




# Kliničke smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od zloćudnih tumora tijela maternice

## Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with malignant tumors of uterine corpus

Ana Fröbe<sup>1,12</sup> , Blanka Jakšić<sup>1</sup>, Višnja Matković<sup>2</sup>, Herman Haller<sup>3,14</sup>, Branka Petrić Miše<sup>4,15</sup>, Dražan Butorač<sup>5,14,16</sup>, Goran Vujić<sup>2,13</sup>, Marina Kos<sup>6,13</sup>, Tihana Boraska Jelavić<sup>4,17</sup>, Snježana Tomić<sup>2,15</sup>, Vanda Paradžik Pašalić<sup>2</sup>, Ante Čorušić<sup>2,13</sup>, Ani Mihaljević Ferari<sup>8</sup>, Ivana Canjko<sup>9</sup>, Angela Prgomet Sečan<sup>1</sup>, Danijela Vrdoljak Mozetić<sup>10,14</sup>, Tanja Leniček<sup>6,13</sup>, Gordana Lovrenčić-Prpić<sup>11</sup>, Anastazija Aleksandrova Stanojević<sup>2</sup>, Eduard Vrdoljak<sup>4,15</sup>

<sup>1</sup> Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>2</sup> Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

<sup>3</sup> Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

<sup>4</sup> Klinika za onkologiju i radioterapiju, Klinički bolnički centar Split, Split

<sup>5</sup> Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>6</sup> Klinički zavod za patologiju i citologiju "Ljudevit Jurak", Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>7</sup> Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Klinički bolnički centar Split, Split

<sup>8</sup> Klinika za radioterapiju i onkologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

<sup>9</sup> Zavod za onkologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

<sup>10</sup> Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

<sup>11</sup> Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

<sup>12</sup> Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

<sup>13</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

<sup>14</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

<sup>15</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split

<sup>16</sup> Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

<sup>17</sup> Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu, Split

### Deskriptori

TUMORI ENDOMETRIJA – dijagnoza, patologija, liječenje; SARKOM – dijagnoza, patologija, liječenje; STROMALNI SARKOM ENDOMETRIJA – dijagnoza, patologija, liječenje; TUMORI MATERNICE – dijagnoza, patologija, liječenje; PRAĆENJE BOLESNIKA; SMJERNICE – standardi; HRVATSKA

### Descriptors

ENDOMETRIAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; SARCOMA – diagnosis, pathology, therapy; SARCOMA, ENDOMETRIAL STROMAL – diagnosis, pathology, therapy; UTERINE NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; AFTERCARE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC – standards; CROATIA

**SAŽETAK.** Rak tijela maternice, prema zadnjim podacima Registra za rak iz 2017. godine u Republici Hrvatskoj, nalazi se na četvrtom mjestu po učestalosti, a na osmom mjestu po smrtnosti. Najčešće se dijagnosticira u postmenopausalnih žena, većinom u dobi od 50. do 79. godine života. Dijagnoza karcinoma endometrija utvrđuje se patohistološkom analizom kiretmana ili bioptata sluznice maternice, a stupanj proširenosti bolesti primjenom slikovnih metoda. U većine bolesnica bolest se otkriva u lokaliziranom stadiju te se uspješno liječi operativno, a ovisno o patohistološkom nalazu i primjenom odgovarajuće adjuvantne terapije. Lokalno uznapredovala bolest najčešće se liječi operativno uz adjuvantnu terapiju, a metastatska primjenom kemoterapije ili hormonske terapije. Mezenimalni tumori tijela maternice liječe se operativno uz dodatak sistemske terapije adjuvantno ili samo sistemskom terapijom u slučaju diseminirane bolesti. Ove kliničke upute pisane su u cilju postizanja najviših standarda i ujednačenja postupaka u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju bolesnica sa zloćudnim tumorima tijela maternice u Republici Hrvatskoj.

**SUMMARY.** Uterine cancer, according to the latest data from the 2017 Croatian Cancer Registry, is the fourth most common cancer in women in Croatia and ranking eighth in mortality. Most commonly, it is diagnosed in postmenopausal women at the age 50–79. Endometrial cancer diagnosis is determined by pathohistological analysis of curettage or biopsy and the stage of the disease by radiological imaging. In most patients, the disease is diagnosed in the localized stage and is successfully treated surgically; depending on the pathohistological finding, appropriate adjuvant therapy could be applied. Locally advanced disease is most commonly treated surgically with adjuvant therapy, and metastatic with chemotherapy or hormone therapy. Mesenchymal tumors of the uterine body are treated surgically with the addition of systemic adjuvant therapy, or only systemic therapy in the case of metastatic disease. The following manuscript presents clinical guidelines to standardise procedures for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with malignant tumors of the uterus in the Republic of Croatia.

Ove smjernice, njihovo drugo izdanje, napisane su za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju bolesnica oboljelih od zloćudnih tumora tijela maternice.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ana Fröbe, <https://orcid.org/0000-0002-5834-9841>

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, e-pošta: [afrobe@irb.hr](mailto:afrobe@irb.hr)

Primljeno 22. listopada 2020., prihvaćeno 17. svibnja 2021.

Inicijalni plan liječenja bolesnica sa zloćudnim tumorima tijela maternice treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: užeg specijalista ginekološke onkologije, onkologa, patologa i radiologa te prema potrebi i specijalista druge specijalnosti.

Liječenje se može započeti bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

### Pojavnost i smrtnost

Godine 2017. u Republici Hrvatskoj zabilježeno je 717 novodijagnosticiranih slučajeva raka tijela maternice s dobno standardiziranom incidencijom 16,5 na 100.000 žena. Rak tijela maternice čini 6% svih novodijagnosticiranih slučajeva raka u žena u Republici Hrvatskoj. Godine 2017. zabilježeno je 113 smrtnih slučajeva od raka tijela maternice uz omjer mortaliteta i incidencije 0,157.<sup>2</sup>

## RAK ENDOMETRIJA

### Dijagnoza

Dijagnoza raka endometrija postavlja se patohistološkim pregledom tkiva dobivenog frakcioniranom kiretažom, biopsijom sluznice maternice uzete tijekom histeroskopije ili operacijom.<sup>3</sup>

### Patologija

Patohistološki opis nakon kiretaže ili biopsije sluznice maternice mora sadržavati histološki tip i stupanj diferencijacije (gradus) tumora.

