

# Krvarenje u postmenopauzi kao mogući simptom karcinoma endometrija

---

**Maradin, Maja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:778812>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Maja Maradin**

**Krvarenje u postmenopauzi kao mogući  
simptom karcinoma endometrija**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Ivane Maurac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

Mentor: doc.dr.sc. Ivana Maurac

## Popis kratica korištenih u radu

PHD – patohistološka dijagnoza

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon

ACTH – adrenokortikotropni hormon

SŽS – središnji živčani sustav

FSH – folikulstimulirajući hormon

LH – luteinizirajući hormon

GHRH – oslobađajući hormon hormona rasta

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1

DHEA – dehidroepiandrosteron

DHEA-S – dehidroepiandrosteron sulfat

HDL – lipoprotein velike gustoće

ITM – indeks tjelesne mase

PCOS – sindrom policističnih jajnika

VCE – vaginalno-cervikalno-endocervikalni

RTG – radiografija

CT – kompjutorizirana tomografija

MR – magnetska rezonancija

CA-125 – karcinomski antigen 125

FIGO – franc. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – Međunarodna federacija ginekologa i porodničara

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

GOG – Ginekološko-onkološka grupa

PTEN - homolog fosfataze i tenzina

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

G-CSF – faktor stimulacije granulocitnih kolonija

mTOR – ciljna molekula rapamicina

NOWAC – Norwegian Woman and Cancer study

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....                                    | 1  |
| 1.1. Menopauza i postmenopauza .....             | 1  |
| 1.2. Endokrinološke značajke postmenopauze ..... | 1  |
| 1.3. Kliničke promjene u postmenopauzi .....     | 4  |
| 2. POSTMENOPAUZALNO KRVARENJE .....              | 6  |
| 2.1. Definicija .....                            | 6  |
| 2.2. Prevalencija krvarenja .....                | 6  |
| 2.3. Tipovi krvarenja .....                      | 6  |
| 2.4. Prognostički učinak krvarenja .....         | 7  |
| 2.5. Obrada pacijentice .....                    | 7  |
| 2.6. Prediktivna vrijednost krvarenja .....      | 8  |
| 2.7. Diferencijalna dijagnoza krvarenja .....    | 8  |
| 3. KARCINOM ENDOMETRIJA .....                    | 10 |
| 3.1. Epidemiologija .....                        | 10 |
| 3.2. Klasifikacija karcinoma .....               | 10 |
| 3.3. Rizični čimbenici .....                     | 11 |
| 3.4. Zaštitni čimbenici .....                    | 12 |
| 3.5. Klinička slika .....                        | 13 |
| 3.6. Dijagnoza .....                             | 13 |
| 3.6.1. Anamneza .....                            | 13 |
| 3.6.2. Klinički ginekološki pregled .....        | 14 |
| 3.6.3. Ultrazvuk .....                           | 14 |
| 3.6.4. Citološki nalaz .....                     | 14 |
| 3.6.5. Frakcionirana kiretaža .....              | 15 |
| 3.6.6. Histeroskopija .....                      | 16 |
| 3.6.7. Radiološke pretrage .....                 | 16 |
| 3.6.8. Tumorski biljezi .....                    | 16 |
| 3.6.9. Određivanje steroidnih receptora .....    | 16 |
| 3.7. Širenje karcinoma .....                     | 17 |

|  |    |
|--|----|
| 3.8. Stupnjevanje karcinoma .....                    | 17 |
| 3.9. Liječenje .....                                 | 18 |
| 3.9.1. Kirurško liječenje .....                      | 18 |
| 3.9.2. Kemoterapija .....                            | 19 |
| 3.9.3. Radioterapija .....                           | 19 |
| 3.9.4. Hormonska terapija .....                      | 21 |
| 3.9.5. Novi terapijski pristupi .....                | 21 |
| 3.9.6. Praćenje .....                                | 21 |
| 3.10. Prognostički čimbenici .....                   | 22 |
| 3.11. Prevencija .....                               | 23 |
| 3.11.1. Prevencija u općoj populaciji .....          | 23 |
| 3.11.2. Prevencija u visoko rizičnim skupinama ..... | 24 |
| 4. ZAKLJUČAK .....                                   | 26 |
| 5. ZAHVALA .....                                     | 27 |
| 6. LITERATURA .....                                  | 28 |
| 7. ŽIVOTOPIS .....                                   | 31 |

## Sažetak

Diplomskog rada studentice Maje Maradin, naslova

### **KRVARENJE U POSTMENOPAUI KAO MOGUĆI SIMPTOM KARCINOMA ENDOMETRIJA**

Karcinom endometrija je zloćudni tumor sluznice tijela maternice. Najčešći je ginekološki tumor u Hrvatskoj. Obuhvaća više od 95% svih karcinoma maternice. Najviše novih slučajeva bolesti zamijećeno je u žena starijih od 50 godina, nakon početka menopauze, s tim da su to uglavnom žene u šestom i sedmom desetljeću života, koje su u postmenopauzi. Razlog tome su bolji socio-ekonomski uvjeti koji omogućavaju sve većem broju populacije da dosegne odmaklu životnu dob i dostupnija i bolja dijagnostika bolesti. Karcinomi se klasificiraju prema histološkim značajkama u sedam kategorija. Od svih su endometrioidni adenokarcinomi najčešći, čine više od 80% svih karcinoma endometrija. S obzirom na ovisnost o estrogenu dijele se u dvije skupine, tip I – estrogen ovisan i tip II – estrogen neovisan. Rizični čimbenici za njegov razvoj vezani su uz višu izloženost estrogenu, a uključuju mlađu dob početka menstruacije i kasniju dob početka menopauze, neplodnost, nerađanje, dugotrajnu primjenu estrogena u hormonskoj nadomjesnoj terapiji, sindrom policističnih jajnika i terapiju tamoksifenom. Glavni rizični čimbenik koji nije povezan s reprodukcijom je pretilost. Oko 90% karcinoma endometrija klinički se očituje krvarenjem, stoga je postmenopausalno krvarenje najčešći simptom karcinoma. Prisutnost krvarenja u postmenopauzi nije fiziološka i uvijek treba potaknuti kliničara na otkrivanje uzroka. Dijagnoza uključuje uzimanje opširne anamneze, klinički ginekološki pregled, transvaginalni ultrazvuk, citološki nalaz (PAPA i/ili Utero brush (citološki obrisak endometrija)), uzimanje uzoraka endometrija frakcioniranom kiretažom za PHD analizu, histeroskopiju. Može se nadopunjavati i radiološkim pretragama, određivanjem tumorskih biljega i steroidnih receptora. Liječenje karcinoma u osnovi je operativni zahvat koji uključuje totalnu histerektomiju i obostranu salpingo – ooforektomiju. Ostale metode liječenja uključuju radioterapiju, kemoterapiju i hormonsku terapiju. Sveukupno je više od 5 godina nakon liječenja 63% pacijentica bez znakova bolesti.

Ključne riječi: krvarenje, postmenopauza, karcinom, endometrija

## Summary

Of the master's thesis – student Maja Maradin, entitled

### **POSTMENOPAUSAL BLEEDING AS A POSSIBLE SYMPTOM OF ENDOMETRIAL CANCER**

Endometrial cancer is a malignant tumour of the uterine mucosa. It is the most common gynaecological tumour in Croatia. It includes more than 95% of all uterine cancers. Most recent cases of illness have been observed in women over 50 years of age after the onset of menopause, mostly in women in the sixth and seventh decade of life, who are in postmenopausal period. This is due to better socio-economic conditions that enable an increasing number of population to reach an advanced age and more accessible and better diagnostics of disease. Cancers are classified according to histological characteristics in seven categories. Of all endometrioid adenocarcinomas are the most common, accounting for more than 80% of all endometrial cancer. Given the oestrogen dependence, they are divided into two groups: type I — estrogen dependent and type II — estrogen independent. Risk factors for its development are related to higher estrogen levels and include starting period at a younger age and later onset of menopause, infertility, non-birth, long-term estrogen use in hormone replacement therapy, polycystic ovarian syndrome and Tamoxifen therapy. The main risk factor that is not related to reproduction is obesity. Approximately 90% of endometrial cancers clinically present as bleeding - therefore postmenopausal bleeding is the most common symptom of cancer. The presence of postmenopausal bleeding is not physiological and should always encourage the clinician to detect the cause. The diagnosis includes taking an extensive medical history, clinical gynaecological examination, transvaginal ultrasound, cytological findings (Pap test and/or Utero brush (cytological endometrium swab)), endometrial sampling by fractional curettage for the PHD analysis, hysteroscopy. It can also be supplemented by radiological tests, tumour markers and steroid receptors. Treatment of cancer is basically an operation involving total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Other treatment methods include radiotherapy, chemotherapy, and hormone therapy. Overall, 63% of patients are without signs of disease more than 5 years after treatment.

Keywords: bleeding, postmenopausa, cancer, endometrium



# **1. UVOD**

## **1.1. Menopauza i postmenopauza**

S vremenom životna dob čovjeka se produljuje. Postupnim napretkom medicine prosječna životna dob znatno se povećala te danas u Hrvatskoj žene u prosjeku žive 77 godina. Kako većina žena oko 51. godine imaju posljednju menstruaciju, gotovo trećinu svog života prožive u postmenopauzi. U Hrvatskoj 18% populacije čine žene u postmenopauzi.

Menopauza je posljednja menstruacija u ženinom životu. Trajni prestanak menstruacijskog ciklusa možemo definirati tek retrogradnim promatranjem kada unazad godinu dana više nema krvarenja. Početak menstruacijskog ciklusa ovisi o brojnim čimbenicima, među kojima je najznačajnija tjelesna masa. Za razliku od toga dob u kojoj počinje menopauza genetski je predodređena. Ustanovljeno je kako dob menopauze ne ovisi o broju ovulacija u reproduktivskom razdoblju života žene. Iz tog razloga ne ovisi ni o broju porođaja i trudnoća, dojenju, amenoreji, anovulacijama ili korištenju hormonske kontracepcije. Također, dob u kojoj nastupa menopauza ne ovisi o socioekonomskom statusu, rasi, obrazovanju, visini, težini niti o dobi pojave menarhe. No zamijećeno je da u žena koje puše menopauza nastupa dvije godine ranije. (1) Može nastupiti i prije 40. godine života pa se naziva prijevremena menopauza. To je vrlo rijetko, događa se u 2 do 4% slučajeva uglavnom kod žena koje su imale kirurški zahvat na jajnicima ili maternici. Prestanak menstruacije nakon 55. godine života naziva se kasna menopauza. (2)

Premenopauza je prijelazno razdoblje u generativnoj dobi žene prema menopauzi, kada opada njena reproduktivska sposobnost. Ono počinje već 10 godina prije posljednje menstruacije. Najprije se manifestira značajnim hormonskim promjenama, a uočavaju se 8 godina prije menopauze. Četiri godine nakon toga, odnosno 4 godine prije menopauze česti su poremećaji menstrualnog ciklusa s kliničkim znakovima.

