

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при ендометријален карцином.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при ендометријален карцином е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при ендометријален карцином по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2618/1

27 февруари 2015 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ

МЗД Упатства

Мај 2010

- Инциденца и епидемиологија
- Дијагноза
- Одредување на стадиум и проценка на ризикот
- План за третман
- Следење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА И ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Ендометријалниот карцином е најчесто малигно заболување на женскиот генитален тракт во светот и седма најчеста причина за смртни случаи од карцином кај жените во западна Европа. Секоја година во Обединетото Кралство се регистрираат околу 7406 нови случаи, во Европската унија 88.068 и во Северна Америка 40.102 нови случаи.

Повеќе од 90% од случаите се јавуваат кај жени постари од 50 години, со просечна старост од 63 години. Во Обединетото Кралство инциденцијата кај постарите жени (на возраст од 60 до 79 години) се зголемила за >40% помеѓу 1993 и 2007 година; ваков беше случајот и во повеќето европски држави. Идентификувани се повеќе ризични фактори: ран почеток на менструација, дебелина, нераѓање, доцна менопауза, дијабетес мелитус, хипертензија, неплодност, тамоксифен. Освен тоа, до 5% од ендометријалните карциноми се поврзуваат со Линч синдромот тип II (познат и како наследен неполипозен колоректален карцином); луѓето со овој синдром се подложни на ризик од развој на ендометријален карцином од 30%-60% во текот на целиот нивен живот. Постои сè поголем број докази дека употребата на комбинирани орални средства за контрацепција го намалува ризикот од ендометријална неоплазма, со што се намалува неговата инциденца кај жените пред менопауза и во перименопауза.

ДИЈАГНОЗА

- Повеќето ендометријални карциноми се дијагностицираат во рана фаза поради абнормално крвање од утерусот, најчесто постменопаузално, кое е манифестен симптом кај 90% од случаите.
- Дијагнозата се потврдува со клинички преглед, ултразвучен преглед и дефинитивно со биопсија на ендометриумот (фракционирана експлоративна киретажа).

Најдобрата дијагностичка стратегија кај пациентите со постменопаузално крвање сè уште е контроверзна. Во минатото, основниот метод на истражување беше дилатација и киретажа. Денес ендометријалната биопсија и хистероскопијата речиси целосно ги заменија дилатацијата и киретажата. Сетови за ендометријална биопсија Pipelle или Vabra служат како многу чувствителни техники за откривање на ендометријални карциноми (99,6 и 97,1%). Во една понова студија е заклучено дека првиот чекор во дијагностичката процедура треба да биде мерењето на ендометријалната дебелина, со отсекување на 3 или 4 мм, по што следи ендометријално земање примероци. За правење разлика помеѓу фокална и дифузна патологија може да се користи сонографија со инфузија со солен раствор. Хистероскопијата треба да се користи како последен чекор во дијагностичката процедура кај жените со постменопаузално крвање.

