

**KLINI^KE UPUTE
ZA DIJAGNOSTIKU, LIJE^ENJE I PRA] ENJE BOLESNICA
OBOLJELIH OD RAKA MATERNICE
HRVATSKOGA ONKOLO[KOG DRU[TVA
I HRVATSKOG DRU[TVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU
HRVATSKOGA LIJE^NI^KOG ZBORA
TE HRVATSKOGA GINEKOLO[KOONKOLO[KOG DRU[TVA**

**CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING
OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN SOCIETY FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
AS CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION UNITS
AND CROATIAN SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY**

RU@ICA KARNJU[-BEGONJA, EDUARD VRDOLJAK, ANTE]ORU[I], HERMAN HALLER,
TIHANA BORASKA JELAVI], VI[NJA MATKOVI], TOMISLAV STRINI], DUBRAVKO BARI[I],
SNJE@ANA TOMI], VLASTIMIR KUKURA, MARIJA BAN, RANKA [TERN PADOVAN,
SUZANA LIDE [KALEC, NENAD BELAJ, MARIO PULJIZ, ANI MIHALJEVI] FERARI,
ADEM HAJREDINI, DAMIR BABI], VESNA MAHOVLI], MARIJA PAJTLER*

Deskriptori: Tumori trupa maternice – dijagnoza, patologija, lije-enje; Smjernice; Hrvatska

Sa`etak. Rak trupa maternice javlja se u ve}ini slu-ajeva u postlijemenopauzalnih `ena, a naj-e}e se o-ituje ginekolo{kim krvarenjem. Nakon raka jajnika i vrata maternice tre}i je uzrok smrti `ena od raka spolnog sustava. Dijagnoza se postavlja patohistolo{kim pregledom kiretmana ili bioptata, a definitivni stadij bolesti utvr}uje se analizom uzoraka dobivenih histerektomijom i obostranom salpingoovarektomijom sa zdjeli-nom i paraaortalnom limfadenektomijom. U tekstu koji slijedi sadr`ane su klini-ke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, lije-enja i pra}enja bolesnica s rakom trupa maternice u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Endometrial neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Uterine cancer occurs mainly in postmenopausal women, usually as vaginal bleeding. Following ovarian and cervical cancer it is the third most common cause of female reproductive system cancer death. Diagnosis is set by analyzing samples obtained via hysterectomy with salpingo-oophorectomy and pelvic / paraaortal lymphadenectomy. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for the diagnosis, treatment and monitoring of patients with uterine cancer in the Republic of Croatia.

Lije- Vjesn 2013;135:230–234

Hrvatsko onkolo{ko dru{tvo u suradnji s Hrvatskim dru{tvom za ginekologiju i opstetriciju (stru-na dru{tva Hrvatskoga lije-ni-kog zbora) te Hrvatsko ginekolo{koonkolo{ko dru{tvo izradilo je smjernice za dijagnostiku, lije-enje i pra}enje bolesnica oboljelih od raka maternice. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stru-njaka koji su ponajprije raspravljeni unutar u`e radne skupine, a potom usugla{eni elektroni-kim putem unutar ve}e grupe autora i kona-no na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izri-ito druga-ije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Ciljevi smjernica jesu standardizacija, izjedna-avanje i optimalizacija dijagnostike, lije-enja i pra}enja bolesnica oboljelih od raka maternice, {to }e dovesti do pobolj{anja kvalitete zdravstvene za{tite ovih bolesnica.

Inicijalni plan lije-enja bolesnica oboljelih od raka maternice mora donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: ginekologa – u`eg specijalista ginekolo{ke onkologije, patologa, radiologa i onkologa, po potrebi urologa i drugih specijalista.

