

# Usporedba patohistološkog nalaza kiretaže i patohistološkog nalaza poslije operacije karcinoma endometrija

---

Mlinarević, Iva

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:105:068393>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Iva Mlinarević**

**Usporedba patohistološkog nalaza kiretaže i patohistološkog nalaza poslije operacije  
karcinoma endometrija**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, Katedra za ginekologiju i opstetriciju, Zavod za ginekološki onkologiju pod vodstvom dr.sc.Pavao Planinića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA ENDOMETRIJA .....	1
1.2. ETIOLOGIJA KARCINOMA ENDOMETRIJA .....	1
1.3. KLASIFIKACIJA .....	2
1.3.1.Tradicionalna klasifikacija .....	2
1.3.2.Genomska klasifikacija .....	2
1.3.3.Histološka klasifikacija .....	3
1.4. DIJAGNOSTIKA .....	4
1.5. FIGO KLASIFIKACIJA .....	6
1.6. LIJEČENJE .....	6
1.6.1. Kirurško liječenje .....	7
1.6.2. Adjuvantna terapija .....	7
1.6.3. Liječenje metastatske i rekurentne bolesti.....	8
1.6.4. Postoperativno praćenje.....	8
2. ISTRAŽIVANJE .....	9
2.1. HIPOTEZA .....	9
2.2 CILJ .....	9
2.3. MATERIJALI I METODE.....	9
2.3 REZULTATI .....	10
2.3.1.Dob pacijentica.....	10
2.3.2. Paritet.....	11
2.3.3.Postoperativna patohistološka analiza .....	12
2.3.4. Patohistološka analiza kiretaže.....	14
2.3.5.Usporedba postoperativnog patohistološkog nalaza i patohistološkog nalaza kiretaže .....	16
2.4. RASPRAVA.....	23
2.5. ZAKLJUČAK .....	26
3.ZAHVALE .....	27
4.LITERATURA.....	28
5.ŽIVOTOPIS .....	35

## SAŽETAK

Iva Mlinarević

### Usporedba patohistološkog nalaza kiretaže i patohistološkog nalaza poslije operacije karcinoma endometrija

*Cilj istraživanja:* Ispitati podudarnost histoloških tipova i gradusa karcinoma endometrija određenih iz uzoraka dobivenih frakcioniranom kiretažom i onih dobivenih nakon histerektomije u svrhu evaluacije frakcionirane kiretaže kao dijagnostičke metode karcinoma endometrija i njene preciznosti u određivanju histološkog tipa i gradusa karcinoma.

*Materijali i metode:* U ovom presječnom istraživanju analizirani su podatci 225 pacijentica operiranih zbog raka endometrija u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb u 2014. i 2015. godini. Prikupljeni podatci su dob, broj poroda, histološki tip, a za endometrioidni tip uključen je i gradus. Uspoređivani su histološki tipovi i gradusi određeni iz uzoraka dobivenih kiretažom te oni određeni nakon histerektomije.

*Rezultati:* Bapkar testom nađena je statistički značajna razlika između histoloških tipova određenih uzorcima dobivenih kiretažom u odnosu na one određene nakon histerektomije ( $P=0,0275$ ). Ukupni postotak podudarnosti konačnih histoloških tipova s kiretmanom iznosi 77,33%, a endometrioidni karcinom endometrija podudara se s patohistološkim nalazom kiretmana u 86,23%. Bhapkar testom je nađena statistički značajna razlika između gradusa određenih iz uzorka kiretaže i histerektomije ( $P$  vrijednost = 0,015). Post hoc McNemar testom uočena je statistički značajna promjena proporcije u gradusu 1 ( $P$  vrijednost = 0,042) i u slučaju kada na konačnom nalazu nije pronađen tumor ( $P$  vrijednost = 0,042). Ukupni postotak podudarnosti konačnih gradusa s kiretmanom iznosi 65,22%. Za 127 endometrioidnih karcinoma endometrija gradusa 1 postotak podudarnosti s nalazom kiretaže iznosi 71,15%, za 28 karcinoma gradusa 2 podudarnost iznosi 43,47%, a 12 gradusa 3 54,54%, a ukupna podudarnost gradusa iznosi 65,22%.

*Zaključak:* Ovim istraživanjem je uočena statistički značajna razlika između histoloških tipova i gradusa određenih na uzorcima dobivenih frakcioniranom kiretažom u odnosu na one dobivene histerektomijom. Zaključujemo kako je kiretaža pouzdana dijagnostička metoda karcinoma endometrija, ali pri određivanju proširenosti bolesti, opsežnosti operacije i potrebe za daljnjom terapijom, nužno je kirurško određivanje stadija karcinoma.

*Cljučne riječi:* karcinom endometrija, frakcionirana kiretaža, histološki tip, gradus

## SUMMARY

Iva Mlinarević

The comparison of pathohistological diagnosis of curettage and pathohistological diagnosis after operation of endometrial cancer

**Objective:** This study aims to define concordance between histologic types and tumor grade in endometrial cancer defined from samples got from fractional dilatation and curettage (D&C) and postoperative hysterectomy specimens. The main goal is to evaluate fractional curettage as a method to diagnose endometrial cancer and the accuracy of defining histologic types and grades of endometrial cancer.