Хистопатолошки карактеристики

Врз основа на клиничките, патолошките и молекуларните карактеристики, се препознаваат два типа ендометријални карциноми. Типот I или ендометриоиден аденокарцином претставува 80% од ендометријалните карциноми, а серозните карциноми се прототип на карциномите од типот II. Ендометријалните карциноми, барем во добро диференцирана форма, се составени од жлезди кои се слични на оние во нормалниот ендометриум и можат да бидат поврзани или да им претходи ендометријална хиперплазија. Во најприфатениот систем за класификација, стапката на цврсти до glandularни компоненти (<5% за степен на добра диференцираност G1 и >50% за степен на лоша диференцираност G3) дефинира три архитектонски степени. Сите серозни карциноми се карциноми со степен на лоша диференцираност или G3. Тие имаат неколку заеднички карактеристики со серозните карциноми на јајниците и на фалопиевата туба, вклучувајќи ја и поврзаноста со еден вид интраепителен серозен карцином кој се нарекува „ендометријален интраепителен карцином“ (EIC), лезија за која се смета дека е прекурсор-лезија. Јасноклеточните карциноми (clear cell) се ретки и опфаќаат околу 1% од ендометријалните аденокарциноми. Ендометријалните аденокарциноми често манифестираат микросателитска нестабилност и мутации на гените PTEN, PIK3CA, K-Ras и на β -катенинот. Микросателитската нестабилност обично се среќава кај пациентите со наследен неполипозен карцином на колон. β -катенинот генот почесто мутира кај карциномите со сквамозна диференцијација. Серозните карциноми се карактеризираат со мутациите на p53 и со хромозомална нестабилност. Кај јасноклеточните карциноми отсуствува реактивност за рецепторите за естроген и прогестерон и тие имаат ниска имунореактивност за p53.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Исцрпна анамнеза и комплетен физикален преглед, гинеколошки преглед, колпоскопски преглед, ултразучна дијагностика на мала карлица, хистерометрија, хистероскопија и биопсија, фракциона ендоцервикална и ендометријална киретажа, вагинален и ректален преглед под анестезија.
- Преоперативните испитувања вклучуваат рендген на градниот кош, крвна слика и лабораториски профил на функциите на црниот дроб и на бубрезите. Абдоминална компјутерска томографија (СТ) е индицирана за испитување на екстрапелвично заболување. Динамичко снимање со магнетна резонанца со контраст (MRI) е најдобра алатка за процена на цервикалната зафатеност. Флуоридеоксиглукозно позитронската емисиона томографија (FDG-PET/КТ) може да биде корисна за точно откривање на далечни метастази.
- Ендометријалните карциноми, генерално, се класифицираат според системот на Меѓународната федерација на гинеколози и обстетричари (FIGO).

Од 1988 година системот на FIGO препорачува хируршка класификација на стадиуми со системска пелвична и парааортна лимфадектомија (Табела 1).

Во мај 2009 година беше објавен нов систем на FIGO за класификација, но постојната литература и докази се базираат на старата класификација (Табела 2).

Табела 1. Класификација на ендометријалните карциноми (FIGO, 1988)

Стадиум	
I	Ограничен на утерусот
Ia	Тумор, ограничен на ендометриумот
Ib	Инвазија на помалку од половина на миометриумот
Ic	Инвазија на повеќе од половина на миометриумот
II	Ширење во цервиксот на вагината
IIa	Само ендоцервикална glandуларна зафатеност
IIb	Цервикална стромална инвазија
III	Ширење надвор од утерусот
IIIa	Туморот го напаѓа ткивото на серозната мембрана и/или аднексите на утерусот и/или има позитивна перитонеална цитологија
IIIb	Вагинална зафатеност
IIIc	Метастази во пелвичните или парааортните лимфни јазли
IV	Инвазија на соседните органи или далечни метастази
IVa	Туморна инвазија на мочниот меур и/или мукозата на цревата
IVb	Далечни метастази, вклучувајќи ги и интраабдоминалните и ингвиналните лимфни јазли

Табела 2. Класификација на ендометријален карцином (FIGO, 2009)

Стадиум	
I	Тумор, ограничен на телото на матката
Ia	Без или со инвазија на помалку од половина на миометриумот
Ib	Инвазија еднаква или поголема од половина од миометриумот
II	Туморот ја напаѓа цервикалната строма, но не се шири надвор од утерусот
III	Локално и/или регионално ширење на туморот
IIIa	Туморот ја напаѓа серозата на телото на матката и/или аднексите
IIIb	Зафатеност на вагината и/или параметриумот
IIIc	Метастази во пелвичните и во парааортните лимфни јазли III C1 Позитивни пелвични лимфни јазли III C2 Позитивни парааортни лимфни јазли, со или без позитивни пелвични лимфни јазли
IV	Туморот го напаѓа мочниот меур и/или мукозата на цревата и/или има далечни метастази
IVa	Инвазија на туморот на мочниот меур и/или микозата на цревата
IVb	Далечни метастази, вклучувајќи ги и интраабдоминалните метастази и/или ингвиналните лимфни јазли

За релативно високиот ризик од повторна појава на болеста, во рана фаза, откриени се повеќе фактори: хистолошки поттип, степен на лоша диференцираност G3, миометријална инвазија $\geq 50\%$, инвазија во лимфоваскуларниот простор (LVSI), метастази на лимфните јазли и пречник на тумор >2 cm.

