



***SUOGJ “KOÇO GLIOZHENI”, TIRANË***


***“STADIFIKIMI I KANCERIT ENDOMETRIAL SIPAS FIGO-s .2023.”***

***PUNOI***

***Andia BEQO***

## *PËRSE “STADIFIKIMI I KANCERIT ENDOMETRIAL”?*

 1. Shumë përparime në kuptimin e veçorive patologjike dhe molekulare të kancerit endometrial kanë ndodhur që kur stadifikimi FIGO u përditësua për herë të fundit në vitin 2009..

 2. Gjetjet molekulare dhe gjenetike ofrojnë qartësi të përmirësuar mbi natyrën biologjike të koleksionit të kancerit endometrial dhe rezultatet e ndryshme prognostike.

 3. Sistemi i ri i stadifikimit përcakton më mirë grupet prognostike dhe krijon nënstadifikime që indikojnë terapi më të përshtatshme kirurgjikale, sistemike apo radioterapeutike.

## **METODOLOGJIA.**

- Të dhënat dhe analizat nga klasifikimet molekulare dhe histologjike të kryera dhe të publikuara në udhëzimet nga ESGO/ESTRO/ESP të zhvilluara së fundmi u përdorën si shabllon për shtimin e nënklasifikimeve të reja në sistemin e propozuar të stadifikimit molekular dhe histologjik.

# OBJEKTI I STUDIMIT

1. Evidentimi I llojeve histologjike të kancerit endometrial.
  2. Stadifikimi I rishikuar sipas FIGO- s I kancerit të endometrit.
  3. Stadifikimi sipas klasifikimit molekular .
- *Ky studim synon update-imin mbi stadifikimin e kancerit endometrial me konsideratat e reja molekulare me qëllim grupimin më të saktë prognostik dhe outcome-in më të mirë terapeutik.*

## *PATOLOGJIA . Lloji histologjik.*

- ❖ Lloji histologjik I tumorit është një parashikues i rëndësishëm prognostik në karcinomën endometriale.
- ❖ Janë njohur llojet e mëposhtme histologjike: (1) karcinoma endometriale (EEC) e gradës së ulët (gradat 1 dhe 2) ose e gradës së lartë (grada 3); (2) karcinoma seroze (SC); (3) karcinoma me qeliza të qarta (CCC); (4) karcinoma e përzier (MC); (5) karcinoma e padiferencuar (UC); (6) karcinosarkoma (CS); (7) lloje të tjera të pazakonta, të tilla si mesonefrik; dhe (8) karcinomat e tipit mucinoz gastrointestinal.
- ❖ Në këtë stadifikim të rishikuar , llojet histologjike jo agresive përbëhen nga EEC të gradës së ulët (gradat 1 dhe 2), ndërsa llojet agresive histologjike përbëhen nga EEC të gradës së lartë (grada 3), SC, CCC, MC, UC, CS. , dhe karcinomat mucinoze të tipit mezonefrik dhe gastrointestinal.

## *Stadifikimi sipas FIGO –s I kancerit të endometrit.*

<b>Stadi</b>	<b>Përshkrimi</b>
Stadi I	Kufizohet në korpusin uterin dhe vezoret
IA	Sëmundja e kufizuar në endometër ose tipi histologjik jo agresiv, psh endometrial i gradës së ulët, me invazion më të pakët se gjysma e miometrit me ose pa përfshirje fokale limfovaskulare (LVSI) ose sëmundje me prognozë të mirë
IA1	Lloji histologjik jo agresiv, i kufizuar në një polip endometrial ose i kufizuar në endometër
IA2	Llojet histologjike jo agresive që përfshijnë më pak se gjysmën e miometrit pa LVSI ose invazion fokal
IA3	Karcinomat endometriale të gradës së ulët të kufizuara në uterus dhe vezore
IB	Llojet histologjike jo agresive me invazion të gjysmës ose më shumë të miometrit dhe pa LVSI ose invazion fokal
IC	Llojet histologjike agresive të kufizuara në një polip ose të limituara në nivel endometrial

<b>Stadi</b>	<b>Përshkrimi</b>
Stadi II	Invazioni i stromës së collumit pa shtrirje ekstrauterine ose me LVSI substanciale ose lloje histologjike agresive me invazion miometrial
IIA	Invazioni i stromës cervikale të tipeve histologjike jo agresive
IIB	LVSI substanciale të tipeve histologjike jo agresive
IIC	Llojet histologjike agresive me përfshirje cfardo të miometrit

