

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со  
карцином на матка**

**(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)**

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје  
08/2023**

Аденокарцином на ендометриум познат и како ендометријален канцер (endometrial cancer), или како карцином на матка, е најчестото гинеколошко малигно заболување. Стромални или мезенхимални саркоми се многу поретки подтипови околу 3% од сите утерини саркоми.

Ризик фактори за појава на карцином на матка се: покачени нивоа на естроген (предизвикан од обезитет, дијабет, и диета со високо ниво на масти), рана менарха, нулипаритет, доцна менопауза, Lynch-синдром, возраст помеѓу 55 и 64 години и употребата на Тамоксифен.

Инциденцата на ендометријален канцер е зголемена поради продолжениот животен век на луѓето и обезитетот. Во Р.С. Македонија во 2020 година инциденцата за карцином на матка изнесува 36,4 а стапката на морталитет 8,6 на 100 000 жени годишно.

### **Иницијална евалуација**

Кај пациенти со познат или суспектен карцином на матка иницијалната предоперативна обработка вклучува историја на болеста, физикален преглед, диференцијална крвна слика, патолошка евалуација на биопсија или дополнителна биопсија ако е индицирана, сликовна дијагностика, препорака за генетска евалуација на туморот и евалуација за наследен ризик од канцер, тестови за одредување на функцијата на црниот дроб и на бубрезите. Преоперативна биопсија и сликовна дијагностика може да идентификуваат саркоми на матка, иако сензитивноста на биопсијата е помала отколку кај ендометријалните карциноми. Експертска патолошка анализа е потреба за одредување дали се работи за епителна малигна неоплазма или за стромален/ малиген мезенхимален тумор.

Епителните типови на тумори вклучуваат чист ендометроиден канцер, карциноми со висок ризик ендометријална хистологија вклучувајќи ги: утериниот серозен карцином, Clear cell carcinoma, carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor- МММТ) и недиференцирани/диференцирани карциноми.

Стромални или мезенхимални типови на тумори вклучуваат утерин леомиосарком (uLMS), ендометриален стромален сарком (ESS), недиференциран утерин сарком (UUS, порано нарекуван високо-градусен недиференциран ендометријален сарком), аденосарком, и периваскуларен епителиоид клеточна неоплазма (PECOMA).

### **Ендометријален карцином**

Скоро 67% од пациентите со аденокарцином на ендометриум се дијагностицираат со болест која е ограничена на матката. Регионална болест и далечна дисеминација се јавуваат во 21% и 8% од случаевите соодветно.

За аденокарцином на ендометриум се верува дека е во голем степен излечлива болест бидејќи раните симптоми на метрорагија и пост-менопаузално вагинално крварење, ги тераат пациентите често да побараат помош кога болеста е во ран стадиум.

Податоците покажуваат дека стапката на смртност се зголемува побрзо него ли инциденцата на ендометријален карцином што се должи на зголемен степен на дијагностицирање на канцерот во напреднат стадиум, хистологии со висок ризик (серозен карцином), и пациенти постари од 65 години во моментот на дијагностицирање.

Преживувањето е поголемо кај млади пациенти, со болест во ран стадиум и со низок градус на карциномот. Освен градусот и длабочината на инвазија во миометриум, други ризик фактори се

возраст над 60 години, зафатеност на лимфните јазли, големината на туморот, инвазија во лимфо-васкуларниот простор (LVSI) и ивазија во долните сегменти на матката. Длабочината на инвазија во миометриум е еден од најбитните критериуми во одредувањето на хируршко-патолошкиот стадиум.

### ***Молекуларни анализи и генетски фактори***

Најчесто ендометријалниот канцер е предизвикан од спорадична (соматска) мутација. Генетски мутации ќе доведат до ендометријален карцином кај 5% од пациентите и настануваат 10 до 20 години пред појавата на спорадичен карцином. Кај овие пациенти во изборот на соодветната терапија може да не водат молекуларните анализи (карактеристични транслокации и/или мутации). Според TCGA-студијата идентификувани се 4 клинички сигнификантни, молекуларни субтипови со различна клиничка прогноза: POLE (DNA полимераза епсилон) мутација, MSI-H (висока микросателитска нестабилност), низок број на копии (wild type p53) и висок број на копии (абнормален p53). Овие геномски класи се асоцирани со карактеристичен фенотип.

Ендометријалните тумори со POLE мутација се високо-градусни тумори со длабока миометријална инвазија и LVSI, бообичаено имаат добра прогноза, додека p53 мутанти имаат најагресивен субтип и имаат потреба од третман со повеќе модалитети особено хемотерапија.

MSI-H тумори имаат интермедиерна прогноза, но можат да бидат асоцирани со други генетски predispozicii за канцер. Ниваната хемосензитивност сеуште се испитува.

Денес се повеќе се изработуваат генетски испитувања, со валидирани FDA-одобрени тестови при иницијалната евалуација на карциномот на матка, со цел да допринесат при дијагностиката. Се препорачуваат и тестирања за NTRK генските фузии кај метастатски или рекурентен ендометријален карцином, како и тестирања за TMB (tumor mutational burden) преку валидирани FDA одобрените тестирања. Скрининг на пациентите за DNA MMR (MLH1, MSH2, MSH6), MSI со имунохистохемиски методи е со цел да се идентификуваат и пациенти кои треба да бидат тестирани за Lynch синдром.

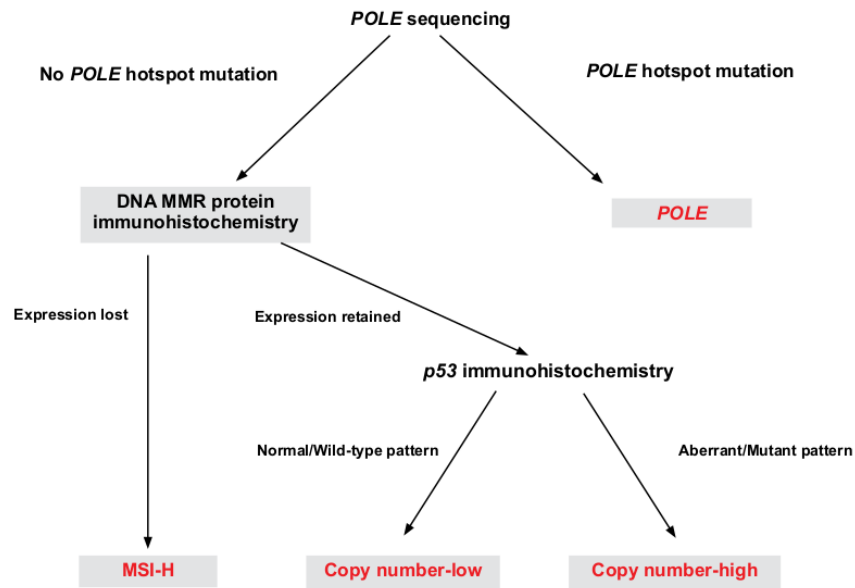
Се препорачува MSI тестирање кога MMR резултатот е неконклузивен. Губење на MLH1 понатаму треба да биде испитувано за промотер метилации со цел да се процени епигенетскиот процес. Генетско советување, молекуларни анализи и тестирање се препорачува за пациенти со MMR абнормалности.

Пациенти со фамилијарна историја за ендометријален и/или колоректален карцином (дури и оние без MMR дефекти кои се стабилни MSS) или оние кои не поминале низ скрининг, треба да бидат упатени на генетско советување и евалуација. Скрининг за генетски мутации се препорачува кај пациенти помлади од 50 години, кои доколку имаат Lynch синдром, тогаш имаат висок интермедиерен ризик за појава на ендометријален карцином. Членови на фамилиите на овие пациенти треба да се испитаат за Lynch синдром и кај нив се препорачани годишни ендометријални биопсии. Профилактичка хистеректомија/ билатерална салпинго-оофоректомија (BSO) кај овие пациенти е препорачана по завршување на бременоста. Интервенции за да се намали ризикот од колоректален канцер како годишна колоноскопија, се исто така препорачани за овие пациенти.

## PRINCIPLES OF MOLECULAR ANALYSIS

FIGURE 1: PATHOLOGY AND GENOMICS IN ENDOMETRIAL CARCINOMA

(The decision to use molecular testing/classification depends on the availability of resources and the multidisciplinary team of each center)<sup>f,9</sup>



### Поставување на дијагноза и стејинг на болеста

Не постои валидиран скрининг тест за ендометријален карцином, 90% од пациентите со ендометријален карцином имаат метрорагија во постменопаузален период.

Дијагноза се поставува со ендометријална биопсија, која доколку е негативна кај симптоматски пациенти треба да биде следена од фракционирана дилатација-киретажа (D&C) под краткотрајна анестезија.

Хистероскопија се употребува за евалуација на лезии на ендометриум или полипи кај пациенти со рекурентно или перзистентно крварење.

Ендометријална биопсија може да не биде соодветна за дијагноза на малигни заболувања на сидот од матката како мезенхимални тумори на матката.

Сликовна дијагностика е индицирана по добивање на патохистолошката дијагноза и вклучува предоперативна радиографија на белите дробови, доколку истата е суспектна се прави КТ на бели дробови без контраст. Според изборот на хируршкиот третман дали ќе биде со или без зачувување на фертилитетот индицирани се: компјутерска томографија (КТ), магнетна резонанца на мала карлица (МРИ), ултразвук и/или FDG PET-CT со цел да се одреди раширеноста на болеста, да се евалуира евентуална метастатска болест во зависност од клиничките симптоми, физикалните наоди или абнормалните лабораториски испитувања. Пелвичен МРИ најчесто го дава потеклото на туморот ендоцервикално или ендометријално и ја одредува локалната раширеност на туморот. За карциноми со висок градус и кога ендометријален карцином е случаен наод по хистеректомија се препорачува КТ на торакс/абдомен/пелвис за откривање на евентуална метастатска болест. PET-КТ се препорачува кај селектирани пациенти суспектни за метастатска болест. Пелвичен трансвагинален ултразвук се препорачува доколку МРИ е контраиндицирана.

Кај пациенти со екстраутерина проширеност на болеста серумските СА-125 нивоа можат да ни бидат од корист во евалуација на клиничкиот одговор, но нивоата можат да бидат покачени и кај перитонеална инфламација или радиолошка повреда, а можат да бидат нормални кај пациенти со изолирани вагинални метастази и не се предиктори на рекуренца кога нема клинички наод.

За стејдирање на ендометријалниот карцином се користи FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) системот. Денес се во употреба посебни системи за стејдинг за малигни епителни тумори на матка и за утерини саркоми според AJCC Tumor-Node-Metastases (TNM) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Endometrial

Cancer and Surgical Staging Systems for Uterine Sarcomas (includes Müllerian adenocarcinoma). FIGO критериумите и понатаму бараат за да испита цитолошки перитонеалниот washings и да биде забележан иако истиот веќе не се смета за независен ризик фактор во одредување на стадиумот.

