

# Sự đồng thuận của Châu Âu đối với hỗ trợ phẫu thuật ung thư nội mạc



**Guyon F, Babin G, Cordeiro Vidal G, Querleu D**  
Département de chirurgie Oncogynécologique  
Institut Bergonié

**Guyon F, Babin G, Cordeiro Vidal G, Querleu D**  
Khoa phẫu thuật Ung thư Viện Bergonié



# Tình huống ở châu Âu

- Ở châu Âu, năm 2012 có 100000 ca mắc mới
- Tỷ lệ 13.6/100.000 phụ nữ
- Hơn 90% các trường hợp phụ nữ trên 50 tuổi với chẩn đoán độ tuổi trung bình đối là 63 tuổi.
  - 4% các trường hợp < 40 tuổi
- 80% giai đoạn I
- Sống sót sau 5 năm > 95%
- Nhưng có tới 68% tổn thương vùng tiểu khung và 17% nếu di căn.

# Bước thăm khám đầu tiên

- **Siêu âm vùng tiểu khung hội chẩn**
  - Thăm khám bắt buộc đối với tất cả các trường hợp ra máu sau mãn kinh.
  - Kích thước của tổn thương
  - Thẩm nhiễm lớp cơ.
  - Thẩm nhiễm cổ tử cung.
  - Thẩm nhiễm buồng trứng
  - Cổ tử cung, nốt di căn túi cùng Douglas.

# Bước thăm khám thứ 2

- **Cộng hưởng từ vùng ổ bụng- tiểu khung**
  - Siêu âm
  - Tổn thương lớp cơ, cổ tử cung và hai phần phụ
  - Tổn thương hạch.
  - Cho phép đáp ứng hỗ trợ phẫu thuật tùy thuộc vào mức độ nguy cơ thấp, trung bình và cao
- Phối hợp đánh giá tiến triển của hạch.
- **Luân phiên**
  - Siêu âm kèm sinh thiết tức thì của mẫu bệnh phẩm cắt tử cung
- **Chụp CT hoặc PET-CT nếu ung thư tiến triển**

# Hiểu chẩn đoán mô bệnh học trước khi tiến hành

- **Sinh thiết nội mạc**
  - Hoặc là trong lúc khám: pipelle de Cormier
  - Hoặc là nạo dưới gây mê +/-soi buồng tử cung.
- **Cần làm giải phẫu mô bệnh học trước khi thực hiện phẫu thuật.**
  - Tránh nguy cơ cát nhỏ tử cung trong trường hợp không biết ung thư.
  - Tránh nguy cơ phẫu thuật « không thỏa đáng »
    - Loại mô bệnh là yếu tố tiên lượng cho phép hướng tới phẫu thuật cần thực hiện.

# Phân loại FIGO

FIGO (2009) <sup>20</sup>	TNM (2009) <sup>22</sup>	DESCRIPTION	FIGO (1989)
Stades I*	T1	Tumeur limitée au corps utérin	Stades I
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	IA-B
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	IC
Stades II*	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	Stades IIA-B
Stades III*	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suit :	Stades III
IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes**	IIIA
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	IIIB
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	IIIC
IIIC1		Ganglions pelviens	
IIIC2		Ganglions lombosacrés +/- ganglions pelviens	
Stades IV*	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	Stades IV
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	IVA
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	IVB

\* : grades 1, 2 ou 3 ; \*\* : Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification (la classification FIGO de 1989 incluait les résultats d'une cytologie positive pour les stades IIIA).

