

КАРЦИНОМ ЕНДОМЕТРИЈУМА

Вукићевић Д.¹, Перишић Ж.², Плешинац-Карапанцић В.³, Ванчетовић-Мијовић М.¹,
Берковић Б.¹, Витковић Л.¹, Митић Н.¹

¹Институт за патологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Гинеколошко акушерска клиника "Народни фронт", Медицински факултет Београд

³Институт за онкологију и радиологију Београд

ENDOMETRIAL CARCINOMA

Вукићевић Д.¹, Перишић Ж.², Плешинац-Карапанцић В.³, Ванчетовић-Мијовић М.¹,
Берковић Б.¹, Витковић Л.¹, Митић Н.¹

¹Institute of Pathology, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

²OB/GYN Clinic "Narodni front", Medical faculty Belgrade

³Institute of Oncology and Radiology, Medical faculty Belgrade

SUMMARY

Endometrial carcinoma is still one of the most common malignant tumor of the female genital system in the most industrialized countries. Endometrial cancer is due to 3,9% of all female malignant tumors. The occurrence of endometrial cancer varies with age. In 75% of all cases endometrial carcinoma typically occurs in postmenopausal women, with the highest incidence between 50 and 59 year. The high frequency of endometrial carcinoma in younger age is also found in women with ovarian estrogen-secreting tumors. About 10% of all endometrial carcinomas also in association with a genetic predisposition, but the most cases of endometrial carcinomas are sporadic. The most important prognostic factors for endometrial carcinomas are: clinical stage, age, histopathological type and grade, as well as hormonal receptors. Younger nulliparous women with early detected well-differentiated endometrial carcinoma are usually treated by high doses of progesterone. Older women with endometrial carcinoma are usually treated by hysterectomy. Administration of postoperative radiation and chemotherapy depends on clinical stage.

Key words: Endometrium, Carcinoma.

САЖЕТАК

Карцином ендометријума и даље је један од најчешћих малигних тумора гениталног система жена у већини развијених земаља света. Процењује се да карцином ендометријума чини 3,9% свих малигних тумора женске популације. Ризици за настанак карцинома ендометријума се повећавају са старошћу. У 75% случајева карцином ендометријума јавља се код постменопаузних жена, са највећом стопом инциденце између 50-59 г. Повећани ризик ендометријалних карцинома код млађих жена примећен је у стањима када је ниво естрогена абнормално повишен, као на пример код тумора оваријума који продукују естрогене. Око 10% случајева ендометријалног карцинома је везано за постојање генетске предиспозиције, а највећи број случајева ендометријалног карцинома је спорадичан. Међу најзначајнијим прогностичким факторима карцинома ендометријума наводе се: стадијум тумора, старост пацијенткиње, хистолошки тип и градус, хормонски рецептори. Нови приступ лечењу почетног, добро диферентованог карцинома ендометријума код млађих пацијенткиња које нису рађале је конзервативни третман високим дозама прогестерона. Код старијих пацијенткиња најчешћи метод лечења је хистеректомија а у зависности од стадијума болести и додатно зрачење и хемиотерапија.

Кључне речи: Ендометријум, Карцином.

УВОД

Карцином ендометријума и даље је један од најчешћих малигних тумора гениталног система жене у већини развијених земаља света. Процењује се да карцином ендометријума чини 3,9% свих малигних тумора женске популације на глобалном нивоу (око 200000 случајева), док у морталитету учествује са 1,7% (око 50000 случајева). (1, 2)

У Европи се региструје 40% карцинома ендометријума у односу на све карциноме. Стопе умирања од

ендометријалног карцинома ниже су 5-10 пута у односу на стопе инциденце.

У САД стопа инциденце карцинома ендометријума је 23,3/100000. У овој земљи то је 4-ти најчешћи карцином жена и јавља се код сваке 50-те жене.

У земљама Европске уније највиша инциденца региструје се у Словачкој и Чешкој (до 40/100000) а најнижа у Великој Британији 22/100 000. (3)

У азијским и афричким земљама стопе оболевања су изразито ниске (испод 4/100000). (4)

У Србији карцином ендометријума има удела са 5,5% у укупном оболевању, односно са 1,4% у укупном морталитету од малигнух тумора женске популације.(5)

Стопе инциденце ендометријалног карцинома расту са узрастом. Тај пораст почиње у периоду 5-10 година пре менопаузе а пик достиже у узрасту 65-70 година. Процењује се да се у преко 90% случајева овај карцином јавља после 50г живота.