#### Staging—Uterine Carcinomas and Carcinosarcoma

**Table 1**

AJCC Tumor-Node-Metastases (TNM) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Endometrial Cancer

#### Definitions for T, N, M

T	FIGO Stage	Primary Tumor
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor confined to the corpus uteri, including endocervical glandular involvement
T1a	IA	Tumor limited to the endometrium or invading less than half the myometrium
T1b	IB	Tumor invading one half or more of the myometrium
T2	II	Tumor invading the stromal connective tissue of the cervix but not extending beyond the uterus. Does NOT include endocervical glandular involvement
T3	III	Tumor involving serosa, adnexa, vagina, or parametrium
T3a	IIIA	Tumor involving the serosa and/or adnexa (direct extension or metastasis)
T3b	IIIB	Vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement
T4	IVA	Tumor invading the bladder mucosa and/or bowel mucosa (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)

**Table 1 - Continued**

<b>N</b>	<b>FIGO Stage</b>	<b>Regional Lymph Nodes</b>
<b>NX</b>		Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>		No regional lymph node metastasis
<b>N0(i+)</b>		Isolated tumor cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm
<b>N1</b>	<b>IIIC1</b>	Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes
N1mi	<b>IIIC1</b>	Regional lymph node metastasis (greater than 0.2 mm but not greater than 2.0 mm in diameter) to pelvic lymph nodes
N1a	<b>IIIC1</b>	Regional lymph node metastasis (greater than 2.0 mm in diameter) to pelvic lymph nodes
<b>N2</b>	<b>IIIC2</b>	Regional lymph node metastasis to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2mi	<b>IIIC2</b>	Regional lymph node metastasis (greater than 0.2 mm but not greater than 2.0 mm in diameter) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2a	<b>IIIC2</b>	Regional lymph node metastasis (greater than 2.0 mm in diameter) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes

Suffix (sn) is added to the N category when metastasis is identified only by sentinel lymph node biopsy.

<b>M</b>	<b>FIGO Stage</b>	<b>Distant Metastasis</b>
<b>M0</b>		No distant metastasis
<b>M1</b>	<b>IVB</b>	Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, intraperitoneal disease, lung, liver, or bone). (It excludes metastasis to pelvic or para-aortic lymph nodes, vagina, uterine serosa, or adnexa).

<b>G</b>	<b>Histologic Grade</b>
<b>GX</b>	Grade cannot be assessed
<b>G1</b>	Well differentiated
<b>G2</b>	Moderately differentiated
<b>G3</b>	Poorly differentiated or undifferentiated

**Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups**

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Stage I</b>	T1	N0	M0
<b>Stage IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Stage IB</b>	T1b	N0	M0
<b>Stage II</b>	T2	N0	M0
<b>Stage III</b>	T3	N0	M0
<b>Stage IIIA</b>	T3a	N0	M0
<b>Stage IIIB</b>	T3b	N0	M0
<b>Stage IIIC1</b>	T1-T3	N1/N1mi/N1a	M0
<b>Stage IIIC2</b>	T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0
<b>Stage IVA</b>	T4	Any N	M0
<b>Stage IVB</b>	Any T	Any N	M1

[Continued](#)

## Хирушки стејинг на болеста

Го прави тим со експертиза во сликовна дијагностика, патолошка евалуација на примерокот, и хирург. Хирушкиот стејинг зависи од преоперативната и интраоперативната проценка на искусен оператор. Испитување на зафатеноста на лимфните јазли кај пациенти со болест локализирана во матката, го дава стадиумот на болеста и потребата од адјувантна терапија. Ако финалната патологија открие неинвазивна ендометријална хистологија, нема потреба од нодална евалуација. SLN алгоритам (sentinel lymph node) се препорачува доколку се работи сентинелно мапирање на лимфни јазли.

## Патологија

Експертизата на патолошкото испитување ќе ни ја даде специфичната епителна хистологија на туморот (ендометријален, серозен, small cell, карциносарком или недиференциран). Морфолошка евалуација на ендометријален карцином го одредува хистолошкиот тип особено кај високо градусни карциноми.

Евалуација на матката треба да го содржи типот на хистеректомија, интегритетот на примерокот, локација на туморот и неговата големина, хистолошкиот тип и градус, ивазија во миометриум (длабочина на инвазија во милиметри/дебелина на миометриум во милиметри), зафаќање на цервикалната строма и LVSI. Од патологот може да се побара да ја квантифицира LVSI.

Патолошкиот наод треба да вклучува евалуација и на другите ткива: јајцеводите, јајниците, вагина, параметриуми, перитонеум и оментум. Треба да се анализира и перитонеалната/асцитна течност цитолошки и наодот да се реферира. Доколку е направена нодална ресекција, нивото на дисекција и нодалната инволвираност треба да бидат опишани (пелвична, заеднички или јачни

лимфни јазли, параортални лимфни јазли). Доколку се работи SLN мапирање, треба да се направи ултрастејдинг за детекција на ниско-волуменски метастази (LVMs).

Кај стадиум III, IV или рекурентен ендометријален карцином се препорачува тестирање за естрогени рецептори. Се препорачува евалуација на HER2 overexpression (ИHC -тестирање, или FISH кај неконклузивна ИHC) кај болест во напреден стадиум, или кај рекурентен серозен ендометријален карцином или карциносарком. Кај p53 аберантен ендометријален карцином треба да се направи HER2 ИHC-тестирање.

### ***Лимфаденектомија***

Во минатото се препорачувала комплетна стандардна лимфаденектомија на пелвични и параортални лимфни јазли за сите пациенти, но со цел да се намалат несаканите ефекти, поселективна нодална евалуација која го вклучува SLN алгоритмот е денес во употреба.

Одлуката кога да се направи лимфаденектомија и до кој степен зависи од преопративните испитувања и интраоперативниот наод. Критериуми кои укажуваат на низок ризик од нодални метастази се:

1. помалку од 50% зафатеност на миометриум;
2. тумор помал од 2 цм.;
3. добра или средно диференцирана хистологија;

Доколку интраоперативно може да се направи ex-tempore анализа од страна на гинеколошки патолог, со цел да се одреди степенот на инвазија во миометриум и доколку нема миоинвазија или цервикална инвазија, може да се избегне лимфаденектомија.

Нодална евалуација на пелвични (екстерни и интерни илијачни лимфни јазли, обтураторни и заеднички илијачни лимфни јазли) и на параорталните лимфни јазли ќе ги открие оние пациенти со нодални метастази, кои имаат потреба од адјуватен третман со зрачна терапија и/или системска терапија кој го подобрува преживувањето и ја намалува стапката на локорегионална рекуренца.

Параорталната лимфаденектомија до бубрежните крвни садови се прави кај селектирани пациенти со пелвична лимфаденопатија или високо-ризични тумори, лезии со длабока инвазија, високо градусни хистологии, серозни карциноми, clear cell карциноми и карциносаркоми.

Лимфаденектомија не е препорачана кај пациенти со утерини саркоми чие метастазирање е главно хематогено.

### ***SLN мапирање***

Се прави кај пациенти без суспектна метастатска болест според предоперативните сликовни испитувања и без екстраутерина болест при експлорација. Со ова мапирање се откриваат лимфни јазли со висок ризик за метастази кај пациенти со ран стадиум на ендометријален карцином.

Хируршкиот SLN алгоритам има за цел да ги намали лажно негативните наоди кај пациенти со болест задржана на ниво на матка. Соодветна е за пациенти со низок и интермедиерен ризик за метастази и за оние пациенти кои не можат да толерираат стандардна лимфаденектомија. Се прави пред хистеректомија, освен во случаи каде голем утерус мора да биде отстранет за да се овозможи пристап до илијакалните крвни и лимфни садови.

Независно од наодот на SLN мапирањето, зголемени суспектни лимфни јазли треба да бидат отстранети и патолошки евалуирани. При неуспешно мапирање, ре-инјектирање на радиомаркиран колоид со Технициум 99, или индоцијанин зелено (ICG) во цервиксот е опција.

При неуспех на мапирањето, нодална дисекција на соодветната страна на пелвис е опција и секој суспектен или зголемен лимфен јазол треба да биде отстранет. Ако нема мапирање на хемипелвис, тогаш лимфаденектомија (side-specific) е препорачана. SLN мапирање се прави во институции со експертиза во процедурата.

Кај пациенти со потврдена далечна метастатска болест (при хируршка експлорација или со сликовен имиџинг (отстанување на лимфни јазли за стејцирање не е неопходно, бидејќи нема да го промени третманот.

SLN мапирање е контраверзно кај пациенти со високо-градусна хистологија (серозен, clear cell, карциносарком).

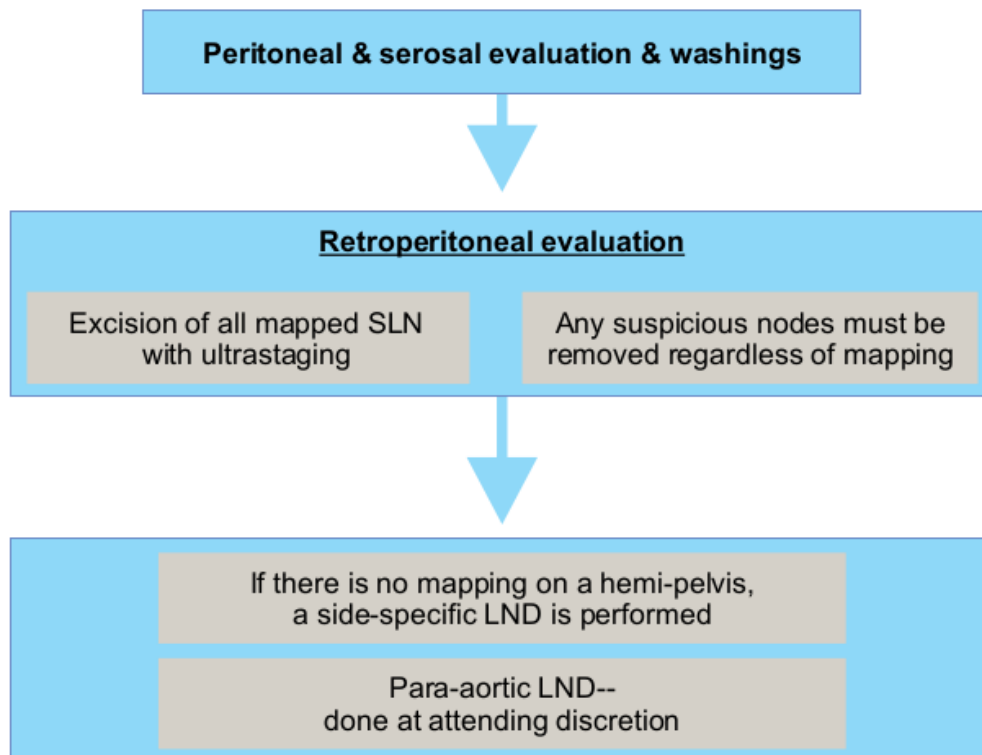
### **SLN Ултрастејџинг**

Ултрастејџингот ја подобрува детекцијата на микрометастази, целта е да ги открие лимфните јазли кои може да имаат метастази и да ја зголеми детекцијата на нодалните метастази, во 5-15% од пациентите ќе доведе до upstaging. Ги открива лимфните јазли со изолирани туморски клетки (ITCs) во отсуство на микро и макрометастази, во тој случај стејџингот на лимфните јазли се означува како pN0 (i+).