Lije-enje mo`e po-eti i bez sastanka multidisciplinarnog tima, ali samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Rak maternice -etvrtila je po u-estalosti rak u `ena u Hrvatskoj.¹

* Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Rijeci, KBC Rijeka (Ru`ica Karnju{-Begonja, dr. med.; prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.; Ani Mihaljevi] Ferari, dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Splitu, KBC Split (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tihana Boraska Jelavi], dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Strini], dr. med.; prof. dr. sc. Snje`ana Tomi], dr. med.; Marija Ban, dr. med.), Klinika za `enske bolesti i porode Petrova, Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Ante]oru[i], dr. med.; prim. mr. sc. Vi{nja Matkovi], dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Bari[i], dr. med.; Suzana Lide [kalec, dr. med.; Adem Hajredini, dr. med.), Klini-ka bolnica Merkur, Zagreb (prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, dr. med.), Klini-ki zavod za dijagnosti-ku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Ranka [tern Padovan, dr. med.), Klini-ki zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Damir Babi], dr. med.; prim. dr. sc. Vesna Mahovli], dr. med.), Medicinski fakultet u Osijeku, KBC Osijek (Nenad Belaj, dr. med.; prof. prim. dr. sc. Marija Pajtler, dr. med.), Klinika za tumore, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (dr. sc. Mario Puljiz, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Splitu, KBC Split, Spin-i}eva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihva}eno 30. rujna 2013.

U 2010. g. novodijagnosticiran je kod 649 `ena, a gotovo 50% od toga je dijagnosticirano u `ena u dobi od 55 do 69 godina.²

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja patohistolo{kim pregledom uzoraka endometrija.

Zlatni standard u definiranju histolo{ke dijagnoze jest fracionirana eksplorativna kireta`a, a mo`e se obaviti i biopsija pod kontrolom histeroskopije ili neka od drugih metoda dobivanja uzoraka endometrija pogodnih za histolo{ku analizu.³

Definitivna dijagnoza i procjena stupnja pro{irenosti bolesti potvr|uje se patohistolo{kom analizom materijala dobivenog nakon histerektomije, adnektomije i zdjelice i paraaortalne limfadenektomije, osim u slu-aju seroznog karcinoma endometrija gdje je uz navedeno potrebno u-initi ispirak peritoneuma, slijepe biopsije peritoneuma zdjelice i gornjeg dijela abdomena i resekciju infrakoli-nog dijela omentuma.⁴

Patologija

Endometrioidni karcinom naj-e{i} je epitelni tumor maternice. Ne{to rje|i epitelni tumori jesu svjetlostani-ni i serozni papilarni karcinom, karcinosarkom i adenokarcinom s plo-astom diferencijacijom.⁵

Stromalni/mezenhimalni tumori znatno su rje|i. Naj-e{e} se radi o leiomiosarkomu, endometralnom i nediferenciranom stromalnom sarkomu.⁵

Definitivni patolo{ki nalaz mora uklju-ivati:

- histolo{ki tip,
- stupanj diferencijacije (gradus) tumora,
- analizu uterusa: lokalizaciju tumora (fundus, odnosno donji uterini segment), veli-inu tumora, debljinu zahva}enosti endometrija (pola ili vi{e od pola debljine – uz napomenu definiranja ukupne debljine stijenke i dubine invazije u milimetrima), definiranje zahva}enosti seroze maternice te strome i ljezda cerviksa,
- prisutnost limfovaskularne invazije (LVI),
- broj, lokaciju i status limfnih -vorova,
- peritonealnu citologiju, obvezno u slu-aju seroznoga papilarnog karcinoma,
- analizu adneksa, zasebno jajovoda i jajnika.⁶

Odre|ivanje stupnja pro{irenosti bolesti

Najvi{e se rabi FIGO-klasifikacija (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*), tablice 1. i 2.⁷ Trenuta-no se rabi klasifikacija objavljena 2009. g. koja razli-ito svrstava epitelne adenokarcinome i sarkome maternice, uz napomenu da se karcinosarkomi maternice klasificiraju kao epitelni karcinomi.

FIGO-klasifikacija temelji se na kirur{koj i patohistolo{koj analizi pro{irenosti bolesti.