Patohistološki opis nakon operativnog zahvata mora biti strukturiran i sadržavati: tip kirurškog zahvata, cjelovitost uzorka, smještaj i veličinu tumora, histološki tip tumora, stupanj diferencijacije (primjenjuje se samo za endometrioidni i mucinozni histološki podtip), debljinu endometrija i dubinu invazije (u mm), zahvaćanje seroze, zahvaćanje strome cerviksa, zahvaćanje drugih tkiva i organa (jajnici, jajovodi, druga tkiva i organi upućeni na analizu), nalaz vaskularne invazije, status limfnih čvorova: lokacija, broj pregledanih limfnih čvorova i broj limfnih čvorova s presadnicama (definirati nalaze li se makrometastaze, mikrometastaze ili izolirane tumorske stanice).<sup>4,5,6</sup> Također, u slučaju lokoregionalno uznapredovalih, inoperabilnih ili diseminiranih tumora patohistološki nalaz treba imati izvješće o statusu mikrosatelitne stabilnosti, status hormonskih receptora (ER i PR) te BRCA 1 i 2 status kod seroznog karcinoma.<sup>7</sup>

Najčešći histološki tip raka endometrija jest endometrioidni karcinom, a znatno rjeđi su: svijetlostanični karcinom, serozni karcinom, nediferencirani/diferencirani karcinom i karcinosarkom.<sup>8</sup>

### Dijagnostička obrada

Početna dijagnostička obrada uključuje anamnezu, klinički i ginekološki pregled, transvaginalni ultrazvuk te laboratorijske pretrage (kompletna i diferencijalna krvna slika, biokemijske pretrage krvi) (V, A) (Razina dokaza i stupanj preporuke – **Dodatak 1**).

Daljnja dijagnostička obrada ovisi o planiranom kirurškom zahvatu:<sup>9</sup>

1. RTG srca i pluća – u slučaju patološkog nalaza CT-a toraksa;
2. MR zdjelice – za utvrđivanje ishodišta tumora (endometrijski vs endocervikalni), za utvrđivanje lokalne proširenosti bolesti (IV, A);<sup>10,11</sup>
3. CT toraksa, abdomena i zdjelice – za karcinome visokog gradusa, evaluacija postojanja metastatske bolesti (IV, C);<sup>12</sup>
4. FDG PET/CT – evaluacija postojanja metastatske bolesti u slučaju nejasnog nalaza CT pretraga (IV, C).

Razmotriti druge dijagnostičke pretrage ovisno o simptomatologiji i kliničkoj slici<sup>13</sup> (Tablica 1 i 2).

### Terapijske opcije

#### Kirurško liječenje

Totalna abdominalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom, s limfadenektomijom ili bez nje, čini primarno liječenje lokaliziranog karcinoma endometrija (IV, A). U bolesnica s diseminiranom bolešću dolazi u obzir palijativna histerektomija ili maksimalna redukcija tumora, poglavito kod bolesnica sa simptomatskom bolešću.<sup>14</sup>

Kirurški zahvat može biti učinjen: abdominalnim putem (laparotomija), laparoskopski, vaginalno ili robotskom kirurgijom (I, A).<sup>15,16,17</sup>

Limfadenektomija zdjelčnih limfnih čvorova, s disekcijom ili bez disekcije paraaortalnih limfnih čvorova, preporučuje se radi utvrđivanja točnog stadija bolesti iako rezultati provedenih randomiziranih kliničkih istraživanja nisu pokazali dobit u ukupnom preživljenju ili preživljenju bez povrata bolesti.<sup>18,19</sup> Retrospektivni podatci ukazuju na dobit u ukupnom preživljenju u bolesnica u kojih je učinjena limfadenektomija, uglavnom za tumore visokog gradusa.<sup>20,21</sup> Ukoliko je limfadenektomija indicirana, treba uključiti zdjelčne limfne čvorove i paraaortalne limfne čvorove do razine bubrežnih krvnih žila jer su presadnice u paraaortalnim limfnim čvorovima moguće i bez presadnica u zdjelčnim limfnim čvorovima (IV, B).<sup>22,23,24,25</sup> Više od 10 limfnih čvorova mora biti odstranjeno kako bi se limfadenektomija smatrala adekvatnom.<sup>20,26</sup>

Mapiranje limfnih čvorova čuvara (*Sentinel Lymph Node Mapping*), u usporedbi sa sustavnom limfadenektomijom, povećava stupanj otkrivanja presadnica

TABLICA 1. TNM I FIGO KLASIFIKACIJA KARCINOMA MATERNICE I KARCINOSARKOMA<sup>65,68</sup>  
 TABLE 1. TNM AND FIGO CLASSIFICATION FOR UTERINE CARCINOMAS AND CARCINOSARCOMAS