## PRINCIPLES OF EVALUATION AND SURGICAL STAGING WHEN SLN MAPPING IS USED

Figure 4: The SLN algorithm for surgical staging of endometrial cancer<sup>b</sup>



### Минимални инвазивни процедури

Последните декади фаворизирани се минимално инвазивните хируршки пристапи за ТН/BSO и проценка на лимфните јазли кај пациенти со ран стадиум ендометријален карцином.

Овие процедури може да се изработат преку лапароскопски, роботски, вагинален и абдоминален пристап. Ваквите процедури се преферирани поради ниска стапка на периоперативни компликации : хируршки инфекции, трансфузии, венски тромбемболии, намален престој во болница, намалени болнички трошоци, без да се загрози крајниот онколошки исход. Помал број на постоперативни несакани ефекти и пократка хоспитализација има при употреба на лапароскопска хирургија во однос на лапаротомија. Лапароскопски стејџинг е асоциран со подобрен постоперативен квалитет на живот.

Лапаротомија некогаш е неопходна во одредени клинички ситуации кај постари пациенти, кај оние со многу голем утерус или при одредени метастатски презентации на болеста.

Роботска хирургија е минимално инвазивна технологија која се користи кај ендометријален карцином особено кај пациенти кои се со прекумерна телесна тежина. Роботскиот пристап има сличен ефект како лапароскопскиот пристап, подобрувајќи ги периперативните исходи кај пациентот и се препорачува и кај пациенти со повисок анестезиолошки ризик.

### Примарен третман

Ендометријалниот карцином се дели на три категории кои бараат соодветна евалуација:

1. болест лимитирана на ниво на матката;
2. суспектна или јасна цервикана инволвираност;
3. суспектна екстраутерина болест;

Повеќето пациенти со ендометријален карцином имаат стадиум I на болест при презентација, а кај медицински операбилни пациенти препораката е оперативен третман со или без адјувантна терапија. Ендометријалниот карцином треба да биде отстранет во en-bloc за оптимални резултати, треба да се избегнува интраперитонеална туморска фрагментација.

### ***1. Болест лимитирана на ниво на матката***

Примарен третман кај ендометријален карцином задржан на ниво на матка е тотална хистеректомија со билатерална салпинго-оофоректомија (TH/BSO) со проценка на статусот на лимфните јазли и абдоминална интраоперативна проценка.

Презервација на јајниците може да биде безбедна кај пременопаузални пациентки во стадиум I ендометријален карцином. Минимално инвазивна хирургија е префериран оперативен пристап. Интраперитонеалните структури треба внимателно да бидат разгледани и суспектните регии да бидат биопсирани. Перитонеалната цитологија треба да биде испитана, иако истата не го менува стејџингот. Зголемени и суспектни лимфни јазли треба да бидат отстранети со цел да се потврди или исклучи метастатска болест.

За стадиум II ендометријален карцином стандардна процедура е TH/BSO. Радикална хистеректомија треба да се направи само ако има потреба да се обезбедат негативни маргини. Овие пациенти со болест задржана на ниво на матка се кандидати за SLN мапирање со цел да се избегне морбидитетот од комплетната лимфаденектомија.

Оментална биопсија се прави кај оние пациенти со серозен карцином, clear cell или карциносаркомска патохистологија.

### **Некомплетен хируршки стејџинг**

Кај овие пациенти со некомплетен хируршки стејџинг и со интраутерини високо-ризични фактори и високо градусна хистологија потребни се дополнителни сликовни дијагностики. Хируршки ре-стејџинг со дисекција на лимфните јазли е опција во овие ситуации.

### **Техники за зачувување на фертилитетот**

Кај високо селектирани пациентки со градус 1, стадиум IA (неинвазивна) болест, или млади пациентки со ендометријална хиперплазија, кои сакаат да ја зачуваат плодноста, прогестин-базирана терапија е препорачана. Се прави консултација со експерт за плодност, генетска евалуација на туморот и евалуација на наследен ризик за појава на канцер. Треба да се достави негативен тест за бременост и да се направат сликовни испитивања за да се исклучи метастатска болест. Пациентите треба да бидат информирани дека ова не е златен стандард за третман на ендометријален карцином. TH/BSO со хируршки стејџинг е препорачана по породувањето на пациентката, ако хормонската терапија не е ефикасна и доколку настане прогресија на болеста.

Овај пристап не се препорачува кај високо ризични пациенти (со високо-градусни ендометроидни аднекарциноми, серозни утерини карциноми, clear cell карциноми, карциносаркоми или uLMS).

Континуирана прогестин-базирана терапија вклучува мегестрол ацетат, медроксипрогестерон, или интраутерина направа (IUD) која содржи левоноргестрел. Комплетен одговор има кај 50% од пациентите. Контраиндикации за оваа терапија се постоечки карцином на дојка, мозочен удар, миокарден инфаркт, пулмонална емболија, длабока венска тромбоза и пушење. Се препорачува советување на пациентите за контрола на телесната тежина и модификација на животниот стил. Кај овие пациенти индициран е близок мониторинг со ендометријални биопсии или D&C на секои 3 до 6 месеци.

ТН/BSO со хируршки стејџинг се препорачува:

- по завршување на бременоста
- доколку пациентката има со биопсија документирана прогресија
- доколку ендометријалниот карцином е сеуште присутен по 6 до 12 месеци од примањето на прогестин- базирана терапија

Млади пациентки кои имале неколку негативни ендометријални биопсии, успеале да останат бремени после примањето на оваа хормонска терапија, но стапката на рекуренца кај нив останала висока 35%. Кај пациентки кои по 6 месеци примање на хормонска терапија сеуште има перзистентен ендометријален карцином, индицирана е пелвична MRI, со цел да се исклучи миоинвазија и нодална/оваријална зафатеност пред да се продолжи со терапија за зачувување на фертилитетот.

Кај пременопаузални жени со стадиум IA до IB ендометријален карцином, оваријалната презервација е безбедна и не е асоцирана со зголемен ризик од канцер-асоциран морталитет.

## ***2. Суспектна или јасна цервикална инволвираност***

Кај овие пациенти со ендометроидна хистологија, цервикална биопсија или пелвична MRI е индицирана. Тешко се разликува примарен цервикален карцином од Stage II ендометријален карцином.

За медицински операбилни пациентки ТН или радикална хистеректомија е препорачана со BSO, цитологија на перитонеална лаважа и евалуација на лимфните јазли. Радикална или модифицирана радикална хистеректомија ја подобрува локалната контрола и преживувањето споредено со ТН.

Друга опција за пациентките е EBRT и брахитерапија, по што ќе следува НТ/BSO и хируршки стејџинг.

## ***3. Суспектна екстраутерина болест***

Кај екстраутерина болест со ендометријална хистологија се препорачува дополнителна сликовна дијагностика и одредување на серумското ниво на СА-125. За стадиум III и IV, тестирање за присуство на естрогенски (EP) рецептори е индицирано. Пациенти со абдоминална или пелвична болест, имаат потреба од ТН/BSO со хируршки стејџинг и хируршки debulking со цел да нема мерлива резидуална болест постоперативно. Може да се размисли и за преоперативна хемотерапија.

За далечни висцерални метастази препорачана е системска терапија, со или без EBRT, со или без ТН/BSO, со или без SBRT (која не е достапна во Р. С. Македонија). SBRT аблативна радијација се применува кај 1 до 5 метастатски лезии.

## Медицински иноперабилни пациенти.

- Кај овие пациенти со болест локализирана на ниво на матката, EBRT со или без брахитерапија е преферирана опција за третман.
- Алтернативно прогестациони агенси (медроксипрогестерон ацетат и мегестрол ацетат) и левоноргестрел IUD се опција кај селектирани пациенти кои имаат естроген и прогестеронски ( ER/PR) рецептори. Овие пациенти кои примаат хормонска терапија треба да се мониторираат со ендометријални биопсии на секои 3-6 месеци.
- Доколку се работи за пациенти кои имаат зафаќање на цервиксот, а не се медицински операбилни, EBRT и брахитерапија се ефективен третман кој ќе обезбеди пелвична контрола на болеста и долготрајно преживување без прогресија на болеста (PFS).
- EBRT и брахитерапија може да се даваат со или без платина базирана хемосензитизација, зависно од клиничката ситуација и физичката состојба на пациентот. Доколку по спроведениот третман пациентот постане операбилен, локален оперативен третман е препорачан. Системската терапија како прв модалитет на третман може да биде следена од EBRT + брахитерапија ако пациентот остане иноперабилен.
- Пациенти со нересектабилна екстраутерина пелвична болест со зафаќање на вагина, мочен меур, црева/ректум, или параметријално зафаќање, се третираат со EBRT со или без брахитерапија, со или без системска терапија, по што следи ре-евалуација и проценка за оперативен зафат. Може да се размисли и за апликација само на системска терапија. Во зависност од одговорот на системската терапија се прави ре-евалуација за хируршка ресекција и/или радиотерапија.

## Адјувантен третман

### 1. Болест која е задржана на ниво на матка

Хируршкиот стејџинг дава битни информации за потребата од адјувантна терапија за ендометријален карцином. Пациенти со ендометријален канцер во прв стадиум кои имале хируршки стејџинг се стратифицираат според постоечките ризик фактори (возраст над 60 години, позитивна LVSI, големина на туморот, зафаќање на долните сегменти на матката и површинско glandularно зафаќање).

Основно правило е дека изборот на поагресивна адјувантна терапија оди пропорционално со зголемување на градусот на туморот и длабочината на миометријална инвазија и/или цервикална инвазија, како што се зголемува и ризикот од системски метастази.

Во хируршки стадиум I и II на ендометријален карцином постоечките патолошки ризик фактори ја одредуваат адјувантната терапија. Кога е индицирана постоперативна зрачна терапија (RT) истата се започнува по здравување на вагиналниот каф, но не подоцна од 12 недели постоперативно. Хирурското стејџирање ја намали потребата од адјувантна терапија во прв стадиум на ендометријален карцином.