Postmenopauza je period u životu žene koji slijedi nakon posljednje menstruacije (menopauze). Dijeli se na ranu i kasnu postmenopauzu. Kasna postmenopauza, nakon 70. godine života, naziva se i senij. (1)

## **1.2. Endokrinološke značajke postmenopauze**

Prema definiciji postmenopauza je potpuni prestanak funkcije jajnika. Prije se smatralo da je zbijanje samo u jajniku. Napredak medicine promijenio je spoznaje o problemima žena u postmenopauzi.

Prema sadašnjim spoznajama u središtu zbivanja u tumačenju postmenopauze nalaze se mozak i jajnik. Promijenjene su endokrinološke funkcije središnjeg živčanog sustava, jajnika, nadbubrežnih žlijezda i masnog tkiva. Također su poremećene i promijenjene proizvodnja hormona, razine slobodnih i vezanih hormona u cirkulaciji, razina receptora i njihova funkcija. Zbog tih procesa dolazi do značajne promjene u aktivnosti pojedinih hormona, kao i promjene autonomne hormonske aktivnosti pojedinih tkiva i stanica. Najznačajnije promjene su one koje dovode do brojnih kliničkih tegoba. To su pad aktivnosti osovine hormon rasta – inzulinu sličan faktor rasta (somatopauza), pad aktivnosti GnRH – gonade (menopauza), pad aktivnosti ACTH – adrenalna žlijezda (adrenopauza), pad melatonina i neurosteroida koji dovode do poremećaja sna te nepromijenjen ili povišen kortizol.

Starenje organizma uvelike se očituje na mozgu. Već je poznata činjenica da estrogeni, progesteron i androgeni utječu na fiziologiju SŽS-a. U različitim dijelovima mozga nalazi se različita raspodjela njihovih receptora. Od receptora za estrogen se alfa receptori većinom nalaze u ventromedijalnom hipotalamusu, a beta receptori u paraventrikularnom i supraoptičkom dijelu, olivi i hipokampusu. U postmenopauzi dolazi do pada vrijednosti estrogena, progesterona i androgena. Također se smanjuju razine neurotransmitera (dopamin, neuropeptid Y) i neuromodulatora (katekolestrogeni, neurosteroidi i prostaglandini) uz povišenje razina noradrenalina i somatostatina. Zbog toga dolazi do promjena koje uključuju promjenu apetita i termoregulacije, promijenjeno izlučivanjem GnRH, poremećaj dnevnog i pulsatilnog ritma oslobađanja hormona, inhibiciju hormona rasta i slabljenje funkcije hipokampusa. Te promjene se ne moraju manifestirati zajedno niti istovremeno, ali će se pojaviti.

Gonadotropni hormoni, FSH i LH, prestankom folikulogeneze u postmenopauzi značajno se povišuju u cirkulaciji. Prije i više raste razina FSH u odnosu na LH. Ta promjena uočava se brzo, već mjesec dana nakon početka menopauze kada razina FSH bude 10 do 20 puta viša nego u ranoj folikularnoj fazi ciklusa. Razina LH bude veća za 3 do 5 puta. Takvo stanje održava se u periodu od dvije do tri godine od početka menopauze. U kasnoj postmenopauzi razine gonadotropina padaju i ostaju samo blago povišene. I dalje se izlučuju skokovito, s velikim amplitudama. Zbog toga se vrijednost FSH u cirkulaciji može koristiti kao pokazatelj postmenopauze, a to govori razina FSH veća od 30 i.j./L.

Izlučivanje hormona rasta počinje se smanjivati kada čovjek prijeđe 40. godinu života. Kod žena je to dodatno naglašeno u postmenopauzi. U tom procesu sudjeluju somatostatin i GHRH. Pad razine hormona rasta povezan je s porastom razina somatostatina i smanjenim stvaranjem

GHRH, a dolazi i do promjena u stvaranju IGF-1. Svi ti procesi dovode do promjena u građi i sastavu tijela. Pritom se gube koštana i mišićna masa, povećava se masno tkivo i preraspodjeljuje po abdomenu. (1)

Mikroskopske promjene na endometriju izravno odražavaju razine estrogena i progesterona u organizmu. U postmenopauzi anovulacija je česta, a na endometriju se uočava utjecaj estrogena kojem se progesteron ne suprotstavlja. Prema tome, proliferativne promjene česti su nalaz patološkog pregleda uzoraka endometrija dobivenih biopsijom. Zbog nedostatka stimulacije estrogenom u postmenopauzi endometrij postaje atrofičan. (3)

Kako jajnik u postmenopauzi više nema folikula tako više ne može proizvoditi estradiol i progesteron. Stoga je njihova koncentracija u cirkulaciji mala, a iznosi 10 do 20 pg/mL što je 10 puta manje u odnosu na koncentracije u generativnoj dobi. Estradiol uglavnom nastaje konverzijom iz estrona. Zbog svoje važnosti manjak estradiola uzrokuje brojne poremećaje i promjene, a nazivaju se postmenopauzalni sindrom. Ipak određena funkcija jajnika u postmenopauzi ostaje aktivna. Pa tako pod utjecajem visoke razine luteinizirajućeg hormona jajnik i dalje proizvodi značajnu količinu androgena (testosterona, androstendiona i dehidroepiandrosterona) koja je jednaka onoj u generativnoj dobi žene.

U nadbubrežnoj žlijezdi, tj. njenoj zoni retikularis, dolazi do involucijskih promjena. Zbog slabijeg djelovanja ACTH posljedično se u njoj proizvodi manje hormona. Ti hormoni su DHEA, DHEA-S, testosteron i androstendion. Pritom su najmanje razine DHEA i DHEA-S jer se oni gotovo isključivo proizvode u toj žlijezdi. Njihova uloga je regulacija moždanih funkcija (učenje, pamćenje, ponašanje, spavanje) i drugih sustava. U kasnoj postmenopauzi razine androgena nadbubrežne žlijezde niže su za 85% u odnosu na mlađu dob. Nasuprot tome razine kortizola se povećavaju.

Veliki problem u postmenopauzi je prekomjerna tjelesna težina, a javlja se u 60% žena. Bijelo masno tkivo, koje prevladava u žena prekomjerne tjelesne težine, građeno je od stanica koje sadrže enzime i sposobne su proizvoditi hormone. Tako se iz androstendiona stvara estron. Estron u postmenopauzi postaje glavni estrogen. Njegova dnevna proizvodnja iznosi 75 do 100 µg, ovisno o debljini žene. Uzrokuje patološke promjene na endometriju i dovodi do abnormalnih krvarenja iz maternice. Uz estron, u masnom se tkivu proizvodi i 50% ukupnog testosterona. (1)

### 1.3.Kliničke promjene u postmenopauzi

Nedostatak hormona, u prvom redu estradiola, u postmenopauzi uzrok je brojnih simptoma i posljedica. Mogu se podijeliti na rane (akutne) simptome, srednjoročne posljedice koje se javljaju nakon 5 godina i kasne (kronične) posljedice koje se javljaju nakon 10 godina.

Među ranim, akutnim, simptomima i posljedicama naglog pada estradiola prevladavaju vazomotorne tegobe. Valovi vrućine su najčešći simptom. Traju oko 2 do 3 godine i dosta su snažni kod više od pola žena u postmenopauzi. Javljaju se u 70 do 80% žena te dobi. Zbog trajno niske razine estradiola te skokovitog izlučivanja LH dolazi do poremećaja u hipotalamusu i promjene termoregulacije. Zbog toga dolazi do periferne vazodilatacije u koži, porasta tjelesne temperature i znojenja. Valovi vrućine češći su tijekom noći za vrijeme sna. (1) Istraživanja su pokazala da su povezani s niskim razinama tjelesne aktivnosti, pušenjem, visokim razinama FSH-a i estradiola, povećanim indeksom tjelesne mase, etničkom pripadnošću, nižim socioekonomskim statusom i prethodnim predmenstrualnim disforičnim poremećajem ili depresijom. (3) Ostale vazomotorne tegobe su palpitacije, glavobolja i nesаница. S njima su udružene psihičke smetnje (razdražljivost, depresivnost, tjeskoba) koje narušavaju kvalitetu života. Od estetskih promjena uočavaju se suha koža, kosa i nokti.

Srednjoročne posljedice obilježene su urogenitalnim promjenama. U postmenopauzi dolazi do stanjenja epitela organa urogenitalnog sustava (rodnica, mokraćna cijev, mjehur, trigonum i mišići dna zdjelice) i gubitka tonusa mišića. Stijenka rodnice postaje blijeda i loše prokrvljena. Zbog nedostatka estrogena nema stvaranja površinskih slojeva pa se sastoji od samo 3 do 4 sloja stanica. U stijenci pada razina glikogena, količina laktobacila te pH postaje alkalniji. Ti elementi štite stijenk u rodnice od raznih utjecaja pa njihovim gubitkom ona postaje podložnija stalnim upalama, ozljedama i ulceracijama. Suhoća rodnice i atrofične promjene često su uzrok bolnog snošaja, a posljedica toga je smanjenje libida. Također dolazi do promjene i funkcionalno važnih dijelova mokraćnog sustava. Smanjuju se elastičnost i vaskularizacija vrata mjehura i proksimalnog dijela mokraćne cijevi. Posljedica toga je inkontinencija mokraće, učestalo, hitno i bolno mokrenje. Atrofija mišićja dna zdjelice dijelom je i uzrokom spuštanja i prolapsa rodnice i maternice. Dolazi do gubitka potkožne masti u stidnici. U postmenopauzi koža postaje tanka, suha i neelastična. Tijelo maternice se smanjuje te je odnos prema vratu maternice 1:1. Mišićno tkivo atrofira, postaje tanje i slabije funkcionalno.

Kasne posljedice uključuju kardiovaskularne bolesti, osteoporozu, promjenu osjetila i senilnu demenciju. Vodeći uzrok smrti u žena u postmenopauzi su kardiovaskularne bolesti.