Во однос на ова, стадиумот I може да се подели во три ризични категории:

Низок ризик: стадиум IA (G1 и G2) со ендометриоиден тип,
Среден ризик: стадиум IA (G3) со ендометриоиден тип стадиум IB (G1 и G2) со ендометриоиден тип,
Висок ризик: стадиум IB (G3) со ендометриоиден тип сите стадиуми на неендометриоиден тип.

G - степен на диференцираност (добра G1, умерена G2, лоша G3).

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Хируршки третман

Најадекватна хируршка техника е сè уште предмет на дебата (Табела 3), како што е и улогата на лимфаденектомијата во однос на вкупното преживување и стапките на рекурентна болест. Хируршкиот пристап за третирање на ендометријалниот канцер традиционално е лапаротомија. Сепак, во последните 15 години, од страна на многу автори широко се прифаќа користење на минимално инвазивни техники. Неодамнешната публикација на GOG LAP2 студија покажа слични оперативни резултати во групата со минимално инвазивна операција. Лапароскопијата обезбедува еквивалентни резултати во однос на преживување без болест и вкупното преживување, споредено со лапаротомија, со дополнителна предност: пократок престој во болница, помало користење средства против болки, пониска стапка на компликации и подобар квалитет на животот.

Табела 3. Хируршки третман по стадиум на болест

Стадиум I	IA G1-G2	Хистеректомија со билатерална салпинго-оофоректомија
	IA G3	Хистеректомија со билатерална салпинго-оофоректомија ± билатерална пелвична/пара-аортна лимфаденектомија
	IB G1 G2 G3	Хистеректомија со билатерална салпинго-оофоректомија ± билатерална пелвична/пара-аортна лимфаденектомија
Стадиум II		Хистеректомија со билатерална салпинго-оофоректомија и билатерална пелвична/пара-аортна лимфаденектомија
Стадиум III		Максимална хируршка циторедукција со добар перформансен статус
Стадиум IV	IVA	Антериорна и постериорна пелвична егзентерација
	IVB	Системски терапевтски пристап со палијативна операција

Улогата на системската пелвична лимфаденектомија е прашање на тековните дебати. Во една италијанска студија беа рандомизирани 514 пациенти со ендометријален карцином со стадиум I (со исклучок на стадиумите IA-IB G1 и на неендометриоиден хистотип). Во оваа студија, системската лимфаденектомија не го подобри преживувањето без болест, ниту вкупното преживување. Во студијата на ASTEC, беа рандомизирани жени со малигнитет, ограничен за утерусот. Ова испитување не даде докази за корист за вкупното преживување или преживување без рецидив по извршена лимфаденектомија. Авторите заклучија дека рутинска системска пелвична лимфаденектомија не може да се препорача за жени со ендометријален карцином со стадиум I, освен ако не се вклучени во клинички испитувања.

Лимфаденектомијата е многу важна при утврдувањето на прогнозата за пациентот и при планирање на адјувантна терапија. Оттука, многу автори сугерираат комплетно хируршко утврдување на стадиумот за ендометриоидните карциноми со среден или со висок ризик (стадиум IA G3 и IB [ннд II, B]).

Локализирана болест

Стадиум I

- Стандардниот хируршки пристап за ендометријален карцином во стадиум I се состои од тотална хистеректомија и билатерална салпинго-оофоректомија, со или без лимфаденектомија [ннд I, A]. Понатаму третманот се планира зависно од патохистолошкиот рапорт.
- Кај пациентки со патохистолошки верифициран карцином на ендометриум во стадиум I, G1-2, адјувантен третман не е потребен, опција е вагинален апликатор за интракавитарна брахитерапија на оперативниот цикатрикс.

- Постоперативната радиотерапија, особено во случај на позитивни пелвични лимфни јазли, придонесува во подобрувањето на локалната контрола, но со поизразени токсични ефекти.
- За пациентки кои се иноперабилни поради коморбидни состојби, дефинитивниот зрачен третман е опција, која нуди нешто пониска стапка на курабилност.

Стадиум II

- Хируршкиот пристап се состои од радикална хистеректомија со билатерална салпинго-оофоректомија и системска пелвична лимфаденектомија, со или без парааортална лимфаденектомија. Во стадиумот II, лимфаденектомијата е од суштинска важност за хируршко утврдување на стадиумот и понатаму за адјувантната терапија.
- Сите пациентки се подложни на постоперативен радиотераписки третман, било само перкутан или во комбинација со интракавитарна брахитерапија.