TNM kategorije / TNM category	FIGO stadiji / FIGO stage	
TX		Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza primarnog tumora / No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor ograničen na tijelo maternice, uključujući zahvaćanje endocervikalnih žlijezda / Tumor confined to the corpus uteri, including endocervical glandular involvement
T1a	IA	Tumor ograničen na endometrij ili koji zahvaća manje od polovine miometrija / Tumor limited to the endometrium or invading less than half the myometrium
T1b	IB	Tumor koji zahvaća pola ili više od pola miometrija / Tumor invading one half of the myometrium
T2	II	Tumor zahvaća stromu* vrata maternice, ali se ne širi izvan maternice. *Ne uključuje zahvaćanje površine niti endocervikalnih kripti. / Tumor invading the stromal connective tissue of the cervix but not extending beyond the uterus. Does not include endocervical glandular involvement.
T3	III	Tumor zahvaća serozu, adneksa, rodnicu ili parametrije / Tumor involving serosa, adnexa, vagina, or parametrium
T3a	IIIA	Tumor zahvaća serozu i/ili adneksa (izravno širenje ili presadnice) / Tumor involving the serosa and/or adnexa (direct extension or metastasis)
T3b	IIIB	Tumor zahvaća rodnicu (izravno širenje ili presadnice) ili parametrije / Vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement
T4	IVA	Tumor zahvaća sluznicu mokraćnog mjehura i/ili sluznicu crijeva (bulozni edem nije dovoljan za klasificiranje tumora kao T4) / Tumor invades bladder mucosa and/or bowel mucosa (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)
<b>Regionalni limfni čvorovi / Regional lymph nodes</b>		
NX		Regionalne limfne čvorove ne može se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		Nema presadnica u regionalnim limfnim čvorovima / No metastases in regional lymph nodes
N0(i+)		Pojedinačne tumorske stanice u regionalnom/im limfnom/im čvoru/ovima ≤0,2 mm / Isolated tumor cells in regional lymph nodes no greater than 0.2 mm
N1	IIIC1	Presadnice u zdjeličnim limfnim čvorovima / Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes
N1mi	IIIC1	Presadnice u zdjelične limfne čvorove veće od 0,2 mm, ali ne veće od 2 mm u promjeru / Regional lymph nodes metastases (greater than 0.2 mm but not greater than 2 mm in diameter to pelvic lymph nodes)
N1a	IIIC1	Presadnice u zdjelične limfne čvorove veće od 2 mm u promjeru / Regional lymph nodes metastases (greater than 0.2 mm but not greater than 2 mm in diameter to pelvic lymph nodes)
N2	IIIC2	Presadnice u paraaortalne limfne čvorove, s presadnicama u zdjeličnim limfnim čvorovima ili bez njih / Regional lymph nodes metastases to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2mi	IIIC2	Presadnice u paraaortalne limfne čvorove, s presadnicama u zdjeličnim limfnim čvorovima ili bez njih, veće od 0,2 mm u promjeru, ali ne veće od 2 mm u promjeru / Regional lymph nodes metastases (greater than 0.2 mm but not greater than 2 mm in diameter) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes)
N2a	IIIC2	Presadnice u paraaortalne limfne čvorove, s presadnicama u zdjeličnim limfnim čvorovima ili bez njih, veće od 2 mm u promjeru / Regional lymph node metastases (greater than 2 mm in diameter) to paraaortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
<b>Udaljene presadnice / Distant metastases</b>		
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastasis
M1	IVB	Prisutne udaljene presadnice (uključuje presadnice u ingvinalne limfne čvorove, potrbušnicu, pluća, jetru ili kosti; isključuje presadnice u zdjelične ili paraaortalne limfne čvorove, rodnicu, serozu maternice ili adneksa) / Distant metastases (includes metastases to inguinal lymph nodes, intraperitoneal disease, lung, liver or bone; it excludes metastases to pelvic or para aortic lymph nodes, vagina, uterine serosa, or adnexa)

TABLICA 2. AJCC STADIJI KARCINOMA MATERNICE I KARCINOSARKOMA<sup>68</sup>

TABLE 2. AJCC STAGING OF UTERINE CARCINOMA AND CARCINOSARCOMA

	T	N	M
Stadij I (Stage I)	T1	N0	M0
Stadij IA (Stage IA)	T1a	N0	M0
Stadij IB (Stage IB)	T1b	N0	M0
Stadij II (Stage II)	T2	N0	M0
Stadij III (Stage III)	T3	N0	M0
Stadij IIIA (Stage IIIA)	T3a	N0	M0
Stadij IIIB (Stage IIIB)	T3b	N0	M0
Stadij IIIC1 (Stage IIIC1)	T1-T3	N1/N1mi/N1a	M0
Stadij IIIC2 (Stage IIIC2)	T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0
Stadij IVA (Stage IVA)	T4	bilo koji N / any N	M0
Stadij IVB (Stage IVB)	bilo koji T	bilo koji N / any N	M1

u limfnim čvorovima s niskom stopom lažno negativnih limfnih čvorova, prema rezultatima prospektivnih i retrospektivnih kliničkih studija.<sup>27</sup> U bolesnica s endometrioidnim karcinomom ograničenim na maternicu može se razmotriti mapiranje limfnih čvorova čuvara mada se još uvijek smatra eksperimentalnim (IV, D).<sup>28</sup>

Tijekom kirurškog zahvata potrebna je vizualna evaluacija potrbušnice, ošita i seroznih površina uz biopsiju suspektnih lezija, kako bi se isključilo/potvrdilo postojanje bolesti izvan maternice.

U slučaju seroznog karcinoma endometrija ili karcinosarkoma, može se razmotriti omentektomija.<sup>13,29,30</sup>

### Radioterapija

#### Brahiterapija

Brahiterapiju rodnicе optimalno je započeti 6–8 tjedana nakon operacije, ne kasnije od 12 tjedana nakon operacije. Zrači se područje zaraslice i gornja 1/3 do 1/2 rodnicе (ne više od gornje 2/3 rodnicе). Doza se definira na površinu rodnicе ili na 0,5 cm od površine rodnicе. Brahiterapija velike brzine doze (HDR BT) kao monoterapija: 5 x 6 Gy ili 3 x 7 Gy; uz radioterapiju vanjskim snopom (*boost*): 2–3 x 4–6 Gy. Brahiterapija male brzine doze (LDR BT) kao monoterapija: do 60 Gy; uz radioterapiju vanjskim snopom (*boost*): 30 Gy.<sup>31</sup>

#### Radioterapija vanjskim snopom

Primjenjuje se 3D konformalna radioterapija temeljena na CT planiranju. Može se razmotriti primjena intenzitetno modulirajuće radioterapije (IMRT) uz

svakodnevno slikovno navođenje (IGRT). Klinički ciljni volumen kod zdjelične radioterapije čine: donji zajednički ilijačni limfni čvorovi, vanjski ilijačni limfni čvorovi, unutarnji ilijačni limfni čvorovi, opturatorni limfni čvorovi, parametriji, gornji dio rodnicе, okolno tkivo rodnicе i presakralni limfni čvorovi u slučaju širenja bolesti na vrat maternice. Radioterapija proširenim poljem uključuje zdjeličnu radioterapiju, zajedničke ilijačne limfne čvorove u cijelosti i paraaortalne limfne čvorove. Gornja granica polja trebala bi biti barem 1–2 cm iznad razine renalnih krvnih žila. Optimalna doza adjuvantne radioterapije vanjskim snopom iznosi 45–50 Gy (za kontrolu mikroskopske bolesti). U slučaju postojanja makroskopske rezidualne bolesti nakon operacije, indicirana je dodatna doza na ostatno tkivo (*boost*) do ukupne doze od 60–70 Gy. Kod neoadjuvantne radioterapije primjenjuje se radioterapija vanjskim snopom u dozi od 45–50 Gy te 1–2 aplikacije brahiterapije velike brzine doze, do ukupne doze od 75–80 Gy.<sup>31</sup>