# Nhận biết bệnh nhân có nguy cơ ung thư biểu mô

**Table 3. Risk groups**

Risk group	Description	LOE
Low	Stage I endometrioid, grade 1-2, <50% myometrial invasion, LVSI negative	1
Intermediate	Stage I endometrioid, grade 1-2, ≥50% myometrial invasion, LVSI negative	1
High-intermediate	Stage I endometrioid, grade 3, <50% myometrial invasion, regardless of LVSI status	1
	Stage I endometrioid, grade 1-2, LVSI unequivocally positive, regardless of depth of invasion	2
High	Stage I endometrioid, grade 3, ≥50% myometrial invasion, regardless of LVSI status	1
	Stage II	1
	Stage III endometrioid, no residual disease	1
	Non endometrioid (serous or clear cell or undifferentiated carcinoma, or carcinosarcoma)	1
Advanced	Stage III residual disease and stage IVA	1
Metastatic	Stage IVB	1

FIGO 2009 staging used; molecular factors were considered but not included; tumour size was considered but not included; nodal status may be considered for treatment recommendations.

LOE, level of evidence; LVSI, lymphovascular space invasion

# **Phần thuật giai đoạn I**




# Phẫu thuật giai đoạn I

- **Cắt tử cung ngoài cân**
- **Không cắt cổ tử cung**
- **Xét nghiệm tế phức mạc không hệ thống**
  - Type 2?
- **Cắt hai phần phụ**
  - Có thể bảo tồn buồng trứng ở những bệnh nhân trẻ tuổi.  
Hai buồng trứng bình thường  
Không ảnh hưởng đến sự sống  
Nhưng khuyến cáo cắt vòi trứng.
  - Nếu có tiền sử gia đình gợi ý
    - Không bảo tồn buồng trứng bất kể lứa tuổi nào
    - Tư vấn di truyền


# Phẫu thuật tối thiểu xâm lấn

- Thời gian mổ lâu hơn
- Nhưng
  - Thời gian lưu viện ngắn hơn.
  - Hồi phục nhanh hơn
  - Ít biến chứng nghiêm trọng
  - **Kết quả ung thư bảo toàn**
- Có thể thực hiện trên bệnh nhân cao tuổi và/hoặc các yếu tố đồng tỷ lệ mắc bệnh
  - Lợi ích lớn hơn

- 
- **Khuyến cáo**
    - Phương pháp tối thiểu xâm lấn được khuyến cáo đối với các bệnh ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm nguy cơ thấp hoặc vừa.
    - Phương pháp tối thiểu xâm lấn có thể được thực hiện trên bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm có nguy cơ cao.

# Các trường hợp đặc biệt trên bệnh nhân cao tuổi và/hoặc có các yếu tố đồng mắc bệnh

- **Nếu sau khi đánh giá toàn bộ:**
  - Bác sĩ phẫu thuật
  - Bác sĩ gây mê
  - Các bác sĩ chuyên khoa: Tim mạch/hô hấp/nội thần kinh...
  - Bác sĩ lão khoa
  - Đánh giá dinh dưỡng
- **Bệnh nhân không có hỗ trợ chuẩn**

- 
- **Khuyến cáo**
    - Cắt tử cung qua đường âm đạo++ / - cắt hai phần phụ nếu ung thư nội mạc tử cung có rủi ro thấp
    - Có thể thảo luận xạ trị và / hoặc liệu pháp hormone.
    - Chăm sóc giảm nhẹ