Стадиум III

- Максимално хируршко намалување на туморската маса (debulking) е императив кај пациентите со добар перформанс статус [ннд III, B], по што следи радиотерапија.
- Кога поради медицински контраиндикации операција не е можна (5-10% од пациентите), погодна е надворешна радиотерапија со или без интракавитарна брахитерапија [ннд IV, B].
- Оние кои не се кандидати за оперативен или зрачен третман, може да се подвргнат на терапија со прогестациски агенси.
- Статистички, кај голем процент од овие пациентки се најдени дистантни метастази, дури и на екстра абдоминални локализации, што ја оправдува употребата на хемотерапија. Цитостатски режими од избор се: цисплатин со доксорубицин, цисплатин, доксорубицин и паклитаксел¹:
 - Комбинираната хемотерапија се преферира во однос на единечната, заради повисоките стапки на одговор.
 - Паклитаксел во комбинација со цисплатин/доксорубицин (со фактор на стимулација на гранулоцитните колонии) е супериорна во однос на комбинацијата цисплатин/доксорубицин (ннд B); сепак, употребата на оваа тројна комбинација е асоцирана со зголемена токсичност.
 - Хормонската терапија може да биде терапевтска опција за пациентките со минимални симптоми или со животни незагрозувачки форми на напреднат или рекурентен ендометријален карцином.

Метастаска и рецидивантна болест

Стадиум IV

- Третманот на метастатската болест е во голема мера дефиниран од местото на метастазирање и симптомите, предизвикани од метастазите.
- За масивна пелвична болест, палијативната радиотерапија во вид на комбинирана перкутана и интракавитарна брахитерапија е метод на избор.
- За болест со далечни метастази, кај пациентите со добар перформанс статус, по мултидисциплинарно донесена одлука, може да се размислува за палијативна операција или за палијативна радиотерапија.
- Системскиот третман опфаќа хемотерапија и хормонска терапија. Известно е дека монохемотерапија со цитотоксични агенси постигнува стапка на одговор до 40% кај пациенти со метастатски ендометријален карцином. Помеѓу нив, соединенијата со платина, антрациклините и таксаните се најчесто користени сами или во комбинација. Во нерандомизираните истражувања, паклитаксел со карбоплатин или со цисплатин покажа стапка на одговор >60% и, веројатно, подолго преживување, споредено со историското искуство со други режими кои не содржат паклитаксел. Врз основа на овие

¹ NCG (National Guidelines Clearinhouse), NCI (National Cancer Institute).

резултати, многумина сметаат дека комбинираниите режими кои се засновани на паклитакселот се најпожелни за првата линија на хемотерапија на напреден и рекурентен ендометријален крцином. Ендометријалниот карцином кој се повторува по првата линија на хемотерапија е во голема мера болест, резистентна на хемотерапија. Во голем број мали истражувања во фаза II се испитувани различни агенци кај пациентките кои претходно биле подложени на хемотерапија. Само паклитаксел конзистентно покажува стапка на одговор >20%. Во неодамна објавена студија, комбинација на топотекан и доцетаксел, давана еднаш неделно, покажа клиничка корист и беше добро толерирана од страна на пациентки кои претходно во значителен степен биле подложени на претходна терапија.

- Хормонската терапија се препорачува само за ендометриоидните хистолошки типови, главно, вклучува примена на прогестативни агенци. Кога се присутни дистантни, особено пулмонални метастази, прогестациските агенци можат да бидат корисни со антитуморски одговор во околу 15-30% од случаите, особено оние кај кои е изразено присуството на прогестеронски и естрогенски рецептори на клетките од ендометријалниот карцином, кои се и добро диференцирани. Најчесто користени се хидроксипрогестерон, медроксипрогестерон и мегестрол. Можат да се користат тамоксифен и инхибитори на ароматаза.