**Methods:** In this cross-sectional study, we have analyzed information of 255 patients who, during years 2014. and 2015. underwent a hysterectomy in the Clinical hospital center Zagreb because of doubtful endometrial cancer. We collected the data of the age, the number of childbirth, histologic type, and for the endometrioid type, tumor grade. A comparison of histological types and tumor grades on D&C and hysterectomy specimens was performed.

**Results:** Using the Bahpkar test, we notice the statistically significant difference between histological types on D&C and hysterectomy specimens (P-value = 0,0275). The average accuracy of the histological type defined by the curettage is 77,33%, and for endometrioid endometrial cancer is 86,23%. By using the Bhapkar test was found a statistically significant difference between grades on D&C and hysterectomy specimen (P-value = 0,015327). With the post hoc McNemar test was noticed that the significant difference in proportion was in grade 1 (P value= 0,042116) and in the cases when there was not found malignancy after the hysterectomy (P-value = 0,042157). The average accuracy of tumor grade defined on the curettage is 65,22%. There were 127 endometrioid types grade 1 in the sample, and the concordance rate is 71,15%, for 28 grade 2, the concordance rate is 43,47%, and for 12 grade 3, it is 65,22%.

**Conclusion:** We concluded a statistically significant difference between histological types and grades between curettage and postoperative hysterectomy specimen. The D&C is a reliable method in diagnosing endometrial cancer, but to define the extension of the disease and the need for further treatment, surgical staging is necessary.

**Keywords:** endometrial cancer, fractional curettage, histologic type, grade

# 1. UVOD

## 1.1. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA ENDOMETRIJA

Karcinom tijela maternice je najčešći ginekološki karcinom s incidencijom od 6,8% i 788 novih slučajeva u Republici Hrvatskoj u 2020.godini. Nadalje, predstavlja četvrto najčešće sijelo karcinoma u žena u Republici Hrvatskoj. Stopa mortaliteta iznosi 7,5 na 100 000 stanovnika i nalazi se na devetom mjestu malignih uzroka smrti. Prisutan je daljnji porast incidencije karcinoma endometrija od 10,38% kao i porast stope mortaliteta od 20,97% (1). Prosječna dob oboljelih je 63 godine, većina pacijentica je između 50 i 59 godina, a 75% do 80% ih je u postmenopauzi (2).

## 1.2. ETIOLOGIJA KARCINOMA ENDOMETRIJA

Neovisni rizični faktori za razvoj karcinoma endometrija su starija dob, pretilost, šećerna bolest i kompleksna hiperplazija endometrija s atipijom. Tendencija povećanja prevalencije rizičnih faktora u skladu je s porastom incidencije karcinoma endometrija (3).

Prema podacima Europske zdravstvene ankete u Hrvatskoj, 30,5% žena ima prekomjernu tjelesnu masu, odnosno indeks tjelesne mase (ITM) 25-29 kg/m<sup>2</sup>, a debljinu (ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>) 16,2% žena (4). Visceralno masno tkivo značajan je izvor aromataze, enzima ključnog u konverziji androgena u estrogen (5). Također, kod pacijentice s abdominalnom pretilošću i kod onih s karcinomom endometrija nalaze se snižene razine globulina koji prenosi spolne hormone. Uz snižene razine globulina javlja se povišena endogena proizvodnja slobodnog estradiola (2).

Žene izložene djelovanju estrogena bez suprotstavljenog djelovanja progesterona imaju veći rizik za obolijevanje od karcinoma endometrija. Izloženost endometrija neoponiranom estrogenu može biti egzogena ili endogena. Neki od uzroka navedenog stanja su rana menarha, kasna menopauza, nuliparnost, kronične anovulacije često povezane sa sindromom policističnih jajnika i već spomenuta pretilost (6).

Utjecaj estrogena bez djelovanja progesteronskog antagonizma prisutan je pri primjeni tamoksifena. Tamoksifen je selektivni modulator estrogenskih receptora i koristi se u prevenciji i liječenju karcinoma dojke. Tamoksifen djeluje poput antagonista estrogena na tkivo dojke, ali kao agonist na kost i endometrij. Tim mehanizmom tamoksifen reducira sekundarni rizik od raka dojke, ali povećava rizik za razvoj karcinoma endometrija. Brojne studije dokazale su povećan relativni rizik za razvoj karcinoma endometrija za 2 do 3 puta u odnosu na opću populaciju (7).

Šećerna bolest i arterijska hipertenzija se povezuju s karcinomom endometrija. Smatra se kako visoke razine inzulinu sličnog faktora-1 i povišena razina estrogena imaju neoplastični potencijal. Hiperinzulinemija ima neposredni mitotički efekt i posredni putem sniženja razine globulina koji prenosi spolne hormone čime povisuje razinu slobodnog estrogena (8).

Iako je većina karcinoma endometrija nastala sporadično, postoji i genetska sklonost povezana s Lynchovim sindromom. Lynchov sindrom uzrokuje 3% svih karcinoma endometrija. Pacijentice s Lynchovim sindromom imaju 40 do 60% vjerojatnost za razvoj karcinoma endometrija u životnom vijeku. Medijan pojavnosti je 48 godina, što je ranije od opće populacije (9).

