

RAK ENDOMETRIJA, FIGO KLASIFIKACIJA 2023

Endometrial cancer staging, FIGO CLASSIFICATION 2023

Maja Krajec

Povzetek

Leta 2023 je bila objavljena nova FIGO klasifikacija raka endometrija, ki vključuje histopatološke in molekularne značilnosti bolezni. Namen nove razvrstitve je natančnejša opredelitev prognostičnih skupin in oblikovanje klinično pomembnih podskupin za določitev optimalnega načina zdravljenja.

Ključne besede: rak endometrija, FIGO klasifikacija 2023, prognostični dejavniki, molekularne skupine, premik stadija

Uvod

Nov sistem določanja stadijev FIGO 2023 prinaša pomembne novosti v diagnostiki in zdravljenju. Od posodobitve FIGO klasifikacije iz leta 2009, ki je temeljila izključno na anatomskem obsegu bolezni, je bil dosežen velik napredek pri razumevanju biologije raka endometrija. Nova FIGO 2023 klasifikacija stadijev bolezni poleg anatomskega obsega upošteva tudi histopatološke značilnosti (histološki tip tumorja, gradus, limfovaskularno invazijo), razširjenost bolezni na adnekse, mikro/makrometastaze v pelvičnih in para-aortnih bezgavkah, peritonealne zasevke in razširjenosti bolezni v/izven medenice ter molekularne značilnosti tumorja (POLEmut, MMRd, NSMP in p53abn). Namen spremenjenega razvrščanja je opredelitev prognostičnih skupin in odločitev o dopolnilnem zdravljenju.

FIGO klasifikacija 2023

V zadnjem desetletju je bil dosežen pomemben napredek pri razumevanju biologije raka endometrija. Gre za heterogeno skupino tumorjev, ki se razlikujejo po agresivnosti, odzivu na zdravljenje in končnih izidih. Objavljene so bile študije, ki preučujejo nove možnosti zdravljenja in prognostične dejavnike, povezane s prej znanimi klinično-patološkimi značilnostmi. FIGO 2023 klasifikacija se od predhodnih klasifikacij razlikuje po tem, da poleg anatomskega obsega bolezni upošteva tudi molekularne in histološko patološke značilnosti tumorja. Opravljenih je bilo pet validacijskih študij novega sistema razvrščanja in več zgodnjih retrospektivnih analiz, ki potrjujejo boljše napovedno vrednost stadija za izid zdravljenja v primerjavi s prejšnjim sistemom.

Molekularna klasifikacija temelji na projektu TCGA in deli rak endometrija v štiri skupine: POLE mutirana skupina, skupina z izgubo izražanja MMR, skupino s p53 mutacijo in skupino z nespecifičnim molekularnim profilom (NSMP). POLE mutirana skupina ima najboljšo in p53abn pa najslabšo prognozo. Posodobljen sistem razvrščanja temelji na smernicah Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (ESGO)/Evropskega združenja za radioterapijo (ESTRO) in Evropskega združenja za patologijo (ESP) iz leta 2020.

Endometrioidni karcinom nizkega gradusa (gradus 1 in 2) je neagresivni histološki tip. V skupino agresivnih histoloških tipov spadajo: endometrioidni karcinom visokega gradusa (gradus 3), serozni, svetlocelični, nediferenciran, mešani tip, mezonefritičnemu podoben tip in karcinosarkom. Natančneje je definirano tudi anatomske in mikroskopske širjenje bolezni. Limfovaskularna invazija (LVI) je pomemben negativni napovedni dejavnik. Obseg LVI je upoštevan pri razvrščanju v nove stadije, saj ima pomembno napovedno vlogo za ponovitev bolezni in vpliva na celokupno preživetje.

Najpomembnejše spremembe so se pojavile pri stadiju I in II. Bistveno je večji delež bolnic z rakom endometrija stadija II, manj z boleznijo stadija I. Delež bolnic z napredovalo boleznijo ostaja nespremenjen.

Na podlagi obstoječih podatkov iz literature so bili določeni novi stadiji, ki so zbrani v Tabeli 1 in 2.