Локорегионални рецидиви

- Стандардна терапија за вагинален рецидив е радиотерапија (надворешно зрачење плус вагинална брахитерапија): со високи стапки на локална контрола, комплетен одговор (CR) и петгодишното преживување во 50%.
- За рецидив во централниот пелвис, терапија на избор е операција или радиотерапија, додека за регионален пелвичен рецидив, терапија на избор е радиотерапија, поврзана, доколку е можно, со хемотерапија.
- Цитостатската терапија е еднаква како кај напреднатата или метастатската болест.
- Прогестините, во ситуација каде се проверени и позитивни хормонските рецептори, претставуваат ефикасна терапија, наспроти случаите кај кои хормонските рецептори се негативни и кај кои се очекува подобар одговор од цитостатската терапија. Околу 20% од пациентките кои не одговараат на прогестинска терапија, ќе дадат одговор на терапија со тамоксифен.

Адјувантна (дополнителна) терапија (Табела 4)

Табела 4. Адјувантен третман по стадиуми

Стадиум I	IA G1-G2	Опсервација
	IA G3	Опсервација или вагинална брахитерапија Доколку прогностичките фактори се негативни, треба да се размисли за пелвична радиотерапија и/или за дополнителна хемотерапија
	IB G1 G2	Опсервација или вагинална брахитерапија Доколку прогностичките фактори се негативни, треба да се размисли за пелвична радиотерапија и/или за дополнителна хемотерапија
	IB G3	Пелвична радиотерапија Доколку прогностичките фактори се негативни, треба да се размисли за комбинација на радиотерапија и на хемотерапија
Стадиум II		Пелвична радиотерапија и вагинална брахитерапија Ако туморот е со градус 1-2, миометријалната инвазија е <50%, LVSI е негативно, како и комплетно хируршко одредување на стадиум: само брахитерапија. Ако прогностичките фактори се негативни: хемотерапија ± радијација
Стадиум III-IV		Хемотерапија Во случај на позитивни лимфни јазли: секвенцијална радиотерапија Во случај на метастатска болест: хемотерапија-радиотерапија за палијативен третман

Радиотерапија

Во моментот постои голема несигурност во однос на оптималната адјувантна терапија за локализиран ендометријален карцином. Во 2009 година, со рандомизирано испитување беше направена споредба меѓу вагинална брахитерапија и опсервација во стадиум IA G1-2 со слична стапка на вкупен рецидив, преживување и доцна токсичност во двете групи. Се покажа дека надворешната радиотерапија ја намалува стапката на локорегионалниот рецидив кај ендометријалните карциноми со среден ризик. Меѓутоа, три големи рандомизирани студии (PORTEC-1, GOG 99 и ASTEC MRC-NCIC CTG EN.5) не успеаја да докажат дека радиотерапијата го подобрува вкупното преживување. Рандомизирано клиничка студија (PORTEC-2) која ги споредува вагиналната брахитерапија и надворешната радиотерапија, кај пациентите со среден ризик, не докажа разлики кај вкупното преживување или кај преживувањето без прогресија (PFS). Квалитетот на живот беше подобар во групата со вагинална брахитерапија.

- Препораките за перкутаната зрачна терапија, било постоперативна, било дефинитивна кај неоперирани пациентки, заедно со брахитерапија, се исти како оние, наведени за цервикалниот карцином: високи дози (80-90 Gy на целната регија), администрирана во краток период (< 50-55 денови).
- Разликата е во брахитерапискиот пристап. Оптимизацијата на дозата од брахитерапијата се врши, со цел да се добие изодозен распоред, кој ќе ја следи целата дебелина на миометриумот, сè до серозата. За реферирање на дозата се користи точка Му (Myometrium), која се наоѓа на 2 см дистално и 2 см латерално од врвот на интраутериниот апликатор.

Адјувантна хемотерапија

Хемотерапија, заснована на лекови кои содржат платина може да се земе предвид за стадиум I, хистолошки градус G3 со неповолни фактори на ризик (возраст на пациентот, инвазија во лимфоваскуларниот простор и голем тумор) и кај пациентките со стадиуми II-III [ннд II, B].