### 1.3. KLASIFIKACIJA

#### 1.3.1. Tradicionalna klasifikacija

Tradicionalnom Bokhmanovom klasifikacijom karcinom endometrija podijeljen je na dva tipa. Prvi patogenetski tip karcinoma endometrija hormonski je ovisan, to jest povezuje se s hiperestrogenim stanjima, a ishodište ovog tipa je hiperplastični endometrij. Tumori tipa I najčešće je endometrioidnog tipa, nižeg gradusa i pliće invazije miometrija. Nadalje, tip I obilježava veća učestalost i bolja prognoza u odnosu na tip II. Tip II karcinoma karakteriziraju klinički agresivni histološki tipovi, slabo diferencirani karcinomi i dublja invazija miometrija. Pri dijagnozi je češće prisutna metastatska bolest te ti pacijenti imaju lošiju prognozu (10).

#### 1.3.2. Genomska klasifikacija

Nacionalni institut za istraživanje raka objavio je genomsku klasifikaciju karcinoma endometrija. Karcinom endometrija dijeli se na četiri genomske skupine : ultramutirana skupina s mutacijama unutar egzonuklearne domene epsilon (tzv. POLE ultramutacije) , hipermutirana skupina s visokom razinom mikrosatelitne nestabilnosti te one s niskim (tzv. copy-number-low)



i visokim brojem kopija (tzv. copy-number-high). Serozni karcinom često pripada skupini s visokim brojem kopija gdje se u velikom broju slučajeva nalazi TP53 mutacija (11).

### 1.3.3. Histološka klasifikacija

Po najnovijoj podjeli svjetske zdravstvene organizacije karcinom endometrija se dijeli na endometrioidni, serozni, klarocelularni, nediferencirani, dediferencirani, mješoviti karcinom, karcinosarkom i ostale karcinome endometrija (12).

Endometrioidni karcinom endometrija najčešći je histološki tip karcinoma endometrija s najpovoljnijom prognozom. Mikroskopske karakteristike endometrioidnog histološkog tipa su žlijezde koje nalikuju proliferativnom tipu endometrijskih žlijezda i mogu biti različitog stupnja diferencijacije. Većina endometrioidnih karcinoma je nastala iz prekursorskih lezija te su dobro do srednje diferencirani (13). Endometrioidni karcinom endometrija dijeli se na one sa skvamoznom ili mucinoznom diferencijacijom, sekretorne s izraženim citoplazmatskim vakuolama te cilijarne (tubalne) koji nalikuju jajovodu (12). Endometrioidni karcinom se prema FIGO (franc. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, Međunarodno udruženje za ginekologiju i opstetriciju) klasifikaciji dijeli na tri gradusa obzirom na arhitekturu tkiva i nuklearnu atipiju. Zastupljenost neskvamoznog solidnog tkiva određuje gradus tumora. Gradus 1 obuhvaća tumore koji imaju manje od 5% neskvamoznog solidnog tkiva. Tumori sa 6% do 50% neskvamoznog solidnog tkiva čine gradus 2, a tumori s više od 50% gradus 3. Vidljiva nuklearna atipija povećava razinu gradusa za jedan (14). Serozni karcinom je agresivni histološki tip karcinoma endometrija. Histološka dijagnoza se temelji na prisutnosti papila, prekrivenim s izrazito pleomorfim tumorskim stanicama s brojnim mitozama i nekrozom. Nadalje, često je prisutna miometralna i vaskularna invazija (13). Karcinom svijetlih stanica građen je od svijetlih, eozinofilnih stanica sa tubulocističnim, papilarnim ili solidnim uzorkom rasta (15). Zauzima manje od 5% svih karcinoma endometrija i ima širok morfološki spektar. Karcinom svijetlih stanica češće se javlja kod starijih pacijentica i ima agresivan klinički tijek (16). Nediferencirani karcinom endometrija je histološki tip kojem nedostaje bilo kakav oblik diferencijacije tumorskih stanica. Dediferencirani karcinom predstavlja kombinaciju nediferencirane komponente i nekog drugog histološkog tipa karcinoma (17). Mješoviti karcinom endometrija sadrži minimalno dva različita histološka tipa, najčešće endometrioidni i serozni. Manje zastupljena komponenta mora obuhvaćati minimalno 5% tumora na uzorku. Prognoza mješovitog karcinoma endometrija odgovara komponenti višeg gradusa (18).

Karcinosarkom je rijedak i agresivan histološki tip karcinoma endometrija koji se sastoji od sarkomatozne i epitelne komponente. Epitelna komponenta je često visokog gradusa (19).

#### 1.4. DIJAGNOSTIKA

Dijagnostički postupak započinje anamnezom i procjenom već navedenih rizičnih faktora za razvoj karcinoma endometrija. Karcinom endometrija se u 90 % slučajeva prezentira abnormalnim vaginalnim krvarenjem, odnosno intermenstrualnim krvarenjima, nepravilnim menstrualnim krvarenjima ili postmenopauzalnim krvarenjem (20). Kod mlađih pacijentica važno je uočiti povezanost rizičnih faktora s krvarenjem. Kod perimenopauzalnih žena menstrualni ciklusi se mijenjaju, ali bi krvarenja trebala biti sve slabija, a ciklusi sve duži. U protivnom treba posumnjati na abnormalno vaginalno krvarenje. Učestalost abnormalnog krvarenja veća je kod postmenopauzalnih žena u odnosu na premenopauzalne (2). S obzirom na to da se karcinom endometrija najčešće javlja u dobi iznad 50 godina, svako postmenopauzalno krvarenje zahtjeva evaluaciju. U približno 10% slučajeva postmenopauzalnih krvarenja u podlozi je karcinom endometrija (21). Prema smjericama Američkog udruženja ginekologa i opstetričara (ACOG, eng. The American Collage of Obstetricians and Gynecologists), žene starosti iznad 45 godina s abnormalnim vaginalnim krvarenjem zahtijevaju dijagnostiku mogućeg karcinoma endometrija. Žene mlađe od 45 godina s pozitivnom anamnezom izloženosti neoponiranom estrogenu također trebaju biti evaluirane. Dijagnostika se provodi analizom uzorka tkiva endometrija, a potrebu izvođenja transvaginalnog ultrazvuka procjenjuje kliničar (22).