Ustanovljeno je da estrogeni smanjuju opasnost od nastanka ateroskleroze. Stoga će u postmenopauzi, zbog nedostatka estrogena, učestalost kardiovaskularnih oboljenja eksponencijalno rasti, jer dosta brzo napreduje ateroskleroza. Estrogeni smanjuju veličinu aterosklerotskog plaka za 50%, povisuju HDL kolesterol, blago snižavaju krvni tlak te smanjuju količinu abdominalne masti i poboljšavaju metabolizam glukoze. Iz tog je razloga kod žena u postmenopauzi vjerojatnost za razvoj koronarne bolesti 46%, a moždanog udara 20%. Osteoporoza nastaje zbog neravnoteže između razgradnje i izgradnje kosti. U postmenopauzi se godišnje koštana masa gubi za 1 do 3% brže nego kod žena u reproduktivnom razdoblju. Promjene nastaju zbog manjka estrogena koji djeluje na osteoblaste i osteoklaste, osjetljivost kosti na paratireoidni hormon, apsorpciju kalcija u crijevu. Zbog nedostatka estrogena povisuje se resorpcija kosti. Tada se povećava rizik za prijelome. Najozbiljniji su prijelomi vrata bedrene kosti. Normalno je da starenjem slabe vid i sluh. Zbog nedostatka estrogena dolazi do zamućenja leće i povišenja intraokularnog tlaka. Uz to smanjuje se i količina suza, a to pogoduje nastanku konjunktivitisa. Padom razina steroidnih hormona (posebice estradiola i androgena) dolaze do izražaja brojne smetnje živčanog sustava. Sve se više javlja senilna demencija (Alzheimerova bolest) zbog dugogodišnjeg nedostatka estrogena. (1)

## **2.POSTMENOPAUZALNO KRVARENJE**

### **2.1. Definicija**

Postmenopauzalno krvarenje definira se kao krvarenje iz maternice nakon trajnog prestanka menstruacije zbog gubitka aktivnosti folikula jajnika. Definiciju „posljednje menstruacije” može biti teško utvrditi, tako da će primjena testova za određivanje vrijednosti estradiola i folikul stimulirajućeg hormona pomoći u utvrđivanju kada dolazi do krvarenja bez mjerljive aktivnosti jajnika. Za ženu s krvarenjem u postmenopauzi starija životna dob, recidivirajuće krvarenje u anamnezi i veća količina gubitka krvi snažni su prediktori za karcinom endometrija. Kliničar se suočava s mogućnošću postojanja osnovne zloćudne bolesti. Međutim u većini slučajeva postmenopauzalno krvarenje uzrokovano je benignim poremećajem endometrija. (4)

### **2.2. Prevalencija krvarenja**

Zabilježena je prevalencija spontanog postmenopauzalnog krvarenja do 10% u općoj populaciji. Čini otprilike dvije trećine svih ginekoloških posjeta u perimenopauzalnih i postmenopauzalnih žena. Među malignim bolestima, karcinom endometrija glavni je uzrok. U najmanje 10% žena s postmenopauzalnim krvarenjem dijagnosticirano je da imaju karcinom endometrija, a bolest se javlja s postmenopauzalnim krvarenjem u više od 90% žena. (5)

### **2.3. Tipovi krvarenja**

Definirana su tri tipa obrazaca krvarenja: spotting ako je krvarenje trajalo samo 1 dan, sa samo jednim uloškom koji je pacijentica koristila; blago ako je krvarenje trajalo samo 1 dan, ali je bilo potrebno više od jednog uloška ili je došlo do krvarenja koje je trajalo dulje od 1 dana, ali je bio potreban samo jedan uložak na dan; teško ako je krvarenje trajalo više od 1 dana i bilo je potrebno više od jednog uloška na dan.

Prospektivno istraživanje provedeno je na pacijenticama koje su se prezentirale s postmenopauzalnim krvarenjem u ginekološkoj ambulanti Medicinskog fakulteta Sveučilišta Hacettepe, Odjela za opstetriciju i ginekologiju, u Turskoj. Istraživanje je pokazalo da je u pacijentica s karcinomom krvarenje trajalo značajnije dulje u odnosu na pacijentice kojima nije dijagnosticiran karcinom (63,3 dana naspram 9,0 dana). Pacijentice s karcinomom endometrija imale su značajnu sklonost doživjeti više epizoda postmenopauzalnog krvarenja. U pacijentica s recidivirajućim krvarenjem 23,3% je imalo konačnu dijagnozu karcinoma, dok je samo 1,4% pacijentica s jednom epizodom krvarenja imalo karcinom. Iako niti jedna pacijentica sa spottingom nije imala karcinom endometrija, kod 5,3% pacijentica s blagim krvarenjem i 22,7%

pacijentica s teškim krvarenjem utvrđeno je da imaju karcinom endometrija. Kada se uzme u obzir broj potrošenih uložaka na dan i kvantificira količinu krvarenja, slučajevi s karcinomom imali su značajno veću količinu krvarenja (163,0 uložak-dan u odnosu na 18,1 uložak-dana), a rizik od dijagnoze karcinoma endometrija bio je značajno veći ako je pacijentica krvarila dulje od 5 dana. Dob veća od 55 godina tijekom postmenopauzalnog krvarenja, anamneza recidivirajućih epizoda krvarenja i količina krvarenja veća od 5 dana u svakoj epizodi pokazale su se kao značajne karakteristike koje su predviđale prisutnost karcinoma endometrija u žena s postmenopauzalnim krvarenjem. Prisutnost ovih karakteristika treba odmah potaknuti invazivno uzorkovanje endometrija. (5)

## **2.4. Prognostički učinak krvarenja**

Dostupno je relativno malo ispitivanja koja istražuju imaju li asimptomatske pacijentice s karcinomom endometrija bolju prognozu od onih otkrivenih nakon nastupa postmenopauzalnog krvarenja. Gerber i suradnici proveli su retrospektivno ispitivanje na 190 postmenopauzalnih pacijentica sa simptomatskim karcinomom endometrija i 16 asimptomatskih pacijentica. Nisu pokazali razliku u preživljenju. (6) Osmer i suradnici uspoređivali su 61 i 22 žene u postmenopauzi sa simptomatskim i asimptomatskim karcinomom endometrija. Kod pacijentica s asimptomatskim karcinomom endometrija došlo je do manje infiltracije miometrija tumorom i tumor je bio bolje diferenciran nego kod simptomatskih pacijentica. (6) Kimura i suradnici pregledali su ukupno 304 pacijentice s karcinomom endometrija. Pacijentice kojima je dijagnosticiran asimptomatski karcinom endometrija pokazale su značajno bolju stopu ukupnog preživljenja od pacijentica kojima je karcinom dijagnosticiran nakon nastanka postmenopauzalnog krvarenja. Distribucija kliničkih stadija i histoloških razreda nije se razlikovala između obje skupine. S obzirom na rezultate zaključujemo da pacijentice s asimptomatskim karcinomom endometrija imaju bolju prognozu u odnosu na pacijentice koje se prezentiraju s postmenopauzalnim krvarenjem. (6)

## **2.5. Obrada pacijentice**

Smjernice Nacionalnog instituta za kliničku izvrsnost u Velikoj Britaniji savjetuju da žene s postmenopauzalnim krvarenjem koje nisu na hormonskoj nadomjesnoj terapiji ili koje imaju perzistentno ili neobjašnjivo krvarenje nakon šest tjedana prestanka korištenja hormonske terapije treba hitno uputiti na specijalističku procjenu. Treba ih pregledati u roku od dva tjedna od upućivanja kako bi se isključila prisutnost ginekoloških zloćudnih bolesti. (7) Smjernice u Sjedinjenim Američkim državama preporučuju transvaginalni ultrazvuk ili biopsiju

endometrija kao prvi korak u ocjenjivanju postmenopauzalnog krvarenja. (8) Kada se transvaginalna ultrazvučna obrada izvodi kao alat za inicijalnu procjenu, a u pacijentica s postmenopauzalnim krvarenjem otkrivena je debljina endometrija manja od 4 mm, uzimanje uzoraka endometrija nije potrebno. S druge strane, ako je endometrij deblji od 4 mm, potrebno je obaviti alternativnu procjenu kao što je invazivno uzimanje uzoraka endometrija biopsijom. (5)

## **2.6. Prediktivna vrijednost krvarenja**

Predviđeni porast incidencije i smrtnosti raka endometrija naglašava važnost strategija ranog otkrivanja i prevencije. Niska pozitivna prediktivna vrijednost postmenopauzalnog krvarenja naglašava potrebu za dodatnim trijažnim testovima s visokom specifičnošću kako bi se poboljšalo upravljanje postmenopauzalnim krvarenjem i izbjegle nepotrebne biopsije u žena niskog rizika. (8) Stručnjaci Ginekološko onkološkog centra u Velikoj Britaniji prepoznali su taj problem i razvili viševarijabilni model za predviđanje rizika od karcinoma endometrija u žena koje su u postmenopauzi, a prezentiraju se vaginalnim krvarenjem, prema kliničkim karakteristikama svakog pojedinca. Varijable koje se uključuju u model su dob pacijentice, indeks tjelesne mase, ponavljajuće epizode krvarenja i dijabetes u anamnezi. Model je nazvan FAD 31, pri čemu je F (frequency) za učestalost epizoda krvarenja, A (age) za dob pacijentica, D (diabetes) za šećernu bolest, a broj 31 predstavlja graničnu vrijednost ITM od 31 kg/m<sup>2</sup> koja se koristi. Ukupni rezultat FAD 31 izračunava se zbrajanjem bodova za svaku uključenu kliničku značajku : ponavljajuće epizode krvarenja 4 boda; dob od 65 ili više godina 1 bod; dijabetes u anamnezi 2 boda; i ITM 31 kg/m<sup>2</sup> ili više 1 bod. Ukupni rezultat za FAD 31 varira od 0 do 8. Velika vjerojatnost za karcinom endometrija postoji kod pacijentica s rezultatom FAD 31 4 ili više. Važna prednost ovog prediktivnog modela je u tome što se on može primijeniti u ranoj fazi obrade pacijentica, na primjer u uvjetima primarne zdravstvene zaštite. (9)

## **2.7. Diferencijalna dijagnoza krvarenja**

Iako se postmenopauzalno krvarenje najčešće pripisuje intrauterinom izvoru, može potjecati i iz drugih ginekoloških ili neginekoloških izvora poput vrata maternice, rodnice, jajnika, mokraćnog mjehura, uretre ili donjeg gastrointestinalnog trakta. Ponekad se postmenopauzalno krvarenje javlja i zbog nestrukturnih uzroka kao što su koagulopatije, što se vidi kod hematoloških tumora. Karcinom urogenitalnog i gastrointestinalnog sustava mogli bi biti povezani s postmenopauzalnim krvarenjem izravnom tumorskom invazijom ženskog



genitalnog trakta. Nadalje, može doći do povezanosti ako se krvarenje iz neginekoloških tumora pogrešno tumači kao krvarenje iz genitalnog trakta. (10) Mogući uzroci krvarenja u maternici, osim karcinoma endometrija, uključuju atrofiiju endometrija, polipe cerviksa i endometrija, terapiju estrogenom, hiperplaziju endometrija. (2)

Atrofični vaginitis/endometritis. Najčešći je nalaz endometrija u žena s postmenopauzalnim krvarenjem, što čini 60% do 80% takvog krvarenja. Dijagnoza atrofičnog vaginitisa provodi se kada se pregledom otkrije tanka, topljiva vaginalna stijenka koja može krvariti nakon otvaranja spekuluma. Žene s atrofičnim endometritisom obično su postmenopauzalne dulje od 10 godina. Često postoji minimalno tkivo ili samo sluznica i krv na biopsiji endometrija. Liječenje je lokalno ili sistemski primjenom estrogena. Dodatak progesterona potreban je ako se koriste sistemski estrogene s intaktnom maternicom.