- За пациенти во стадиум IA, градус 1 или 2, препораката е опсервација, а адјувантна брахитерапија е индицирана за оние пациентки кои имаат 60 години или повеќе, и/или имаат присутна LVSI.
- Пациенти во стадиум IA, туморски градус 3, кои биле хируршки стејџирани, се преферира вагинална брахитерапија, а опсервација е разумна опција доколку нема

инвазија во миометриум. Ако се присутни високи ризик фактори: возраст поголема и еднаква на 70 години, или LVSI, може да се размисли за EBRT.

- Пациенти во стадиум IB, туморски градус 1-2, вагиналната брахитерапија е преферирана адјувантна терапија, а опсервација може да се земе во предвид ако нема присуство на останати ризик фактори. Кај овие пациенти пелвичната рекурентна е ниска по вагинална брахитерапија. Кај пациенти со стадиум IB, туморски градус 2 опција е и EBRT доколку има присуство на дополнителни ризик фактори: возраст поголема и еднаква на 60 години и/или позитивна LVSI.
- Пациенти во стадиум IB, туморски градус 3 со присутни ризик фактори преферирана е системска адјувантна терапија како дополнување на EBRT и/или вагинална брахитерапија.
- Кај стадиум II ендометријален карцином со инвазивна цервикална компонета, доколку е реализирана екстрафасцијална хистеректомија, препорачана е адјувантна терапија. Доколку е реализирана радикална хистеректомија со негативни хируршки маргини и нема присуство на екстраутерина болест, преферирана е EBRT и/или вагинална брахитерапија со или без системска терапија. Присуството на ризик фактори вклучително и длабочина на стромална инвазија се земаат во предвид при изборот на адјувантна терапија.
- Пациентки во напреден стадиум со присутна екстраутерина болест се под зголемен ризик за рекурентна и имаат потреба од адјувантна терапија. Екстраутерина болест која е задржана на лимфните јазли или на аднексите може да биде третирана со пелвична EBRT или extendend-field радиотерапија со или без хемотерапија. Системската терапија е основа на адјувантната терапија кај пациенти со екстраутерина болест. Хемотерапискиот протокол со carboplatin/ paclitaxel е преферирана опција во примарен адјувантен сетинг, кај болест во нареден стадиум со високо-ризична хистологија.
- Пациенти со стадиум III и IV на болест, системската терапија е основа на адјувантна терапија и може да биде комбинирана со EBRT со или без вагинална брахитерапија. Изборот на комбинација на тераписки модалитети зависи од ризикот за локорегионални и далечни метастази и се применува кај ендометријален карцином во стадиум IIIB и IIIC.
- Радиотерапија на цел абдомен во минатото била користена кај одбрани пациенти со висок ризик за перитонеални метастази, но денес се смета за премногу токсична и е напуштена како метода. Радиотерапија на цел абдомен не се смета за тумор- насочена радиотерапија.
- Околу 52% од пациентите во напреден стадиум на ендометријален карцином имаат рекурентна, што ја потенцира потребата од понатамошно подобрување на адјувантната терапија кај пациенти со висок ризик. Студиите покажале дека комбиниран метод на адјувантна терапија, употреба на хемотерапија и тумор- насочена радиотерапија, даваат поголем третмански бенефит споредбено со еден модалитет на третман.
- За стадиум IIIA ендометријален карцином хируршки третман по што следува хемотерапија и EBRT овозможува највисока стапка на 5 годишно вкупно преживување. Адјувантна зрачна терапија
- Кај стадиум IIIC ендометријален карцином, адјувантната радиотерапија сигнификантно го подобрува вкупното преживување кај пациенти со ендометријална хистологија, високо-градусни тумори, со позитивни пара-аортални лимфни јазли, додека кај пациенти со ниско-градусни тумори и не-ендометриодна хистологија кои примиле РТ, споредбено со оние што не примиле зрачна терапија, нема разлика во вкупното преживување.

Пациентите кои примиле само адјувантна хемотерапија имаат 2,2 пати зголемен ризик за рекуренца и 4 пати зголемен ризик за смрт споредбено со пациентите кои примиле комбиниран третмански модалитет адјувантна EBRT и хемотерапија.

Кај стадиум III серозни ендометријални карциноми најголем бенефит е забележан во клиничките истражувања при апликација на адјувантна системска терапија. Комбинираните третмански модалитети имаат и зголемен ризик од несакани ефекти. Голем бенефит од системска адјувантна терапија имаат пациенти со p53 абнормален молекуларен подтип. Во тек се студии кои го испитуваат адјувантниот третман базиран на молекуларниот профил кај високо-ризичен ендометријален карцином.

### ***Адјувантна зрачна терапија***

Употребата на адјувантна радиотерапија (РТ) ја подобрува локорегионалната пелвична контрола на болеста кај пациенти со одредени ризик фактори, може да го подобри преживувањето без прогресија на болеста (PFS), но нема влијание врз вкупното преживување.

Кај пациенти со болест задржана на ниво на матката постои цел спектар на неповолни интраутерини патолошки ризик фактори: високо градусни тумори, длабока инфилтрација во миометриум (толку понапреден стадиум на болест), екстензивна LVSI, серозна или clear cell карцином хистологија.

РТ ја намалува појавата на вагинална рекуренца (локорегионална), но не ја намалува стапката на појава на далечни метастази, не го подобрува преживувањето без релапс на болеста и не го продолжува вкупното преживување (OS) кај пациенти со интермедиерен ризик, или рани стадиуми на ендометријален карцином со висок ризик.

Вагиналната брахитерапија ја намалува вагиналната рекуренца и е помалку токсична споредбено со пелвичната РТ.

Пелвична РТ има поголем бенефит кај пациенти кои имаат 60 години или повеќе, со тумор со висок градус и поголема длабочина на инвазија.

Ризик фактори за рекуренца се: постара возраст, длабока инфилтрација во миометриум (>50%), висок туморски градус 2 или 3, серозна или clear cell хистологија, екстензивна LVSI.

Висок-интермедиерен ризик (HIR) за рекуренца вклучува:

- пациенти помлади од 50г,
- туморски градус 2 или 3,
- миометријална инвазија >50%
- LVSI.

Пациенти на возраст од 50 до 70 години имаат висок-интермедиерен ризик (HIR) доколку имаат два од трите високо ризични фактори.

Пациенти со 70 години или повеќе се сметаат дека имаат HIR доколку имаат барем еден присутен ризик фактор. Или според дефиниција HIR за рекуренца имаат пациенти кои имаат 2 од познатите 3 ризик фактори: возраст >60 години, длабока инвазија во миометриум, и градус 3 хистологија.

EBRT со последователна вагинална брахитерапија сигнификантно ја намалува локорегионалната рекуренца споредено само со брахитерапија, без разлика во вкупното преживување.

При терапија со комбинирани модалитети брахитерапија со хемотерапија зголемена е стапката на нодална рекурентца (примарно пелвична) споредено со пелвична EBRT.

Годините на пациентката, туморскиот градус и LVSI се високо предиктивни фактори за локорегионалниот релапс (LRR), далечен релапс (DR), DFS и OS, а спроведениот третман, EBRT наспроти вагиналната брахитерапија, се предиктивни за LRR и DFS.

Пациентите со длабоко инвазивен тумор со градус 3 треба да примат адјувантен третман кој го зголемува вкупното преживување кај пациенти со високо ризична болест.

Адјувантна пелвична PT за стадиум I дава подобро преживување кај пациенти со највисок ризик (FIGO Stage IC градус 3), но не и кај пациенти со низок ризик на болест.

Пациенти помлади од 60 години кои примиле пелвична EBRT имаат зголемена инциденца за секундарен канцер и повисока стапка на морталитет.

Адјувантната PT е асоцирана со повисок степен на морбидитет (дијареа, симптоми од страна на цревата, цистити), и настанување на вагинална стеноза по EBRT која влијае на сексуалниот живот на пациентите. Се советува 2 до 4 недели по завршување со PT да се отпочне со употреба на вагинални дилататори да се превенира вагинална стеноза.

### ***Генерални принципи за спроведување на радиотерапија (PT)***

Радиотерапијата е насочена кон место на позната или суспектна туморска инфилтрација и вклучува EBRT и/или брахитерапија. Сликковна дијагностика е потребна со цел да се одреди локорегионалната проширеност на болеста и да се исклучат далечни метастази пред да се започне со PT. EBRT е насочена кон пелвисот со или без вклучување на параорталната регија.

Брахитерапија може да се реализира:

- на интактен утерус предоперативно или како дефинитивен третман
  - адјувантно по реализирана хистеректомија
  - Радиотерапија на цел абдомен не се смета дека е тумор насочена PT и не се препорачува.
  - Хеморадиотерапија може да се дава конкурентно или секвенцијално.
- 
- При спроведување на радиотерапија таргет волумени се:
  - кај пелвична радиотерапија: макроскопски видливата болест (доколку е присутна), долниот дел на заеднички илијачни лимфни јазли, внатрешни и надворешни илијачни, обтураторни, лимфни јазли, параметриум, горна половина на вагина и паравагиналното ткиво, пресакралните лимфни јазли (кај пациенти со цервикална инфилтрација);
  - extended field радиотерапија го вклучува: пелвичниот волумен, заедничките илијачни лимфни јазли и параорталната лимфна регија.
  - Горна граница на зрачниот волумен зависи од клиничката ситуација, но треба да биде минимум 1- 2 cm над нивото на ренални крвни садови.
  - пелвичен волумен под ризик, по реализирана хистеректомија, многу варира и зависи многу од полнењето на бешиката и дебелото црево. Во оваа ситуација интерниот таргет волумен (ITV), кој ги покрива целокупниот обемот на движења на органите во мала

карлица и нивна деформација, се смета дека го претставува клиничкиот таргет волумен (CTV) и треба целосно да биде покриен во третманскиот волумен.

### ***Преписување на дозите за радиотераписки третман***

- За EBRT дозирањето за микроскопска раширеност за болеста вклучува 45- 50Gy. Се користат мултипни конформални полиња согласно КТ третманското планирање, со употреба на интензитет модулирана радиотераписка (IMRT) техника за зачувување на здравите ткива, со особен осврт кон контрола на квалитетот (QA) и меѓуфракциската мобилност на ткивата. Постоперативно доколку сеуште постои макроскопски видлива болест, дополнителен RT boost може да биде реализиран до доза од 60-70 Gy, согласно дозите на толеранција на здравото ткиво.
- За позитивна нодална болест се дава boost на метастатски променетите лимфни јазли до 60-65 Gy со запазување на дозните ограничувања на нормалното околно ткиво.
- За неоадјувантна радиотерапија се користат дози од 45-50 Gy. Може да се аплицираат една до две брахитераписки апликации со high dose rate (HDR) до тотална доза од 75-80Gy low dose equivalent (LDR), со цел да се минимизира ризикот од позитивни или блиски маргини при последователна хистеректомија.
- За рекурентен ендометријален карцином без предходна историја за примена радиотерапија, полињата треба да се исти како кај адјувантна радиотерапија. Кога се работи за ре-ирадијација полињата треба да бидат лимитирани на макроскопски видливиот рецидив на болеста, и препишата доза треба да овозможи максимална локална контрола, со минимален ризик за здравите околни органи.