Ultrazvuk predstavlja orijentacijski dijagnostički postupak kod postmenopauzalnog krvarenja (23), ali zbog niske specifičnosti ultrazvuka potrebna je histološka potvrda. Vjerojatnost pojavnosti karcinoma endometrija raste s povećanjem debljine istog (24). Odbor ACOG-a definirao je graničnu vrijednost normalnog ultrazvučnog nalaza debljine endometrija od 4 mm kod postmenopauzalnih žena. Debljina endometrija jednaka ili manja od 4 mm predstavlja nizak rizik za karcinom endometrija te tada nije nužno uzorkovanje endometrija (25). Kod premenopauzalnih žena granična vrijednost debljine endometrija nije definirana te se daljnje postupanje temelji i na ostalim kliničkim znakovima, rizičnim faktorima te nalazu strukturnih abnormalnosti endometrija (26). Abnormalno vaginalno krvarenje s nalazom ultrazvuka koji postavlja sumnju karcinoma endometrija indikacija je za invazivno uzorkovanje tkiva

endometrija. Invazivne dijagnostičke metode obuhvaćaju dilataciju i frakcioniranu kiretažu, biopsiju endometrija i dijagnostičku histeroskopiju (27) (28) (29). Pokazalo se da dilatacija i kiretaža ima jednaku točnost u dijagnostici karcinoma u odnosu na biopsiju endometrija, ali da je kiretaža superiorna u predviđanju posthisterektomijskog gradusa tumora. U istraživanju Leitaoa i suradnika pokazalo se da se u 18% slučajeva uzoraka dobivenih biopsijom endometrija određen viši gradus u odnosu na konačni, dok se u slučaju dilatacije i kiretaže to odredilo u 9% slučajeva (30). Od slikovnih metoda, u dijagnostici koristi magnetna rezonancija (MR). MR omogućava prikaz anatomije zdjelične i abdominalne šupljine. Ovom metodom se može odrediti infiltracija karcinoma u miometriju, endocerviks i daljnje širenje u zdjelicu (31). Konačni stupanj proširenosti određuje se kirurški u skladu s FIGO klasifikacijom.

Kod pacijentica s Lynchovim sindromom u dobi od 30 do 35. godina preporučuje se godišnji probir karcinoma endometrija transvaginalnim ultrazvukom i analizom tkiva endometrija (32) (33). Nadalje, pacijentice s Lynchovim sindromom treba informirati o mogućnosti izvođenja profilaktičke histerektomije nakon željenih trudnoća (34). Visokorizična skupina za razvoj karcinoma endometrija su pacijentice na terapiji tamoksifenom. S obzirom na to da tamoksifen utječe na debljinu endometrija transvaginalni ultrazvuk nije dovoljno specifična metoda probira. Uzimajući u obzir rizike invazivnih metoda dijagnostike, ne preporučuje se probir za karcinom endometrija kod asimptomatskih žena na terapiji tamoksifenom (35).

## 1.5. FIGO KLASIFIKACIJA

Stadiji karcinoma endometrija kirurški se određuje prema FIGO klasifikaciji revidiranoj 2017. godine (Tablica 1) (14).

*Tablica 1. Po uzoru na FIGO klasifikaciju karcinoma endometrija iz 2017. godine*

<b>FIGO STADIJ</b>	
<b>STADIJ I</b>	tumor ograničen na tijelo maternice
IA	invazija nije prisutna ili je manja od polovice miometrija
IB	invazije pola ili više miometrija
<b>STADIJ II</b>	invazija tumora u stromalno vezivno tkivo vrata maternice, bez širenja izvan maternice
<b>STADIJ III</b>	tumor zahvaća seroznu ovojnicu, adneксе, rodnicu, parametrije ili regionalne limfne čvorove
IIIA	tumor zahvaća seroznu ovojnicu i/ili adneксе (direktnim širenjem ili metastatski)
IIIB	tumor zahvaća rodnicu i/ili parametrije (direktnim širenjem ili metastatski)
IIIC	metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
IIIC1	metastaze u zdjeličnim limfnim čvorovima
IIIC2	metastaze u paraaortalnim limfnim čvorovima
<b>STADIJ IV</b>	tumor zahvaća sluznicu mokraćnog mjehura, crijeva ili su prisutne udaljene metastaze
IVA	tumor zahvaća sluznicu mokraćnog mjehura i/ili sluznicu crijeva
IVB	prisutnost udaljenih metastaza, uključujući ingvinalne limfne čvorove, intraperitonealnu bolest, pluća , jetru i kost

Na petogodišnje preživljenje znatno utječu prethodno definirani stadiji tumora. Petogodišnje preživljenje je za stadij I oko 80-90%, za stadij II 70-80%, dok je za stadij III i IV značajno manja te iznosi 20-60% (14).