### Sustavno liječenje

Preferirani kemoterapijski protokol u adjuvantnom liječenju te za liječenje recidivirajuće ili metastatske bolesti jest paklitaksel/karboplatin.<sup>32</sup>

Ostali preporučeni kemoterapijski protokoli jesu: docetaksel/karboplatin, cisplatin/doksorubicin, cisplatin/doksorubicin/paklitaksel, ifosfamid/paklitaksel (kategorija 1 za karcinosarkom), cisplatin/ifosfamid (za karcinosarkom), monokemoterapija cisplatinom, karboplatinom, doksorubicinom, paklitakselom, docetakselom, ifosfamidom (za karcinosarkom).<sup>33,34</sup>

Preferirani protokoli hormonske terapije jesu: medroksiprogesteron acetat/tamoksifen (naizmjenično), megestrol acetat/tamoksifen (naizmjenično), medroksiprogesteron acetat, megestrol acetat, intrauterini sustav s levonorgestrelom (liječenje uz očuvanje plodnosti), inhibitori aromataze, tamoksifen.<sup>35,36,37</sup>

### Liječenje stadija I endometrioidnog karcinoma endometrija

Identificirano je više rizičnih čimbenika za pojavu recidiva u ranom stadiju karcinoma endometrija: histološki podtip, gradus 3, invazija polovice ili više od polovice miometrija, invazija vaskularnih prostora, presadnice u limfnim čvorovima i promjer tumora veći od 2 cm.<sup>38,39,40</sup>

Prvi stadij bolesti dijeli se u tri kategorije rizika:

- nizak rizik: stadij IA, endometrioidni tip, gradus 1 i 2;
- srednji rizik: stadij IA, endometrioidni tip, gradus 3 ili stadij IB, endometrioidni tip, gradus 1 i 2;
- visok rizik: stadij IB, endometrioidni tip, gradus 3 ili bilo koji stadij neendometrioidnog tipa.

Dodatni čimbenici koji utječu na rizik povrata bolesti jesu dob bolesnice (dob iznad 60 godina jest čimbenik visokog rizika) te zahvaćenost donjeg segmenta maternice.

### *Kirurško liječenje*

Totalna abdominalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom, s limfadenektomijom ili bez nje, čini primarno liječenje.<sup>14</sup>

Limfadenektomija zdjeličnih limfnih čvorova, s disekcijom ili bez disekcije paraaortalnih limfnih čvorova, preporučuje se u bolesnica stadija I srednjeg i visokog rizika.

U bolesnica s endometrioidnim karcinomom endometrija ograničenim na maternicu može se razmotriti mapiranje limfnih čvorova čuvara.<sup>27</sup>

### *Adjuvantno liječenje*

U bolesnica stadija IA endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 1 i 2 nije potrebno adjuvantno onkološko liječenje (I, A).<sup>41</sup> Ukoliko je prisutan jedan rizični čimbenik može se razmotriti brahiterapija rodnice. Ukoliko su prisutna dva rizična čimbenika preporučuje se brahiterapija rodnice (I, B).<sup>42</sup>

U bolesnica stadija IA endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 3 indicirana je adjuvantna brahiterapija rodnice (III, B).<sup>42</sup> Opservacija je moguća ukoliko nema invazije miometrija niti limfovaskularne invazije.

U bolesnica stadija IB endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 1 i 2 indicirana je adjuvantna brahiterapija rodnice (I, B).<sup>42,43,44,45</sup>

U bolesnica stadija IB endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 3 indicirana je adjuvantna radioterapija vanjskim snopom (I, B).<sup>46,47</sup> Može se razmotriti primjena adjuvantne brahiterapije rodnice kako bi se smanjila incidencija recidiva u rodnici (III, B). Također se može razmotriti i primjena adjuvantne sistemske terapije ovisno o prisutnim rizičnim čimbenicima (II, B).<sup>48</sup>

### *Terapija za očuvanje plodnosti*

U odabranih bolesnica stadija IA endometrioidnog karcinoma endometrija gradusa 1 koje žele očuvati plodnost može se razmotriti kontinuirana terapija temeljena na progestinima (megestrol acetat, medroksi-progesteron, intrauterini sustav s levonorgestrelom), uz redovito uzorkovanje endometrija (biopsijom ili kiretažom) svakih 3–6 mjeseci (IV, B).<sup>49</sup> Totalnu histerektomiju s bilateralnom salpingo-ooforektomijom treba učiniti: nakon završetka rađanja, ukoliko se biopsijom dokaže progresija bolesti ili ako je karcinom endometrija prisutan nakon 6–12 mjeseci terapije temeljene na progestinima (IV, B).<sup>50,51</sup>

## Liječenje stadija II endometrioidnog karcinoma endometrija

### *Kirurško liječenje*

Radikalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom i zdjeličnom limfadenektomijom, s paraaortalnom limfadenektomijom ili bez nje, čini primarno liječenje.<sup>52</sup>

### *Adjuvantno liječenje*

U bolesnica stadija II endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 1 i 2 indicirana je adjuvantna brahiterapija rodnice (III, B). Ako je učinjena jednostavna histerektomija ili ukoliko je prisutna limfovaskularna invazija, indicirana je radioterapija vanjskim snopom (III, B).<sup>53</sup>

U bolesnica stadija II endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 3 indicirana je adjuvantna radioterapija vanjskim snopom s adjuvantnom brahiterapijom rodnice ili bez nje.<sup>51,54</sup> Savjetuje se primjena konkomitantne ili sekvencijske adjuvantne kemoterapije temeljene na platini (II, B).<sup>55,47</sup>

## Liječenje stadija III-IV endometrioidnog karcinoma endometrija

### *Kirurško liječenje*

Maksimalna redukcija tumora indicirana je u bolesnica dobroga općeg stanja s resektabilnim tumorima. U bolesnica s metastatskom bolešću, dobrog općeg stanja, može se razmotriti palijativna kirurgija.