Фактори ризика за настанак карцинома ендометријума

На основу бројних епидемиолошких студија откривени су различити фактори ризика одговорни за настанак овог малигнитета. Ризици за настанак карцинома ендометријума се повећавају са старашћу. У 75% случајева карцином ендометријума јавља се код постменопаузних жена, са највећом стопом инциденце између 50-59г. Просечна старост пацијенткиња у време постављања дијагнозе износи 61 годину. (6)

Добро познат фактор ризика за карцином ендометријума је статус нероткиње, већина студија говори да су оне у троструко већем ризику у односу на жене које су рађале и овај ефекат је наглашенији код жена у пременопаузи. Али се исто тако ризичним сматрају и жене са већим бројем деце и већа старост при првом порођају. (7)

Као фактор ризика наводи се и инфертилитет који за собом повлачи и ановулаторне менструалне циклусе услед којих долази до продуженог излагања естрогенима без довољно прогестерона, високе серумске нивое андростенедиона и одсуство месечног одбацивања ендометријалног ткива.

Рани улазак у пубертет (пре 12. године) повећава ризик за настанак карцинома ендометријума, јер је дуг временски период током којег је ендометријум изложен естрогенима. (8) Касно улажење у менопаузу након 52 године живота такође представља фактор ризика због продуженог излагања утеруса естрогеној стимулацији у присуству ановулаторних циклуса (прогестерон-дефицитарних циклуса).(9)

Хормоналне факторе ризика чине ендогени и егзогени хормони. Повећани ризик ендометријалних карцинома код млађих жена примећен је у стањима када је ниво естрогена, који је пореклом ендогени хормон, абнормално повишен, као на пример код тумора оваријума који продукују естрогене. Висок ниво естрогена у телу жене може бити и резултат полицистичне болести јајника. (10)

Било какво коришћење терапије надокнаде, која подразумева примену егзогенних хормона, у виду естрогена и то без додатка прогестерона, коришћене дуже од 2-3 године, повећава за 2-12 пута ризик настанка ендометријалног карцинома. Ако се ради о постменопаузној супституционој терапији естрогеном, ризик за настанак ендометријалног карцинома повећава се за 4-15 пута.(11, 12)

Занимљива запажања су да карциноми повезани са употребом естрогена генерално показују повољ-

није карактеристике, укључујући рани стадијум при дијагностиковању, нижи градус и мањи проценат инвазије миометријума. Пратеће појаве су хиперплазија и аденомиоза.

Прогестерон како се показало, производи регресивне промене код хиперплазије ендометријума. Ово је значајн податак за жене које користе оралне контрацептиве. Показало се да су у већем ризику жене које користе контрацептиве који садрже високе дозе естрогена и неки слаб прогестерон. Знатно је нижи ризик код жена које користе естроген-прогестерон комбиноване контрацептиве и то за око 50 %. До овог ефекта долази код жена које су ова средства користиле бар 12 месеци. Ефекат траје и наредних десет година након употребе. Смањење ризика је најприметније код жена које никада нису затруднеле.(13-15)

Тамоксифен, нестероидни медикамент, који има и естрогенске и антиестрогенске ефекте који се често користи за третман рака дојке повећава могућност преживљавања и смањује ризик од поновне појаве рака дојке али зато повећава ризик од појаве ендометријалних карцинома. (16)

Због деловања на естрогенске рецепторе у ендометријуму примена тамоксифена може да буде праћена стварањем полипа, хиперплазије и карцинома ендометријума утеруса, као и развојем фибромиома. Постављањем Интраутериног улошка са левоноргестрелом (прогестин) (ИУС) могу да се превенирају штетни ефекти тамоксифена на утерус.(17, 18)

Гојазност је добро познат фактор ризика за карцином ендометријума. Код жена са 25 и више килограма преко просечне телесне тежине, ризик за настанак малигнитета тела материце повећан је за 9 пута. Гојазност утиче на пременопаузни и постменопаузни карцином ендометријума. Гојазне жене често могу бити склоне повећаној естрогеној производњи естрадиола. (19, 20)

Исхрана има одређену улогу у етиологији карцинома ендометријума. На то указује и чињеница да су високе стопе овог карцинома у друштвима на западу и ниске стопе у источним земљама које се разликују по начину исхране, у западним земљама се користи високи садржај животињске масти у исхрани. Постменопаузне жене вегетеријанци имају нижи ниво укупних естрогена, пролактина и виши ниво серумских глобулина који везују полне хормоне. Исхрана богата житарицама, свежим воћем и поврћем, као и конзумирање масне рибе смањују ризик од појаве ендометријалног карцинома док супротан ефекат има високи унос животињске масти. Слично показује једна скорашња канадска студија у којој је утврђено да висок унос биљних влакана, витамина Е и алкохола доводи до смањења ризика од настанка ове болести. (21)

Поремећај здравственог стања као што је случај код дијабетиса, може изазвати повишен ризик од настанка карцинома ендометријума, што се може повезати са високим серумским нивоом естрогена.