# **Phần thuật giai đoạn I : vai trò của nạo vét hạch**

# Nạo vét hạch: vấn đề đặt ra

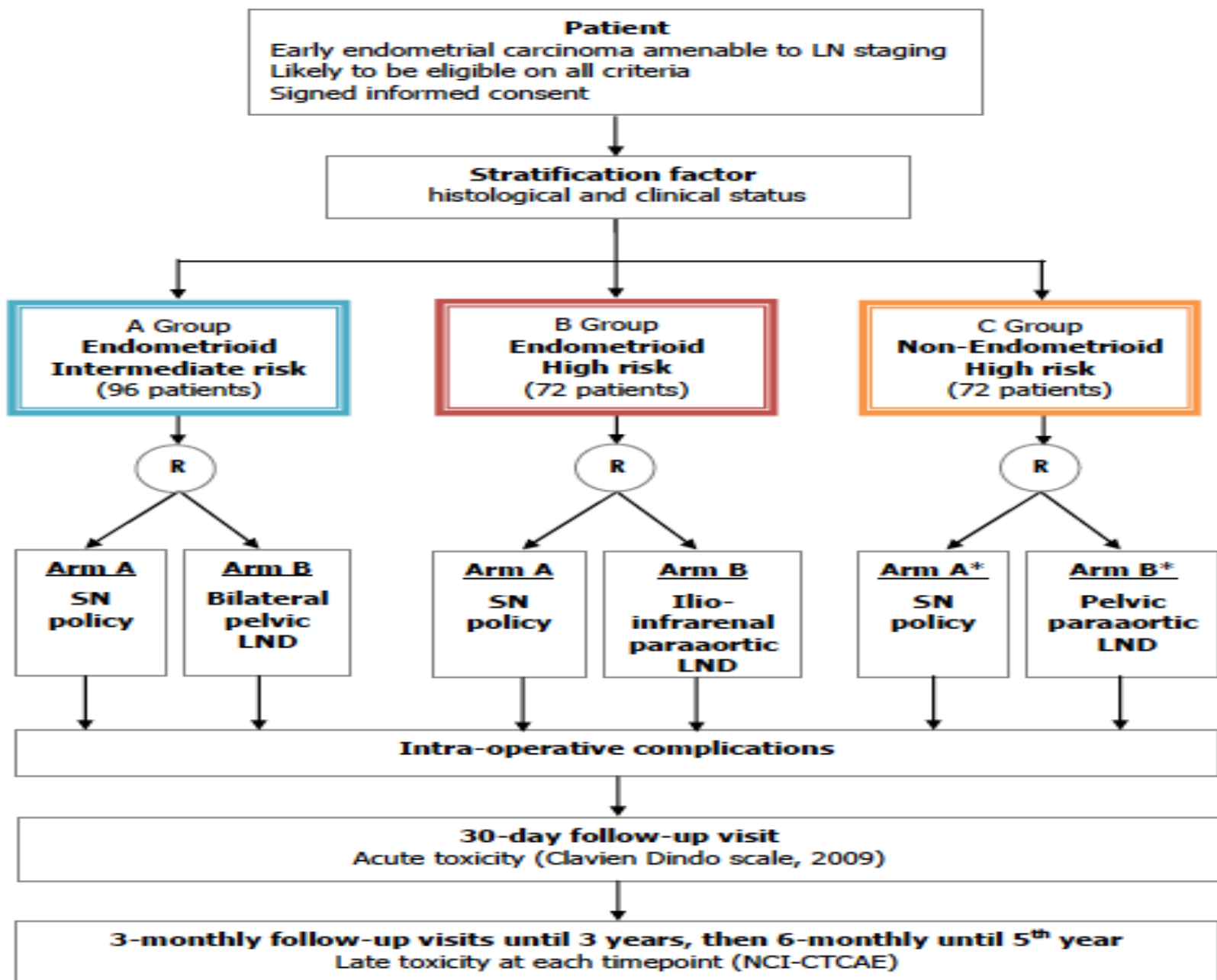
- Thăm dò hạch là một phần của phẫu thuật ung thư nội mạc tử cung
- Tác động của vét hạch trong trường hợp ung thư nội mạc giai đoạn sớm vẫn còn chưa rõ ràng và thậm chí đang gây tranh cãi
  - Chỉ định
  - Xâm lấn
    - SLND
    - Tiểu khung
    - Cận đoạn động mạch chủ tới AMI(ĐMTTD)
    - Cận đoạn động mạch chủ tới VRG(Tmthanj T)
  - Giá trị điều trị về mặt quản lý tổng thể của bệnh lý (phẫu thuật và điều trị hỗ trợ)