## 1.6. LIJEČENJE

### 1.6.1. Kirurško liječenje

Standardni pristup liječenju karcinoma endometrija prema ACOG smjernicama je totalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom, zdjelična i paraaortalna limfadenektomija i peritonealni ispirak (36). Totalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom uz evaluaciju i uklanjanje sentinel limfnog čvora predstavlja efektivnu terapiju kod pacijentica s FIGO stadijem I. Navedene operacije nastoje se izvesti minimalno invazivnim tehnikama, to jest laparoskopijom ili robotski asistiranom operacijom (37). Minimalno invazivni pristup se pokazao sigurnijim s manje postoperativnih komplikacija, bržim oporavkom te boljom kvalitetom života neposredno nakon operacije u odnosu na tradicionalnu laparotomiju (38) (39). Konačni ishod i preživljenje su između ove dvije metode jednaki (40).

Zdjelična i/ili paraaortalna limfadenektomija mogu se izvesti u slučaju FIGO stadija IB i II, dok kod FIGO stadija IA to nije potrebno (41). Optimalna operacijska citoredukcija je ključni aspekt liječenja FIGO stadija III i IV (36). S obzirom na to da je standardna limfadenektomija praćena limfedemom u 30% slučajeva, predložena je strategija mapiranja sentinel limfnog čvora, to jest čvora čuvara (42). Selektivna limfadenektomija također predstavlja alternativu kompletnoj zdjeličnoj i paraaortalnoj limfadenektomiji s manje nuspojava (43).

### 1.6.2. Adjuvantna terapija

Stratifikacija pacijentica na one niskog, srednjeg i visokog rizika određuje postoperativno postupanje i adjuvantnu terapiju. Postoje razni modeli stratifikacije rizika s posljedičnim izborom sukladne adjuvantne terapije. Primjerice, po stratifikaciji Ginekološke onkološke grupe (GOG, engl. Gynecologic Oncology Group) karcinom endometrija niskog rizika obuhvaća karcinome gradusa 1 i 2, endometrioidni tip karcinoma te karcinome limitirane na endometriju FIGO stadija IA. Izrazito niska pojavnost recidiva bolesti karakterizira ovu skupinu. Kod karcinoma endometrija srednjeg rizika prisutna je invazija više od polovice miometrija ili limfovaskularna invazija u slučaju gradusa 1 i 2 te gradus 3 bez invazije. Pacijentice visoko-srednjeg rizika su starije od 70 godina s jednim rizičnim faktorom, u dobi između 50 i 69 godina s dva rizična faktora ili bilo koje dobi s prisutna tri rizična faktora. Karcinom endometrija visokog rizika obuhvaća stadij III ili više, neovisno o histološkom tipu te klarocelularni i serozni histološki tipovi neovisno o stadiju (37).

U slučaju karcinoma endometrija niskog rizika nije potrebna postoperativna terapija, već samo praćenje. Adjuvantna radioterapija kod karcinoma niskog rizika nije pokazala signifikantno smanjenje smrtnosti (44), kao ni adjuvantna terapija progestagenima (45).

U slučaju karcinoma endometrija nisko-srednjeg rizika preporučuje se praćenje pacijentica bez adjuvantna zdjelične radioterapije. Primjena adjuvantne zdjelične radioterapije u ovom stadiju nije pokazalo statističko smanjenje kumulativne i lokalne rekurentnosti. Rizik smrti od karcinoma endometrija ostao je isti, a toksičnost je porasla. Suprotno prethodno navedenom, u slučaju visoko-srednjeg rizika preporučuje se adjuvantna radioterapija koja smanjuje kumulativnu i lokalnu razinu rekurentnosti, iako nije dokazano smanjenje ukupne smrtnosti (46). S obzirom na to da vaginalna brahiterapija ima manje nuspojave, a isti učinak kao i zdjelična radioterapija, brahiterapija je metoda izbora u ovom slučaju (47).

Karcinomi endometrija visokog rizika adjuvantno se liječe zdjeličnom radioterapijom s ili bez kemoterapije. Vaginalna brahiterapija u ovom slučaju nije pokazala superiornost u odnosu na zdjeličnu radioterapiju (48). U slučaju stadija III ili IV postoperativno se uz radioterapiju primjenjuje i kemoterapija (49).

#### 1.6.3. Liječenje metastatske i rekurentne bolesti

Kod novodijagnosticiranog metastatskog karcinoma endometrija preporučuje se, ako je moguća, kirurška citoredukcija praćena sistemskom terapijom. Standardni protokol obuhvaća karboplatinu i paklitaksel. Medijan produljenja preživljenja s ovom terapijom iznosi 13 mjeseci (50). Hormonska terapija predstavlja drugu ili treću liniju liječenja kod karcinoma s estrogenim ili progesteronskim receptorima. Sekvencijski se primjenjuje megestrol acetat u kombinaciji s tamoksifenom (51). Liječenje karcinoma endometrija danas uključuje primjenu novih lijekova, biološke terapije i lijekova malih molekula. Potrebna su daljnja istraživanja glede uspješnosti novih terapijskih opcija. Neki od lijekova s obećavajućim rezultatima su trastuzumab, kombinacija everolimusa i letrozola te kombinacija pembrolizumaba i lenvatiniba (52) (53) (54) (55).

