)
- C. Η εξεντέρωση αποτελεί επιλογή σε συγκεκριμένες ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο και για μεμονωμένες τοπικές υποτροπές μετά από ακτινοθεραπεία, αν απαιτούνται ελεύθερα χειρουργικά όρια (LoE IV)
- C. Η πλήρης εκτομή απομακρυσμένων μεταστάσεων και πυελικών ή οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων μπορεί να συζητηθεί μόνο αν είναι τεχνικά εύκολη με βάση την εντόπιση της νόσου (LoE V)
- B. Ο ιστολογικός τύπος της βλάβης δεν θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην απόφαση για χειρουργική επέμβαση (LoE IV)
- A. Η στοχευμένη ακτινοθεραπεία έχει ένδειξη σε ασθενείς με μεμονωμένη κολπική τοπική υποτροπή μετά από χειρουργική επέμβαση (LoE III)
- C. Για υποτροπή στον κόλπο ή στους πυελικούς λεμφαδένες ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας αποτελεί επιλογή, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο συστηματικής υποτροπής (LoE IV)
- C. Σε συγκεκριμένες ασθενείς με υποτροπή στον κόλπο ή στους πυελικούς λεμφαδένες αποτελεί επιλογή η συστηματική θεραπεία ή και η χειρουργική επέμβαση πριν από τη διενέργεια ακτινοθεραπείας (LoE V)
- C. Σε ειδικά επιλεγμένες ασθενείς αποτελεί επιλογή η επαναακτινοβολήση με εξειδικευμένες τεχνικές (LoE V)

- A. Η ακτινοθεραπεία έχει ένδειξη για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που οφείλονται σε τοπική υποτροπή της νόσου ή σε συστηματική νόσο (LoE IV)
- B. Η ακτινοθεραπεία έχει ένδειξη σε πρωτοπαθείς ανεγχείρητους όγκους ή όπου η χειρουργική επέμβαση δεν δύναται να πραγματοποιηθεί ή αντενδίδνεται λόγω της γενικής κατάστασης της ασθενούς (LoE IV)

ΧΙΙ. Ποια είναι η βέλτιστη συστηματική θεραπεία σε προχωρημένη νόσο ή υποτροπή

- Έχει θέση η ορμονική θεραπεία στην υποτροπή του καρκίνου του ενδομητρίου;
- Ποιο είναι το χημειοθεραπευτικό σχήμα που προτείνεται σε υποτροπή του καρκίνου του ενδομητρίου;

- C. Σε προχωρημένο EEC ή σε υποτροπή του έχει ένδειξη η ορμονική θεραπεία (LoE II)
- B. Σε ενδομητριοειδείς όγκους grade 1-2 η ορμονοθεραπεία είναι αποτελεσματική (LoE IV)
- B. Η κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων θα πρέπει να ελέγχεται πριν από τη χορήγηση ορμονοθεραπείας καθώς θα είναι περισσότερο αποτελεσματική σε ασθενείς με όγκο θετικό σε οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς (LoE III)
- C. Σε υποτροπή της νόσου θα πρέπει να πραγματοποιείται βιοψία καθώς μπορεί να υπάρχουν διαφορές στους ορμονικούς υποδοχείς του πρωτοπαθούς όγκου από αυτούς της μετάστασης (LoE III)
- A. Η ορμονική θεραπεία θεωρείται πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (σε όγκους grade 1-2) και χωρίς ταχέως αναπτυσσόμενη νόσο (LoE V)
- A. Γενικά συστήνονται προγεσταγόνα (MPA 200mg ή MA 160mg) (LoE III)
- C. Άλλοι ορμονικοί παράγοντες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η φουλβεστράντη, η ταμοξιφαίνη και οι αναστολείς της αρωματάσης (LoE III)
- A. Η βασική θεραπεία συνίσταται σε 6 κύκλους (ανά τρεις εβδομάδες) καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης. Αυτό βασίζεται σε τυχαίοποιημένη μελέτη που δείχνει ίδια ανταπόκριση και

λιγότερες παρενέργειες από το σχήμα σισπλατίνη/δοξορουβικίνη/πακλιταξέλη (LoE I)

C. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής (LoE V)

XIII. Ποιοι είναι οι μελλοντικοί στοχευμένοι παράγοντες θεραπείας και ποια τα πρωτόκολλα μελέτης για την αξιολόγηση του κλινικού οφέλους

➤ Ποιοι είναι οι πιο υποσχόμενοι στοχευμένοι παράγοντες στη θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου;

B. Η οδός PI3K / PTEN / AKT / mTOR, PTEN, RAS-MAPK, η αγγειογένεση (ειδικά FGFR2 και VEGF / VEGFR), ER / PgR και HRD / MSI μεταβάλλονται στον καρκίνο του ενδομητρίου και η συσχέτισή τους πρέπει να μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές με στοχευμένους παράγοντες (LoE III)