Dijagnosti-ka obrada i procjena stupnja pro{irenosti bolesti uklju-uje:

- anamnezu, klini-ki i ginekolo{ki pregled,
- transvaginalni ultrazvuk,
- kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, biokemijske pretrage krvi,
- sediment urina,
- kreatininski klirens,
- rendgenogram psi{ta,
- CT ili MRI zdjelice i trbuha rade se pri sumnji na lokalno uznapredovali stadij ili diseminaciju bolesti te

Tablica 1. *TNM i FIGO-klasifikacija epitelnih karcinoma maternice*
Table 1. *TNM and FIGO classification of uterine cancer*

TNM	FIGO	Kirur{kopatolo{ki nalaz / Surgical – pathology findings
TX		Prisutnost primarnog tumora ne mo`e se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza postojanja primarnog tumora / No evidence of primary tumor
Tis		Rak in situ / Carcinoma in situ
T1	I	Tumor ograni-en na korpus uterusa / Tumor confined to the corpus uteri
T1a	IA	Bez invazije ili s invazijom manjom od polovine debljine miometrija / Tumor limited to endometrium or invades less than one half of the myometrium
T1b	IB	Invazija ≥ polovine debljine miometrija / Tumor invades one half or more of the myometrium
T2	II	Tumor invadira stromu vrata maternice, bez {irenja izvan maternice / Tumor invades stromal connective tissue of the cervix but does not extend beyond uterus
T3	III	Lokalni i/ili lokoregionalno pro{ireni tumor / Local and/or locoregional tumor spread
T3a	IIIA	Tumor invadira serozu trupa maternice i/ili adneksa / Tumor invades serosa and/or adnexa
T3b	IIIB	Tumor se {iri na vaginu i/ili na parametrije / Vaginal and/or parametria involvement
NX		Status limfnih -vorova ne mo`e se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		Regionalni limfni -vorovi nisu zahva}eni / No regional lymph node metastasis
	IIIC	Presadnice u zdjelici-ne i/ili paraaortalne limfne -vorove / Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
N1	IIIC1	Pozitivni zdjelici-ni limfni -vorovi / Positive pelvic lymph nodes
N2	IIIC2	Pozitivni paraaortalni limfni -vorovi ± pozitivni zdjelici-ni limfni -vorovi / Positive para-aortic lymph nodes ± positive pelvic lymph nodes
	IV	Tumor invadira sluznicu mjehura i/ili crijeva, s postojanjem udaljenih presadnica ili bez njih / Tumor invades bladder mucosa and/or bowel, with or without distant metastases
T4	IVA	Tumor invadira sluznicu mjehura i/ili crijeva / Tumor invades bladder mucosa and/or bowel
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastasis
M1	IVB	Udaljene presadnice, uklju-uju{i intraabdominalne presadnice i/ili ingvinalne limfne -vorove / Distant metastases including intraabdominal and/or inguinal lymph node metastases

kod svjetlostani-nih i seroznih papilarnih tumora ve} u ograni-enom stadiju zbog njihove agresivne prirode.

PET/CT nije u rutinskoj primjeni, ve} samo iznimno u slu-aju nejasnog nalaza prvih pretraga (CT ili MR) za utvr|ivanje pro{irenosti bolesti,

Kod sumnje na pro{irenost raka endometrija na vrat maternice potrebno je napraviti biopsiju vrata maternice i/ili MRI zdjelice kako bi se razlikovao primarni rak vrata maternice od raka maternice stadija II,

CT psi{ta radi se u slu-aju pozitivnog rendgenograma psi{ta.

Lije-enje endometrioidnog raka maternice

Osnova lije-enja je kirur{ko lije-enje.

Kirur{ki se zahvat sastoji od histerektomije s bilateralnom salpingoovariektomijom (TAH BSO) te kirur{kog stupnjevanja pro{irenosti bolesti koje uklju-uje disekciju zdjelice i/ili paraaortalnih limfnih -vorova te inspekciju i pal-

Tablica 2. *TNM i FIGO-klasifikacija sarkoma maternice*
Table 2. *TNM and FIGO classification of uterine sarcoma*