#### 1.6.4. Postoperativno praćenje

Cilj postoperativnog praćenja je što ranija detekcija rekurentne bolesti. Recidiv se najčešće javlja u periodu od prve 3 godine nakon provedene terapije. Preporučuje se kontrola svaka 3 mjeseca kod visoko rizičnih pacijenata u prvoj godini poslije liječenja, zatim svakih 6 mjeseci u periodu od 5 godina od liječenja te zatim jednom godišnje. Kod niskog rizika u prvoj godini se preporučuju pregledi svakih 6 mjeseci te se za 2 godine prelazi na kontrole jednom godišnje. Pregled obuhvaća fizikalni pregled, uključujući i zdjelični. Bimanualnim pregledom se treba posebno obratiti pozornost na palpabilne mase. Važno je educirati pacijente o mogućim simptomima recidiva. U slučaju sumnje na recidiv, preporučuje se napraviti (PET) - CT. Također se treba pacijente motivirati na smanjenje rizičnih faktora (56).

## 2. ISTRAŽIVANJE

### 2.1. HIPOTEZA

Kiretaža endometrija je pouzdana metoda dijagnostike karcinoma endometrija.

### 2.2 CILJ

Cilj ovog rada je doprinijeti izboru najbolje dijagnostičke metode karcinoma endometrija ispitivanjem podudarnosti patohistoloških nalaza uzoraka dobivenih kiretažom s onima dobivenih histerektomijom te tako evaluirati njezinu preciznost ovisno o histološkim tipovima i gradusima. Ovisno o preoperativnoj dijagnozi temelji se opsežnost operacija te je zbog toga njezina preciznost od iznimne važnosti.

### 2.3. MATERIJALI I METODE

U ovom presječnom istraživanju analizirali su se podatci iz bolničkog informatičkog sustava (BIS) za žene operirane zbog raka endometrija tijekom 2014. i 2015. godine na Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb.

U tom razdoblju operirano je 245 žena od kojih je 20 isključeno iz istraživanja zbog nepotpune dokumentacije čime je konačna brojka ispitanica bila 225.

Sve pacijentice su operirane na Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, ali pacijenticama koje dolaze iz drugih gradova kiretaža je rađena u regionalnoj ustanovi.

Prikupljeni su nalazi o histološkom tipu tumora određenom na patohistološkom nalazu nakon kiretaže te su uspoređeni s histološkim tipom dobivenim nakon operacije raka endometrija. Dobiveni histološki tipovi pripadaju jednom od navedenog : endometrioidni karcinom, mješoviti karcinom, serozni karcinom, karcinom svijetlih stanica, nediferencirani karcinom, adenoskvamozni karcinom, mucinozni karcinom, karcinosarkom, stromalni sarkom te neuroendokrini tumor endometrija. Za usporedbu histoloških tipova određenih kiretažom i onih histerektomijom korišten je Bhapkar test te post hoc McNemar statistički test.

U slučaju da je histološki tip endometrioidni karcinom na isti način su prikupljeni podatci i definirani gradusi (1 do 3) te su također uspoređeni s konačnim patohistološkim nalazom. Kod 29 pacijentica čiji su nalazi bili iz drugih ustanova gradus tumora na patohistološkom nalazu

kiretaže nije određivan te u tom slučaju graduse nismo uspoređivali. Za usporedbu gradusa dobivenih kiretažom i histerektomijom korišten je Bhapkar test te post hoc McNemar test.

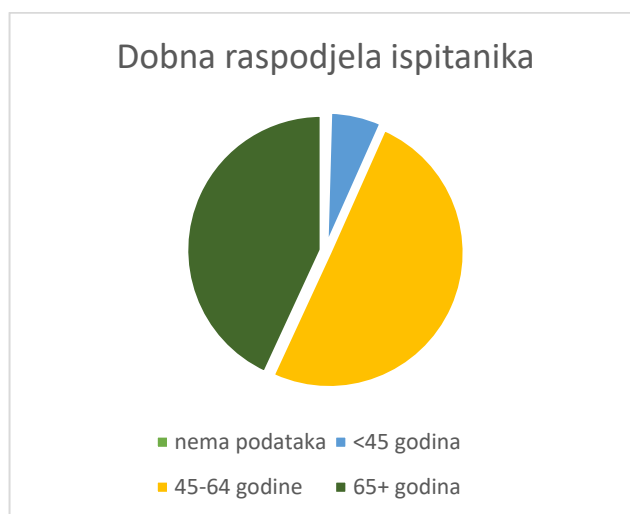
## 2.3 REZULTATI

### 2.3.1. Dob pacijentica

Pacijentice su podijeljene u tri dobne skupine, na one mlađe od 45 godina, dobi od 45 do 64 godine te na ona sa 65 godina i starije. Iz priložene tablice vidimo kako je čak 113 pacijentica starosti između 45 i 64 godine, što bi iznosilo 50,22%. 97 pacijentica su starije od 64 godine (43,11%), a svega 14 pacijentica je mlađe od 45 godina (6,22%).