Маги со соработниците спроведе рандомизирана студија на 345 високо ризични пациентки и споредувааше пет последователни курса на хемотерапија со цисплатин, доксорубицин и циклофосфамид, со надворешна радијација на пелвисот. Авторите не известија за разлика помеѓу терапиите во однос на преживувањето без прогресија на болеста (PFS) или на вкупното преживување. Јапонска рандомизирана мултицентрична студија направи споредба помеѓу зрачење на цел пелвис со три или повеќе последователни курса на хемотерапија со циклофосфамид, доксорубицин и цисплатин, кај пациентки со ендометриоиден аденокарцином според стари стадиуми IC-III. Кај вкупното преживување, стапката на релапс или PFS не беа забележани никакви разлики. Во анализата на подгрупата, хемотерапијата се покажа подобра од пелвичната радиотерапија кај пациентки на возраст над 70 години, со инвазија на повеќе од половина во миометриумот, кај оние со градус 3, стадиум II или кај оние со стадиум I и позитивна перитонеална цитологија.

Комбинирана радиотерапија-хемотерапија

Беа спроведени две рандомизирани клинички студии (NSGO-EC-9501/EORTC-55991 и NGO PLIAD-III) за да се разјасни дали секвенцијалната примена на хемотерапијата и радиотерапијата го подобрува преживувањето без прогресија на болеста (PFS) во однос само на радиотерапија кај пациентки со високо ризичен ендометријален карцином (стадиуми I-IIA, III, со кој било степен на диференцијација). Комбинирани тераписки модалитети се поврзуваат со 36% намалување на ризикот од релапс или смрт.

PORTEC 3 студијата, која е во тек, ја споредува радиотерапијата со пратечка и секвенцијална примена на хемотерапија и радиотерапија кај пациентки со ендометриоидни серозни и јасно-клеточни карциноми со стадиум I градус 3, стадиуми II-III и кој било друг стадиум.

Досегашните докази не ја поддржуваат примената на прогестините како адјувантна терапија на ендометријален карцином [ннд I, A].

Третман на папиларен серозен и јасноклеточен карцином

- Папиларниот серозен и јасноклеточниот карцином бараат комплетна класификација со тотална хистеректомија, билатерална салпинго-оофоректомија, пелвична и парааортна лимфаденектомија, оментектомија, апендектомија и перитонеални биопсии. Овие карциноми се поагресивни, со повисоки стапки на метастатска болест и пониски стапки на петгодишно преживување [ннд I, A].
- Постојат бројни докази од ретроспективни серии дека адјувантна хемотерапија, заснована на платина во рана фаза на болеста (стадиум I и II), го подобрува преживувањето без болест (PFS) и вкупното преживување [ннд III, B]. Хемотерапија, заснована на платина, се препорачува за пациенти со стадиум III или IV [ннд I, A]. Ист хемотераписки режим кој, обично, се применува за епителен карцином на јајниците може да се земе предвид кај жени со напреден или рекурентен папиларен серозен или јасноклеточен карцином на матката.
- Историски, не се сметаше дека папиларните серозни ендометријални карциноми одговараат на хормони.

ПРОГНОЗА

Во САД, стапката на вкупното петгодишно преживување кај жени со ендометријален карцином е 83%. Клучен фактор кој води до оваа висока стапка е тоа што повеќето случаи се дијагностицирани во ран стадиум.

Најважни прогностички фактори се: стадиум, степен на диференцираност на малигните клетки (G), длабочина на инвазивната болест, инвазија во лимфоваскуларниот простор (LVSI) и хистолошкиот поттип. Ендометријалните тумори имаат петгодишно преживување од 83%, споредено со 62% за јасноклеточните и 53% за папиларните карциноми. LVSI е присутно во 25% од случаите. Петгодишно вкупно преживување е 64% со и 88% без LVSI.

Со оглед на важноста на стадиумот на болеста, како за прогнозата, така и за адјувантната терапија, е неопходно да се споредат перформансите од системот на FIGO за утврдување стадиуми од 1988 и 2009 година. Врз основа на системот од 2009 година, преживувањето беше 89,6% и 77,6% за стадиумите IA и IB. Новодефинираните потстадиуми на стадиумот III се прогностички различни. Преживувањето кај стадиумот III1 беше 57%, споредено со 49% за стадиум III2.