Stadi	Përshkrimi
Stadi III	Përhapja lokale dhe/ose regjionale e tumorit të çdo nëntipi histologjik
IIIA	Invazioni i serozës uterine, adnexeve ose e të dyjave nëpërmjet shtrirjes direkte ose metastazave
IIIA1	Përhapja në ovare ose tuba (përveçse kur plotësohen kriteret e stadit IA3)
IIIA2	Përfshirja e subserozës uterine ose përhapja përmes serozës uterine
IIIB	Metastaza ose përhapje e drejtpërdrejtë në vaginë dhe/ose në parametrat ose peritoneumin pelvik
IIIB1	Metastaza ose përhapje e drejtpërdrejtë në vaginë dhe/ose parametra
IIIB2	Metastaza në peritoneumin pelvik



Stadi	Përshkrimi
IIIC	Metastaza në limfonodujt pelvikë ose paraaortalë, ose në të dyja
IIIC1	Metastaza në limfonodujt pelvikë
IIIC1i	Mikrometastaza
IIIC1ii	Makrometastaza
IIIC2	Metastaza në limfonodujt paraaortalë deri në vazat renale, me ose pa metastazim në limfonodujt pelvikë
IIIC2i	Mikrometastaza
IIIC2ii	Makrometastaza

<b>Stadi</b>	<b>Përshkrimi</b>
Stadi IV	Përhapet në mukozën e vezikës dhe/ose mukozën e zorrëve dhe/ose metastaza në distancë
IVA	Pushtimi i mukozës së vezikës dhe/ose mukozës së zorrëve
IVB	Metastaza peritoneale abdominale përtej pelvisit
IVC	Metastaza në distancë, duke përfshirë metastazën në çdo limfonodul ekstra- ose intra-abdominal mbi vazat renale, mushkëritë, mëlçinë, trurin, apo kockat

## *Invazioni myometrial dhe invazioni I hapësirës limfovaskulare(LVSI).*

- ❖ Shtrirja e invazionit miometrial është njohur prej kohësh si një faktor risku prognostik thelbësor.Rekomandohet që vlerësimi i përqindjes së miometrit të përfshirë duhet të shprehet si përqindje e trashësisë së përgjithshme të miometrit të infiltruar nga karcinoma duke përdorur tre kategori: aspak; <50%; ose  $\geq 50\%$  .
- ❖ LVSI duhet të vlerësohet me kujdes. . Është shumë e rëndësishme të dallojmë LVSI "e" konsiderueshme" ose "të gjera" nga LVSI "fokale" ose "mungesa e invazionit".Megjithëse përcaktimi i numrit të saktë të vazave të përfshirë për të bërë dallimin midis invazionit fokal dhe të gjerë/substancial kërkon prova shkencore shtesë, për qëllime të stadifikimit, është miratuar rekomandimi nga OBSH 2020 ( $\geq 5$  vaza).

## *Invazioni stromal i columit dhe përfshirja adnexiale.*

- ❖ Çdo pushtim i stromës cervikale, i identifikuar në nivel të një kripi endocervikal beninj, ose më thellë duhet të konsiderohet si invazioni stromal cervical. Shtrirja e glandulave cervicale nuk merret parasysh për stadifikim.
- ❖ Në rastin e tumoreve të gradës së lartë, prekja ovariale pothuajse gjithmonë kategorizohet si metastatike. Megjithatë, për EEC-të e gradës së ulët, situata është komplekse. Stadifikimi i rishikuar I FIGO i vitit 2023 për karcinomën endometriale miraton këtë pikëpamje dhe vendos kategorizimin sipas Stadit IA3 kur kriteret e mëposhtme plotësohen në një EEC të gradës së ulët: (1) nuk është i pranishëm një invazion më shumë se sipërfaqësor i miometrit (<50%); (2) mungesa e LVSI të konsiderueshme; (3) mungesa e metastazave shtesë (4) tumor ovarial unilateral, i kufizuar në ovar, pa invazion të kapsulës (ekuivalente me pT1a). Rastet që nuk plotësojnë këto kritere duhet të interpretohen si përhapje e gjerë e karcinomës endometriale në ovare (Stadi IIIA1). Përfshirja tumorale e salpingsit duhet të regjistrohet dhe të stadifikohet gjithashtu si IIIA1.