### *Adjuvantno liječenje*

U bolesnica stadija IIIA – IIIC preporučuje se primjena kemoterapije temeljene na platini, konkomitantno ili sekvencijski s radioterapijom vanjskim snopom s brahiterapijom rodnice ili bez nje, ovisno o pozitivnosti reseksijskog ruba na zaraslici rodnice (I, A).<sup>47,48,56,57</sup>

U bolesnica stadija IVA – IVB osnovu adjuvantnog liječenja čini kemoterapija. Dolazi u obzir i primjena radioterapije vanjskim snopom s brahiterapijom rodnice ili bez nje.<sup>58</sup>

### *Primarno liječenje*

U bolesnica u kojih nije moguće učiniti operativni zahvat zbog neresektabilne bolesti ili medicinskih kontraindikacija indicirana je primarna radioterapija vanjskim snopom s intrakavitarnom brahiterapijom ili bez nje.<sup>59</sup>

U bolesnica s metastatskom bolešću indicirano je liječenje kemoterapijom ili hormonskom terapijom. U bolesnica lošijeg općeg stanja ili s komorbiditetima zbog kojih ne mogu primati kemoterapiju, indicirano je provođenje hormonske terapije. U svakom slučaju,

preporučljiva je rana ordinacija suportivno-simptomatske terapije.

### Lokoregionalni povrat bolesti

Liječenje lokoregionalnog povrata bolesti ovisi o prethodno provedenoj terapiji, vremenu proteklom od provođenja adjuvantne terapije ili operacije, dobi i općem stanju bolesnice.

Recidiv u rodnici kod bolesnica u kojih prethodno nije provedena radioterapija liječi se primjenom radioterapije vanjskim snopom uz brahiterapiju rodnice (III, A).<sup>43,60</sup> Dolazi u obzir i kirurško liječenje. Ukoliko je do recidiva u rodnici došlo u bolesnice prethodno liječene zračenjem, indicirano je kirurško liječenje.<sup>61,62</sup> Ukoliko uz recidiv u rodnici postoji i udaljeni rasap bolesti, indicirano je provođenje kemoterapije ili hormonske terapije.

### Liječenje ostalih histoloških tipova karcinoma endometrija

Ostali histološki tipovi karcinoma endometrija jesu: svijetlostanični karcinom, serozni karcinom, nediferencirani/dediferencirani karcinom, miješani karcinom i karcinosarkom.

Primarno liječenje je kirurški zahvat, totalna abdominalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom, zdjeličnom i paraaortalnom limfadenektomijom. Kod seroznog karcinoma endometrija i karcinosarkoma može se razmotriti omentektomija i multiple biopsije peritoneuma.<sup>13</sup> Ukoliko se radi o velikoj tumorskoj masi, treba razmotriti mogućnost maksimalne tumorske redukcije.

U bolesnica stadija IA bez invazije miometrija i bez limfovaskularne invazije (bolest nađena u kiretmanu, bez rezidualne bolesti u maternici nakon histerektomije) indicirana je adjuvantna brahiterapija rodnice bez kemoterapije (IV, C).

U bolesnica stadija IA s invazijom miometrija indicirana je kemoterapija s brahiterapijom rodnice. Dolazi u obzir i provođenje radioterapije vanjskim snopom s brahiterapijom rodnice ili bez nje s konkomitantnom i sekvencijskom kemoterapijom (II,B).<sup>47</sup>

U bolesnica stadija IB, II, III i IV, indicirana je adjuvantna kemoterapija s radioterapijom ili bez nje vanjskim snopom i/ili brahiterapijom rodnice.<sup>47,63,64,65</sup>

U bolesnica koje nisu podobne za kirurško liječenje, primarno liječenje čini kemoterapija s ciljanom radioterapijom vanjskim snopom ili bez nje, s intrakavitarnom brahiterapijom ili bez nje.

### Praćenje bolesnica

Tijekom prve dvije do tri godine praćenja indiciran je klinički pregled s uzimanjem anamneze uključujući ginekološki pregled svaka tri mjeseca, a potom svakih

šest mjeseci do pet godina praćenja.<sup>66</sup> Jednom godišnje potrebno je uzeti bris sa zaraslice i iz rodnice za citološku analizu.

Ukoliko je bolesnica liječena s ciljem očuvanja plodnosti, potrebno je učiniti kontrolnu MR zdjelice nakon 6 mjeseci liječenja. Rutinska radiološka dijagnostika, osim u slučaju praćenja odgovora na terapiju u M+ bolesti, ne preporučuje se u praćenju karcinoma endometrija.

Ukoliko postoji sumnja na povrat ili rasap bolesti preporučuje se učiniti CT toraksa, abdomena i zdjelice, ovisno o simptomatologiji. U bolesnica koje su kandidati za lokoregionalnu terapiju, preporučuje se učiniti PET/CT s ciljem isključivanja postojanja udaljenog rasapa bolesti. Ukoliko u bolesnice nije prethodno učinjena histerektomija, a sumnja se na povrat bolesti, indicirano je učiniti MR zdjelice.<sup>67</sup>

## SARKOMI MATERNICE

### Dijagnoza

Dijagnoza uterinog sarkoma postavlja se nakon totalne histerektomije ili supracervikalne histerektomije s bilateralnom salpingo-ooforektomijom ili bez nje.<sup>68,69</sup> Moguće je postavljanje dijagnoze i nakon miomektomije kao slučajan nalaz. Kod sumnje na sarkom ne preporučuje se ni biopsija niti fragmentacija odnosno morcelacija tumora.<sup>70</sup>

### Patologija

Patohistološki opis mora biti strukturiran i sadržavati: tip kirurškog zahvata, cjelovitost uzorka, veličinu tumora, histološki tip tumora, histološki gradus i dubinu invazije miometrija (samo za adenosarkom), zahvaćanje drugih tkiva i organa (jajnici, jajovodi, vagina, parametriji, druga tkiva i organi), status resekcijskih rubova (udaljenost tumora od resekcijskih rubova u mm), nalaz vaskularne invazije, status limfnih čvorova: lokacija, broj pregledanih limfnih čvorova i broj limfnih čvorova s presadnicama (makrometastaze, mikrometastaze, izolirane tumorske stanice).

Najčešći histološki tipovi sarkoma uterusa jesu: leiomyosarkom, endometralni stromalni sarkom niskog gradusa, endometralni stromalni sarkom visokog gradusa, nediferencirani sarkom.<sup>4,71</sup> Rijetki podtipovi sarkoma uterusa jesu: adenosarkom, PECOM, rabdomyosarkom, UTROSCT i PNET.<sup>4,72</sup>

### Dijagnostička obrada

Početna dijagnostička obrada uključuje anamnezu, klinički i ginekološki pregled, transvaginalni ultrazvuk te laboratorijske pretrage (kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, biokemijske pretrage krvi).