*Tablica 2. Dobna raspodjela ispitanika*

<b>DOB</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
nema podataka	1	0,44%
<45 godina	14	6,22%
45-64 godine	113	50,22%
65+ godina	97	43,11%
<b>Ukupno</b>	<b>225</b>	<b>100,00%</b>



Slika 1. Dobna raspodjela ispitanika



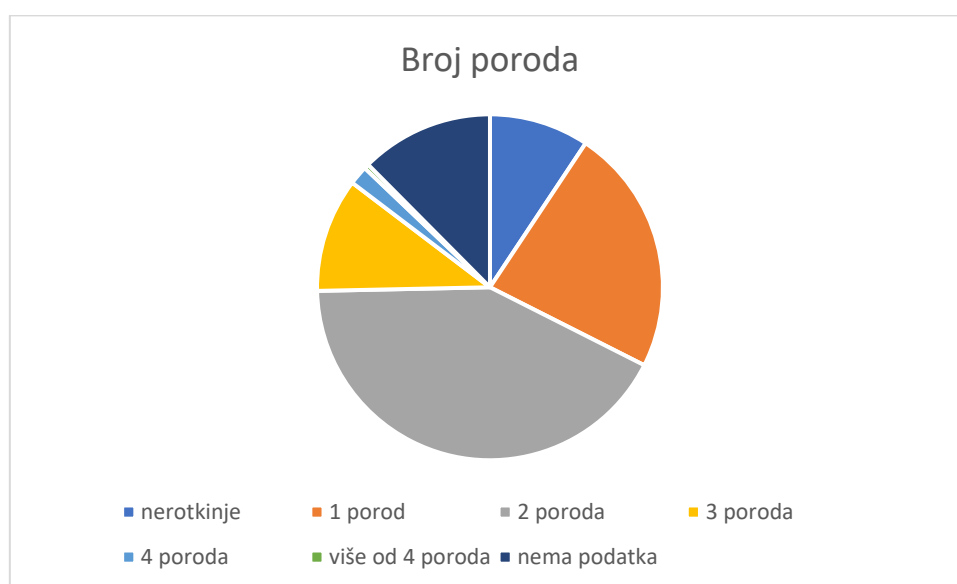
$\chi^2$  Test pokazuje statistički značajnu povezanost dobi ispitanica i histološkog tipa karcinoma (P vrijednost =0.039), ali ne i povezanost dobi ispitanica i gradusa endometrioidnog karcinoma endometrija (P vrijednost = 0,773).

### 2.3.2. Paritet

Od ukupno 225 ispitanica, 21 je nerotkinja (9,33%), 52 su imale jedan porod (23%), najviše ih je imalo 2 poroda (42,22%). Tri poroda su imale 24 ispitanice (10,67%), 4 poroda 4 ispitanice (1,78%), a više od 4 poroda je imala svega 1 ispitanica (0,44%). Nije bilo dostupnih podataka za 28 ispitanica (12,44%).

Tablica 3. Broj poroda

<b>BROJ PORODA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
nerotkinje	21	9,33%
1 porod	52	23,11%
2 poroda	95	42,22%
3 poroda	24	10,67%
4 poroda	4	1,78%
više od 4 poroda	1	0,44%
nema podatka	28	12,44%
<b>Ukupno</b>	<b>225</b>	<b>100,00%</b>



Slika 2. Broj poroda

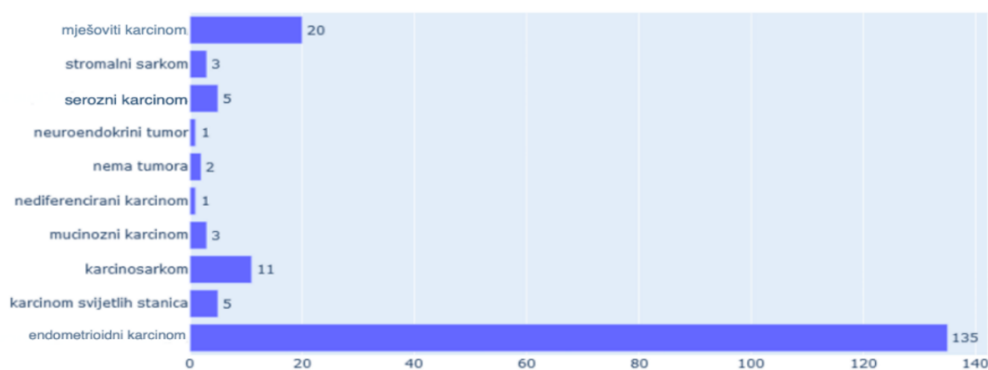
### 2.3.3. Postoperativna patohistološka analiza

Iz konačnih patohistoloških nalaza nakon operacije dobiveno je 167 endometrioidnih karcinoma (74,22%) koji je i očekivano najzastupljeniji histološki tip karcinoma endometrija. Kod 21 pacijentice nađen je mješoviti karcinom (9,33%), kod njih 7 serozni karcinom (3,11%), a kod 6 karcinom svijetlih stanica (2,67%). Nediferencirani karcinom ima jedna pacijentica (0,44%), a mucinozni 5 ispitanica (2,22%). Karcinosarkom ima nešto više ispitanica, točnije njih 12 što čini 5,33%. Stromalni tumor prisutan je kod 3 ispitanice (1,33%), a neuroendokrini kod samo jedne (0,44%). Kod dvije ispitanice na konačnom nalazu nije ustanovljena maligna promjena.