Cervikalni polipi. Pojavljuju se kao crvene protruzije iz cerviksa. Obično ih se u ordinaciji lako odstranjuje hvatanjem sa spužvastim kliještima i uvrnućem oko vrata. Svako krvarenje obično se može zaustaviti kauterizacijom ili Monselovom otopinom. Polip treba poslati na patološku pretragu.

Endometralni polipi. Budući da su estrogen osjetljivi, njihova incidencija opada nakon ulaska u menopauzu. Povezani su i s primjenom tamoksifena te su najčešći poremećaji primijećeni pri primjeni tamoksifena. U rijetkim slučajevima, polipi endometrija mogu se maligno promijeniti u karcinom ili sarkom. Liječe se uklanjanjem tijekom histeroskopije. Uzorak tkiva treba uvijek poslati na patološku procjenu.

Hiperplazija endometrija. To je stanje koje obuhvaća niz patoloških promjena u žlijezdama maternice i stromi. Hiperplazija može biti jednostavna ili kompleksna, s ili bez atipije. Otprilike 20% onih s atipičnom hiperplazijom istodobno će imati karcinom endometrija. Hiperplazija bez atipije može se liječiti progesteronom, s očekivanom stopom odgovora od 80%. Hiperplazija s atipijom slabije odgovara na liječenje progesteronom, a konačno liječenje u žena u postmenopauzi treba biti histerektomija s ili bez ooforektomije zbog rizika od istodobne i buduće maligne bolesti. (11)

### **3.KARCINOM ENDOMETRIJA**

#### **3.1.Epidemiologija**

Karcinom endometrija najčešći je ginekološki tumor kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj. Predstavlja više od 95% karcinoma maternice, prema tome čini većinu karcinoma maternice. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske, karcinom endometrija ubraja se u pet najčešćih sijela raka u žena, a na toj ljestvici zauzima četvrto mjesto po učestalosti. U 2018. godini stopa incidencije novodijagnosticiranih žena s rakom trupa maternice iznosila je 17.5/100 000 tj. novodijagnosticirano je 778 žena s rakom trupa maternice. Najviše oboljelih bilo je u dobi od 65 do 69 godina. Mortalitet je iznosio 6.1/100 000 tj. umrlo je 202 žena. (12) Taj broj značajno se povećao u odnosu na prijašnje godine. Smrtnost se povećava zbog jačih utjecaja čimbenika rizika za razvoj ove bolesti, primarno zbog povećanja incidencije pretilosti koja rezultira hiperinzulinemijom. (13)

Povećanje učestalosti pojavljivanja tumora vezano je uz bolje socio-ekonomske uvjete koji većem broju žena omogućuju da dosegnu odmaklu dob u kojoj se bolest češće pojavljuje, kao i uz dostupniju i bolju dijagnostiku bolesti. Devedeset posto slučajeva javlja se u žena starijih od 50 godina, nakon menopauze. Najviša incidencija bolesti javlja se u šestom i sedmom desetljeću života. (14)

#### **3.2.Klasifikacija karcinoma**

Prema uputama Svjetske zdravstvene organizacije i preporukama Međunarodnog društva ginekoloških patologa nastala je histološka klasifikacija karcinoma endometrija na:

- I. endometrioidni adenokarcinom
  - a. viloglandularni (papilarni)
  - b. sekretorni
  - c. cilijarni
  - d. endometrioidni adenokarcinom s pločastom diferencijacijom (adenoakantom i adenoskvamozni karcinom)
- II. serozni adenokarcinom
- III. karcinom svijetlih stanica
- IV. mucinozni adenokarcinom
- V. pločasti karcinom
- VI. miješani tipovi karcinoma
- VII. nediferencirani karcinom

Najčešći su endometrioidni adenokarcinomi koji čine više od 80% svih karcinoma endometrija. Svi ostali karcinomi puno rjeđe su zastupljeni. (15)

Bokhmanov model karcinom endometrija razvrstava u dvije skupine, tip I – estrogen ovisan i tip II – estrogen neovisan. Tip I tumora čini 80 % svih tumora i uglavnom se javlja u mlađih, premenopauzalnih i perimenopauzalnih žena. Povezan je s prekomjernom tjelesnom masom, poremećajem lipida te drugim znakovima hiperestrogenizma. Dobro je diferenciran, niskog stupnja malignosti, s visokim vrijednostima estrogenskih i progesteronskih receptora. Patohistološka analiza upućuje na endometrioidni, ponekad mucinozni tip, rijetko sa žarištima skvamozne diferencijacije. Ima povoljnu prognozu, kao i rijetke recidive i metastaze. Tip II tumora čini 20 % svih tumora. Javlja se u kasnoj postmenopauzi uz atrofičan endometrij, kod mršavih bolesnica. Slabo je diferenciran, s dubljom invazijom u mišićnu stijenku te većeg kliničkog stadija. Patohistološki je neendometrioidni, obično se dijagnosticira serozni karcinom, karcinom svijetlih stanica ili anaplastični tip. Prognoza bolesti je nepovoljna, s visokom smrtnosti. (16)

### **3.3.Rizični čimbenici**

Utvrđeno je da se rizik od karcinoma endometrija povećava s faktorima reprodukcije povezanim s višom kumulativnom izloženosti estrogenu. Tako je rizik povećan s mladm dobí menarhe i kasnom životnom dobí menopauze, neplodnosti, nerađanjem, dugotrajnom primjenom estrogena za hormonsku nadomjesnu terapiju, kod sindroma policističnih jajnika i primjene tamoksifena.

Mlađa dob prve menstruacije tj. menarhe (prije 12.godine) povezana je s ranijim početkom ovulatornih ciklusa i ranijom izloženosti estrogenima. Kada je prati kasna dob u menopauze (nakon 55. godine), učinit će vrijeme izloženosti estrogenu još dulje zbog povećanog broja menstrualnih ciklusa.

Većina mladih bolesnica s karcinomom endometrija (mlađih od 40 godina) imaju neredovite menstruacije ili rijetku ovulaciju i kroničnu anovulaciju. Rijetka ovulacija i izostanak ovulacije povezani su s povećanom proizvodnjom estrogena i nedostatkom progesterona.

Nerotkinje imaju veći broj ovulatornih menstrualnih ciklusa nego žene koje su već rađale zbog izostanka trudnoće i dojenja. Povećani broj ciklusa uzrokovat će visoku izloženost estrogenu i dulji period izloženosti u usporedbi sa ženama koje su već rađale.

Estrogenska terapija povezana je s rizikom za pojavu hiperplazije endometrija, koja je često preteča raka endometrija. Taj rizik ostaje visok čak i nakon prestanka uzimanja estrogenske terapije. Stoga se to zamijenilo upotrebom hormonske nadomjesne terapije koja uključuje estrogen i progestin. Progestin se koristi za smanjenje učinka estrogena na endometriju.

Sindrom policističnih jajnika najčešći je ovulatorni poremećaj koji može uzrokovati kroničnu neplodnost ako nije tretiran. U bolesnika s PCOS-om, uobičajeno je prihvaćeno da produljena anovulacija i posljedično otpuštanje nepromijenjenog estrogena mogu povećati razvoj i rast karcinoma endometrija. Žene s PCOS imaju 3 puta veći rizik od razvoja karcinoma.

Iako tamoksifen smanjuje incidenciju karcinoma dojke za 49%, njegova primjena je povezana s povećanim rizikom od razvoja karcinoma endometrija jer ima estrogenu učinak na maternicu. Estrogeni učinak na maternici veći je u žena starijih od 50 godina. Tamoksifen također potiče diferencijaciju stanica endometrija.

Ostali čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj karcinoma endometrija, a nisu povezani s reproduktivnim čimbenicima, su dob iznad 40 godina, pretilost, životinjske masnoće u prehrani, zračenje zdjelice, dijabetes, bolesti žučnog mjehura, hipertenzija, genetski faktori. Daleko najvažniji je pretilost. (17)

Mehanizme na kojima se mogu temeljiti povezanost pretilosti (definiran kao indeks tjelesne mase najmanje  $25 \text{ kg/m}^2$ ) s rizikom za razvoj karcinoma endometrija uključuju više koncentracije estrogena u žena u postmenopauzi, koji nastaju iz ekstraglandularne konverzije androgena, hiperinzulinemiju i kronično upalno stanje. Ova promjena potiče proliferaciju endometrija i stanica, inhibira apoptozu i potiče angiogenezu. ITM iznad  $25 \text{ kg/m}^2$  udvostručuje rizik od raka endometrija i ITM iznad  $30 \text{ kg/m}^2$  utrostručuje taj rizik.

Hiperinzulinemija, koja je česti fenomen prije nastupa dijabetesa, rizični je čimbenik za razvoj karcinoma endometrija, bilo izravnim mitogenim učincima ili po mogućnosti povećanjem razine biorasploživog estrogena kroz smanjenje razine globulina koji veže spolne hormone. (18)

Karcinom endometrija također može biti dio nasljednog sindroma raka. Nasljedni nepolipozni karcinom debelog crijeva dominantan je sindrom desnog debelog crijeva, endometrija i drugih karcinoma. (19)

### **3.4. Zaštitni čimbenici**

Paritet, povećani paritet, žene koje rađaju relativno kasno u svojem reproduktivnom životu, pušenje, prehrana bogata vlaknima i primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva povezani su sa smanjenim rizikom od karcinoma endometrija.

Primjena kombinirane oralne kontracepcijske pilule koja sadrži estrogen i progestagen značajno je smanjila rizik od karcinoma endometrija. To je zato što oralni kontraceptivi mogu smanjiti rizik od premaligh genetskih abnormalnosti smanjenjem broja ovulacija.