TNM	FIGO	Definicija / Definition
TX		Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza postojanja primarnog tumora / No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor ograničen na korpus uterusa / Tumor confined to the uterus
T1a	IA	Tumor ≤5 cm u najvećoj mjeri / Tumor ≤5 cm in largest dimension
T1b	IB	Tumor >5 cm u najvećoj mjeri / Tumor >5 cm in largest dimension
T2	II	Tumor se širi izvan maternice, ali unutar zdjelice / Tumor extends beyond the uterus within the pelvis
T2a	IIA	Tumor zahvaća adneksa / Tumor involves adnexa
T2b	IIB	Tumor zahvaća druga tkiva zdjelice / Tumor involves other pelvic tissues
T3	III	Tumor zahvaća trbušna tkiva / Tumor infiltrates abdominal tissues
T3a	IIIA	Tumor zahvaća jedno trbušno tkivo / Tumor infiltrates one site of abdominal tissue
T3b	IIIB	Tumor zahvaća više od jednoga trbušnog tkiva / Tumor infiltrates more than one site of abdominal tissue
T4	IVA	Tumor invadira mjehur i/ili crijeva / Tumor invades bladder and/or rectum
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastasis
M1	IVB	Udaljene presadnice / Distant metastases

paciju trbušnih organa, uzimanje biopata svake sumnjive promjene te ispirak peritoneuma.^{8,9}

S ciljem definiranja potrebe limfadenektomije može se primijeniti intraoperacijska analiza dubine invazije u miometriju.¹⁰

Nepotpuna kirurška procjena stupnja proćirenosti bolesti indicira dodatne radiološke pretrage te slobodniju primjenu adjuvantne terapije ili reoperaciju radi njezina ponovnog određivanja.^{11,12}

Adjuvantna radioterapija može se dati samo vaginalnom brahiterapijom, zdjelice radioterapijom +/- paraaortalnom radioterapijom ili kombinacijom unutrašnjeg i vanjskog zračenja.

Kod vaginalne brahiterapije ordinira se doza na površini vagine ili u dubini od 0,5 cm od površine, a doza ovisi o dozi radioterapije vanjskim snopom te brzini doze ordinirane brahiterapije.¹³

Nakon histerektomije ciljani bi volumen trebao biti ograničen na gornji dio vagine, a doza se ordinira na površinu vagine (vaginalnu zaraslicu) ili na udaljenost od 0,5 cm od površine.¹³

Kad se brahiterapija rabi radi dodatnog učinka (*boost*) nakon vanjske radioterapije, obično se daju 4–6 Gy 2–3x brahiterapijom visoke brzine doze (HDR) ili 30 Gy brahiterapijom niske brzine doze (LDR) bilo kao 30 Gy 1x ili 15 Gy 2x na vaginalnu zaraslicu.¹³

Kad se primjenjuje samo vaginalna brahiterapija, primjenjuje se HDR 7 Gy 3x na dubini od 0,5 cm od površine vagine ili 6 Gy 5x na vaginalnu površinu ili LDR do 60 Gy (u 2 insercije po 15 Gy) na vaginalnu zaraslicu.¹³

Radioterapiju vanjskim snopom valja planirati uz pomoć CT simulatora, konformalno, 3D tehnikom.¹³

Ciljni volumen trebao bi obuhvaćati ilijačne limfne čvorove, parametrije, gornji dio vagine i paravaginalnog tkiva te presakralne limfne čvorove kod zahvaćenog vrata maternice.¹³

Primijenjena doza zdjelice radioterapije trebala bi biti 45–50 Gy/25–28 frakcija.¹³

Primarno liječenje

Bolest ograničena na maternicu (FIGO-stadiji I-II)

Primarno liječenje bolesnica s ograničenom bolesti jest kirurško liječenje.

U liječenju bolesnica sa stadijem IA može se izostaviti zdjelice i paraaortalna limfadenektomija.

U stadiju IB i II mora se napraviti zdjelice i paraaortalna limfadenektomija s paraaortalnom limfadenektomijom ili bez nje.¹³

Kod postojanja medicinskih kontraindikacija za kirurški zahvat moguće opcije liječenja jesu primjena hormonske terapije te zdjelice i intrakavitarna radioterapije.¹⁴

Bolest proširena izvan maternice (FIGO-stadiji III-IV)

Kirurško liječenje preporučuje se kad god je moguće postići potpuno odstranjenje tumora, ali i kao »debulking« kirurški zahvat.^{15,16}

Neoperabilnu zdjelice nu bolest treba liječiti radioterapijom i (kemo)brahiterapijom te naknadno reevaluirati u smislu procjene operabilnosti.¹⁷

Kod diseminirane bolesti treba, u palijaciji, razmotriti korist ekstenzivnoga kirurškog zahvata, ali samo kod pacijentica dobrog općeg stanja.