### ***Преписување на дозите за брахитерапија***

Со вагинална брахитерапија се започнува веднаш по здравување на вагиналниот каф, преферирано по 6 до 8 недели по оперативен третман, но да не биде подоцна од 12 недели по оперативен зафат. Дозата се препишува на вагиналната површина или на длабочина од 5 мм од вагиналната површина. Дозата зависи од спроведената EBRT. По реализирана хистеректомија, таргетот за вагинална брахитерапија е не повеќе од горните две третини на вагината, во случаеви на LVSI и позитивна маргина на ресекција, може да се третира и подолг сегмент од вагина.

- кај постоперативна HDR вагинална брахитерапија како единствен адјувантен модалитет, протоколите се апликација на 6Gy x 5 фракции препишани на вагиналната површина, или 7Gy x 3 фракции, или 5. 5 Gy x 4 фракции препишани на 5 мм под вагиналната површина.
- кога HDR- BT се употребува како boost на EBRT, се користат дози од 4Gy до 6 Gy x 2 до 3 фракции препишани на вагиналната мукоза.

Кај медицински иноперабилен карцином на матка ризикот од екстраутерино раширување на болеста бара користење на комбинација од EBRT со интракавитарна брахитерапија или во одредени случаеви само интракавитарна брахитерапија.

Дозите за дефинитивна брахитерапија индивидуално се дефинираат согласно клиничката ситуација. Преферирана е употреба на Image guided BT. Кога се користи само брахитерапија EQD2 D90 од најмалку 48Gy треба да бидат аплицирани на утерус, цервикс и горните 1- 2 cm, на вагина, а треба дозата да се зголеми на 65Gy при комбинација на EBRT со брахитерапија.



Доколку МРИ се користи за планирање на третманот, таргет дозата за GTV (gross tumor volume) треба да биде EQD2 > 80Gy. Во Р. С Македонија не е достапно MRI-based третманско планирање на брахитерапијата, достапно е КТ-базирано третманско планирање на брахитерапија.

Интерстицијална брахитерапија (не е достапна во нашата земја Р. С Македонија). Ова е напредна техника каде мултипли игли/катетри се инсертираат во третманскиот туморски волумен со цел да се максимизира дозата во таргетот и да се минимизира во органите од ризик (OARs) во случаеви кога интракавитарната брахитерапија не е достапна, или туморската антомија фаворизира интерстициелна брахитерапија. 3D- третманско планирање овозможува волуметриска делинеација на таргетот, OARs на КТ или МРИ согласно dose-volume histograms (DVH). Дозите и фракционирањето зависат од предходно применета РТ доза, таргет волуменот и дозата во OARs.

Stereotactic Radiosurgery (SRS) и Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) за метастатска болест (и двете техники не се достапни во Р. С Македонија)

SRS и SBRT се радиотераписки модалитети кои користат напредна тридимензионална анатомска точност на таргетот со цел да достават прецизна, аблативна, високо- дозна јонизирачка радијација. Двете техники бараат висока прецизност во локализација на туморот-таргетот, репродукцибилност и остар дозен градиент на радитерапија. SRS ексклузивно се користи за лезии интракранијално, SBRT опфаќа стереотактична терапија на екстракранијални таргети. Со двете техники се реализираат во 1 до 5 зрачни фракции, со висока дневна доза, со цел да се постигне локална контрола на местото на ирадијација.

### **Адјувантна системска терапија**

Пациенти со длабоко инвазивна градус 3, болест ограничена на матката, FIGO stage IB, grade 3 имаат релативно лоша прогноза. И покрај адјувантната пелвична радиотерапија, голем број пациенти и понатаму имаат сигнификантен ризик од појава на далечни метастази и затоа имаат потреба од пронаоѓање на оптимална адјувантна терапија.

Доставата на системска хемотерапија на адјувантна РТ може да даде дополнителен терапевтски бенефит (намалување на појавата на далечни метастази). Многу студии сеуште ја испитуваат улогата на системска терапија кај ендометријален карцином со највисок ризик ограничен на ниво на матката. Има подобрување во PFS со адјувантна секвенцијална хемотерапија, без влијание врз вкупното преживување (OS).

#### SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA

Primary or Adjuvant Therapy	
Chemoradiation Therapy	Systemic Therapy
<b>Preferred Regimens</b> • Cisplatin plus RT followed by carboplatin/paclitaxel <sup>1,2</sup>	<b>Preferred Regimens</b> • Carboplatin/paclitaxel <sup>3</sup> • Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab (for stage III/IV HER2-positive uterine serous carcinoma) <sup>a,b,4</sup> • Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab (for stage III/IV HER2-positive carcinosarcoma) (category 2B) <sup>a,b,4</sup>

## ***Третман на рекурентна или метастатска болест***

### ***Локорегионална рекуренца***

За рекуренци локализирани на вагина или само во карлицата, втора линија на терапија (радиотерапија и/или оперативен третман или системска терапија) може да бидат ефекти и нивниот избор зависи од предходно спроведената терапија.

- пациенти кои предходно немале РТ, за рекуренцата се препорачува:
- EBRT со или без брахитерапија и системска терапија; или хирургија со или без интраоперативна радиотерапија (IORT) и системска терапија. IORT не е достапна во Р.С Македонија.
- за пациенти предходно третирани само со брахитерапија на местото на рекуренца, оперативен третман со или без IORT е препорачана терапија.
- доколку пациентот предходно примил EBRT на местото на рекуренца, препорачана терапија кај изолиран релапс на болеста е хирургија, со или без IORT, со или без системска терапија. Употребата на EBRT на местото на предходна ирадијација, зависи од локализација (надвор од или во предходно спроведените радиотераписки третмански полиња) и остварената зрачна доза. Реирадијација се користи само кај лимитирана болест во палијативна цел кога се исцрпени сите други опции.
- кај одредени пациенти опција за третман на рекуренцата е радикална хирургија со пелвична егзентерација, која има стапка на 5 годишно преживување од 20%.
- изолирана вагинална рекуренца третирана со EBRT има добра локална контрола и 5год. и стапка на преживување од 50 до 70 %. Прогнозата е полоша ако има екстравагинална екстензија или зафаќање на пелвичните лимфни јазли. По EBRT е невообичаено пациентите да имаат рекуренца на ниво на пелвис и третманот кај таквите рекуренци останува контраверзен. Во случај кога рекуренцата е на ниво на вагина или паравагинално меко ткиво дополнителна третманска опција е EBRT со или без брахитерапија, со или без системска терапија.
- EBRT и системска терапија се опција за третман на пелвична рекуренца на ниво на пелвични лимфни јазли, параортални лимфни јазли или заеднички илијачни лимфни јазли, или горно-абдоминални или перитонеални рекуренци.

### ***Далечни метастази***

- за макроскопска горно-абдоминална резидуална болест потребен е поагресивен третмански пристап.
- за ресектабилни изолорани метастази се препорачува хируршка ресекција и/или EBRT или аблативна терапија. Аблативна терапија се применува кај 1 до 5 метастатски лезии доколку има контрола на примарниот карцином.
- доколку рекуренцата на болеста не е податлива за локален третман, треба да се третира како дисеминирана метастаза каде што третманска опција е системската терапија со или без палијативна EBRT.
- за перзистентна прогресија на дисеминираните метастази, најдобра супортивна нега е препорачана опција.

## Хормонска терапија

Улогата на хормонската терапија кај рекурентна или метастатска болест, примарно е евалуирана кај пациенти со ендометриодна хистиологија. Хормонската терапија се употребува кај нискоградусна ендометриодна хистиологија, кај тумори со мал волумен и индолентен раст.

За метастатска болест од хормонската терапија се користи мегестрол ацетат со алтернирачки тамоксифен, еверолимус/летрозол комбинација, прогестационални агенски (медроксипрогестерон ацетат или магестрол ацетат) ароматаза инхибитори, само тамоксифен, или фулвестрант. Предиктори на одговорот на хормонска терапија се присуството на естрогени рецептори и прогестеронски рецептори (ER/PR), подолг интервал без болест, локацијата и раширеноста на екстрапелвичните метастази.

За асимптоматски и нискоградусни дисеминирани метастази хормонска терапија со прогестационални агенси покажала добар одговор особено кај пациенти со ER/PG позитивна болест. Тамоксифенот има стапка на одговор од 20%, по прогресија на тамоксифен, разумна опција се ароматаза инхибиторите (анастрозол, летрозол).

Доколку по хормонската терапија настане прогресија цитотоксична хемотерапија е опција. Најдобра супортивна нега или вклучување во студии се опции за пациенти со слаб одговор на хормонска терапија и хемотерапија. Хормонска терапија со Everolimus и Fulvestrant не е на позитивна листа на ФЗОМ.

### SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA

Hormonal Therapy for Recurrent or Metastatic Endometrial Carcinoma <sup>q</sup>	
<b>Preferred Regimens</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Megestrol acetate/tamoxifen (alternating)</li><li>• Everolimus/letrozole</li></ul>	<b>Other Recommended Regimens</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medroxyprogesterone acetate/tamoxifen (alternating)</li><li>• Progestational agents<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Medroxyprogesterone acetate</li><li>▶ Megestrol acetate</li></ul></li><li>• Aromatase inhibitors</li><li>• Tamoxifen</li><li>• Fulvestrant</li></ul>
Hormonal Therapy for Uterine limited Disease Not Suitable for Primary Surgery (ENDO-1) <sup>q</sup>	
<b>Preferred Regimens</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Progestational agents<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Medroxyprogesterone acetate</li><li>▶ Megestrol acetate</li></ul></li></ul>	<b>Useful in Certain Circumstances</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Levonorgestrel intrauterine device (IUD)</li></ul>

## Системска терапија

Хемотерапија како третманска опција за ендометријален карцином е испитувана во многу студии. За напреден стадиум на болест преферирани се комбинации на цитостатски лекови како: carboplatin/paclitaxel, carboplatin/docetaxel, carboplatin/paclitaxel/bevacizumab како прва линија на третман на рекурентна болест.

Како втора субсеквентна линија на хемотерапија преферирани комбинации на цитостатици се: cisplatin/doxorubicin, cisplatin/doxorubicin/paclitaxel, а за карциносаркомите се препорачуваат: ifosfamide/paclitaxel, cisplatin/ifosfamide.

Кога се контраиндицирани комбинации на хемотерапевтици, опција се монокхемотераписките режими со: cisplatin, carboplatin, doxorubicin, liposomal doxorubicin, paclitaxel, docetaxel. Кога монокхемотераписки режими се користат како втора линија на третман стапката на одговор е од 4% до 27%, најактивен агенс во овај сетинг е paclitaxel.

Bevacizumab монотерапија е исто така препорачана биолошка терапија за пациенти по прогрес на хемотераписки третман.