## *Përfshirja e serozës uterine dhe statusi I nyjeve limfatike.*

- ❖ Sipas rekomandimeve të ISGYP, përfshirja e serozës uterine përkufizohet si një tumor që arrin deri në indin lidhor submezotelial ose shtresën mesoteliale, pavarësisht pranisë ose jo të qelizave tumorale në sipërfaqen serozale të mitrës.
- ❖ Statusi i nyjeve limfatike është një faktor i rëndësishëm prognostik për karcinomën endometriale. Sipas TNM, makrometastazat janë më të mëdha se 2 mm, mikrometastazat janë të përmasave 0,2-2 mm dhe dhe/ose përfshijnë më shumë se 200 qeliza, dhe qelizat e izoluara tumorale janë deri në 0,2 mm në madhësi dhe përfshijnë deri në 200 qeliza. Një gjetje e qelizave të izoluara tumorale nuk e ngjit në stadifikim një karcinomë.

## *Klasifikimi molekular .FIGO.*

- ❖ Një nga përparimet kryesore në diagnostikimin dhe trajtimin e karcinomave endometriale gjatë dekadës së fundit ka qenë aftësia për të ndarë dhe klasifikuar në mënyrë molekulare këto karcinoma. Karakteristikat molekulare mund të përdoren për të vlerësuar rrezikun e rekurencave dhe rrjedhimisht mbijetesën.
- ❖ Klasifikimi molekular më me ndikim është ai i propozuar nga Atlasi i Gjenomit të Kancerit (TCGA), i cili i klasifikon karcinomat endometriale në katër kategori:
  1. POLE/ e ultramutuar, me mutacione somatike inaktivizuese të pikave të nxeha në domenin POLE të ekzonukleazës dhe me një ngarkesë shumë të lartë mutacionale (ultramutuar). Pavarësisht nga stadi, tumoret e POLEmutuara kanë një prognozë të shkëlqyer;
  2. paqëndrueshmëria mikrosatelitore-e lartë/ hipermutuar, e karakterizuar nga EEC ose karcinoma të padiferencuara me paqëndrueshmëri MMRd/mikrosatelitore, kanë një prognozë të ndërmjetme;
  3. alterimet somatike të larta të numrit të kopjeve/ serose-like (SCNA-i lartë) me një shkallë të ulët mutacioni, mutacionet thuajse universale TP53 dhe një prognozë shumë të pafavorshme. Shumica e këtyre tumoreve janë karcinoma seroze, por deri në 25% janë endometrioidë (kryesisht të gradës së lartë) dhe karcinosarkoma;
  4. alterimet e ulëta somatike të numrit të kopjeve (SCNA-i ulët), i cili përfshin EEC dhe CCC me ndryshime të ulëta të numrit të kopjeve dhe ngarkesë të ulët mutacionale. Në këtë grup të ndërmjetëm, shprehja e receptorit të estrogjenit dhe grada histologjike ndikojnë në prognozë.



## *Stadifikimi i kancerit endometrial sipas klasifikimit molekular .FIGO.*

### **Përcaktimi I stadi**

### **Gjetjet molekulare në pacientët me kancer të hershëm endometrial (Stadi I dhe II pas stadifikimit kirurgjikal)**

Stadi IAm<sub>POLEmut</sub>

karcinoma endometriale POLEmut, e kufizuar në korpusin uterin ose me shtrirje në nivel cervikal, pavarësisht shkallës së LVSI ose tipit histologjik

Stadi IICm<sub>p53abn</sub>

karcinoma endometriale p53abn e kufizuar në korpusin uterin me cilindo invazion miometrial, me ose pa invazion cervikal, pavarësisht nga shkalla e LVSI apo tipi histologjik

- ❖ Kur është e mundur, shtimi i nëntipit molekular në kriteret e stadifikimit lejon një parashikim më të mirë të prognozës. Kryerja e klasifikimit të plotë molekular (POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn) inkurajohet në të gjitha rastet e kancerit endometrial pasi ndihmon në grupëzimin prognostic dhe ndikon në vendimet e trajtimit adjuvant ose sistemik.
- ❖ Caktimi i nëntipit molekular mund të bëhet nëpërmjet biopsisë, e cila nuk është e nevojshme të përsëritet më pas në mostrën e histerektomisë. Kur kryhen, këto klasifikime molekulare duhet të regjistrohen në të gjitha fazat.





- **EEC e gradës së lartë (grada 3)** - sëmundja heterogjene nga ana prognostike, klinike dhe molekulare dhe lloji i tumorit që përfiton më shumë nga aplikimi i klasifikimit molekular.