Adjuvantno liječenje

Osnovna pretpostavka adjuvantnog liječenja jest prikladna kirurška procjena stupnja proširenosti bolesti.

Odluka o primjeni i izbor oblika adjuvantne terapije temelje se na procjeni rizika od povrata bolesti.

Prema rizicima i imbenicima za povrat bolesti stadij I dijelimo u tri rizične kategorije:

- bolest niskog rizika: stadij IA gradusa 1 i 2 endometrioidnog tipa,
- bolest srednjeg rizika: stadij IA gradusa 3 endometrioidnog tipa i stadij IB gradusa 1 i 2 endometrioidnog tipa,
- bolest visokog rizika: stadij IB gradusa 3 endometrioidnog tipa i bilo koji stadij neendometrioidne histologije (svjetlostanični, papilarni serozni karcinom).

Ostali rizici i imbenici za povrat bolesti jesu dob pacijentice (visokorizični imbenik je dob iznad 60 godina), prisutnost LVI, veličina tumora (tumor veći od 2 cm) te zahvaćenost donjeg uterinskog segmenta.¹⁷

Osim navedenih imbenika rizika, za odluku o primjeni adjuvantnog liječenja u stadiju I izuzetno je važno poznavanje statusa limfnih čvorova: dakle, ako je status limfnih čvorova nepoznat, slijedi slobodnija primjena adjuvantne terapije, ali ako postoji histološka potvrda negativnih limfnih čvorova (NO), tada su ipak navedeni imbenici rizika manjeg značenja i moguće je izbjeći adjuvantno liječenje.¹⁷

U stadiju I bolesnice s rakom endometrija niskog rizika najčešće se samo prate, a može se primijeniti i adjuvantna vaginalna brahiterapija ako su prisutni ostali imbenici rizika.¹⁷

Adjuvantna radioterapija primjenjuje se najčešće u liječenju srednje i visoko rizične bolesti, iako je i kliničko praćenje opcija kod endometrioidne histologije.

Adjuvantna radioterapija može se ordinirati samo vaginalnom brahiterapijom ili radioterapijom vanjskim snopom ili kombinacijom obaju modaliteta liječenja.¹³

U stadiju II primjenjuje se adjuvantna zdjelice i vaginalna radioterapija, a primjenu adjuvantne kemoterapije treba razmotriti kod bolesti gradusa 3, prisutne LVI i invazije u

miometriju vi{e od polovine debljine. Predoperativno zra- enje zdjelice i brahiterapija mogu se primijeniti u slu-aju zahva}anja vrata maternice.¹⁸

Bolesnice sa stadijima bolesti III i IV trebaju individualizirani pristup, naj-e}{e multimodalni.¹⁹ Osnova njihova lije-enja je primjena kemoterapije (cisplatina/doksorubicin, cisplatina/doksorubicin/paklitaksel), iako kod stadija III vrijedi ordinirati neoadjuvantnu, primarnu ili adjuvantnu radioterapiju usmjerenu na tumor.^{13,19}

Lije-enje recidiviraju}e/metastatske bolesti

Zahtijeva individualizirani pristup svakoj pojedinoj bolesnici uzimaju}i u obzir dob, op}e stanje, komorbiditete, stupanj pro{irenosti bolesti (udaljene presadnice/lokalni recidiv), prije primijenjenu terapiju te vrijeme proteklo od adjuvantnog lije-enja, odnosno od same operacije.

Lokoregionalni recidiv na podru-ju koje nije prethodno zra-eno, bez postojanja udaljenih presadnica, lije-i se kompletnom radioterapijom. U obzir tako}er dolazi neki od radikalnih kirur{kih zahvata u zdjelici (npr. prednja, stra`nja ili totalna zdjeli-na egzenteracija).