Од других болести наводе се: хипертензија, артритис, затим карцином дојке, јајника (код којих је често повећан ниво хормона који се доводе у везу и са ендометријалним карциномом) као и карцином дебелог пре-

ва. Радио терапија мале карлице као модалитет лечења неких других малигнух тумора (нпр. карцинома грлића материце) може оштетити ДНК ћелија и повећава ризик настанка другог карцинома као нпр. карцинома ендометријума.

Посебан је значај и породичне анамнезе, јер у случају да је нека од ближих рођака боловала од ендометријалног карцинома повећава се ризик од појаве овог карцинома.

Жене пушачи имају приближно упола мањи ризик у поређењу са непушачима. Бројне студије су показале да дим цигарете значајно смањује ризик од појаве ендометријалних карцинома код жена након менопаузе, мада може повећати ризик код пременопаузних жена. (22)

Генетика и ендометријални карцином

Бројна истраживања су последњих година указала на несумњиво велики значај генетике за утврђивање механизма настанка малигне болести као и њено даље напредовање. Добијени резултати најављују помаке у превенцији, раној детекцији и лечењу малигнух болести гениталног тракта. Генетска терапија би могла битно да измени ток и исход болести пацијенткиња са карциномом.

Различити су механизми карциногенезе. На пример ендометријални карцином у око 10% случајева настаје као компонента фамилијарног малигног синдрома због наслеђивања герминативних ћелијских линија са педиспозицијом за генетске абнормалности.

Међутим велики број ендометријалних карцинома настаје као последица соматских мутација унутар нормалног генома. Сматра се да поменуте соматске мутације настају под утицајем спољашњих онкогених утицаја који повећавају могућност за настанак спонтаних мутација на одређеном броју кључних гена за карциногенезу.

Одавно постоје претпоставке да један број случајева карцинома ендометријума настаје услед наслеђивања генетске предиспозиције. Од 1997. г прихваћен је клинички ентитет хередитарни неполипозни колоректални канцер синдром у оквиру кога женски чланови породице који су носиоци мутације имају ризик 40-60% да оболе од ендометријалног карцинома.

Око 10% случајева ендометријалног карцинома је везано за постојање генетске предиспозиције, а највећи број случајева ендометријалног карцинома је спорадичан. Већина ендометријалних канцера је диплоидно, а око 25% има анеуплоидију и таква генетска структура је удружена са агресивним понашањем тумора и лошом прогнозом.

Молекуларна истраживања су у скорије време допринела идентификацији неколико генетских промена везаних за развој тумора. Краће речено мутације или повећање онкогена K-ras и HER 2/neu, затим мутације или блокада гена који заустављају развој тумора p53, p51, p16 и pTEN/MMAC 1 као и оштећење функције ДНК мутацијама hMLH1, hMSH2 и hMSH6 повезане су са развојем ендометријалних карцинома. (23)

Утицај у смислу генске мутације може настати и директним деловањем спољашњег фактора као што је продужено деловање естрогена на ендометријум. Естрогени стимулишу пролиферацију и врше инхибицију апоптозе вршећи промене на нивоу транскрипције гена и тако мењају њихову функцију. Протективно дејство прогестерона се огледа у индукцији апоптозе преко стимулације Bcl2 и BAX гена.

Методe скрининга карцинома ендометријума

Сврха скрининга је откривање малигне болести у асимптоматској фази ради спровођења лечења мање радикалним поступцима и смањења стопе морталитета. Скрининг се препоручује код болесница са високим ризиком за настанак малигнух болести као што су болеснице са позитивном породичном анамнезом, код оних са малигнум тумором дојке после дугог трајног лечења тамоксифеном као и код болесница које су дуго употребљавале хормонску супституциону терапију естрогенима.

Најчешће коришћене методе скрининга су: Трансвагинални ултразвучни преглед, којим се одређује дебљина ендометријума. Код болесница са постменопаузним крварењем и дебљином ендометријума већом од 4мм, сензитивност у откривању карцинома ендометријума је чак до 98%.

Сонохистерографија је варијанта ултразвучног прегледа која се изводи инстилацијом 5-10мл стерилног физиолошког раствора натријум-хлорида путем катетера у материчну шупљину после чега се врши преглед ултразвуком (24). Ова метода омогућава бољу визуелизацију фокусних лезија и разликовање хиперплазије од карцинома ендометријума и то на основу интактности границе између ендометријума и миометријума. Недостатак ове методе је узимање узорка за хистопатолошку анализу.

“Папаниколау тест” може указати на постојање малигне болести ендометријума, на основу утврђивања како нормалних тако и ћелија измењеног изгледа, цитолошком анализом размаза узорка добијеног директно из шупљине материце. Показало се да је сензитивност овог теста сувише мала да би се он користио као метода скрининга (25).

Биопсија ендометријума је једноставна и јефтина метода која се може примењивати и у амбулатним условима, па чак и без анестезије. Велика је сензитивност ове методе до 97,5% (26).