# Vết hạch: khuyến cáo

- Nếu phải thực hiện nạo vết hạch, thì phải nạo vét hoàn toàn (vùng chậu và cạnh động mạch chủ tới TMT trái)
  - Chọn hạch...
  - 22% tổn thương hạch (nội mạc có nguy cơ cao)
    - 51% vùng tiểu khung và LAO(ĐMC)
    - 33% chỉ ở vùng tiểu khung
    - 16% LAO chỉ có 77% có tổn thương > AMI(ĐMMTTD)
- SLND vẫn đang khảo sát
  - Kinh nghiệm đầu tiên đã chứng tỏ tính khả thi
  - Tăng tỷ lệ phát hiện
    - Đường dẫn lưu bị lệch
    - Tế bào khối u bị cô lập
    - Di căn nhỏ



France : essai SENTIRAD



**Total sample size: 240 patients**

\* Peritoneal staging required

R : randomization (1 :1), SN : sentinel node, LND : lymphadenectomy

# Vết hạch: khuyến cáo

- **Việc thực hiện nạo vết hạch tác động tới vị trí điều trị hỗ trợ.**
- **Ung thư nội mạc có nguy cơ thấp**
  - Không khuyến cáo nạo vết hạch
  - Không có lợi ích trong hai thử nghiệm ngẫu nhiên
- **Ung thư nội mạc có nguy cơ mức độ vừa**
  - Không chứng tỏ được ích
  - Nhưng nạo vết hạch cần được thảo luận
  - SLND?
- **Ung thư nội mạc tử cung có nguy cơ cao**
  - Vết hạch là bắt buộc
  - Chỉ định chọn lại hạch nếu phát hiện yếu tố nguy cơ trên mẫu cắt tử cung.



# **Ung thư nội mạc giai đoạn II**

# Khuyến cáo

- **Không khuyến cáo cắt tử cung triệt để**
- **Type A hoặc B để đạt được giới hạn phần tế bào lành .**
  - **Thăm khám LS**
  - **IRM**

# **Ung thư nội mạc giai đoạn III- IV**

# Khuyến cáo

- **Phẫu thuật giảm số lượng tế bào hoàn toàn**
  - Giống ung thư buồng trứng
  - Nếu có thể truy cập OS và PFS
- **Khuyến cáo nạo vét hạch**
- **Hỗ trợ đa chuyên khoa cần thiết**

# **Ung thư nội mạc type 2 trên mô bệnh học**

# Khuyến cáo

- **Phẫu thuật cắt giảm tế bào hoàn toàn**
  - Giống ung thư buồng trứng
- **Khuyến cáo nạo vét hạch**
- **Không cắt mạc nối một cách hệ thống (giai đoạn I)**
  - Tế bào rõ ràng
  - Ung thư biểu mô tuyến không biệt hóa?
  - Sarcom
- **Cắt mạc nối có thể phải thảo luận nếu ung thư dưới dạng thanh mạc.**