Recidiv na mjestu prethodno lije-enom vanjskom radioterapijom lije-i se preferencijalno kirur{ki ako je promjena resektabilna i nema sistemske diseminacije.²⁰

Ako je promjena neresektabilna ili ako su uz lokalni recidiv prisutne i udaljene presadnice, u obzir dolaze lije-enje hormonskom terapijom ili kemoterapijom.^{21,22}

Recidiv bolesti nakon ordinirane brahiterapije lije-i se kirur{kom eksploracijom; u slu-aju bolesti ograni-ene na vaginu ili zahva}anja samo zdjeli-nih limfnih -vorova ordinira se radioterapija s brahiterapijom ili bez nje, s kemoterapijom ili bez nje. U obzir dolazi neki od radikalnih kirur{kih zahvata u zdjelici (npr. prednja, stra`nja ili totalna zdjeli-na egzenteracija).¹³

Metastatska bolest lije-i se kemoterapijom (cisplatina/doksorubicin/paklitaksel, cisplatina/doksorubicin), hormonskom terapijom (megestrol acetat, aromatazni inhibitori, tamoksifen) i simptomatsko-potpornim metodama.²³⁻²⁵

U monoterapiji rabe se cisplatina, karboplatina, doksorubicin, paklitaksel.²⁶

Lije-enje neendometrioidnog raka maternice

Primarno je lije-enje kirur{ki zahvat s kompletnom kirur{kom procjenom stupnja pro{irenosti bolesti.

Neovisni prognosti-ki -imbenici jesu kirur{kopatolo{ki stadij, dob, prisutnost LVI.

Adjuvantno lije-enje trebalo bi biti strogo individualizirano.²⁷

Iz prognosti-ki op}enito lo}e skupine izdvajaju se bolesnice sa stadijem bolesti IA bez invazije u miometriju koje se mogu samo pratiti, dok kod stadija IA sa zahva}anjem miometrija i IB, nakon kirur{kog zahvata, a ovisno o ostalim -imbenicima rizika obvezno slijedi neki od oblika adjuvantne terapije: radioterapija, kemoterapija ili njihova kombinacija.²⁸

Za bolesnice vi{i stadija bolesti (II, III i IV) osnova je lije-enja kemoterapija s ciljanom radioterapijom ili bez nje. Kod papilarnoga seroznog karcinoma endometrija savjetuje se kombinacija derivata platine i taksana, a u lije-enju karcinosarkoma kombinacija ifosfamida i paklitaksela.^{29,30}

Lije-enje sarkoma maternice

Kod primarno operabilnih tumora savjetuje se napraviti TAH BSO, a limfadenektomija se ne preporu-uje zbog niske u-estalosti presadnica u limfnim -vorovima.¹³

Rizi-ni su -imbenici tumor ve}i od 5 cm, vi{e od 10 mitotza na 10 vidnih polja velikog pove}anja, vaskularna invazija, dob ve}a od 50 godina.²¹

Inicijalno neoperabilne bolesnice lije-e se radioterapijom zdjelice s brahiradioterapijom ili bez nje ili kemoterapijom ili hormonskom terapijom (samo kod endometralnoga stromalnog sarkoma).²¹

U lije-enju endometralnoga stromalnog sarkoma stadija I savjetuje se pra}enje ili adjuvantna hormonska terapija (megestrol acetat).^{13,31}

U adjuvantnoj terapiji stadija II, III i IVA savjetuje se hormonska terapija i/ili radioterapija, zbog visokog rizika od relapsa bolesti u zdjelicu; primjena radioterapije kod endometralnoga stromalnog sarkoma smanjuje stopu lokalnog recidiva, no ima ograni-enu inak na pre-ivljenje.³²

Stadij IVB lije-i se hormonskom terapijom i palijativnom radioterapijom.³³

Leiomijsarkom i nediferencirani sarkomi stadija I prate se nakon operacije.¹³

Kao adjuvantnu terapiju u stadiju II i III potrebno je razmotriti radioterapiju s kemoterapijom ili bez nje.¹³

Radioterapija kod leiomijsarkoma smanjuje vjerojatnost lokalnog recidiva.³⁴

Stadij IV lije-i se kemoterapijom; u slu-aju solitarnih presadnica u plu}ima i jetri treba razmotriti mogućnost metastazektomije.