Ендоскопски преглед шупљине материце или хистероскопија, препоручује се код болесница код којих су се појавили симптоми болести и чија је дебљина ендометријума преко 4мм. Ова метода се може применити у амбулатним условима и омогућава узимање циљане биопсије, што знатно повећава сензитивност.

Мало је вероватно да ће скрининг карцинома ендометријума код жена без симптома болести бити оправдан у будућности, будући да се симптоми ове болести испољавају још у раном стадијуму. Али се сматра да ће бити веома значајан скрининг код жена са високим ризиком за настанак ове болести.

Симптоми ендометријалног карцинома

Убедљиво најчешћи симптом ендометријалног карцинома је абнормално крварење из вагине. Код постменопаузних жена свако вагинално крварење је абнормално. Ређе се појављују следећи симптоми, који углавном указују на узнапредовалу болест, бол или већи оток у карличном пределу, мршављење.

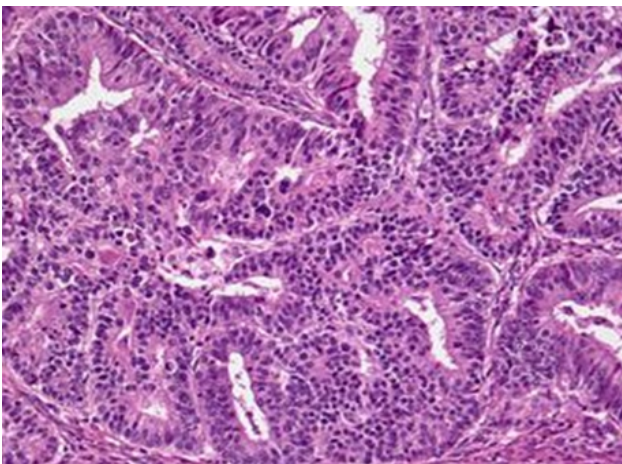
Хистолошка класификација карцинома ендометријума

Карцином ендометријума представља примарни малигни епителни тумор, обично жлездане диференцијације, који настаје у ендометријуму и шири се у миоетријум, као и на друга удаљена места.

Према WHO хистолошкој класификацији ендометријални карциноми се деле на:

- Ендометриоидни аденокарцином,
 - Варијанта са сквамозном диференцијацијом,
 - Вилогландуларни,
 - Секреторни,
 - Варијанта са цилијарним ћелијама,
- Муцинозни аденокарцином,
- Серозни аденокарцином,
- "Clear cell" аденокарцином,
- Mixed cell (мешовити) аденокарцином,
- Сквамозелуларни карцином,
- "Small cell" карцином,
- Недиферентован карцином,
- Остали

Најчешћи тип ендометријалног карцинома је ендометриоидни аденокарцином, док су сви остали типови много ређи.



Слика 1. Примарни аденокарцином ендометријума.

Хистолошки градус

Хистолошки градус за ендометриоидни (и његове варијанте) и муцинозни аденокарцином одређује се на следећи начин:

Градус 1 (G1):

- мање од 5% тумора има солидна поља,

Градус 2 (G2):

- 6-50% тумора има солидна поља,

Градус 3 (G3):

- више од 50% тумора чине солидна поља.

За остале типове ендометријалних карцинома, пре свега за серозни и "clear cell" тип не користи се хистолошко градирање, јер по дефиницији серозни аденокарцином припада групи "high grade" карцинома.

Из тог разлога је потребно посебно издвојити хистолошку слику серозних аденокарцинома:

- папиларна архитектура: широке папиле, које се разгранавају и стварају секундарне, па чак и терцијалне папиларне изданке,
- једра са великим еозинofilним макронуклеолусима,
- митозе су бројне, патолошке а присутне су и мултинуклеарне ћелије,
- присутни су фокуси некрозе, солидна ћелијска поља и у око 30% случајева псаммома тела.

Патохистолошки извештај

Комплетан извештај патолога мора у себи да садржи следеће (табела 1.)

Табела 1. - Патохистолошки извештај.

1. Макроскопски налаз

- Оперативни препарат - Величина и тежина материце, величина аднекса (D и L).
- Тумор - Величина (у три димензије), локализација, изглед, дубина инвазије (од ендометријално/ миоетријалне границе) дебљина миоетријума (мм), дебљина ендометријума у делу без тумора, захватање серозе грлића и/или аднекса.
- Лимфни чворови (по локализацији) - Величина л.ч., величина највеће метастазе, број нодуса.

2. Микроскопски налаз

Хистолошки тип, мултифокална инвазија, инвазија крвних и/или лимфних судова, ширење на цервикс (на слузницу или строму), ширење на друге органе, удружена хиперплазија, позитивни лимфни нодуси, екстранодално ширење, цитологија испирка.