Žene koje su već rađale imaju smanjen rizik od karcinoma endometrija. Svaki dodatni porod, nakon rođenja drugog djeteta, smanjuje rizik za razvoj bolesti za 10% za svako novo dijete. Razlog tomu je činjenica da paritet uzrokuje promjenu hormonske ravnoteže prema povećanom progesteronu i smanjenom estrogenu, koji suzbija mitotičku aktivnost endometrija. Raspršivanje tkiva endometrija tijekom poroda može biti razlog eliminacije prekanceroznih stanica. Prvi porod nakon 40. godine povezan je s čak 60% manjim rizikom od karcinoma endometrija. Zaštitni učinak kasne dobi prvog poroda može se odnositi na mehaničko ljuštenje endometrija pri svakom porodu kojim premaligne i maligne epitelne stanice bivaju uklonjene. Također te žene imaju manji rizik za anovulatorne cikluse kasnije u reproduktivnom razdoblju. (17)

Pušenje smanjuje rizik od karcinoma endometrija jer utječe na proizvodnju estrogena i metabolizam. Također znatan udio karcinoma endometrija može se izbjeći održavanjem normalne težine i fizičkom aktivnosti tijekom cijelog života, a jeftin je način smanjivanja biorasploživih estrogena. (19)

### **3.5. Klinička slika**

Klinička prezentacija karcinoma endometrija u 90% slučajeva je krvarenjem. Dodatni znakovi postojanja malignog procesa mogu biti bol u zdjelici, osjećaj pritiska i postojanja mase u području zdjelice te nenamjerni gubitak na tjelesnoj težini. Ti simptomi se češće pojavljuju u kasnijim fazama bolesti. (20)

### **3.6. Dijagnoza**

Dijagnostika svih bolesti pa tako i karcinoma endometrija započinje anamnezom i kliničkim ginekološkim pregledom. Slijede ultrazvuk, citološki nalaz, frakcionirana kiretaža, histeroskopija, radiološke pretrage, tumorski biljezi te određivanje steroidnih receptora.

#### **3.6.1. Anamneza**

Važno je uzeti dobru i opširnu anamnezu. Značajna je informacija o abnormalnom vaginalnom krvarenju i krvarenju u postmenopauzi. Oko 90% žena s karcinomom ima vaginalno krvarenje kao prvi i rani simptom. Manje od 5% žena ima asimptomatski tijek bolesti. Ukoliko se radi o stenozu cerviksa može doći do hematometre ili piometre te gnojnog vaginalnog iscjeka što je povezano s lošijom prognozom.

### **3.6.2. Klinički ginekološki pregled**

Pregledom se može naći povećan i smekšan uterus. Palpacijom abdomena mogu se naći metastaze u jetri i omentumu, kao i ascites. Pregledom u spekulima mogu se vidjeti metastaze na stidnici, rodnici i vratu maternice. Rektovaginalni pregled omogućuje provjeru stanja adneksa i Douglasovog prostora. (21)

### **3.6.3. Ultrazvuk**

Danas je ultrazvuk općeprihvaćen kao primarno dijagnostičko sredstvo za evaluaciju patologije maternice zbog svoje dostupnosti, isplativosti i visoke osjetljivosti. S ultrazvukom je moguće postaviti sumnju na karcinom, odrediti lokalizaciju, proširenost na vrat maternice, invaziju u miometriju i zahvaćenost susjednih organa. Njime je moguće provesti probir karcinoma endometrija. Postupak je jednostavan, neinvazivan i bolesnice ga dobro prihvaćaju. Debljina endometrija izmjerena transvaginalnim ultrazvukom blisko je povezana s prisutnošću ili odsutnošću karcinoma endometrija. Kao granična vrijednost uzima se debljina endometrija od 4 - 5 mm. Kod karcinoma ultrazvučni nalaz pokazuje zadebljanje endometrija veće od 6 mm, a u slučaju invazije vidljiv je prekid integriteta subendometrijskog haloa koji predstavlja unutarnji sloj miometrija.

Uporabom pulsirajućeg i obojenog doplera u transvaginalnom pregledu u istraživanju karcinoma endometrija moguće je prikazati angiogenezu. Pritom je uočena značajna razlika u otporu protoku krvi u uterinim arterijama žena s karcinomom endometrija. Smatra se da je to posljedica neovaskularizacije unutar tumorskog tkiva. Uporabom trodimenzionalnog ultrazvuka može se izmjeriti veličina i obujam tvorbe, proširenost procesa u miometriju, a to je korisno za prijeoperacijsku obradu bolesnice i pouzdano određivanje stupanja invazije u miometriju. (22)

### **3.6.4. Citološki nalaz**

U žena u postmenopauzi u citološkom razmazu nalaz endometralnih stanica je zabrinjavajuć i suspektan. Citološki uzorak endometrija može biti izravan (direktan) iz materišta i neizravan

(indirektan). Izravan uzorak dobije se četkanjem endometrija, aspiracijom ili ispiranjem. Treba sadržavati veliki broj kvalitetnih i očuvanih stanica za citološku analizu. Ako su prisutni fragmenti tkiva primijenit će se patohistološki kriterij za diferencijalnu citološku dijagnozu endometrija. Neizravan uzorak dobije se spontanom deskvamacijom (VCE obrisci, endocervikalni aspirat). On uglavnom sadrži manji broj stanica obično s izraženim degenerativnim promjenama koje otežavaju citološku analizu. Izgled stanica u citološkim uzorcima ovisi o brojnim čimbenicima. Neki od njih su mjesto porijekla stanica, utjecaj hormona (dan menstruacijskog ciklusa, menopauzalni status), kut gledanja, metoda uzimanja te tehnička priprema uzorka.

Osjetljivost karcinoma endometrija na temelju indirektnih uzoraka je niska (VCE obrisci oko 50%, endocervikalni aspirat oko 70%). U direktnim citološkim uzorcima (aspirat) bez komadića tkiva, karcinom će se otkriti u oko 90% bolesnica. Ako su prisutni i fragmenti tkiva, osjetljivost je za karcinom endometrija veća od 95%. Stoga jednostavno dobivanje uzoraka iz maternice pomoću četkice i citološka analiza pruža mogućnost brzog uvida u stanje endometrija, kao i praćenje promjena te detektiranje abnormalnosti. Kao dijagnostički postupak preporučuje se provoditi ciljano, tj. u žena koje imaju visoki rizik za nastanak karcinoma, te u onih kojih postoji sumnja na maligni proces, bez obzira na nalaz endometralnih stanica i njihov izgled u VCE obriscima. Također se preporučuje provoditi u žena u perimenopauzi kod kojih su pronađene endometralne stanice u VCE obriscima nakon 12. dana menstruacijskog ciklusa te svakako u postmenopauzi ako su endometralne stanice nađene u indirektnom uzorku ili postoji anamnestički podatak o krvarenju. Vjerojatnost da se radi o karcinomu je 25%. (23)

### **3.6.5. Frakcionirana kiretaža**

Zlatni je standard u dijagnostici karcinoma endometrija. . Obavezan je postupak kod žena u postmenopauzi koje krvare, žena u postmenopauzi koje imaju gnojnu upalu maternice, nepravilnih krvarenja u žena u perimenopauzi, nepravilnih krvarenja u žena iznad 35 godina, suspektnih citoloških nalaza, suspektnih ultrazvučnih nalaza. Materijal se uzima iz dva područja, endocerviksa i maternice, što je korisno za procjenu proširenosti karcinoma iz maternice u cerviks. Može se učiniti u lokalnoj, intravenskoj i općoj anesteziji. (21) Najčešće se izvodi u lokalnoj anesteziji, metodom paracervikalnog bloka ili intrauterinom anestezijom. Paracervikalni blok dovodi do blokade većine živčanih vlakana koji inerviraju rodnicu, vrat maternice i maternicu te na taj način djelomično reducira bol prilikom zahvata. Intrauterina anestezija reducira bol instilacijom anestetika u materničnu šupljinu. Dovodi do blokade živčanih završetaka na korpusu i fundusu maternice. Postupak je sljedeći: najprije se kohleom

učini ekskohleacija endocerviksa, a nakon toga dilatacija cervikalnog kanala i kiretom se postruže čitavo materišta. Uzorci dobiveni ekskohleacijom i kiretažom odvojeno se šalju na patohistološku analizu kako bi se eliminirala mogućnost kontaminacije uzoraka. Metoda se još uvijek ne smatra 100% pouzdanom. U okviru 60% zahvata više od pola maternične šupljine nije uzorkovano. Komplikacije koje se mogu pojaviti pri tom zahvatu su krvarenje, infekcija i perforacija stijenke uterusa, no one su vrlo rijetke. (24)

### **3.6.6.Histeroskopija**

Radi se ako postoji klinička, ultrazvučna ili citološka sumnja na karcinom, a nalaz kiretaže nije ga potvrdio . Pomoću optičkog instrumenta uđe se u materišta koje se detaljno pregleda te se uzme materijal za patohistološku analizu. (21) Može se provoditi s kiretažom. Korisna je za potvrdu da je tumorska tvorba uklonjena kiretažom. Pouzdan je dijagnostički postupak s velikom osjetljivošću. Prednost histeroskopije je u tome što njome dobivamo željeni uzorak tkiva, za razliku od drugih metoda u kojima se to radi na slijepo. (25)

### **3.6.7.Radiološke pretrage**

Radiološke metode (RTG, CT, MR) korisne su u prijeoperacijskoj procjeni proširenosti bolesti. Rtg snimka pluća može pokazati plućne metastaze. Cistoskopija i kolonoskopija mogu pokazati metastaze na mokraćnom mjehuru i crijevima. CT zdjelice i abdomena indiciran je ako su poremećeni laboratorijski nalazi jetrene funkcije, postoji hepatomegalija, ako se palpiraju tumorske mase izvan maternice te je prisutan ascites. MR je metoda izbora za procjenu dubine zahvaćenosti mišićnog sloja maternice. (21)

### **3.6.8.Tumorski biljezi**

Mogu se naći povišene vrijednosti serumskog biljega CA-125. Puno je značajniji u karcinomu jajnika, ali s obzirom na to da nema dovoljno osjetljivog i specifičnog biljega za karcinom endometrija može se određivati. Ne nalazimo ga u slučajevima ograničenosti bolesti na uterus. No može biti povišen u slučaju recidiva karcinoma endometrija unutar peritoneuma. (21)