Pembrolizumab е одобрен како агенс за имунотерапија кај пациенти со PD-L1 (programmed death ligand 1) позитивни неректабилни метастатски тумори, за MSI-H, dMMR и TMB-H (>10 mut/Mb) солидни тумори кои имаат прогресија по предходен третман, и немаат друга третманска опција. Pembrolizumab како монотерапија е помалку ефикасен кај MSS тумори, и pMMR.

Околу 16% до 31% од ендометријалните карциноми се MSI-H/dMMR болест.

Комбинација на lenvatinib/pembrolizumab е опција кај pMMR ендометријални тумори кои предходно примиле платина базирана шема на цистостатици.

Други анти PD-1 инхибитори како што е dostarlimab покажуваат антитуморска активност кај рекурентен, напреден dMMR/ MSI-H ендометријални карциноми кои имаат прогресија по предходен третман со платина цитостатски агенси.

Nivolumab монотерапија е активен кај ендометријален карцином со dMMR.

Avelumab (PD-L1 инхибитор) како монотерапија има активност кај напреден ендометријален карцином со dMMR. Dostarlimab, nivolumab, avelumab се вклучени како биомаркер насочена третманска опција за рекурентен dMMR/MSI-H ендометријален карцином кај пациенти кои предходно примале системска терапија.

За NTRK gene fusion-позитивен, рекурентен, или метастатски ендометријален тумор препорачана е терапија со larotrectinib или entrectinib.

Третманската комбинација на carboplatin/paclitaxel е преферирана за високо ризични хистологии како што се карциносаркомите.

Комбинација од carboplatin/paclitaxel/trastuzumab е преферирана опција кај HER2 позитивни утерусни серозни карциноми или HER2 позитивни карциносаркоми како: примарна терапија за стадиум III/IV болест, или прва линија на терапија за рекурентна болест.

Второлиниска субсеквентна препорачана хемотерапија е: ifosfamide, ifosfamide/paclitaxel, ifosfamide/cisplatin за карциносаркоми.

Таргет терапија со bevacizumab, имунотерапија со pembrolizumab, dostarlimab, nivolumab, avelumab, мултипен киназа инхибитор lenvatinib, како и терапија со NTRK инхибитори (larotrectinib и entrectinib) во Р. С Македонија не е товар на фонд за здравствено осигурување (ФЗОМ).

**SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA**

Recurrent Disease <sup>c,d</sup>	
First-Line Therapy <sup>e</sup>	Second-Line or Subsequent Line Therapy
<p><b>Preferred</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)<sup>3</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab<sup>b</sup> (for recurrent HER2-positive uterine serous carcinoma)<sup>a,4</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab<sup>b</sup> (category 2B for HER2-positive carcinosarcoma)<sup>a,4</sup></li> </ul> <p><b>Other Recommended Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/docetaxel<sup>f</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab<sup>g,h,5,6</sup></li> </ul> <p><b>Useful in Certain Circumstances</b> (Biomarker directed: after prior systemic therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenvatinib/pembrolizumab (category 1) for mismatch repair proficient (pMMR) tumors<sup>i,j,7</sup></li> <li>• Pembrolizumab<sup>l</sup> (category 1) for TMB-H<sup>k,8</sup> or MSI-H/dMMR<sup>l</sup> tumors<sup>9</sup></li> </ul>	<p><b>Other Recommended Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin/doxorubicin<sup>10</sup></li> <li>• Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel<sup>g,m,10</sup></li> <li>• Cisplatin</li> <li>• Carboplatin</li> <li>• Doxorubicin</li> <li>• Liposomal doxorubicin</li> <li>• Paclitaxel<sup>11</sup></li> <li>• Albumin-bound paclitaxel<sup>n</sup></li> <li>• Topotecan</li> <li>• Bevacizumab<sup>h,o,12</sup></li> <li>• Temsirolimus<sup>13</sup></li> <li>• Cabozantinib</li> <li>• Docetaxel<sup>f</sup> (category 2B)</li> <li>• Ifosfamide (for carcinosarcoma)</li> <li>• Ifosfamide/paclitaxel (for carcinosarcoma)<sup>14</sup></li> <li>• Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma)</li> </ul> <p><b>Useful in Certain Circumstances</b> (Biomarker directed: after prior systemic therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenvatinib/pembrolizumab (category 1) for mismatch repair proficient (pMMR) tumors<sup>j,7</sup></li> <li>• Pembrolizumab<sup>l</sup> (category 1) for TMB-H<sup>k,8</sup> or MSI-H/dMMR tumors<sup>l,9</sup></li> <li>• Dostarlimab-gxly for dMMR/MSI-H tumors (category 1)<sup>j,p,15</sup></li> <li>• Larotrectinib or entrectinib for NTRK gene fusion-positive tumors (category 2B)<sup>9</sup></li> <li>• Avelumab for dMMR/MSI-H tumors<sup>j</sup></li> <li>• Nivolumab for dMMR/MSI-H tumors<sup>j,16</sup></li> </ul>

***Следење на пациентите со ендометријален карцином***

Клинички стадиум I и II имаат стапка на рекуренца 15%. Околу 50% до 70% од овие пациенти се асимптоматски. Кај повеќето пациенти болеста прави рекуренца во првите 3 години од иницијалниот третман.

Бидејќи најголем број од пациентките со релапс на болеста се асимптоматски потребно е пациентите да бидат едуцирани за препознавање на симптомите кои укажуваат на рекурентна болест: крварење (вагинално, ректално, од мочен меур), намален апетит и губење на телесна тежина, болка (во пелвис, абдомен, во грбот или колковите), кашлица, глад за воздух, оток на нозете или на абдомен. Во овие случаи е индицирана е сликовна дијагностика за детекција на рекуренца која се базира на симптоматологијата на пациентот и клиничката загриженост за појава на метастатска болест.

Индикатори за метастатска болест вклучуваат абнормален физикален преглед, голем тумор на матката, вагинална или екстраутерина инволвираност, одложена презентација на болеста или почеток со третманот, абдоминални или пулмонални симптоми.

Се препорачува КТ на торакс/абдомен/мала карлица на секои 3 до 6 месеци првите 3 години, а потоа на 6 до 12 месеци наредните 2 години.

MRI на абдомен и пелвис и КТ на бели дробови без контраст е исто така опција. Зависно од хистологијата, градусот на туморот и иницијалниот стадиум на болеста, годишни или двогодишни радиолошки иследувања може да бидат препорачани и наредните 5 години.

За суспектна рекуренца или метастатска болест кај селектирани пациентки се препорачува FDG-PET/CT.

Употребата на вагинална цитологија не е повеќе препорачана кај асимптоматски пациенти, согласно SGO (Society of Gynecologic Oncology) препораките. Пациенти со стадиум I ендометријален карцином имаат низок ризик од асимптоматска вагинална рекурентца, особено по адјувантна брахитерапија, и вагиналната цитологија не е корисна при детекција на рекурентци во ова група пациенти. Симптомите се тие што ќе ги откријат најголемиот број на рекурентци на болеста (56%), следено со физикален наод (18%), КТ за следење на пациентите (15%), елевација на Ca125 (10%), вагиналната цитологија (1 %).

### ***Хормон-заместителна терапија за третман на хипоестрогенизам***

По BSO, појавата на хипоестрогенизам е асоцирана со жешки бранови, промена во расположение, вагинална сувост, атрофија на мекоткивните компоненти во пелвис, остеопороза, и зголемен ризик од кардиоваскуларна болест.

Кај постменопаузалните жени хормон-заместителната терапија ги намалува овие знаци и симптоми. Кај пациенти кои имале BSO поради ендометријален аденокарцином, обично не им се дава естроген заместителна терапија, поради можност за зголемена стапка на релапс, бидејќи овај тип на канцер историски е окарактеризиран како естроген зависна малигна болест. Естроген-заместителната терапија кај овие пациенти е контраверзна.

Не е докажано со студии дека естроген заместителна терапија кај пациентки со ендометријален карцином доведува до зголемена стапка на релапс. Во студиите естроген заместителната терапија кај постменопаузални жени без историја за малигна болест покажала сигнификантно зголемен ризик за карцином на дојка.

Кај жени кои имале хистеректомија, ризикот од карцином на дојка и кардиоваскуларни заболувања бил зголемен при апликација на естроген заместителна терапија.

Естроген заместителна терапија е разумна опција кај пациентите со низок ризик за рекурентца, давањето на оваа терапија треба да биде индивидуализирано и секогаш да им биде објаснето на пациентите кои се негативни страни и позитивни придобивки од оваа терапија.

Доколку се планира да се започне со хормон заместителна терапија треба да се има еден период на чекање од 6 до 12 месеци постоперативно. Селективни естроген рецептор модулатори (SERMs) се опција за хормон заместителна терапија. Пациенти кај кои оваа терапија не би требало да се аплицира се пушачи, пациенти со историја за карцином на дојка, историја за мултипни кардиоваскуларни евенти (мозочни удари).

### **Високо ризични хистологии**

Серозен сарком на матка, clear cell карциноми, карциносаркоми и недиференцирани/диференцирани карциноми се сметаат за поагресивни хистолошки варијанти на малигни епителни тумори, со голема инциденца на екстраутерина болест при презентација. Карциносаркомите (познати како MMMTs) се метапластични карциноми и спаѓаат во високо-ризични малигни епителни тумори. Дури и пациенти со ран стадиум на болест со овие високо ризични хистологии може да има далечни метастази. Оперативен третман со зачувување на фертилитетот кај овие типови на тумори не е опција. Може да се презентираат со маса во пелвис, абнормална цервикална цитологија, асцит заедно со постменопаузално крварење. Предоперативно MRI на торакс/абдомен и мала карлица е опција заедно со CA-125, КТ или ПЕТ-КТ се опција за анализа дали има екстраутерина болест. Местата и начинот на појава на третмански неуспех се исти како кај оваријалниот карцином.

## **Третман**

Се препорачува мултимодалитетен третман. Примарно ТН/BSO со хируршки стејџинг, перитонеална лаважа за цитолошка анализа, биопсија на оментум и перитонеум. Оперативен третман секогаш е со интенција за максимална циторедукција на макроскопски видливата болест (максимален туморски дебалкинг). Минимално инвазивна хирургија е префериран пристап доколку технички е изводлива кај овие пациенти.

Адјувантната терапија е високо индивидуализирана.

За пациенти со stage IA без инвазија во миометриум, опции се:

- хемотерапија со или без вагинална брахитерапија (префериран пристап);
- опсервација ако нема резидуален серозен или clear cell карцином во примерокот од хистеректомија;
- EBRT со или без вагинална брахитерапија;

За сите останати пациенти со понапредна болест системска терапија со или без тумор- насочена РТ е преферирана опција.

Хемотерапија со или без РТ е поефикасна наспроти само радиотераписки пристап.