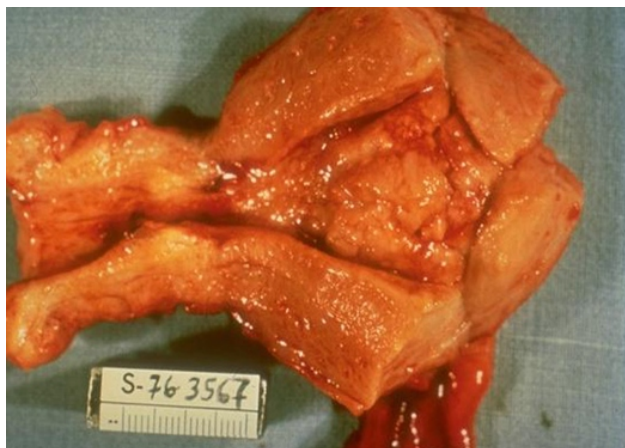
3. Дефинитивна патохистолошка дијагноза и стадијум туморске болести по FIGO и pTNM класификацији.

Одређивање стадијума ендометријалног карцинома

Према Онколошком комитету FIGO-а хирушко стадирање за карциноме ендометријума приказано је на табели 2.(27)

Табела 2. - Одређивање стадијума ендометријалног карцинома према Онколошком комитету FIGO-а (1988. з)

Стадијум	Клиничко стадирање	Хируршко стадирање
I	Карцином ограничен на корпус Ia - Тумор ограничен на < 8цм Ib - Тумор ограничен на > 8цм	Ia - Тумор ограничен на ендометријум Ib - Инвазија <од ½ миометријума Ic - Инвазија >од ½ миометријума
II	Карцином захвата корпус и цервикс	IIa - Захваћеност само цервикалних жлезда IIb - Инвазија строме цервикса
III	Карцином изван утеруса али не и изван мале карлице	IIIa - Тумор врши инвазију серозе или аднекса или позитивна перитонеална цитологија IIIb - Вагиналне метастазе IIIc - Метастазе у пелвичне и пара-аорталне жлезде
IV	Карцином се шири изван мале карлице и захвата бешику или ректум	IVa - Тумор врши инвазију бешике, мукозе прева или оба IVb - Удаљене метастазе, укључујући интра-абдоминалне и/или ингвиналне нодусе



Слика 2. - Карцином ендометријума врши инвазију миометријума до 50%.



Слика 3. - Карцином ендометријума врши инвазију миометријума преко 50%.

Прогностички фактори

Иако је стадијум болести најзначајнији прогностички фактор за преживљавање, бројни други фактори утичу на поновну појаву болести и преживљавање болесница са карциномом ендометријума међу којима се издвајају: старост пацијенткиње, хистолошки тип и градус тумора, хормонски рецептори, који су традиционални прогностички фактори за карцином ендометријума. Ипак, два најважнија фактора на којима се заснива одређивање стадијума ендометријалног карцинома су дубина инвазије и статус лимфних нодуса.

Старост пацијенткиње је независтан прогностички параметар. Релативни ризик за неповољан исход болести се повећава са старашћу.

Агресивни хистолошки типови (аденосквामозни, папиларни серозни, карцином светлих ћелија и недиферентовани карцином), имају неповољну прогнозу због високог малигног потенцијала, брзог метастазирања и склоности ка поновном појављивању. (28, 29)

Папиларни серозни карцином има лошу прогнозу чак и у одсуству дубоке миометријалне инвазије или метастаза у лимфне нодусе. Иначе његова дисеминација је опсежна, са посебном предилекцијом у горње партије абдомена. Стопе преживљавања болесница са папиларним серозним карциномом варирају од 30-80% у FIGO стадијуму I-II и од 0-25% код оних у FIGO стадијуму III и IV (28, 29).

Хистолошки градус карцинома ендометријума у великој мери указује на малигни потенцијал неоплазме (30). Мањи степен диферентованости тумора указује на већу инфилтрацију миометријума. У Gynecologic Oncology Group (GOG) студији само 8% болесница са карциномом градуса 3, у групи испитаница, није имало инвазију миометријума (31). Показало се и да прогностички не постоји значајна разлика између карцинома ендометријума хистолошког градуса 1 и 2 а да је хистолошки градус 3 лош прогностички показатељ. С обзиром на ово Scholtena и сарадници (32) предложили су да

се на основу хистолошког градуса изврши подела карцинома ендометријума у две групе. Прву у коју би се сврстали тумори градуса 1 и 2 и другу, у којој би били тумори градуса 3. То би омогућило бољи увид у којој мери хистолошки степен диферентности тумора утичу на клинички ток и крајњи исход болести.