A. Τα φάρμακα που στοχεύουν στη σηματοδότηση της οδού PI3K / mTOR και στην αγγειογένεση έδειξαν μέτρια δράση, αλλά δεν έχει εγκριθεί κανένας παράγοντας για κλινική χρήση και δικαιολογούνται περαιτέρω μελέτες που καθοδηγούνται από βιοδείκτες (LoE III)

Σχέδια κλινικών δοκιμών για νέα στοχοθετημένη θεραπεία:

1. Μελέτες με πολλαπλές ομάδες που σχετίζονται με ιστολογική υποτύπων και / ή μοριακών μεταβολών θεωρούνται πρώτης προτεραιότητας
2. Συνιστώνται κλινικές δοκιμές με βιοψία κατά την εισαγωγή και διαδοχικές βιοψίες κατά τη διάρκεια των δοκιμών με μοριακά τελικά σημεία
3. Τα DFS (disease free survival) ή PFS (progression free survival) σε ένα ορισμένο χρονικό σημείο είναι τα προτιμώμενα πρωταρχικά τελικά σημεία για τις δοκιμές πρώιμης φάσης
4. Το OS (overall survival) είναι το προτιμώμενο πρωταρχικό τελικό σημείο στις δοκιμές φάσης III, εκτός αν σχεδιάζεται ή αναμένεται διασταύρωση (LoE V)

XIV. Σύνοψη

- Σε γυναίκες που αποφασίσθηκε διατήρηση του γεννητικού συστήματος στο πλαίσιο επίτευξης τεκνοποίησης, μετά το πέρας αυτής πρέπει να συστήνεται ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων. Η διατήρηση των ωοθηκών εξαρτάται από την ηλικία της ασθενούς και τους παράγοντες κινδύνου.
- Σε ασθενείς οι οποίες δε δύνανται να υποβληθούν στην ενδεδειγμένη χειρουργική επέμβαση καθώς και σε συγκεκριμένες ασθενείς με χαμηλού κινδύνου καρκίνο ενδομητρίου προτείνεται η κοιλιακή ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή.
- Η λεμφαδενεκτομή συστήνεται σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου καρκίνο ενδομητρίου και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την πλήρη σταδιοποίηση σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου καρκίνο ενδομητρίου, οι οποίες δεν υποβλήθηκαν εξ' αρχής στην ανάλογη επέμβαση, με στόχο τον σχεδιασμό της επικουρικής θεραπείας. Σε χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς δεν συστήνεται λεμφαδενεκτομή παρά μόνο για λόγους σταδιοποίησης.
- Η επιπλεκτομή για λόγους σταδιοποίησης δεν είναι απαραίτητη σε διαυγοκυτταρικό ή αδιαφοροποίητο καρκίνο ενδομητρίου και καρκινοσάρκωμα, όμως κρίνεται απαραίτητη σε ορώδη καρκινώματα του ενδομητρίου.
- Σε ασθενείς με ορώδη και διαυγοκυτταρικά καρκινώματα μετά από πλήρη σταδιοποίηση: σε στάδιο IA, LVSI (-) προτείνεται μόνο βραχυθεραπεία χωρίς χημειοθεραπεία, σε στάδιο \geq IB προτείνεται εξωτερική ακτινοθεραπεία μαζί με χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις θετικών λεμφαδένων και στα υπόλοιπα χημειοθεραπεία. Σε καρκινοσαρκώματα προτείνεται χημειοθεραπεία και συστήνεται ακτινοθεραπεία.
- Η εξεντέρωση αποτελεί επιλογή σε συγκεκριμένες ασθενείς με τοπικά προχωρημένα νόσο και για μεμονωμένες τοπικές υποτροπές μετά από ακτινοθεραπεία, αν απαιτούνται ελεύθερα χειρουργικά όρια.

- Η ορμονική θεραπεία θεωρείται πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (σε όγκους grade 1-2) και χωρίς ταχέως αναπτυσσόμενη νόσο, είναι αποτελεσματική σε ενδομητριοειδείς όγκους grade 1-2 και έχει ένδειξη σε προχωρημένο EEC ή σε υποτροπή του.

XV. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ

- **Δεν υπάρχει προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ**

Ομάδα απόδοσης στην ελληνική γλώσσα

Γεώργιος Παναγάκης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Ιωάννης Καλογιαννίδης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Χαϊδόπουλος Δημήτριος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Ροδολάκης Αλέξανδρος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Ομάδα συντονισμού

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Η παρούσα κατευθυντήρια οδηγία συντάχθηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας (European Society of Gynaecological Oncology-ESGO).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.