- ❖ *Profilizimi molekular brenda grupit të EEC të gradës së lartë është në gjendje të diferencojë një grup me prognozë të shkëlqyer ( POLEmut në fazën e hershme të sëmundjes) nga një grup me prognozë të keqe (p53 jonormale [p53abn]).*
- ❖ *EEC-të e gradës së lartë që përfshihen në grupin e profilit molekular jospecifik (NSMP), veçanërisht kur receptori i estrogjenit (ER) është negativ, kanë një prognozë të keqe.*
- ❖ *Në nëntipin molekular me mungesë të riparimit të mospërputhjes (MMRd), stadifikimi nuk ka rëndësi. Pa klasifikimin molekular, EEC-të e gradës së lartë nuk mund të shpërndahen siç duhet për një grup risku.*
- ❖ *Nëse klasifikimi molekular është i panjohur, EEC-et e gradës së lartë grupohen së bashku me llojet agresive histologjike në klasifikimin aktual të FIGO-s.*



# PROGNOZA

- ❖ Prognozë e mirë: mutacioni patogjenik POLE (POLEmut)
- ❖ Prognozë e ndërmjetme: mungesa e riparimit të mospërputhjes (MMRd)/instabiliteti mikrosatelit dhe mungesa e një profili molekular specifik (NSMP)
- ❖ Prognozë e keqe: p53 anormale (p53abn)
- ❖ Ekziston një nëngrup i vogël tumoresh (afërsisht 5%) që kombinojnë më shumë se një veçori molekulare (p.sh. POLEmut dhe p53abn ose MMRd dhe p53abn), dhe ato referohen si "klasifikues të shumëfishtë". Në rastin e klasifikuesve të shumëfishtë me POLEmut ose MMRd dhe anomali dytësore të p53, provat shkencore të disponueshme tregojnë se ato nuk duhet të klasifikohen si p53abn, sepse ruajnë prognozën e favorshme të POLEmut ose tumoreve MMRd. Pra pacientet me të dyja vecoritë POLEmut dhe p53abn duhet të konsiderohen si POLEmut; pacientet me MMRd dhe p53abn duhet të konsiderohen MMRd.

## Kur dihet klasifikimi molekular...

- ❖ Stadet I dhe II të FIGO bazohen në gjetjet kirurgjikale/anatomike dhe histologjike. Në rast se klasifikimi molekular zbulon statusin POLEmut ose p53abn, stadi FIGO modifikohet në stadin e hershëm të sëmundjes. Kjo përshkruhet në stadin FIGO me shtimin e "m" për klasifikimin molekular dhe një nënshkrim shtohet për të treguar statusin POLEmut ose p53abn, siç tregohet më poshtë. Statusi MMRd ose NSMP nuk i modifikon stadet e hershme FIGO; megjithatë, këto klasifikime molekulare duhet të regjistrohen për qëllime të mbledhjes së të dhënave. Kur klasifikimi molekular zbulon MMRd ose NSMP, ai duhet të regjistrohet si Stad ImMMRd ose Stad ImNSMP dhe Stad IImMMRd ose Stad IImNSMP.
- ❖ Fazat III dhe IV të FIGO bazohen në gjetjet kirurgjikale/anatomike. Stadifikimi nuk modifikohet nga klasifikimi molekular; megjithatë, klasifikimi molekular duhet të regjistrohet nëse dihet. Kur klasifikimi molekular dihet, ai duhet të regjistrohet si Faza III<sub>m</sub> ose Faza IV<sub>m</sub> me nënshkrimin e duhur për qëllimin e mbledhjes së të dhënave. Për shembull, kur klasifikimi molekular zbulon p53abn, ai duhet të regjistrohet si Stadi III<sub>mp53abn</sub> ose Stadi IV<sub>mp53abn</sub>.

## PËRFUNDIME

- ❖ Qartësia e natyrës biologjike të karcinomave endometriale lejon përcaktimin më të mirë të grupeve prognostike dhe krijimin e subklasifikimeve e për rrjedhojë terapi më të përshtatshme kirurgjikale, rrezatuese dhe sistemike.
- ❖ Shënimi i klasifikimit molekular, kur kryhet, duhet të përfshihet për të stadifikuar sëmundjen e pacientit. Pavarësisht nga fakti se këto teste mund të mos jenë të disponueshme në disa mjedise, gjetjet molekulare janë mjaft prognostike që trajtimi mund të modifikohet në ata pacientë për të cilët është marrë ky informacion.
- ❖ Modifikimet aktuale në sistemin e stadifikimit të kancerit endometrial janë bërë për të përcaktuar më tej dallimet në prognozë dhe mbijetesë që janë raportuar që nga publikimi i sistemit të vitit 2009.
- ❖ Kur kryhet, POLEmut dhe grupet molekulare p53abn mund të rrisin ose ulin stadin e kancerit endometrial në stadin I dhe II. Asnjë ndryshim nuk ndodh përmes stadifikimit molekular në stadin III dhe IV.