Daljnja dijagnostička obrada ovisi o planiranom odnosno učinjenom kirurškom zahvatu:

TABLICA 3. TNM I FIGO KLASIFIKACIJA SARKOMA MATERNICE<sup>68</sup>  
 TABLE 3. TNM AND FIGO CLASSIFICATION OF UTERINE SARCOMA

TNM kategorije / TNM category	FIGO stadiji / FIGO stage	
TX		Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza primarnog tumora / No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor ograničen na maternicu / Tumor confined to the uterus
T1a	IA	Tumor najveće protežnosti 5 cm ili manje / Tumor 5 cm or less in greatest dimension
T1b	IB	Tumor veći od 5 cm / Tumor more than 5 cm
T2	II	Tumor se širi izvan maternice, unutar zdjelice / Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
T2a	IIA	Tumor zahvaća adneksa / Tumor involves adnexa
T2b	IIB	Tumor zahvaća ostala tkiva zdjelice / Tumor involves other pelvic tissues
T3	III	Tumor infiltrira abdominalna tkiva / Tumor infiltrates abdominal tissues
T3a	IIIA	Jedno sijelo / One site
T3b	IIIB	Više od jednog sijela / More than one site
T4	IVA	Tumor zahvaća mokraćni mjehur ili crijevo / Tumor invades bladder or rectum
<b>Regionalni limfni čvorovi / Regional lymph nodes</b>		
NX		Regionalne limfne čvorove ne može se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		Nema presadnica u regionalnim limfnim čvorovima / No metastasis in regional lymph nodes
N0(i+)		Pojedinačne tumorske stanice u regionalnom/im limfnom/im čvoru/ovima ≤0,2 mm / Isolated tumor cells in regional lymph nodes no greater than 0,2 mm
N1	IIIC	Presadnice u regionalnim limfnim čvorovima / Lymph nodes metastases
<b>Udaljene presadnice / Distant metastases</b>		
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastases
M1	IVB	Prisutne udaljene presadnice (isključuje adneksa, zdjelica i abdominalna tkiva) / Distant metastases (excluding adnexa, pelvic and abdominal tissues)

1. CT toraksa, abdomena i zdjelice – evaluacija postojanja metastatske bolesti (IV, C)<sup>14,73</sup>
2. MR zdjelice – za evaluaciju lokalne proširenosti bolesti ili ostatnog tkiva u slučaju nepotpune resekcije uterusa ili adneksa (supracervikalna histerektomija, miomektomija, fragmentacija tumora, intraperitonealna fragmentacija) (IV, A)<sup>14,73</sup>
3. FDG PET/CT – evaluacija postojanja metastatske bolesti odnosno razjašnjavanje nejasnih nalaza CT-a/MR-a (IV, C)<sup>14,73</sup>
4. ostale dijagnostičke pretrage, ovisno o simptomima<sup>14,73,74</sup> (Tablica 3 i 4).

### Kirurško liječenje

Totalna abdominalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom i *en block* resekcijom tumora te citološkom analizom ispiraka potrbušnice čini dio multimodalnog liječenja sarkoma.<sup>75</sup> Ovisno o intraoperativnom nalazu indicirani su ostali kirurški

TABLICA 4. AJCC STADIJI SARKOMA MATERNICE<sup>68</sup>  
 TABLE 4. AJCC STAGING OF UTERINE SARCOMA

	T	N	M
Stadij I (Stage I)	T1	N0	M0
Stadij IA (Stage IA)	T1a	N0	M0
Stadij IB (Stage IB)	T1b	N0	M0
Stadij IC (Stage IC)	T1c	N0	M0
Stadij II (Stage II)	T2	N0	M0
Stadij III (Stage III)	T3	N0	M0
Stadij IIIA (Stage IIIA)	T3a	N0	M0
Stadij IIIB (Stage IIIB)	T3b	N0	M0
Stadij IIIC (Stage IIIC)	T1-T3	N1	M0
Stadij IVA (Stage IVA)	T4	bilo koji N / any N	M0
Stadij IVB (Stage IVB)	bilo koji T / any T	bilo koji N / any N	M1

postupci. U bolesnica s uznapredovalom bolešću dolazi u obzir maksimalna redukcija tumora (*debulking surgery*).

Limfadenektomija nije obvezan dio primarnoga kirurškog zahvata jer sarkomi primarno diseminiraju hematogeno, a ne limfogeno.<sup>76</sup>

### Sustavno liječenje

Preferirani kemoterapijski protokoli za liječenje sarkoma visokog gradusa su monoterapija doksorubicinom i kemoterapija gemcitabinom i docetakselom.<sup>77,78</sup> Ostali preporučeni protokoli su: doksorubicin/ifosfamid, doksorubicin/dakarbazin, gemcitabin/dakarbazin i gemcitabin/vinorelbin.<sup>79</sup> Preporučeni lijekovi u monoterapiji su: dakarbazin, gemcitabin, epirubicin, ifosfamid, pazopanib (za leiomiosarkome), trabektedin (za leiomiosarkome nakon prethodnog liječenja protokolom koji sadrži antraciklin) (II, A).<sup>72,80</sup>

U bolesnica s endometralnim stromalnim sarkomom ili leiomiosarkomom uterusa s pozitivnim hormonskim receptorima (ER/PR) preferirana je terapija aromataznim inhibitorima.<sup>81</sup> Ostali preporučeni lijekovi su: megestrol acetat, medroksiprogesteron acetat.

### Adjuvantno liječenje

#### Endometralni stromalni sarkom niskog gradusa

U bolesnica stadija I indicirana je bilateralna salpingo-ooforektomija, ukoliko nije inicijalno učinjena. Potom slijedi praćenje.

U bolesnica stadija II, III i IVA indicirana je hormonska terapija. Može se razmotriti radioterapija vanjskim snopom (II, B).<sup>72</sup>

U bolesnica stadija IVB indicirana je hormonska terapija s palijativnom radioterapijom vanjskim snopom ili bez nje (V, B).<sup>73,82</sup>

#### Endometralni stromalni sarkom visokog gradusa, leiomiosarkom, nediferencirani sarkom

U bolesnica stadija I indicirano je praćenje. Može se razmotriti primjena sistemske terapije (II, B). U slučaju pozitivnih ER, indicirana je hormonska terapija.