### **3.6.9.Određivanje steroidnih receptora**

Receptorski status karcinoma povezan je sa stupnjem zrelosti i prognozom karcinoma endometrija. Iako je to još područje istraživanja, većina autora slaže se s tom tvrdnjom. Mogu se određivati imunohistokemijskim i biokemijskim metodama. Tako će broj receptora (estrogenskih i progesteronskih) biti veći u dobro diferenciranim tumorima u odnosu na slabo diferencirane. Bolju prognozu imat će pacijentice s visokim vrijednostima steroidnih receptora



od onih kod kojih su steroidni receptori negativni. Progesteronski receptori mnogo su pouzdaniji prognostički čimbenik od estrogenskih receptora. (21)

### **3.7. Širenje karcinoma**

Karcinom endometrija može metastazirati implantacijom na površinu tjelesnih šupljina, hematogeno i limfogeno u limfne čvorove. Širi se s površine šupljine maternice u cervikalni kanal, kroz miometriju na serozu i u peritonealnu šupljinu, zatim kroz lumen jajovoda na jajnik, široki ligament i peritonealne površine. Udaljene metastaze putem krvi odlaze u pluća, kosti, jetru, mozak i mišiće. Što je veći gradus, a slabija diferenciranost, tumora, veća je vjerojatnost dubokog prodora u miometriju, metastaza u zdjelice ili paraaortalne limfne čvorove ili širenja izvan maternice. (26)

### **3.8. Stupnjevanje karcinoma**

Glavni cilj klasificiranja stadija karcinoma je definirati grupe pacijentica sa sličnim izgledima za ujednačeni pristup i omogućavanje usporedbe terapijskih strategija. Pri tom se FIGO klasifikacija, Međunarodna federacija ginekologa i porodničara, i TNM klasifikacija najviše upotrebljavaju. One se temelje na kirurškom nalazu te uključuju procjenu invazije miometrija i lokalne i udaljene metastaze. Ostali prognostički čimbenici koji nisu uključeni u FIGO ili TNM klasifikaciju su: stupanj histološke diferencijacije (gradus), dob pacijentica, veličina tumora i zahvaćenost limfovaskularnog prostora. (27)

Stadij 0 je karcinom in situ (preinvazivni karcinom). Stadij I odražava karcinom koji je ograničen na korpus maternice. Dijeli se na stadij IA (nema ili manje od 50% invazije miometrija) i IB (jednako ili više od 50% invazije miometrija). Karcinom koji invadira stromu cerviksa, ali se ne širi izvan maternice definira se kao stadij II. Stadij III predstavlja karcinom koji se širi izvan maternice, ali ne i izvan zdjelice. Dijeli se na stadij IIIA (karcinom invadira serozu trupa maternice i/ili adneksa), stadij IIIB (zahvaćenost rodnice i/ili parametrija), stadij IIIC1 (karcinom zahvaća zdjelice limfne čvorove) i stadij IIIC2 (karcinom zahvaća paraaortalne limfne čvorove). Stadij IVA uključuje karcinom koji se širi na mokraćni mjehur ili crijeva, dok stadij IVB uključuje karcinom s udaljenim metastazama (jetra i pluća).

Stupanj histološke diferencijacije (gradus) uključuje arhitekturni gradus i nuklearni gradus. Arhitekturni gradus određuje se na temelju odnosa žljezdanih tvorbi i solidnih nakupina stanica. Prema tome karcinomi se grupiraju na:

- G1: < 5% neskvamoznog ili nemorularnog solidnog tkiva

- G2: 6-50% neskvamoznog ili nemorularnog solidnog tkiva
- G3: > 50% neskvamoznog ili nemorularnog solidnog tkiva

Nuklearni gradus se određuje na temelju izgleda jezgara, a u slučaju jake nuklearne atipije histološki gradus I ili II se povisuje za jedan stupanj. (28)

### **3.9. Liječenje**

Nakon što se postavila dijagnoza karcinoma endometrija potrebno je pristupiti sagledavanju pacijentice u cjelini. Pritom važnost pridajemo anamnezi, općem i lokalnom statusu.

Osnovni i najvažniji pristup u liječenju karcinoma endometrija je operativni zahvat koji uključuje totalnu histerektomiju i obostranu salpingo - ooforektomiju. Totalna histerektomija podrazumijeva uklanjanje maternice i cerviksa, a obostrana salpingo - ooforektomija podrazumijeva uklanjanje i jajovoda i jajnika, poznatih zajedno kao adneksa. U pacijentica s inoperabilnim karcinomom, recidivom, značajnim komorbiditetom nekirurško liječenje može se ponuditi u obliku radioterapije s ili bez kemoterapije ili samo u obliku kemoterapije. Hormonska terapija kao monoterapija s kurativnom namjerom može se upotrijebiti u pojedinih mlađih fertilnih bolesnica sa željom da se očuva plodnost. Međutim, to se ne smatra standardnom metodom liječenja. (29)

#### **3.9.1. Kirurško liječenje**

Uglavnom se radi abdominalnim putem, a u rijetkim slučajevima može se pristupiti i vaginalnim putem. Kirurški zahvat u principu je laparotomijski, otvaranje trbušne šupljine, i to donjom medijanom laparotomijom. Takav zahvat pruža mogućnost proširenja reza kranijalno ako se pojavi potreba za paraaortnom limfadenektomijom. Ako je pacijentica koju se operira pretela, s puno masnog tkiva, može se pristupiti tzv. Cherney-im rezom koji se proteže od jedne do druge gornje prednje ilijačne spine zdjelice. Nakon što se otvori abdomen, uzima se slobodna tekućina ili ako je nema 50 mL ispirka fiziološke otopine. Potom se radi eksploracija i palpacija abdomena i zdjelice. Bilo koja sumnjiva tvorba mora se ukloniti i poslati na histološku analizu. Maternica se hvata s dvije hvatalice, a pritom je važno da se obuhvate ligamentum rotundum, jajovod i ligamentum ovarii proprium. Na taj se način okludira jajovod i sprečava prolaz tumorskih stanica u abdominalnu šupljinu.

Slijedi pristup zdjeličnom retroperitonealnom prostoru s ciljem odstranjenja zdjeličnih limfnih čvorova. Obuhvaća zajedničke ilijačne, vanjske ilijačne, interilijačne, unutrašnje ilijačne, obturatorne i presakralne limfne čvorove na lijevoj i desnoj strani zdjelice, te subaortne limfne

čvorove. Pristup retroperitoneumu paraaortnog područja moguć je samo proširenjem reza trbušnog zida kranijalno prema ksifoidnom nastavku.

Dok traje kirurški zahvat, a nakon što se odstranila maternica, može se preparat podvrgnuti intraoperativnoj analizi smrznutim rezom kako bi dobili nalaz histološke vrste i stupnja diferenciranosti tumora, te analizu dubine invazije miometrija. Paraaortni limfni čvorovi trebali bi se odstraniti kada je zahvaćenost zdjeličnih limfnih čvorova i adneksa tumorom makroskopski uočljiva ili je tumor gradusa 2 ili 3 s invazijom vanjske trećine miometrija. (29)

Manje invazivna metoda liječenja smatra se totalna laparoskopopska histerektomija s obostranom salpingo – ooforektomijom te ilijačnom i paraaortalnom limfadenektomijom. Maternica se zajedno s jajovodima, jajnicima i limfnim čvorovima uklanja kroz male rezove na trbušnoj stijenci. To je zahvat koji zahtijeva puno iskustva i uporabu skupe opreme. Glavna prednost tog zahvata je njegovo izvođenje kroz nekoliko malih rezova, u odnosu na veliki rez pri laparotomiji, čime se skraćuje vrijeme oporavka. Smanjuje se i učestalost infekcija kirurške rane, mogućnost nastanka adhezija te se postiže bolji estetski rezultat. Također manja je potreba za analgezijom pacijentica te one kraće borave u bolnici. Nedostatak su mogućnost ozljeđivanja velikih krvnih žila, crijeva i mokraćnog mjehura pri uvođenju i uporabi instrumenata u trbušnoj šupljini. Zbog svojih prednosti ova se metoda sve više izabire u liječenju pacijentica.(30)

### **3.9.2.Kemoterapija**

Karcinomi endometrija se općenito smatraju tumorima neosjetljivima na kemoterapiju, s povoljnijim odgovorom na radioterapiju. Međutim, kemoterapija ima važnu ulogu u liječenju inoperabilnih metastatskih bolesti i recidiva. Smjernice NCCN-a trenutno preporučuju adjuvantnu kemoterapiju za stadije od IB do IV. Pacijentice s visokorizičnim, stadijem IA bolesti također mogu biti liječene kemoterapijom. (31)

Od citostatika u liječenju su djelotvorni antraciklini (doksorubicin, epirubicin), spojevi platine (cisplatina i karboplatina) i paklitaksel (Taksol). Mogu se primjenjivati pojedinačno ili kombinirati. Kod monoterapije karcinoma endometrija liječenje se može započeti doksorubicinom. Kao druga linija može se primijeniti cisplatina ili karboplatina. Kod polikemoterapije prvi izbor su doksorubicin i cisplatina. Drugi izbor su paklitaksel i karboplatina. A kao treća opcija koriste se doksorubicin, paklitaksel i cisplatin s G-CSF potporom. Kombinacija karboplatine i paklitaksela se općenito bolje podnosi od drugih lijekova. Docetaksel se može davati umjesto paklitaksela ako je kontraindiciran. (32)

### **3.9.3.Radioterapija**

Sama radioterapija može se primijeniti kao jedini oblik liječenja karcinoma endometrija. Također se može primjenjivati prije ili poslije kirurškog zahvata, kao i u palijativne svrhe kod uznapredovale i neoperabilne bolesti. Puno bolji su rezultati i kontrola bolesti kad se primjenjuje zajedno s kirurškim zahvatom. Utvrđeno je da radioterapija značajno smanjuje incidenciju recidiva u zdjelici i vagini. Indikacija za provođenje radioterapije temelji se na prisutnosti jednog ili više rizičnih čimbenika. Rizični čimbenici su dubina invazije miometrija (većom od 1/2 debljine), širenje bolesti na vrat maternice, invazija limfovaskularnih prostora, pozitivna intraperitonejska citologija, tumor gradusa 3 s minimalnom invazijom miometrija, rjeđi agresivni histološki oblici (serozni, skvamozni i karcinom svijetlih stanica).