Две неодамнешни студии заклучија дека ревидираниот систем FIGO 2009 е високо прогностичен. Намалувањето на потстадиумите на стадиумот I, елиминирање на цервикалната glandуларна зафатеност и стратификација на жените со нодална болест, ги подобруваат перформансите на системот за класификација на стадиуми. Спротивно на ова, друга студија укажува дека системот FIGO 2009 не ја подобрува предиктивната способност, во споредба со системот од 1988 година.

Во однос на новиот систем за класификација на стадиуми, идните истражувања треба да се фокусираат на развојот на индивидуализирани ризични модели кај ендометријалните карциноми.

СЛЕДЕЊЕ

- Најголем број релапси се појавуваат во првите 3 години по терапијата.
- Пациентите треба да бидат следени на секои 3-4 месеци со физикален и гинеколошки преглед во првите 2 години, а потоа во интервал од 6 месеци за наредните 5 години.

- Дополнителни испитувања можат да се вршат ако е клинички индицирано.
- Користа од ПАП тестот за откривање на локална рекурентна болест не е докажана.

Напомена

Нивоата на докази [I-IV] и класите на препораки [A-D], како што ги користи Американското друштво за клиничка онкологија, се дадени во средни загради. Изјави кои не се класирани се сметаат како оправдан стандард во клиничката практика од страна на експертите и на факултетот на ESMO.

Нивоа на доказ и градуси на препораки на ESMO¹ и ASCO²

НИВОА НА ДОКАЗ

- I.** Доказ, добиен од мета-анализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).
- II.** Доказ кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).
- III.** Доказ кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.
- IV.** Доказ кој е од добро дизајнирани, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелативните дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).
- V.** Доказот е од прикази на случаи и на клинички примери

ГРАДУСИ НА ПРЕПОРАКИ

- A.** Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV
- B.** Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучоците се генерално конзистентни
- C.** Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучоците се неконзистентни
- D.** Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ

РЕФЕРЕНЦИ

1. <http://globocan.iarc.it>.
2. Vergote I, Amant F, Timmerman D. Should we screen for endometrial cancer? *Lancet Oncol* 2011; 12: 4–5.
3. Breijer MC, Timmermans A, van Doorn HC, Mol BW, Opmeer BC. Diagnostic strategies for postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010: 850812.
4. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–104.
5. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta analysis. *Radiology* 1999; 212 : 711–718.
6. Sala E, Rockall A, Kubik-Huch RA. Advances in magnetic resonance imaging of endometrial cancer. *Eur Radiol* 2011; 21: 468–473.

¹ ESMO - European Society of Medical Oncology.

² ASCO - American Society of Clinical Oncology.

7. 7. Ellenson LH, Ronnett BM, Soslow RA, Zaino RJ, Kurman RJ. Endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th edn. Springer: Berlin, 2011; 393–452.
8. Clement PB, Young RH. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol* 2004; 11: 117–142.
9. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 18: 1506–1519.
10. Sorbe B, Nordström B, Maenpää A et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 873–878.
11. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC et al. Outcome of high-risk Stage IC, Grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1234–1241.
12. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 744–751.
13. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000; 355: 1404–1411.
14. ASTEC/EN.5 Study Group. Blake P, Swart AM, Orton J et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 137–146.
15. Nout RA, Smit VT, Putter H et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 816–823.
16. Maggi R, Lissoni A, Spina A et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006; 95: 266–271.
17. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 226–233.
18. Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. Randomized phase III trial of wholeabdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36–44.
19. Holland C. Unresolved issue in the management of endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 57–69.
20. Mountzios G, Pectasides D, Bournakis E et al. Developments in the systemic treatment of endometrial cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2010; 79(3): 278–292.
21. Kuoppala T, Maenpää J, Tomas E et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 190–195.
22. Fader AN, Drake RD, O'Malley DM et al. Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2119–2127.
23. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3902–3908.
24. Sorbe B, Andersson H, Boman K, Rosenberg P, Kalling M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel—long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 803–808.
25. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007; 18: 409–420.

26. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel LI et al. Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' Staging System for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1141–1149.

1. **Clinical practice guidelines: Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2011, www.esmo.org**
2. **National Cancer Institute (NCI), Endometrial cancer, 2013, www.cancer.gov**
3. **NGC (National Guidelines Clearinghouse), 2011, www.guideline.gov**
4. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
5. **Предвидено е следно ажурирање до март 2015 година.**