Aktivni citostatici u lije-enju leiomijsarkoma u monoterapiji su doksorubicin, ifosamid i gemcitabin.³⁵

Najbolju stopu odgovora u lije-enju metastatskog leiomijsarkoma daje kombinacija gemcitabina i docetaksela;³⁶ druga je opcija kemoterapija temeljena na doksorubicinu.³⁷

Pra}enje pacijentica nakon zavr{enog lije-enja

Op}i klini-ki pregled s ginekolo{kim pregledom radi se svaka 3 mjeseca tijekom prve 2 godine pra}enja, potom svakih 6 mjeseci do 5. godine pra}enja.

Vaginalna citologija radi se jedanput na godinu.

Ostale dijagnosti-ke procedure rade se prema klini-koj indikaciji.

LITERATURA

1. Preuzeto sa: <http://www.hzjz.hr/rak/novo.htm> 12.04.2013.
2. Preuzeto sa: <http://www.hzjz.hr/rak/bilten2010/tablicaB30-2010.pdf>
3. *McKenney JK, Longacre TA.* Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(1):1-22.
4. *Takeshima N, Nishida H, Tabata T i sur.* Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):470-3.
5. *Jemal A, Siegel R, Xu J i sur.* Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300.
6. Preuzeto sa: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Endometrium_12protocol.pdf
7. *Pecorelli S.* Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:103-4.
8. *Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA i sur.* Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):11-8.
9. *Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC i sur.* New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):110-1.
10. *Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC i sur.* A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):525-31.
11. *Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N i sur.* Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45(1):167-82.

12. *Milam MR, Java J, Walker JL i sur.* Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:286-92.
13. Preuzeto sa: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
14. *Coon D, Beriwal S, Heron DE i sur.* High-dose-rate Rotte »Y« applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(3):779-83.
15. *Barlin JN, Puri I, Bristow RE.* Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;118 (1):14-8.
16. *Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R i sur.* Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004;93 (3):653-8.
17. *Colombo N, Preti E, Landoni F i sur.* Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(6):35-9.
18. *Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT i sur.* Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 1996;61 (2):189-96.
19. *Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK i sur.* A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009; 112(3):543-52.
20. *Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW i sur.* Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol* 2007;95(6):476-84.
21. *Kaupila A.* Oestrogen and progesterin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol.* 1989;28 (4):561-6.
22. *Ray M, Fleming G.* Management of advanced-stage and recurrent endometrial cancer. *Semin Oncol* 2009;36(2):145-54.
23. *Fleming GF, Brunetto VL, Cella D i sur.* Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2159-66.
24. *Quinn MA, Campbell JJ.* Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32(1):1-3.
25. *Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P i sur.* Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):10-4.
26. *Dellinger TH, Monk BJ.* Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: a review of North American trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(7):905-16.
27. *Vandenput I, Trovik J, Vergote I i sur.* The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I-II serous and clear cell carcinomas and carcinosarcoma of the endometrium: a collaborative study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(2):332-6.
28. *Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V i sur.* Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105 (3):677-82.
29. *Fader AN, Nagel C, Axtell AE i sur.* Stage II uterine papillary serous carcinoma: Carboplatin/paclitaxel chemotherapy improves recurrence and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):558-62.
30. *Homesley HD, Filiaci V, Markman M i sur.* Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(5):526-31.
31. *Zagouri F, Dimopoulos AM, Fotiou S i sur.* Treatment of early uterine sarcomas: disentangling adjuvant modalities. *World Journ Surg Oncol* 2009;7:38.
32. *Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H i sur.* Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):739-48.
33. *Bejrinstein-Mohlo R, Grisaro D, Soyfer V i sur.* Metastatic uterine LMS a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer* 2012;20:255-60.
34. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC).* Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001419.
35. *Look KY, Sandler A, Blessing JA i sur.* Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):644-7.
36. *Hensley ML, Blessing JA, Mannel R i sur.* Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):329-34.
37. *Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M i sur.* Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009;10(12):1188-98.