Инвазија миометријума независни је прогностички фактор који је у корелацији са степеном диферентности тумора. Дубља инвазија миометријума доводи до бржег продирања малигних ћелија у лимфни систем па се тиме повећава могућност за екстраутерино ширење болести и појаву рецидива. Петогодишње преживљавање болесница код којих је карциномом ограничен на ендометријум или врши површну инвазију миометријума је 80-90% док код болесница са дубоком инвазијом миометријума (која представља инвазију већу од 50%) преживљавање је у 60% случајева. Постоперативна терапија смањује стопу локалних рецидива са 30% на 15%, али не утиче на укупно преживљавање болесница.

Инвазија крвних и лимфних судова независни је фактор ризика за појаву рецидива и смртог исхода што указује на лошу прогнозу. (33) У GOG студији инвазија васкуларних простора, у одсуству осталих показатеља високог ризика, била је праћена појавом рецидива код 26,5% болесница.

Локализација тумора унутар кавума утеруса такође је прогностички значајна. Уколико је захваћен истмични део утеруса или цервикс повећан је ризик за екстраутерино ширење болести и метастазирање тумора у лимфне чворове као и појаву рецидива. Тумори локализовани у фундусу имају стопу рецидива до 14%, а они који захватају истмус или цервикс 44% (34)

Присуство метастаза у лимфним чворовима значајан је прогностички фактор карцинома ендометријума. Метастаза у лимфним чворовима карлице има 10%, а метастаза у парааорталним лимфним чворовима код 6% болесница у клиничком стадијуму I. Стопа рецидива код њих је шест пута већа у односу на болеснице са негативним лимфним чворовима (35). Исто тако позитивна цитологија испирка перитонеума са истовремено позитивним пелвичним лимфним чворовима, утиче на високу стопу рецидива и смањује укупно преживљавање болесница са карциномом ендометријума (35).

Величина тумора је у позитивној корелацији са метастазама у лимфним чворовима због чега се сматра значајним прогностичким фактором. Када је тумор величине до 2цм, метастазе у лимфним чворовима карлице евидентирају се у 4% случајева, код тумора већих од 2цм у 15% а уколико тумор испуњавају кавум утеруса метастазе у карличним лимфним чворовима могу бити присуте у 35% случајева (36). Па је сходно томе петогодишње преживљавање болесница са тумором мањим од 2цм 98%, када је тумор већи од 2цм 84% а када тумор испуњава кавум 64%.

Статус естрогених и прогестеронских рецептора у туморском ткиву има посебан значај у прогностичком смислу. Показало се да су статус естрогених (Е) и прогестеронских рецептора (ПР) независан прогностички фактор за ендометријални карцином. Пацијенткиње које имају позитиван један или оба рецептора

(чешће прогестеронских) имају дуже преживљавање од оних у чијим туморима нема одговарајућих рецептора. Експресија прогестеронских рецептора је у позитивној корелацији са одговором тумора на примену терапије гестагенима, што доприноси доброј прогнози. (37)

Терапијске методе у лечењу карцинома ендометријума

Модалитет лечења карцинома ендометријума условљен је стадијумом болести, животном доби болеснице и њеним општим стањем.

Нови приступ лечењу почетног, добро диферентног карцинома ендометријума код млађих пацијенткиња које нису рађале је конзервативни третман високим дозама прогестерона.

Хируршко лечење праћено зрачењем примењује се код већине жена оболелих од карцинома ендометријума.

Оперативно лечење (тотална абдоминална хистеректомија и обострана аднексектомија, а у неким случајевима и пелвична лимфаденектомија) представљају стандардни третман у случају локализоване болести и у исто време служе за одређивање хируршко-патолошког стадијума болести према FIGO критеријумима. Да би се добио одговор на постављене FIGO критеријуме потребно је да се уз абдоминалну хистеректомију уради и перитонеална лаважа. Након уклањања материце треба одредити дубину инвазије тумора у миометријуму да би се одредила вероватноћа ванматеричног ширења. У случају да је инвазија миометријума изнад 50% треба извести карличну и парааорталну лимфаденектомију. Требало би извршити дисекцију више од 10 лимфних чворова (38). У знапредовалим стадијумима болести потребно је комплетно уклањање свих места захваћених тумором.

Серозни хистолошки тип карцинома често се шири на перитонеалне површине тако да се код иницијалне хирушке интервенције одређује стадијум болести као код карцинома јајника, што укључује оментектомију и вишеструку перитонеалну биопсију, да би се искључила могућност постојања болести у горњем абдомену.

Одлука о примени додатне терапије базира се на ризику од потенцијалног (карличног или вагиналног) повратка болести. Пацијенткиње високог ризика су оне са болешћу трећег стадијума, и то када дубина инвазије укључује више од половине миометријума. Терапија зрачењем може да значајно смањи ризик од рекурентне карличне болести. Чак и када су карлични лимфни чворови позитивни, Morrow је показао да уз карличну радиотерапију, 72% жена може живети још 5 година.