# Giới hạn phân loại mô bệnh

## Lâm sàng-dịch tễ

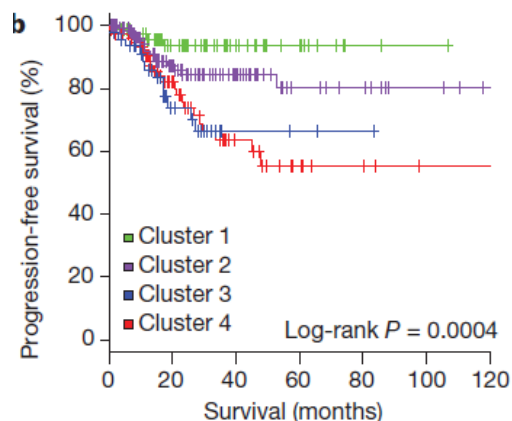
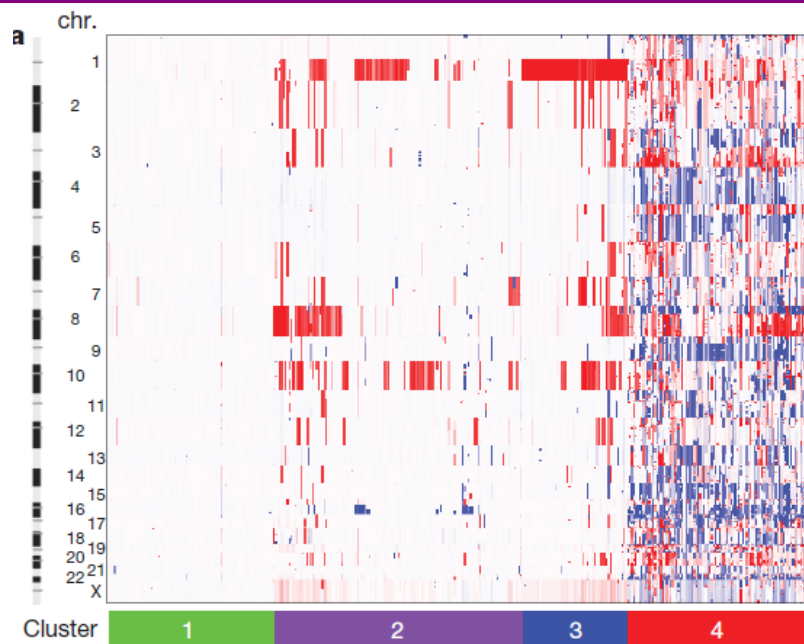
- Bỏ qua Hội chứng Lynch
  - Dân số đã thay đổi
- 
- Hình thái học và sinh bệnh học của u
  - Hình thái học lẫn lộn( giữa thanh mạc và LNMTC)
  - Sự khớp không hoàn toàn với các bất thường phân tử
    - *PI3K đột biến ở 52% của ung thư nội mạc và 42% của ung thư thanh mạc.*
    - *TP53 đột biến ở 70-90% của ung thư thanh mạc và 12% ung thư nội mạc*
  - Khối u không đồng nhất mức độ nhiều

- 307 ca ung thư nội mạc
- 53 ca ung thư thanh mạc
- 13 ca hỗn hợp

# Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network\*

## Somatic copy number alterations



**Cluster 1:** génome peu remanié

**Cluster 2:** génome moyennement remanié  
amplification de 1q (33% des cas)

**Cluster 3:** génome plus remanié avec amplification  
du 1q (100% des cas)

**Histotype:** Tous carcinomes ENDOMETRIOIDES  
(de différents grades)

**Cluster 4:** génome très remanié

**Amplification des oncogènes :** *MYC*, *ERBB2*, *CCNE*

**Đột biến TP53** (90%)

MSI hiếm gặp (6%), đột biến PTEN hiếm gặp  
(11%)

**Histotype:** 94% sêreux, 62% mixtes, 12%  
endométrioides

**24% de grade III et 5% des grades I et II**

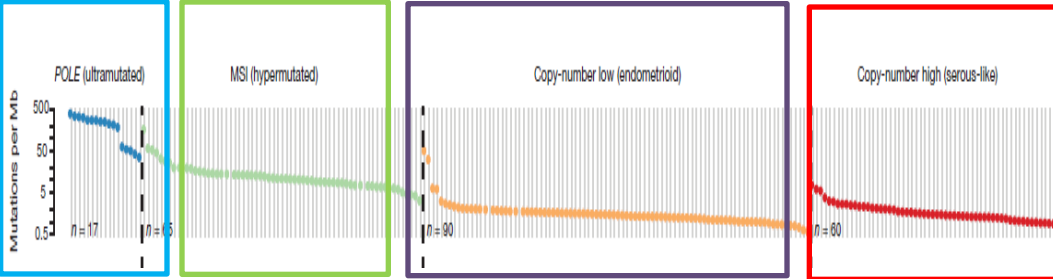
**Le Nombre d'altération des copies  
corrèle avec la survie (PFS)**