Адјувантна платина/таксани хемотерапија го зголемува преживувањето кај серозни утерини карциноми и clear cell карциноми, додека ifosfamide/paclitaxel е префериран кај карциносаркомите, а се користи и paclitaxel/carboplatin како третманска опција за карциносаркоми.

Кај пациенти со ран стадиум на МММТs адјувантната хемотерапија го подбрува PFS споредено со РТ или опсервација.

За HER 2 позитивни напредни, рекурентни серозни утерини карциноми препорака за хемотаргет терапија е: carboplatin/paclitaxel/transtuzumab која го зголемува PFS, без зголемена токсичност поради додавањето на таргет терапија со trastuzumab.

Адјувантниот третман (РТ, системска терапија, или хемотерапија) дава подобро вкупно преживување (OS), кај стадиум IB -II болест, но не и кај IA стадиум на болест. Не се забележани разлики во преживувањето во однос на користениот хируршки пристап (роботска лапароскопија наспроти лапаротомија).

Кај овај тип на хистологиите адјувантна пелвична радиотерапија ја намалува стапката на локална рекуренца, споредено со хируршки третман како единствен третмански модалитет.

## **Утерусни саркоми**

Тоа се малигни мезенхимални тумори кои ги вклучуваат:

- Low-grade endometrial stromal sarcoma (ESS) or adenosarcoma
- High-grade ESS
- Undifferentiated uterine sarcoma (UUS)
- Uterine leiomyosarcoma (uLMS)
- perivascular epithelioid cell tumor (PEComa)

Од сите нив најчест тип е uLMS (63%), ESS (21%), а најретко се среќава UUS.

Уште поретки субтипови на малигни мезенхимални тумори кои се јавуваат во матката се adenosarcoma, rhabdomyosarcoma (RMS) и PEComa.

Скрининг за Lynch синдром не се прави рутински кај пациенти со малигни мезенхимални тумори.

Последните години проучувањето и разбирањето на молекуларната основа на овие тумори овозможи да се идентификува нивниот генетски потпис и да се карактеризираат некои подтипови на саркоми. Мезенхималните тумори се дијагностицираат само со патохистолошки критериуми и резултатите од молекуларните студии препорачано е да се употребуваат во рутинска патолошка евалуација. Молекуларните анализи (идентификација на карактеристични транслокации) може да помогнат во класификација на тешките случаи и одредување на активни терапевтски агенци.

ESS се состојат од клетки кои наликуваат на ендометријалната строма во пролиферативна фаза, од хетероген микс од морфолошки и генетски фактори. Голем дел од овие тумори имаат JAZF1-SUZ12 генски фузии и се презентираат како ниско градусни тумори во рани стадиуми на болест. Во ретки случаи ниско градусни ESS може да се трансформираат во високоградусни ESS (при примарната дијагноза или при појава на рекуренца), што бара хистопатолошка и молекуларна потврда (пр. JAZF1 или PNF1 транслокација). Повисок градус и поагресивна природа на ESS има единствен генетски реаранжман (YWHAE-FAM22A/B познат и како YWHAE-NUTM2A/B). ESS понатаму се дели на ниско и високо градусен според фактори засновани на патохистологија, клиничкото однесување и исходот. Четвртиот ревидиран систем од 2014 година на WHO класификација на тумори на женски репродуктивен тракт се употребува за класификација на low grade ESS и high-grade ESS како различни хистопатолошки ентитети.

### ***Стејџинг и третман***

Кога се работи за саркоматозна патологија биопсија е од помош, но е помалку сензитивна одколку кај ендометријалните карциноми. Дијагноза ESS и uLMS многу често се поставува по хистеректомија.

Предходниот FIGO/AJCC систем за стејдирање на ендометријални карциноми не е соодветен за стејдирање на ESS и uLMS, затоа нов FIGO/AJCC систем за стејдирање е во употреба од 2009 година, кој ја зема во предвид разликата помеѓу саркомите и ендометријалните карциноми.

Иницијална евалуација за мезенхимални малигни тумори треба да вклучува КТ на торакс/абдомен и мала карлица или комбинација од КТ/MRI. Битно е да се одреди дали саркомот е локализиран на матката, или има присутна екстраутерина болест. Пелвична MRI дава информација за раширеноста на туморот локално и за присуството на резидуална болест по нецелосно отстранување на матката и аднексите (супрацервикална хистеректомија, миомектомија, можна туморска фрагментација, интраперитонеална разсеченост на туморот).

ПЕТ-КТ се користи за евалуација на двојбени резултати.

Доколку се медицински операбилни пациентите тогаш хистеректомија со или без BSO е иницијаниот третман на избор за утерини саркоми.

Препораката е да се направи тестирање за присуство на естрогени и прогестеронски рецептори (ER/PR) за да се донесе одлука во однос напрезервација на јајниците, особено кај млади пременопаузални жени. Генерално BSO е препорачана кај ниско градусни ESS кои експресираат ER/PR рецептори.



Утерините саркоми треба да се оперираат en-bloc за надобар исход, интраперитонеално расекување и фрагментација е контраиндицирана.

За инцидентен наод за утерин сарком по хистеректомија, или во случаи на фрагментација на туморот, индицирана е сликовна дијагностика и ре-експлорација.

Јајниците можат да бидат презервирани кај селектирани пациенти со ран стадиум uLMS кои сакаат да ја задржат хормонската функција. Лимфаденектомија е контраверзна, бидејќи high-grade утерините саркоми даваат хематогени метастази во белите дробови, а метастази во лимфните јазли се невообичаени.

За медицински иноперабилни саркоми, третмански опции се: пелвична EBRT со или без брахитерапија и/или системска терапија.

### Staging–Uterine Sarcoma

**Table 3**

AJCC Tumor-Node-Metastases (TNM) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Uterine Sarcomas (includes Leiomyosarcoma and Endometrial Stromal Sarcoma)

#### Leiomyosarcoma and Endometrial Stromal Sarcoma

T	FIGO Stage	Primary Tumor
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor limited to the uterus
T1a	IA	Tumor 5 cm or less in greatest dimension
T1b	IB	Tumor more than 5 cm
T2	II	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
T2a	IIA	Tumor involves adnexa
T2b	IIB	Tumor involves other pelvic tissues
T3	III	Tumor infiltrates abdominal tissues
T3a	IIIA	One site
T3b	IIIB	More than one site
T4	IVA	Tumor invades bladder or rectum
N	FIGO Stage	Regional Lymph Nodes
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N0(i+)		Isolated tumor cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm
N1	IIIC	Regional lymph node metastasis

M	FIGO Stage	Distant Metastasis
M0		No distant metastasis
M1	IVB	Distant metastasis (excluding adnexa, pelvic, and abdominal tissues)
G	Histologic Grade	
GX	Grade cannot be assessed	
G1	Well differentiated	
G2	Moderately differentiated	
G3	Poorly differentiated or undifferentiated	

**Table 4. AJCC Prognostic Stage Groups**

	T	N	M
<b>Stage I</b>	T1	N0	M0
<b>Stage IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Stage IB</b>	T1b	N0	M0
<b>Stage II</b>	T2	N0	M0
<b>Stage IIIA</b>	T3a	N0	M0
<b>Stage IIIB</b>	T3b	N0	M0
<b>Stage IIIC</b>	T1-3	N1	M0
<b>Stage IVA</b>	T4	Any N	M0
<b>Stage IVB</b>	Any T	Any N	M1

**Staging—Uterine Sarcoma**

**Table 4**

AJCC Tumor-Node-Metastases (TNM) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Uterine Sarcomas (includes Müllerian adenosarcoma)

<b>T</b>	<b>FIGO Stage</b>	<b>Primary Tumor</b>
<b>TX</b>		Primary tumor cannot be assessed
<b>T0</b>		No evidence of primary tumor
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor limited to the uterus
T1a	<b>IA</b>	Tumor limited to the endometrium/endocervix
T1b	<b>IB*</b>	Tumor invades less than or equal to half myometrial invasion
T1c	<b>IC*</b>	Tumor invades more than half myometrial invasion
<b>T2</b>	<b>II</b>	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
T2a	<b>IIA</b>	Tumor involves adnexa
T2b	<b>IIB</b>	Tumor involves other pelvic tissues
<b>T3</b>	<b>III</b>	Tumor infiltrates abdominal tissues
T3a	<b>IIIA</b>	One site
T3b	<b>IIIB</b>	More than one site
<b>T4</b>	<b>IVA</b>	Tumor invades bladder or rectum

<b>N</b>	<b>FIGO Stage</b>	<b>Regional Lymph Nodes</b>
<b>NX</b>		Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>		No regional lymph node metastasis
<b>N0(i+)</b>		Isolated tumor cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm
<b>N1</b>	<b>IIIC</b>	Regional lymph node metastasis

<b>M</b>	<b>FIGO Stage</b>	<b>Distant Metastasis</b>
<b>M0</b>		No distant metastasis
<b>M1</b>	<b>IVB</b>	Distant metastasis (excluding adnexa, pelvic, and abdominal tissues)

<b>G</b>	<b>Histologic Grade</b>
<b>GX</b>	Grade cannot be assessed
<b>G1</b>	Well differentiated
<b>G2</b>	Moderately differentiated
<b>G3</b>	Poorly differentiated or undifferentiated

**Table 4. AJCC Prognostic Stage Groups**

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Stage I</b>	T1	N0	M0
<b>Stage IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Stage IB</b>	T1b	N0	M0
<b>Stage IC</b>	T1c	N0	M0
<b>Stage II</b>	T2	N0	M0
<b>Stage IIIA</b>	T3a	N0	M0
<b>Stage IIIB</b>	T3b	N0	M0
<b>Stage IIIC</b>	T1-3	N1	M0
<b>Stage IVA</b>	T4	Any N	M0
<b>Stage IVB</b>	Any T	Any N	M1

## Low-grade ESS

Доколку нема податок за присутна болест по иницијален оперативен зафат TH/BSO за стадиум I ESS може да се продолжи со опсервација (особено при менопауза или предходна BSO).

Опција за адјувантен третман е естрогена блокада препорачана за стадиум II до IV (ароматаза инхибитори се преферирани, опција се и мегестрол ацетат, медроксипрогестерон ацетат, а може да се даде и гонадотропин-рилизинг хормон (GnRH) аналог. Тамоксифенот не се препорачува бидејќи е контраиндициран кај пациенти со ESS, или ER/PR позитивни uLMS. Естрогената блокада е препорачана и кај рекурентен и нересектабилен ESS.

Адјувантна EBRT може да се даде кај стадиум II-IVA, ја подобрува локалната контрола, со лимитиран ефект врз преживувањето.

Палијативна EBRT може да се додаде на естрогената блокада за пациенти во стадиум IVB.

Чести рутински контроли со сликовна дијагностика не се препорачуваат за асимптоматски млади пациенти по примарен третман за ESS.