Kada se radioterapija primjenjuje kao prva linija liječenja karcinoma endometrija, treba se kombinirati intrakavitarna brahiterapija s megavoltažnom teleradioterapijom. Intrakavitarna tehnika uključuje aplikaciju izvora zračenja kroz vaginu i vrat maternice na samu maternicu. U teleradioterapiji se, iz uređaja u kojem zračenje nastaje, snop nevidljivih zraka usmjeruje prema tijelu od izvana, preko kože, u dubinu, na tumor i nešto okolnog tkiva. Cijeli postupak traje kratko (10-15 min) pa anestezija nije potrebna. Pritom se rodnica mora tamponirati gazom kako bi se vodilicu zračenja moglo zadržati u odgovarajućem položaju. Nakon toga naprave se izocentrične ortogonalne RTG snimke zdjelice da bi se dobio cjeloviti pregled odnosa aplikatora i koštanih struktura. Donja granica polja zračenja nalazi se na donjem rubu opturatornih otvora, postranične su granice do 2 cm lateralno od medijalnog ruba otvora zdjelice, a gornja se nalazi na granici L4/L5 kralježaka. U polje zračenja uključeni su prvotno sijelo maternice, gornja trećina rodnice, parametrij te limfni čvorovi do bifurkacije aorte. U III. stadiju uključena je cijela rodnica. Zrače se dozom od 45 do 50 Graya u periodu od 4 do 5 tjedana. Pacijentica tijekom toga leži. Na taj način moguće je izraditi individualni izodozni plan za svaku pacijenticu. Da bi se izbjegle neželjene nuspojave potrebno je povremeno mjeriti doze zračenja u rektumu i mokraćnom mjehuru te ih uspoređivati s izračunanom dozom. Dopusštena je razlika od 10 do 15%.

High dose rate (HDR) brahiterapija primjenjuje se već dugi niz godina. To je tehnika pakiranja uterusa (punjenje kavuma uterusa) praznim kapsulama, koje se naknadno pune radioaktivnim izvorima (Cs137, Ir192, Co60). Time je postignuta potpuna zaštita od zračenja osoblja i bolesnica, za razliku od prijašnjih tehnika.

Primjena prijeoperacijske radioterapije danas se koristi sve manje. Razlog tome je što sam postupak intrakavitarnе terapije kojemu prethodi dilatacija vrata maternice može uzrokovati diseminaciju tumorskih stanica jednako kao i kirurški zahvat. Nasuprot toga poslijeoperacijska

ili adjuvantna radioterapija ima široku primjenu. Cilj poslijeoperacijske radioterapije je odstraniti mikroskopske nakupine tumorskih stanica koje se ne mogu odstraniti kirurškim zahvatom. Može se provoditi perkutanom teleradioterapijom i/ili brahiterapijom aplikacijom zračenja na vaginalnu zaraslicu, nakon odstranjenja maternice. Uglavnom se provodi u pacijentica s I. stadijem bolesti, kad je tumor zahvaćao više od polovice debljine miometrija ili kada je tumor gradusa 2 ili 3. Neke studije pokazale su bolju zdjeličnu kontrolu bolesti u pacijentica koje su zračene perkutano uz intravaginalnu aplikaciju. Ako se pregledom do 20 limfnih čvorova ustanovi da je pozitivno manje od 5 limfnih čvorova nije potrebno provoditi poslijeoperacijsku radioterapiju. Ako je od 15 do 20 limfnih čvorova većina pozitivna potrebna je poslijeoperacijsku radioterapija. Ako ni u jednom limfnom čvoru nije nađeno tumorskih stanica, nije potrebno provoditi poslijeoperacijsku radioterapiju. Ako je pregledano manje od 15 limfnih čvorova potrebno je provesti poslijeoperacijsku radioterapiju čak i kada niti jedan ne sadrži tumorske stanice. (33)

#### **3.9.4. Hormonska terapija**

Hormonska terapija pokazala se djelotvornom u liječenju dobro diferenciranih endometrioidnih tumora s ekspresijom estrogenskih ili progesteronskih receptora. Primarna je terapija temeljena na progestinu. Drugi lijekovi mogu uključivati tamoksifen, analoge hormona koji oslobađa gonadotropin, inhibitore aromataze, analoge somatostatina. Kontinuirana terapija temeljena na progestinu može se ponuditi u oblik medroksiprogesteron acetata (MPA, Provera), megesterolacetata (MA, Megace), hidrokspirogesteron ciproata (delalutin) ili intrauterinskog uređaja koji sadrži levonorgestrel. (31)

#### **3.9.5. Novi terapijski pristupi**

Ciljna i imunoterapijska sredstva su od nedavno fokus istraživanja na molekularnim metama koje su oznake za tumore tipa I i tipa II. Najviše obećava uporaba bevacizumaba kao antitijela protiv vaskularnog endotelnog čimbenika rasta A koja su pokazala određeno poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti samo ili u kombinaciji s inhibitorima mTOR za bolesnike s uznapređovalom ili relapsom bolesti. Metformin je pokazao obećavajuće rezultate u smanjenju stope i rizika od smrti od karcinoma u pacijentica sa šećernom bolešću u podlozi. (31)

#### **3.9.6. Praćenje**

U prvoj godini nakon završetka liječenja praćenje se preporučuje svaka 3 mjeseca za visokorizične pacijentice (uznapređovali stadij ili visokorizični histološki tipovi II), svakih 6 mjeseci za niskorizične pacijentice. Nakon druge godine od liječenja visokorizične pacijentice

prate se svakih 6 mjeseci do pete godine, a niskorizične pacijentice jednom godišnje. Pacijentice treba educirati o simptomima povezanim s ponavljajućom bolesti. Mogu se pojaviti krvarenje (iz vagine, mokraćnog mjehura ili rektuma), smanjenje apetita, neobjašnjivi gubitak težine, oticanje u abdomenu ili nogu, bol u trbuhu, zdjelici, leđima ili kukovima, kašalj i kratkoća daha, povećani limfni čvorovi. Preporučuje se napraviti CT abdomena i zdjelice i/ili RTG pluća i srca. Također je potrebno napraviti UZV vaginalne zaruslice zbog mogućeg postojanja depozita i slobodne tekućine u cavumu Douglasi te odrediti vrijednosti tumorskog biljega CA-125 jer može ukazivati na recidiv karcinoma unutar peritoneuma. (31)

### **3.10. Prognostički čimbenici**

Prognoza karcinoma endometrija ovisi o čimbenicima koji se mogu podijeliti na netumorske i tumorske. Tumorski čimbenici još se dijele na uterine i ekstrauterine.

U netumorske čimbenike ubrajaju se dob, rasa i menopauzalni status. Starije pacijentice (iznad 63 godine) imaju značajno manje preživljenje u odnosu na mlađe pacijentice. Loša prognoza u starijih pacijentica povezana je s većom incidencijom tumora gradusa 3 ili nepovoljnih histoloških tipova tumora. (34)

Tumorski uterini čimbenici su veličina tumora, lokalizacija tumora, histološki tip tumora, stupanj zrelosti, dubina miometralne invazije, vaskularna invazija, onkogeni i tumor supresorski geni, status hormonskih receptora, DNK ploidijska i Ki-67. Petogodišnje preživljenje je 98% za tumore veličine 2 cm ili manje, 84% za tumore veće od 2 cm i 64% za tumore koji zahvaćaju cijelu maternicu. Tumori koji zahvaćaju istmus maternice, cerviks ili oboje povezani su s povećanim rizikom od udaljenih metastaza, metastaza limfnih čvorova i recidivom. Karcinomi endometrija histološki se dijele u dva tipa. Tip 1 (otprilike 80%) karakteriziraju dobro diferencirani tumori koji se prezentiraju kao lokalizirana bolest. Imaju dobru prognozu, stadij I petogodišnje preživljenje od 86%. Za razliku od toga, tip 2 (otprilike 20%) karakteriziraju agresivniji tumori koji rano invadiraju miometriju i krvne žile. Imaju puno lošiju prognozu s većim mortalitetom. Za određivanje gradusa tumora primjenjuju se FIGO i TNM klasifikacija. Za stadij I petogodišnje preživljenje je 95%, za stadij II je 85%, za stadij III 69% te za stadij IV 17%. (2) Duboka invazija miometrija tumorom povezana je s lošijim preživljenjem. Prema GOG-ovim istraživanjima petogodišnje preživljenje smanjuje se s 91% kada je zahvaćena unutarnja trećina, na 84% kada je zahvaćena srednja trećina i 59% kada je zahvaćena vanjska trećina. Prodor tumora u limfokapilarne prostore nepovoljan je prognostički čimbenik. Značajno povećava stopu metastaza u zdjelničnim limfnim čvorovima za sve tumore

neovisno o stadiju i dubini invazije miometrija. Otkriveno je da je DNK ploidijska značajno povezana s utvrđenim prognostičkim faktorima. Diploidni tumori obično su niskog gradusa s površinskom invazijom miometrija i povezani su s duljim preživljavanjem od aneuploidnih karcinoma. Pretjerana ekspresija c-Erb-B2 (HER2/neu) onkogeno pojavljuje se u oko 20% do 40% karcinoma endometrija i povezan je s drugim štetnim prognostičkim čimbenicima, uključujući napredni stadij, viši gradus i lošije ukupno preživljenje. Pretjerana ekspresija tumor supresor gena p53 povezana je s nižim stopama preživljenja jer su ti tumori uglavnom naprednog stadija, s metastazama u limfnim čvorovima i neendometrioidnom histologijom. Tumor supresor gen PTEN mutiran je u 30% do 60% karcinoma endometrija. Značajan je prognostički pokazatelj povoljnog ishoda. Imunohistokemijskom metodom može se odrediti proliferacijski biljeg Ki-67. Većina endometrioidnih karcinoma izražava nizak indeks proliferacije Ki-67 i imaju povoljnu prognozu, dok većina seroznih karcinoma i karcinoma svijetlih stanica imaju visok Ki-67 indeks proliferacije i stoga lošiji ishod. Prisutnost i količina steroidnih receptora korelira s FIGO klasifikacijom, histološkim gradusom i preživljavanjem. (35)

Tumorski ekstrauterini čimbenici uključuju zahvaćenost adneksa, intraperitonealne metastaze, pozitivan peritonealni ispirak, metastaze u zdjelice i paraaortalne limfne čvorove. Izolirana zahvaćenost adneksa povoljna je pojava ekstrauterinske bolesti. Pacijentice s izoliranom zahvaćenošću adneksa imaju petogodišnje preživljenje od 71% do 86%. Serozna invazija povezana je s lošijom prognozom. Pozitivan peritonealni ispirak često je povezan s ostalim prognostičkim čimbenicima, uključujući tumore visokog gradusa, duboku invaziju miometrija i širenje izvan maternice. Utvrđeno je da utječe na lošiju prognozu. Metastaze u limfne čvorove najčešće su mjesto ekstrauterinske bolesti kod karcinoma endometrija. Prognoza je za pozitivne limfne čvorove zdjelice povoljnija u odnosu na pozitivne paraaortalne limfne čvorove. Povećanje broja pozitivnih limfnih čvorova povezano je s lošijim preživljenjem. U stadiju III karcinoma petogodišnje preživljenje za pozitivne paraaortalne limfne čvorove je 36%, dok je za negativne paraaortalne limfne čvorove preživljenje 85%. (35)