**Le Nombre d'altération des copies ne  
corrèle pas bien avec le GRADE FIGO**



# Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network\*



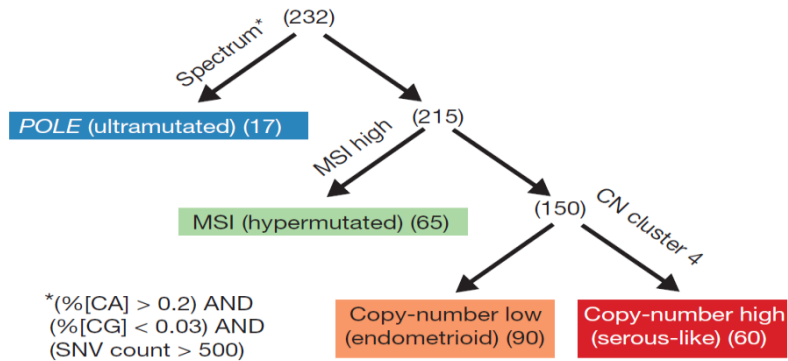
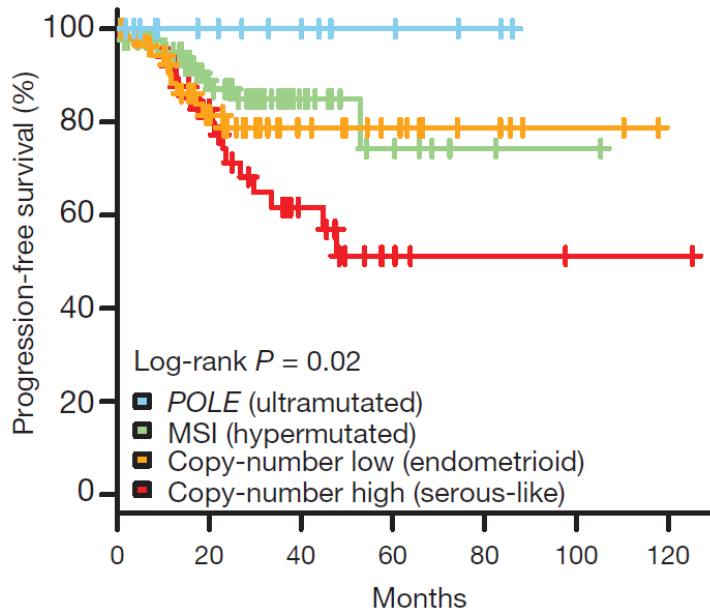
**Phân tích chuỗi Exon.**

**POLE siêu đột biến (7%), tiên lượng rất tốt**

**MSI (methylation du promoteur MLH1) tăng đột biến (15-20%), tiên lượng tốt**

**Số lượng sao chép thấp, tần số đột biến thấp, MSS, nội mạc (39-40%)**

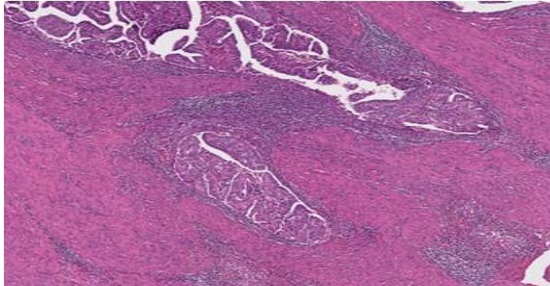
**Số lượng sao chép cao, ít đột biến (nhưng TP53), thanh mạc và nội mạc G3 (26%).**



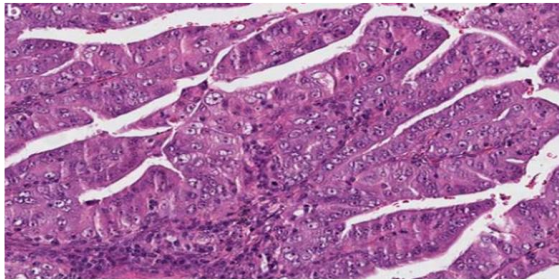
## Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic *POLE* exonuclease domain mutations