Радиотерапија карцинома ендометријума може се примењивати преоперативно, постоперативно, као једини облик лечења и у палијативне сврхе - код знапредовале, рецидивирајуће или дисеминоване болести (39). Овај вид терапије користи високоенергетско зрачење (као што су X зраци) за уништавање карцинома. Зрачење се може спроводити из уређаја чији је извор

зрачења ван тела или се извор зрачења поставља унутар тела у близини самог карцинома (Брахи терапија). Терапија зрачењем може да се користи у другом, трећем и четвртном стадијуму болести, с тим што се одлука доноси зависно од напретка болести. Терапија зрачењем се често примењује након операције да би се уништиле све преостале малигне ћелије. Зрачење се такође користи као замена за хирушку процедуру код пацијенткиња које нису у стању да поднесу операцију због других медицинских проблема.

Хемиотерапија се најчешће користи код узнапредовалог ендометријалног карцинома (FIGO стадијум III и IV) или код појаве локалног рецидива у предходно озраченом пољу (40, 41). Иако може да доведе до излечења, ипак прилично често након третмана долази до повратка болести.

Хормонска терапија се користи искључиво код узнапредовалог ендометријалног карцинома у случајевима постојања метастаза. Хормонска терапија није ефикасна па се и не препоручује код високо ризичних тумора који су најчешће негативни за стероидне рецепторе.

ЗАКЉУЧАК

Карцином ендометријума и даље је један од најчешћих малигнух тумора гениталног система жене у већини развијених земаља света. Овај карцином се преваходно јавља код жена у постменопаузи (75%), а стопа инциденце значајно се повећава са годинама живота. Просечна старост пацијенткиња у време постављања дијагнозе износи 61 годину. Овај карцином јавља се само код 2,9-14,4% болесница млађих од 40 година. Животна доб болеснице у време постављања дијагнозе значајно утиче на крајњи исход болести, при чему млађе жене са карциномом ендометријума имају бољу прогнозу од старијих жена.

Као најпрецизнија дијагностичка метода у откривању карцинома ендометријума наводи се биопсија ендометријума која омогућава успешно постављање дијагнозе у 97,5%. Примена дијагностичких метода операвана је тек након манифестације симптома болести који се огледају у абдоминалном крварењу из вагине које се јавља у раном стадијуму болести, као и код жена са високим ризиком за настанак ове болести.

Начин лечења карцинома ендометријума условљен је стадијумом болести, животним добом и општим стањем пацијенткиње. Хирушко лечење праћено зрачењем примењује се код већине жена оболелих од карцинома ендометријума. Хемиотерапија и хормонска терапија углавном се примењују код узнапредовале болести (FIGO стадијум III и IV) или код појаве рецидива.

Карцином ендометријума има добру прогнозу а петогодишње преживљавање је од 80-90% у раном стадијуму болести (FIGO стадијум I и II), тј. када је тумор ограничен на утерус. Овако висока стопа преживљавања углавном је одраз ниске агресивности тумора, а мање напретка лечења. С друге стране, забрањува податак да половина жена које умру од карцинома ендометријума има болест у раном стадијуму у време постављања дијагнозе. У циљу напретка лечења и смањења смртности, посебно у раним стадијумима болести, по-

ребно је да се веома прецизно дефинишу прогностички фактори на основу којих би се са великом вероватноћом предвидело биолошко понашање тумора и тако препознале болеснице са високим ризиком од појаве рецидива, метастаза и смртог исхода. Исто тако, болеснице са ниским ризиком од појаве рецидива и метастаза биле би поштеђене примене непотребне агресивне терапије и њених компликација.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER Database: Incidence - SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2003 Sub (1973-2001).
3. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C.: Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and an overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer*. 1999 Oct;35(10):1477-516.
4. Mack TM, Cozen W., Quinn MA: Epidemiology of cancer of the endometrium, ovary, vulva and vagina. In: *Gynecologic Oncology* (1992), pp. 31-54.
5. Marković-Denić Lj, Živković S, Rakočević I. Epidemiology of malignant disease of female genital organs in Central Serbia. *XLV Ginekološko -akušerska Nedelja, Zbornik Radova*, 2001. p. 153-8.
6. Weber AM, Belinson JL, Piedmonte MR: Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999, 93:594-598.
7. Mogren I, Stenlund H, Hogberg U: Long-term impact of reproductive factors on the risk of cervical, endometrial, ovarian and breast cancer. *Acta Oncol* 2001, 40:849-854.
8. Tschern G.: Female genital tract malignancies during puberty. Uterine and cervical malignancies. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Jun 17;816:331-7.
9. van Doorn HC, Opmeer BC, Jitze Duk M, Kruitwagen RF, Dijkhuizen FP, Mol BW. The relation between age, time since menopause, and endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Sep-Oct;17(5):1118-23. Epub 2007 Apr 8.
10. Benjamin F, Toles AW, Seltzer VL, Deutsch S. Excessive estradiol secretion in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Nov;169(5):1223-6.
11. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li KT, Re A, DiSaia PJ. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol*. 2001 Apr; 97(4):555-60.
12. Barakat RR, Bundy BN, Spiratos NM, Bell J, Mannel RS; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 1;24(4):587-92.
13. Kumle M, Alsaker E, Lund E.: Use of oral contraceptives and risk of cancer, a cohort study. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2003 Jun 12;123(12):1653-6.
14. La Vecchia C.: Oral contraceptives and cancer. *Minerva Gynecol*. 2006 Jun;58(3):209-14.
15. Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B, Risinger JI, Dainty L, Marchbanks PA, Berchuck A, Barrett JC, Rodriguez GC. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol*. 2006 Nov;103(2):535-40. Epub 2006 Jun 5.
16. Grady D, Ernster VL: Endometrial cancer. In: *Cancer epidemiology and prevention* Edited by: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. New York: Oxford University Press; 1996: 1058-1089.

17. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *International Journal of Gynecological Pathology* 1986; 5:235-41
18. Gardner FJE, Konje JC, Abrams KR, Brown LJR, Khanna S, et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomized controlled study. *Lancet* 2000; 356:1711-7.
19. Soliman PT, Bassett RL Jr, Wilson EB, Boyd-Rogers S, Schmeler KM, Milam MR, Gershenson DM, Lu KH. Limited public knowledge of obesity and endometrial cancer risk: what women know. *Obstet Gynecol*. 2008 Oct;112(4):835-42.
20. Lane G. Obesity and gynaecological cancer. *Menopause Int*. 2008 Mar;14(1):33-7.
21. Jain MG, Howe GR, Rohan TE. Nutritional factors and endometrial cancer in Ontario, Canada. *Cancer Control* 2000, 7: 288-296.
22. Weir, HK; Sloan, M; Kreiger, N. The relationship between cigarette smoking and the risk of endometrial neoplasms. *Int J Epidemiol*. 1994;23:261-266.
23. Stefansson I, Akslen LA, MacDonald N, Ryan A, Das S, Jacobs IJ, Salvesen HB. Loss of hMSH2 and hMSH6 expression is frequent in sporadic endometrial carcinomas with microsatellite instability: a population-based study. *Clin Cancer Res*. 2002 Jan;8(1):138-43.
24. JA Cullinan, AC Fleischer, DM Kepple and AL Arnold. Sonohysterography: a technique for endometrial evaluation. *RadioGraphics*, Vol 15, 501-514, 1995.
25. Kerpsack JT, Finan MA, Kline RC. Correlation between endometrial cells on Papanicolaou smear and endometrial carcinoma. *South Med J*. 1998 Aug;91(8):749-52.
26. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG*. 2002 Mar;109(3):313-21.
27. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 96 (8): 889-92, 1989.
28. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, editor. *Bluestein's pathology of the female genital tract*. 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.p. 501-59.
29. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, et al. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994; 54(3): 26-48.
30. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol* 2002; 87(3): 274-80.
31. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. 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(1): 55-65.
32. Scholten AN, Creutzberg CL, Noordijk EM, Smit VT. Long-term outcome in endometrial carcinoma favors a two- instead of a three-tiered grading system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(4): 1067-74.
33. Aoki Y, Watanabe M, Amikura T, Obata H, Sekine M, Yahata T, et al. Adjuvant chemotherapy as treatment of high-risk stage I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94(2): 33-39.
34. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(8): 1009-15.
35. Nelson G, Randall M, Sutton G, Moore D, Hurteau J, Look K. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1999; 75(2): 211-4.
36. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991; 67(11): 279-14.
37. Creasman WT, McCarty KS Sr, Barton TK, McCarty KS Jr. Clinical correlates of estrogen- and progesterone-binding proteins in human endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1980; 55(3): 363-70.
38. Herbolzheimer, M; Rotte, K. Cancer of the endometrium. In: Vahrson HW., editor. *Radiation oncology of gynecological cancers*. Berlin, Springer Verlag; 1997. pp. 241-296.
39. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Clinical (stage III) as compared to subclinical intrapelvic extrauterine tumor spread in endometrial carcinoma: a clinical and histopathological study of 175 patients. *Gynecol Oncol* 1984; 17(1): 64-74.
40. Polyzos NP, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JP. Randomized evidence on chemotherapy and hormonal therapy regimens for advanced endometrial cancer: an overview of survival data. *Eur J Cancer* 2006; 42(3): 319-26.
41. Obel JC, Friberg G, Fleming GF. Chemotherapy in endometrial cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4(6): 459-68.