### SYSTEMIC ENDOCRINE THERAPY FOR UTERINE SARCOMA<sup>a</sup> (Clinical trials strongly recommended)

Anti-Estrogen Hormone Therapy for Low-Grade ESS or Adenosarcoma Without SO or Hormone Receptor-Positive (ER/PR) Uterine Sarcomas <sup>e</sup>	
<b>Preferred Regimens</b> • Aromatase inhibitors for low-grade ESS or adenosarcoma without SO <sup>f</sup>	<b>Other Recommended Regimens</b> • Aromatase inhibitors <sup>f</sup> (for ER/PR-positive uterine sarcomas) • Fulvestrant <sup>f</sup> • Megestrol acetate (category 2B for ER/PR-positive uterine sarcomas) • Medroxyprogesterone acetate (category 2B for ER/PR-positive uterine sarcomas) • GnRH analogs (category 2B for low-grade ESS, adenosarcoma without SO, and ER/PR-positive uterine sarcomas)

## High- grade ESS, uLMS и UUS

- Улогата на адјувантна EBRT кај неметастатска болест е контраверзна. Рутинска постоперативна РТ не се препорачува за стадиум I uLMS и UUS. Доколку се дава РТ кај повисоки стадиуми треба да биде индивидуализирана и базирана на внимателни анализи на патолошкиот извештај.
- Адјувантна терапија кај стадиум I uLMS и високо градусен UUS, по комплетна ресекција вклучува: опсервација, системска терапија, и естрогена блокада за ER позитивни тумори.
- Поради висок ризик кај пациенти со комплетна ресекција во стадиум II и III uLMS и високо-градусен UUS, препорачана е адјувантна системска терапија со или без EBRT.
- Кај пациенти со некомплетна ресекција или метастатска болест, системска терапија со или без палијативна EBRT генерално е препорачана.

Доколку се користи системска терапија за високо-градусни утерини саркоми, препорачани режими се: монокхемотерапија со doxorubicin, или комбинирана хемотерапија со docetaxel/gemcitabine. Монокхемотерапија со doxorubicin е активен агенс за uLMS и е помалку токсичен во однос на комбинираните режими.

Други препорачани хемотераписки режими се: doxorubicin/ifosfamide, doxorubicin/dacarbazine, gemcitabine/dacarbazine и gemcitabine/vinorelbine. Монотераписки опции за напредна или метастатска болест се: dacarbazine, gemcitabine, epirubicin, ifosfamide, liposomal doxorubicin, pazopanib, temozolamide, trabectedin (за нересектабилен, метастатски uLMS предходно третирани со антрациклински хемотераписки режими), eribulin (кај напреден uLMS или adipocytic sarcoma), vinorelbine, docetaxel.

Ароматаза инхибитори се опција кај ER/PR позитивни uLMS.

Третманските агенци: pazopanib, trabectedin и eribulin во Р. С Македонија не се на товар на ФЗОМ.

**SYSTEMIC THERAPY FOR UTERINE SARCOMA<sup>a</sup>**  
(Clinical trials strongly recommended)

Advanced, Recurrent/Metastatic or Inoperable Disease	
First-Line Therapy <sup>b</sup>	Second-line or Subsequent Therapy
<p><b>Preferred Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorubicin</li> <li>• Docetaxel/gemcitabine</li> <li>• Doxorubicin/ifosfamide</li> <li>• Doxorubicin/dacarbazine</li> <li>• Doxorubicin/trabectedin (for LMS)<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>Useful in Certain Circumstances (Biomarker directed therapy)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Larotrectinib or entrectinib for NTRK gene fusion-positive tumors</li> <li>• IMT with ALK translocation               <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Crizotinib<sup>2</sup></li> <li>▸ Ceritinib<sup>3</sup></li> <li>▸ Brigatinib<sup>4,5</sup></li> <li>▸ Lorlatinib</li> <li>▸ Alectinib</li> </ul> </li> <li>• Albumin-bound sirolimus (only for PEComa)</li> </ul>	<p><b>Preferred Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trabectedin<sup>c</sup></li> </ul> <p><b>Other Recommended Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine/dacarbazine</li> <li>• Gemcitabine/vinorelbine</li> <li>• dacarbazine</li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Epirubicin</li> <li>• Ifosfamide</li> <li>• Liposomal doxorubicin</li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Temozolamide</li> <li>• Eribulin (category 2B)</li> </ul> <p><b>Useful in Certain Circumstances (Biomarker directed therapy)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For PEComa               <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Sirolimus</li> <li>▸ Everolimus</li> <li>▸ Temsirolimus</li> </ul> </li> <li>• Pembrolizumab for TMB-H tumors<sup>d</sup></li> <li>• Consider PARP inhibitors for BRCA2- altered uLMS<sup>6</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Olaparib<sup>7</sup></li> <li>▸ Rucaparib</li> <li>▸ Niraparib</li> </ul> </li> </ul>

**Следење на пациентите**

Препораките по спроведен третман вклучуваат физикален преглед, на 3 до 4 месеци, првите 2 до 3 години, потоа на 6 до 12 месеци.

Сликовна дијагностика треба да вклучува КТ на торакс/абдомен/мала карлица секои 3 до 6 месеци првите 3 години, потоа на 6 до 12 месеци наредните две години. Зависно од хистологијата, градусот, иницијалниот стадиум годишни или двогодишни сликовни дијагностики можат да се прават дополнителни 5 години. MRI на абдомен и пелвис и КТ на торакс и ПЕТ-КТ се користат при клиничко сомнение за метастатска болест.

Пациентите треба да бидат едуцирани за специфичните симптоми на рекурентна болест за да ги препознаат и да побараат брза евалуација со сликовна дијагностика за детекција на рекуренца, а треба да му бидат пренесени и препораките за здрав начин на живот, обезитет, физичка активност, вежби, нутриција, како и потенцијалните долготрајни или доцни несакани ефекти од третманот.

### ***Третман на рекурентна или метастатска болест***

Стапката на рекуренца е многу висока за uLMS (50%-70%). Препораките за третман во овај сетинг зависат од предходно спроведената РТ, ресектабилноста на туморот, локацијата и природата на рекуренцата.

1. ***Локална рекуренца***: се класифицира како рекуренца во вагина/пелвис без далечни метастатски промени и третмани на избор се:

- хируршка ресекција кај пациенти без предходна РТ со можност за IORT;
- преоперативна EBRT и/или системска терапија;
- EBRT со или без брахитерапија и/или системска терапија за пациенти со резидуална болест по оперативен третман кои немале преоперативна РТ;
- После хирургија или EBRT, како примарни третмански модалитети за рекуренца, треба да се размисли за системска терапија.
- Пациенти со локална рекуренца кои предходно имале РТ можат да се третираат со:
  - хирургија со можност за IORT и/или системска терапија
  - системска терапија
  - селективна ре-ирадијација со EBRT и/или брахитерапија

Циторедуктивната ресекција на локалната рекуренца го подобрува вкупното преживување кај пациентите со рекурентна болест.

За рекурентен ниско-градусен ESS прв избор за системска терапија е естрогената блокада.

2. ***Метастатска болест***: препораките за третман се системска терапија со или без палијативна EBRT, или најдобра супортивна нега.

За пациенти со изолирани метастази индицирани се хируршка ресекција или друга аблативна терапија (радиофреквентна аблација -FRA или SBRT).

За пациенти со uLMS кои имале подолг период до појава на рекуренца, метастазектомија го подобрува преживувањето. Постоперативна EBRT и/или системска терапија можат да се аплицираат.

За пациенти со нересектабилни изолирани метастази препораките се системска терапија и/или локална терапија (тумор насочена EBRT или локална аблативна терапија).

### ***Реакција на лекови***

Несакана хиперсензитивна реакција може да се јави кај пациенти во тек или после примањето на системска терапија со carboplatin, cisplatin, docetaxel, liposomal doxorubicin и paclitaxel. Најчесто тоа се благи инфузиони реакции (кожни реакции, кардиоваскуларни, респираторни реакции или стегање во грлото) или сериозни алергиски реакции (животно-загрозувачка анафилакса).

Инфузионите реакции се почести кога се дава paclitaxel, а алергиски реакции се почести со платина препарати carboplatin ili cisplatin. Пациенти кои имале животно загрозувачка алергиска реакција веќе не треба да го примаат агенсот што ја предизвикал. Доколку настанала блага алергиска реакција, лекот може повторно да биде администриран по употреба на

десензитизирачки протокол пред секоја инфузија доколку еднаш се јавила реакција, околу 90% од пациентите може да бидат десензитизирани.

### ***Преживување по третман на пациенти со гинеколошка малигна болест***

Третманот на гинеколошки малигнитети вклучува операција, хемотерапија, хормонска терапија, РТ и/или имунотерапија која ќе доведе до краткотрајни акутни или долготрајни токсичности.

Хируршкиот третман може да биде екстензивен и да предизвика адхезии, кои можат да доведат до болка и опструкција на тенките црева, или уринарни и гастроинтестинални компликации (инконтиненција, дијареа) дисфункција на пелвичното дно и лимфедем.

Најчесто употребуваните агенци во хемотерапевтските режими предизвикуваат ризик од неуротоксичност, кардиолошка токсичност, когнитивна дисфункција, и можност за развој на хематолошки канцер.

Долготрајна естрогена депривациона терапија предизвикува симптоми како жешки бранови, вагинална сувост, остепенија/остеопороза.

РТ дава долготрајни компликации (фиброза, стеноза, вулвовагинална атрофија) и може да ги предиспонира пациентите за развој на субсеквентни карциноми на кожа, на субкутано ткиво или во подлежаечките органи, проксимално од зрачните полиња.

Имунотерапијата е терапија која сеуште се испитува кај гинеколошките карциноми и долготрајните ефекти сеуште не се познати.

По завршување на третманот сите пациенти треба да бидат опфатени со медицинска нега која се фокусира на менаџирање на хроничните заболувања кај пациентите (депресија, дијабет, хипертензија), да се мониторира кардиоваскуларниот ризик, да се примаат препорачани вакцини, и да се дадат препораки за здрав стил на живеење.

Повеќето третмани за гинеколошки карциноми доведуваат до сексуална дисфункција, рана менопауза и инфертилитет. Сите пациенти треба да бидат евалуирани за постоењето на генито-уринарни симптоми, вклучително и вулвовагинална сувост. Постирадијациона употреба на вагинални дилататори и навлажнувачи е препорачана. Психосоцијалните ефекти вклучуваат психолошки проблеми (депресија, анксиозност, страв од рекуренца, промени во изгледот на телото), финансиски грижи и интерперсонални проблеми со сексуалноста и интимноста. Пациентите треба да бидат соодветно упатени според потребата на соодветни специјалисти за физикална терапија, терапија на пелвично дно и психотерапија. Комуникација и координација помеѓу сите клиничари вклучени во посттретманскиот период на следење кај пациентите, вклучително и матичните гинеколози и матичните лекари е основна за соодветно следење на пациентите.