Yaser R Hussein<sup>1</sup>, Britta Weigel<sup>1</sup>, Douglas A Levine<sup>2</sup>, J Kenneth Schoolmeester<sup>1</sup>, Linda N Dao<sup>3</sup>, Bonnie L Balzer<sup>4</sup>, Georgia Liles<sup>4</sup>, Beth Karlan<sup>5</sup>, Martin Köbel<sup>6</sup>, Cheng-Han Lee<sup>7</sup> and Robert A Soslow<sup>1</sup>

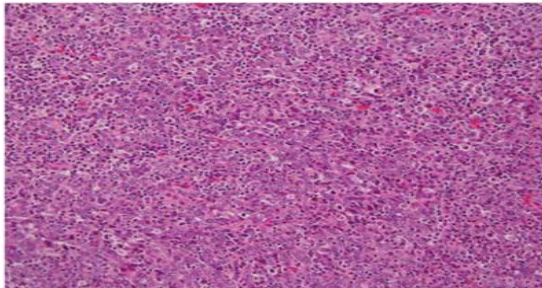
# Làm thế nào để nhận biết ung thư biểu mô đột biến *POLE*?



24/25 *POLE* đột biến:  
dạng nội mạc



60% độ III FIGO



76% kèm thâm nhiễm  
hạch bạch huyết  
trong khối u.

# Les implications cliniques.../Ý nghĩa lâm sàng

	Aberration	Prevalence in genomic subtypes <sup>7,73</sup>	Potential drugs	Method of detection	
	<i>PTEN</i>	Mutation, homozygous deletion	<i>POLE</i> (ultramutated) 94%; MSI (hypermuted) 89%; copy-number low 77%; copy-number high 15%	PI3K, AKT, and mTOR inhibitors, <sup>79,65</sup> olaparib, and veliparib <sup>66,72</sup>	DNA sequencing, immunohistochemistry
	<i>PIK3CA</i>	Mutation, amplification	<i>POLE</i> (ultramutated) 71%; MSI (hypermuted) 54%; copy-number low 53%; copy-number high 60%	PI3K, AKT, and mTOR inhibitors <sup>79,65</sup>	DNA sequencing
	<i>FGFR2</i>	Mutation, amplification	<i>POLE</i> (ultramutated), 29%; MSI (hypermuted) 14%; copy-number low 13%; copy-number high 10%	Dovitinib, NVP-BGJ398, PD173074, AZD4547 <sup>67,68</sup>	DNA sequencing
	<i>HER2</i>	Amplification	<i>POLE</i> (ultramutated) 0; MSI (hypermuted) 2%, copy-number low 0; copy-number high 25%	Trastuzumab, pertuzumab, lapatinib <sup>69</sup>	Immunohistochemistry, FISH, CISH
	<i>HER2</i>	Mutation	<i>POLE</i> (ultramutated) 12%; MSI (hypermuted) 8%; copy-number low 1%; copy-number high 0	Neratinib <sup>70</sup>	DNA sequencing
	<i>FBXW7</i>	Mutation	<i>POLE</i> (ultramutated) 82%; MSI (hypermuted) 9%; copy-number low 6%; copy-number high 22%	HDAC inhibitors (eg, vorinostat) <sup>34,71</sup>	DNA sequencing

FISH=fluorescence in-situ hybridisation. CISH=chromogenic in-situ hybridisation. HDAC=histone deacetylase. MSI=microsatellite instability.

# Kết luận

- \* Đặt vấn đề về xếp loại giải phẫu bệnh.
- \* Có xu hướng giảm điều trị đối với các trường hợp ung thư giai đoạn sớm.
  - Phẫu thuật
    - Nạo vét hạch: vai trò SLND
  - Điều trị hỗ trợ
- \* Nhiều câu hỏi đang đặt ra
  - Thử điều trị +++