U bolesnica stadija II i III indicirana je sistemska terapija s radioterapijom vanjskim snopom ili bez nje (IV, C – V, C).<sup>73,82,83</sup>

U stadiju IVA indicirana je kemoterapija s radioterapijom vanjskim snopom ili bez nje.<sup>72,73</sup>

U stadiju IVB indicirana je sistemska terapija s palijativnom radioterapijom vanjskim snopom ili bez nje (IV, B – V, C).<sup>73</sup>

### Liječenje povrata bolesti

#### Loko-regionalni povrat bolesti (izolirani recidiv rodnice i/ili zdjelični recidiv)

Ukoliko u bolesnice prethodno nije provedena radioterapija, indicirana je kirurška eksploracija s resekcijom ili radioterapija vanjskim snopom s brahiterapijom rodnice i sistemskom terapijom ili bez nje. Prije kirurške resekcije može se razmotriti primjena predoperativne radioterapije vanjskim snopom sa sistemskom terapijom ili bez nje.

Ukoliko je prethodno provedena radioterapija, indicirana je kirurška eksploracija s resekcijom ili sistemska terapija. Iznimno, u odabranih bolesnica indicirana je reiradijacija vanjskim snopom i/ili brahiterapija.

#### Izolirane presadnice

Ukoliko su presadnice resektabilne, indicirana je resekcija ili lokalna ablativna terapija. Nakon resekcije treba razmotriti sistemska terapiju i radioterapiju vanjskim snopom.

Ako su presadnice neresektabilne, indicirana je sistemska terapija s lokalnom terapijom ili bez nje (lokalna ablativna terapija ili radioterapija vanjskim snopom). Nakon provedene terapije indicirana je resekcija ukoliko je došlo do zadovoljavajuće regresije bolesti.

#### Diseminirana bolest

U bolesnica u kojih je nakon adjuvantnog liječenja došlo do udaljenog rasapa bolesti, indicirano je provođenje sistemske terapije s palijativnom radioterapijom ili bez nje.<sup>84</sup>

#### Praćenje bolesnica

Tijekom prve 2–3 godine praćenja indiciran je klinički pregled s uzimanjem anamneze uključujući ginekološki pregled svaka 3–4 mjeseca, a potom svakih 6–12 mjeseci do pet godina praćenja.

Tijekom prve tri godine praćenja indiciran je CT toraksa, abdomena i zdjelice svakih 3–6 mjeseci, a potom svakih 6–12 mjeseci sljedeće dvije godine, do pet godina praćenja. Tijekom sljedećih 5 godina, do ukupno 10 godina praćenja, preporučuje se kontrolni CT svake 1–2 godine, ovisno o histološkom gradusu i inicijalnom stadiju bolesti.<sup>85</sup>

Razmotriti PET/CT kod sumnje na rasap bolesti.

**Sve preporuke za sarkome su kategorije II, A osim ako je drugačije naznačeno.**



**Dodatak 1 / Appendix 1****Razina dokaza / Levels of evidence**

- I. Dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (niski potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti. / Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity.
- II. Mala randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (niska metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti. / Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.
- III. Prospektivne kohortne studije. / Prospective cohort studies.
- IV. Retrospektivne kohortne studije. / Retrospective cohort studies or case-control studies.
- V. Studije bez kontrolne skupine, izvješća o slučaju, mišljenja stručnjaka. / Studies without control group, case reports, expert opinions.

**Stupanj preporuke / Grades of recommendation**

- A. Snažan dokaz o djelotvornosti sa značajnom kliničkom koristi, snažna preporuka. / Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.
- B. Snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka. / Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.
- C. Nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi...), po izboru. / Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc), optional.
- D. Umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje. / Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended.
- E. Snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje. / Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.

**LITERATURA**

1. Karnjuš-Begonja R, Vrdoljak E, Čorušić A, Haller H, Boraska Jelavić T, Matković V i sur. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka maternice hrvatskoga onkološkog društva i hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju hrvatskoga liječnikog zbora te hrvatskoga ginekološkog društva. *Liječ Vjesn.* 2013;135: 230–234.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016. Bilten 41. Zagreb; 2019.
3. Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Birdsong GG, Chapman CN Jr, Djordjevic B, Klepeis V i sur. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma and carcinosarcoma of the endometrium. Northfield: College of American Pathologists; 2020.
4. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, ur. WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. World Health Organization Classification of Tumors. 4. izd. Geneva: WHO Press; 2014.
5. Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM, Grondin K, Lee CH, Ewanowich C i sur. Interobserver agreement in endometrial carcinoma histotype diagnosis varies depending on the Cancer Genome Atlas (TCGA) – based molecular subgroup. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(2):245–52.
6. Thomas S, Hussein Y, Bandyopadhyay S, Cote M, Hassan O, Abdulfatah E i sur. Interobserver variability in the diagnosis of uterine high-grade endometrioid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:836–43.
7. Longacre TA, Broaddus R, Chuang LT, Cohen MB, Jarboe EA, Mutter GL i sur. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Endometrium. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(11):1508–12.
8. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277–300.
9. Haldorsen IS, Salvesen HB. What is the best preoperative imaging for endometrial cancer? *Curr Oncol Rep.* 2016;18(4):25.
10. Vargas HA, Akin O, Zheng J, Moskowitz C, Soslow R, Aburustum N i sur. The value of MR imaging when the site of uterine cancer origin is uncertain. *Radiology.* 2011;258(3): 785–92.
11. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology.* 2013;266(3):717–40.
12. Lakhman Y, Katz SS, Goldman DA, Yakar D, Vargas HA, Sosa RE i sur. Diagnostic performance of computed tomography for preoperative staging of patients with non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus. *Ann Surg Oncol.* 2016;23 (4):1271–8.

13. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J *i sur.* ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16–41.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstetr Gynecol.* 2005;106:413–25.
15. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS *i sur.* Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5331–6.
16. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD006655.
17. Scalici J, Laughlin BB, Finan MA, Wang B, Rocconi RP. The trend towards minimally invasive surgery (MIS) for endometrial cancer: an ACS-NSQIP evaluation of surgical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2015;136(3):512–5.
18. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G *i sur.* Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1707–16.
19. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009 Jan 10;373(9658):125–36.
20. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd *i sur.* Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol.* 1995;56:29–33.
21. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1998;71:430–3.
22. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60(8 Suppl):2035–41.
23. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM Jr *i sur.* The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2009;115:236–8.
24. Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA, Podratz KC, Mariani A. Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy—a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;111:418–24.
25. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO *i sur.* Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109:11–8.
26. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT *i sur.* Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3668–75.
27. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H *i sur.* Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011;12:469–76.
28. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12:469–76.
29. Vandenput I, Trovik J, Vergote I, Moerman P, Leunen K, Berteloot P *i sur.* The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I–II serous and clear cell carcinomas of the endometrium: a collaborative study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:332–6.
30. Gokce ZK, Turan T, Karalok A, Tasci T, Ureyen I, Ozkaya E *i sur.* Clinical outcomes of uterine carcinosarcoma: results of 94 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25:279–87.
31. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, Cabrera A, Damato AL, Erickson B *i sur.* The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an american society for radiation oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2014;4:137–44.
32. Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T *i sur.* Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study (abstract). *Gynecol Oncol.* 2012;125:771.
33. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirtos NM *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;112:543–52.
34. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, Bitterman P, Eaton L, Kilgore LC *i sur.* Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2007;25:526–31.
35. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92:10–14.
36. Altman AD, Thompson J, Nelson G, Chu P, Nation J, Ghatage P. Use of aromatase inhibitors as first- and second-line medical therapy inpatients with endometrial adenocarcinoma: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34:664–72.
37. Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2007;106:325–33.
38. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ *i sur.* Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:530–9.
39. Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, Di Donato V, Marchetti C, Perniola G *i sur.* Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstetr Gynecol.* 2014;210:363 e361–363 e310.
40. Doll KM, Tseng J, Denslow SA, Fader AN, Gehrig PA. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of the tumor size and location on outcomes. *Gynecol Oncol.* 2014;132:44–49.

41. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD *i sur.* Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1991;40:55–65.
42. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC *i sur.* 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;375:816–23.
43. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC *i sur.* Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.* *Lancet.* 2000;355:1404–11.
44. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol.* 1980;56:419–27.
45. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H *i sur.* 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;373:137–46.
46. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, Yashar CM, Mannel R, Salani R *i sur.* A Phase 3 Trial of Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Cuff Brachytherapy Followed by Paclitaxel/Carboplatin Chemotherapy in Patients with High-risk Early-stage Endometrial Cancer. *A Gynecology Oncology Group study.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017.
47. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C *i sur.* Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1273–85.
48. Hogberg T, Signorelli, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B *i sur.* Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010;46:2422–31.
49. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012;125:477–82.
50. Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, Bae-Jump VL, Gehrig PA. Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. *Obstet Gynecol.* 2013;121:1172–80.
51. Mehasseb MK, Latimer JA. Controversies in the management of endometrial carcinoma: an update. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:676032.
52. Wright JD, Fiorelli J, Kansler AL, Burke WM, Schiff PB, Cohen CJ *i sur.* Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:419.
53. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, Cabrera A, Damato AL, Erickson B *i sur.* The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2014;4:137–44.
54. Crosby MA, Tward JD, Szabo A, Lee CM, Gaffney DK. Does brachytherapy improve survival in addition to external beam radiation therapy in patients with high risk stage I and II endometrial carcinoma? *Am J Clin Oncol.* 2010;33:364–9.
55. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Burke T; *Radiation Therapy Oncology Group.* Preliminary analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:168–73.
56. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, Holloway R, Shuler K, Dao NY *i sur.* A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128:65–70.
57. Lee LJ, Viswanathan AN. Combined chemotherapy and radiation improves survival for node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;127:32–37.
58. Mundt AJ, McBride R, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Connell PP. Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I–IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:1145–53.
59. van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, Coens C, Casado A, Herrera FG *i sur.* Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer.* 2016;65:172–81.
60. Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:1366–72.
61. Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, Schnuerch HG, Ackermann R, Grimm MO *i sur.* Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol.* 2007;95:476–84.
62. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, Venkatraman ES, Curtin JP. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1999;75:99–102.
63. Sagae S, Susumu N, Viswanathan AN, Aoki D, Backes FJ, Provencher DM *i sur.* Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S83–S89.
64. Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M, Millan D, Viswanathan AN, Glasspool RM *i sur.* Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the uterine corpus and cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S90–S95.
65. Clayton Smith D, Kenneth Macdonald O, Gaffney DK. The impact of adjuvant radiation therapy on survival in women with uterine carcinosarcoma. *Radiat Oncol.* 2008;88:227–32.
66. Vrdoljak E, Jelavić TB, Miše BP. Optimal follow-up of endometrial cancer patients. *MEMO 2015, DOI 10.1007/s12254-015-0202-z*
67. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM *i sur.* An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;163:3–10.
68. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK *i sur.* *AJCC Cancer Staging Manual 8th edition.* New York: Springer; 2017.
69. Prat J. FIGO staging for uterine sarcoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104:177–8.

70. Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015;137:167–72.
71. Trope CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol.* 2012; 51:694–705.
72. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* 2009;10:1188–98.
73. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S *i sur.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv51–iv67.
74. Group EESNW. Soft tissue and visceral sarcomas; ESMO Clinical Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 (Suppl 7):vii 92–99.
75. Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstetr Gynecol.* 2013;122:676–83.
76. Signorelli M, Fruscio R, Dell' Anna T, Buda A, Giuliani D, Ceppi L *i sur.* Lymphadenectomy in uterine low-grade endometrial stromal sarcoma; an analysis of 19 cases and a literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:1363–6.
77. Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, Araujo DM, Sutton G, Priebat DA *i sur.* Adjuvant therapy for high-grade uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer.* 2013;119:1555–61.
78. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P *i sur.* Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I–IV high-grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2009; 112:563–7.
79. Hensley ML. Role of chemotherapy and biomolecular therapy in the treatment of uterine sarcomas. *Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol.* 2011;25:773–82.
80. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetz SM, Staddon A *i sur.* Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(8):786–93.
81. George S, Feng Y, Manola J, Nucci MR, Butrynski JE, Morgan JA *i sur.* Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer.* 2014;120(5):738–43.
82. Thanopoulos E, Judson I. Hormonal therapy in gynecological sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12:885–94.
83. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S *i sur.* Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II; an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer.* 2008;44(6): 808–18.
84. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I *i sur.* Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer.* 2008;112(7):1585–91.
85. Mc Cabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, Mc Cabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC *i sur.* American Society of Clinical Oncology Statement: achieving high-quality cancer survivorship care. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):631–40.