### **3.11. Prevencija**

Unatoč poboljšanju stope preživljavanja, broj smrtnih slučajeva od raka endometrija povećao se za skoro 20% u posljednjem desetljeću. Iz tog razloga postojanje mjera prevencije postaje nužno. (36)

#### **3.11.1. Prevencija u općoj populaciji**

Svjetski fond za istraživanje raka došao je do zaključka da se rizik za razvoj karcinoma endometrija smanjuje umjerenom fizičkom aktivnosti i održavanjem zdrave tjelesne težine. Promjene životnog stila mogu rezultirati smanjenjem tjelesne težine za 4 do 6% u periodu od 2 do 4 godine, lijekovi protiv pretilosti dovode do smanjenja tjelesne težine za 7 do 10%, međutim ustanovljeno je da samo barijatrijska kirurgija dovodi do značajnih i trajnih rezultata. U prospektivnom kohortnom istraživanju NOWAC-a, povećanje tjelesne težine od 5 kg bilo je značajno povezano s povećanim rizikom od karcinoma postmenopausalnog endometrija, naglašavajući važnost održavanja stabilne tjelesne težine u srednjoj odrasloj dobi. Postoje uvjerljivi dokazi da žene s višim razinama tjelesne aktivnosti imaju niži rizik od raka endometrija od žena s najnižim razinama aktivnosti, osobito žene prekomjerne tjelesne težine.

Peroralna i intrauterina primjena progestina smanjuju rizik od karcinoma endometrija.

Ispitivanja su pokazala da bisfosfonati imaju antitumorske učinke započinjanjem apoptoze i inhibicijom proliferacije i angiogeneze. Pokazalo se da utječu na rast i metastaze ginekoloških karcinoma u staničnim linijama i životinjskim modelima.

Stalni naponi za promicanje dojenja mogu pomoći u smanjenju rizika od karcinoma endometrija u općoj populaciji.

Protektivni učinak otkriven je u soji, kavi i čaju. Izoflavoni, fitonutrijenti koji se mogu naći u sojinom zrnu, inhibiraju proliferaciju smanjenjem ekspresije alfa estrogenskih receptora. Kofein iz kave povezan je s razinama globulina koji veže spolne hormone i posljedično s razinama biorasploživog estrogena i testosterona. Sadrži antioksidanse i klorogenu kiselinu, što može inhibirati apsorpciju glukoze. Zeleni čaj ima visoke razine katehina za koje je utvrđeno da induciraju apoptozu i zaustavljanje staničnog ciklusa te inhibiraju aktivaciju endometrijskih stanica induciranu estrogenom.

Ženama pod povećanim rizikom za obolijevanje od karcinoma endometrija preporučuje se upoznavanje s rizicima i simptomima bolesti, uz javljanje liječniku pri pojavi neočekivanog krvarenja i drugih simptoma koji upućuju na endometrijalni karcinom. (36)

### **3.11.2. Prevencija u visoko rizičnim skupinama**

Iako je većina karcinoma endometrija sporadična, najmanje 3-5% novih dijagnoza načinjeno je u žena s obiteljskom predispozicijom. Najčešći uzrok za to je Lynchov sindrom. Identifikacija obitelji sa sindromom Lyncha omogućuje kvantificiranje rizika od karcinoma i pristup programima za nadzor karcinoma te može spriječiti karcinom u drugih članova obitelji.



Žene sa sindromom policističnih jajnika pod rizikom su za razvoj karcinoma endometrija. Stoga je ključni aspekt upravljanja PCOS-om indukcija redovnih krvarenja, u pokušaju smanjenja rizika od razvoja hiperplazije i karcinoma endometrija.

Sve žene koje su pod visokim rizikom za razvoj karcinoma endometrija moraju biti podvrgnute skriningu jednom u godini u dobi iznad 35.godine života. (36)

## 4. ZAKLJUČAK

Za ženu koja je u postmenopauzi bilo kakvo krvarenje je zabrinjavajuće, s obzirom na to da su starija životna dob, recidivirajuće krvarenje u anamnezi i veća količina gubitka krvi snažni prediktori za karcinom endometrija. Prisutnost ovih karakteristika treba potaknuti invazivno uzorkovanje endometrija. Međutim uvijek treba uzeti u obzir i činjenicu da je u većini slučajeva postmenopauzalno krvarenje uzrokovano benignim poremećajem endometrija. Kako bi se povećala prediktivna vrijednost postmenopauzalnog krvarenja stručnjaci Ginekološko onkološkog centra u Velikoj Britaniji razvili su viševarijabilni model za predviđanje rizika od karcinoma endometrija u žena koje su u postmenopauzi, a prezentiraju se vaginalnim krvarenjem. Varijable su individualizirane prema kliničkim karakteristikama svake pacijentice. Važna prednost ovog prediktivnog modela je u tome što se on može primijeniti u ranoj fazi obrade pacijentica u uvjetima primarne zdravstvene zaštite. Porast incidencije i smrtnosti karcinoma endometrija naglašava važnost strategija ranog otkrivanja karcinoma i njegove prevencije.

## **5. ZAHVALA**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Ivani Maurac na stručnom vodstvu, korisnim savjetima i strpljenju prilikom izrade rada.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima i kolegama na nesebičnoj podršci i razumijevanju.

Najviše zahvaljujem svojoj obitelji koja me je uvijek u svemu podržavala, poticala moja nastojanja i omogućila mi sve što danas imam i jesam.

## 6. LITERATURA

1. Šimunić V. Klimakterij, menopauza i postmenopauza. U: Šimunić V i sur. Ginekologija I. Izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 368.
2. Berek, Jonathan S., and Emil Novak. *Berek & Novak's Gynecology*. 15. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. str. 2137-2138.
3. Hoffman, Barbara L.. *Williams Gynecology*. Third edition. New York: McGraw-Hill Education, 2016. str. 474.
4. Munro MG; Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. *Perm J*. 2014 Winter;18(1):55-70.
5. Salman MC, Bozdogan G, Dogan S, Yuce K. Role of postmenopausal bleeding pattern and women's age in the prediction of endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013 Oct;53(5):484-8.
6. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, Reinthaller A, Hefler L. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer*. 2009 Dec 22;9:460.
7. Gale A, Dey P. Postmenopausal bleeding. *Menopause Int*. 2009 Dec;15(4):160-4.
8. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018 Sep 1;178(9):1210-1222.
9. Burbos N, Musonda P, Duncan TJ, Crocker SG, Morris EP, Nieto JJ. Estimating the risk of endometrial cancer in symptomatic postmenopausal women: a novel clinical prediction model based on patients' characteristics. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Apr;21(3):500-6.
10. Bengtson MB, Veres K, Nørgaard M. First-time postmenopausal bleeding as a clinical marker of long-term cancer risk: A Danish Nationwide Cohort Study. *Br J Cancer*. 2020 Feb;122(3):445-451.
11. Brand AH. The woman with postmenopausal bleeding. *Aust Fam Physician*. 2007 Mar;36(3):116-20.

12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj. Bilten br. 43, Zagreb; Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. str. 6-7.
13. Moore K, Brewer MA. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2017;37:435-442.
14. Sorosky JI. Endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2012;120(2 Pt 1):383-97.
15. Ilić-Forko J, Babić D. Korpus uterusa. U: Jukić S i sur. Patologija ženskog spolnog sustava. 3. izd. Zagreb: AGM; 1999.
16. Sénéchal C, Cottureau E, de Pauw A, Elan C, Dagousset I, Fourchette V, i sur. Les facteurs de risque génétiques et environnementaux des cancers de l'endomètre [Environmental and genetic risk factors for endometrial carcinoma]. Bull Cancer. 2015;102(3):256-69.
17. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(3):384-93.
18. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, i sur. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. Int J Cancer. 2019;145(7):1719-1730.
19. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet. 2005;366(9484):491-505.
20. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016.
21. Orešković S. Klinička slika i dijagnostika. U: Ćorušić A i sur. Ginekološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. str. 250-252.
22. Kurjak A., Kupešić S. Ultrazvučna dijagnostika ginekoloških tumora. U: Ćorušić A i sur. Ginekološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. str. 57-58.
23. Mahovlić V. Citolška dijagnostika ginekoloških tumora, Endometrij. U: Ćorušić A i sur. Ginekološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. str. 43-46.
24. Rattanachaiyanont M, Leerasiri P, Indhavivadhana S. Effectiveness of intrauterine anesthesia for pain relief during fractional curettage. Obstet Gynecol. 2005 Sep;106(3):533-9.
25. Mazur MT, Kurman RJ: Methods of endometrial evaluation. Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings. Edited by: Mazur MT, Kurman RJ. 2005, Springer, Berlin, 1-6.

26. Kurra V, Krajewski KM, Jagannathan J, Giardino A, Berlin S, Ramaiya N. Typical and atypical metastatic sites of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer Imaging*. 2013;13(1):113-22.
27. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387(10023):1094-1108.
28. S.C. Faria MD, PhD, C.E. Devine MD, B. Rao MD, T. Sagebiel MD, P. Bhosale MD, Imaging and Staging of Endometrial cancer, *Seminars in Ultrasound CT and MRI* (2019)
29. Haller H. Rak endometrija - operativno liječenje. U: Ćorušić A i sur. *Ginekološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. str. 254-259.
30. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, Wijma J, Bongers MY, Post WJ, van der Zee AG, de Bock GH. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):763-71.
31. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(2):157-165.
32. Juretić A. Kemoterapija i hormonska terapija. U: Ćorušić A i sur. *Ginekološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. str. 281-282.
33. Šamija M. Radioterapija raka trupa maternice. U: Ćorušić A i sur. *Ginekološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. str. 262-270.
34. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(5):776-83.
35. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2004;35(6):649-62.
36. MacKintosh ML, Crosbie EJ. Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2018 Nov 13;20(12):101.

## 7. ŽIVOTOPIS

Maja Maradin, studentica 6. godine

Sveučilišta u Zagrebu

Medicinski fakultet Zagreb

Šalata 3, 10 000 Zagreb

Datum i mjesto rođenja:

29.11.1996. Karlovac

Kućna adresa:

Stjepana Seljana 34, 47 000 Karlovac

e-mail: maja.maradin@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

2003. – 2011. Osnovna škola Dubovac, Karlovac

2011. – 2015. Gimnazija Karlovac

2015. – 2021. Medicinski fakultet Zagreb