Tabela 1: 2023 FIGO klasifikacija stadijev pri raku endometrija

Stadij bolezni	opis
Stadij I	Tumor omejen na telo maternice in jajčnik ¹
IA	tumor omejen na endometrij ALI neagresivni histološki tipi »low grade«, s širjenjem v manj kot polovico debeline miometrija, brez/s fokalno limfovaskularno invazijo (LVI) ALI bolezen z dobrim izidom
	IA1 neagresivni histološki tip, omejen na polip endometrija ALI na sluznico endometrija
	IA2 neagresivni histološki tip s širjenjem do polovice debeline endometrija, brez/s fokalno LVI
	IA3 endometrioidni karcinomi nizkega gradusa, omejeni na maternico in jajčnik ¹
IB	Neagresivni histološki tip s širjenjem v polovico ali več kot polovico debeline miometrija, brez/s fokalno LVI
IC	Agresivni histološki tip raka omejen na endometrijski polip ali endometrij
Stadij II	Širjenje tumorja v cervikalno stromo, ne izven maternice, ALI pomembna LVI, ALI agresivni histološki tip s širjenjem v miometrij
IIA	Širjenje tumorja v cervikalno stromo, neagresivni histološki tip
IIB	Neagresivni histološki tip z značilno pomembno LVI
IIC	Agresivni histološki tip z vsakim širjenjem v miometrij
Stadij III	Lokalno in/ali regionalno razširjen rak ne glede na histološki tip
IIIA	Širjenje tumorja na serozo maternice, adneksa ali na oboje z neposrednim širjenjem ali metastazami
	IIIA1 Širjenje na jajčnik ali jajcevod (razen kadar so izpolnjeni kriteriji za stadij IA3) ¹
	IIIA2 Širjenje na subserozo ali skozi serozo maternice
IIIB	Metastaze ali neposredno širjenje tumorja v nožnico in/ali parametrije ali pelvični peritonej
	IIIB1 Metastaze ali direktno širjenje v nožnico in/ali parametrije
	IIIB2 Metastaze v peritoneju medenice
IIIC	Metastaze v pelvičnih in/ali paraaortnih bezgavkah
	IIIC1 Metastaze v pelvičnih bezgavkah
	IIIC1i mikrometastaze
	IIIC1ii makrometastaze
	IIIC2 Metastaze v paraaortnih bezgavkah
	IIIC2i mikrometastaze
	IIIC2ii makrometastaze
Stadij IV	Širjenje tumorja v mukozo sečnega mehurja in/ali sluznico črevesja in/ali oddaljene metastaze
IVA	Širjenje tumorja v mukozo mehurja in/ali sluznico črevesja
IVB	Trebušne peritonealne metastaze izven medenice
IVC	Oddaljene metastaze, vključno z metastazami v bezgavkah nad renalnim žiljem, v pljučih, jetrih, možganih in kosteh

¹ Endometrijski karcinom nizkega gradusa, ki vključuje tako endometrij kot jajčnik, je lahko sinhrono vzniknil in velja za obliko z ugodno napovedjo. Če so izpolnjeni vsi spodnji kriteriji ni predvideno dodatno zdravljenje. Razlikovati moramo bolezen, ki je sinhrono vzniknila v endometriju in jajčnikih (stadij IA3) in bolezen z obsežnim širjenjem endometrijskega karcinoma na jajčnik (stadij IIIA1). Kriteriji: (1) prisotna je le površinska invazija miometrija (<50%); (2) odsotnost obsežne limfovaskularne invazije (LVI); (3) odsotnost dodatnih metastaz; in (4) tumor jajčnika je enostranski, omejen na jajčnik, brez invazije/rupture kapsule.

Tabela 2: Postavitev FIGO stadija glede na molekularne označevalce

Stadij	Molekularni označevalci pri bolnikih z rakom endometrija v zgodnjem stadiju (I ali II) po kirurški zamejitvi bolezni
Stadij IAmpOLEmut	POLE mutiran rak endometrija omejen na maternico, z ali brez invazije v stromo cerviksa, ne glede na LVI ali histološki tip raka
Stadij IICmp53abn	p53 abnormalen (aberrant) rak endometrija omejen na maternico ne glede na obseg invazije v miometriju, z ali brez invazije v stromo cerviksa, ne glede na LVI ali histološki tip raka

Zaključek

Med sistemoma FIGO 2009 in FIGO 2023 je prišlo do bistvenega premika stadijev. Novi FIGO je bil deležen tudi kritik, saj ni več zgolj sistem za določanje stopnje razširjenosti bolezni, temveč združen sistem za napovedovanje in določanje stadija. Spremembe v klasifikaciji združujejo histološko patološke in molekularne lastnosti, kar omogoča prepoznavo podskupin bolnic z različnimi potrebami po zdravljenju. Cilj je zagotoviti boljšo kontrolo bolezni in učinkovitost zdravljenja prilagojeno posamezniku. Za uspešno vključitev novih stadijev v vsakodnevno klinično prakso je potrebna ekipa izkušenih specialistov in jasno definirana navodila za oceno histopatoloških in molekularnih parametrov v izogib lažnemu prehajanju med stadiji bolezni.

Literatura

1. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023; 162: 383-394.
2. Vergote I, Matias-Guiu X. New FIGO 2023 endometrial cancer staging validation. Welcome to the first molecular classifiers and new pathological variables! *Eur J Cancer.* 2023 Nov;193:113318.
3. McCluggage WG, Bosse T, Gilks CB, et al. FIGO 2023 endometrial cancer staging: too much, too soon? *International Journal of Gynecologic Cancer* Published Online First: 07 November 2023.
4. Schwameis R, Fanfani F, Ebner C, et al. Verification of the prognostic precision of the new 2023 FIGO staging system in endometrial cancer patients - An international pooled analysis of three ESGO accredited centers. *Eur J Cancer.* 2023;193:113317.
5. Dobrzycka B, Terlikowska KM, Kowalczyk O, Niklinski J, Kinalski M, Terlikowski SJ. Prognosis of Stage I Endometrial Cancer According to the FIGO 2023 Classification Taking into Account Molecular Changes. *Cancers (Basel).* 2024;16(2):390.
6. Bassetty KC, Begum D, Barmon D, et al. FIGO 2023 endometrial staging: a leap of faith into the new "prognostic based" rather than "anatomical based" staging-too fast too furious??. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2024;150(5):251.
7. Gravbrot N, Weil CR, DeCesaris CM, Gaffney DK, Suneja G, Burt LM. Differentiation of survival outcomes by anatomic involvement and histology with the revised 2023 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for endometrial cancer [published correction appears in *Eur J Cancer.* 2024 May;202:114017]. *Eur J Cancer.* 2024;201:113913.

8. Gaffney D, Matias-Guiu X, Mutch D, et al. 2023 FIGO staging system for endometrial cancer: The evolution of the revolution. *Gynecol Oncol*. Published online March 5, 2024.