Tablica 4. Zastupljenost histoloških tipova u postoperativnom PHD nalazu

HISTOLOŠKI TIP	N	%
endometrioidni karcinom	167	74,22%
mješoviti karcinom	21	9,33%
serozni karcinom	7	3,11%
karcinom svijetlih stanica	6	2,67%
nediferencirani karcinom	1	0,44%
mucinozni karcinom	5	2,22%
karcinosarkom	12	5,33%
nema tumora	2	0,89%
stromalni sarkom	3	1,33%
neuroendokrini tumor	1	0,44%
<b>Ukupno</b>	<b>225</b>	<b>100,00%</b>

Zastupljenost histoloških tipova u postoperativnom PHD nalazu

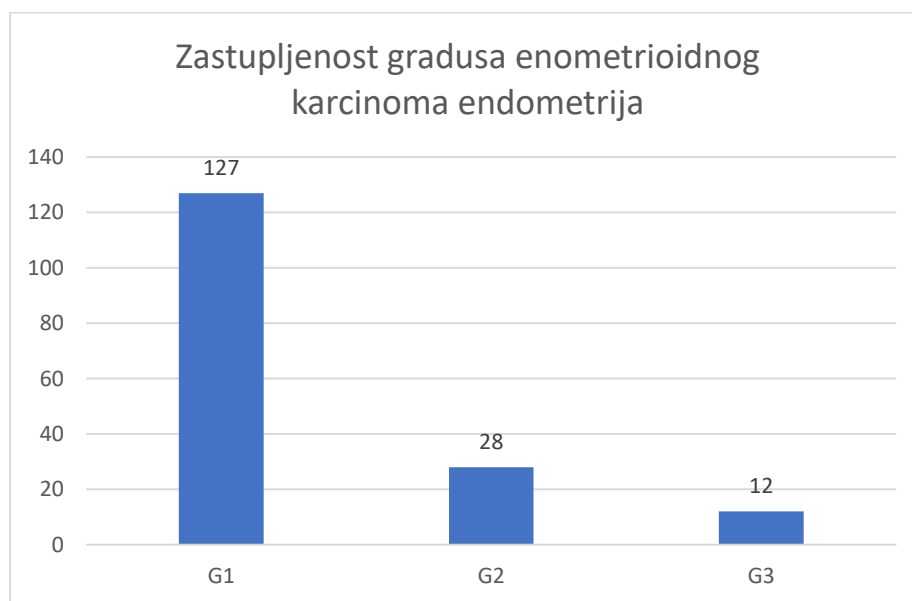


Slika 3. Zastupljenost histoloških tipova u postoperativnom PHD nalazu

Od 167 endometrioidnih karcinoma gradus 1 je najviše zastupljen i to u 127 slučajeva (76,05%), zatim gradus 2 s 28 slučajeva (16,77%) i gradus 3 s 12 slučajeva (7,19%).

*Tablica 5. Zastupljenost gradusa (1-3) kod endometrioidnog karcinoma endometrija*

<b>GRADUS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
G1	127	76,05%
G2	28	16,77%
G3	12	7,19%
<b>Ukupno</b>	<b>167</b>	<b>100,00%</b>



Slika 4. Zastupljenost gradusa endometrioidnog karcinom endometrija

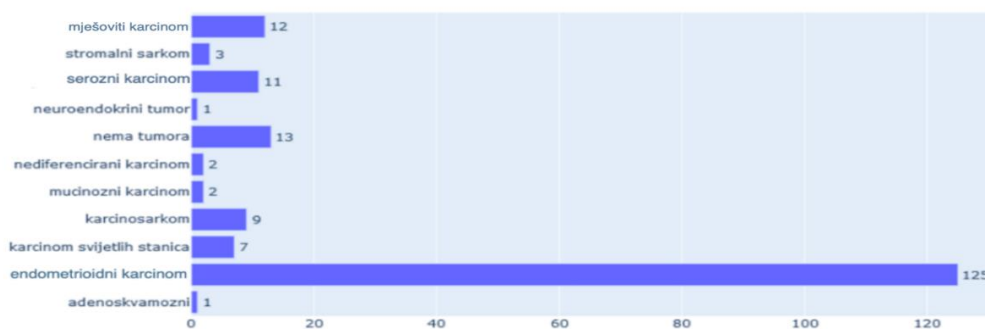
#### 2.3.4. Patohistološka analiza kiretaže

Patohistološkom dijagnozom kiretaže dobiveno je 159 endometrioidnih karcinoma (70,67%). Kod 12 pacijentica nađen je mješoviti karcinom (5,33%), kod njih 11 serozni karcinom (4,89%), a kod 7 karcinom svijetlih stanica (3,11%). Nediferencirani karcinom su imale dvije pacijentice (0,89%), također i mucinozni (0,89%). Karcinosarkom je imalo 9 ispitanica (4,00%). Stromalni sarkom bio je prisutan kod 3 ispitanice (1,33%), a neuroendokrini kod jedne (0,44%). Kod 13 ispitanica na nalazu kiretaže nije ustanovljena maligna promjena (5,78%), a kod 5 ispitanica uzorak nije bio adekvatan za analizu (2,22%).

*Tablica 6. Zastupljenost histoloških tipova u patohistološkom nalazu kiretaže*

HISTOLOŠKI TIP KIRETAŽE	N	%
endometrioidni karcinom	159	70,67%
mješoviti karcinom	12	5,33%
serozni karcinom	11	4,89%
karcinom svijetlih stanica	7	3,11%
nediferencirani karcinom	2	0,89%
adenoskvamozni karcinom	1	0,44%
mucinozni karcinom	2	0,89%
karcinosarkom	9	4,00%
nema tumora	13	5,78%
stromalni sarkom	3	1,33%
neuroendokrini tumor	1	0,44%
loš uzorak	5	2,22%
<b>ukupno</b>	<b>225</b>	<b>100,00%</b>

Zastupljenost histoloških tipova u patohistološkom nalazu kiretaže

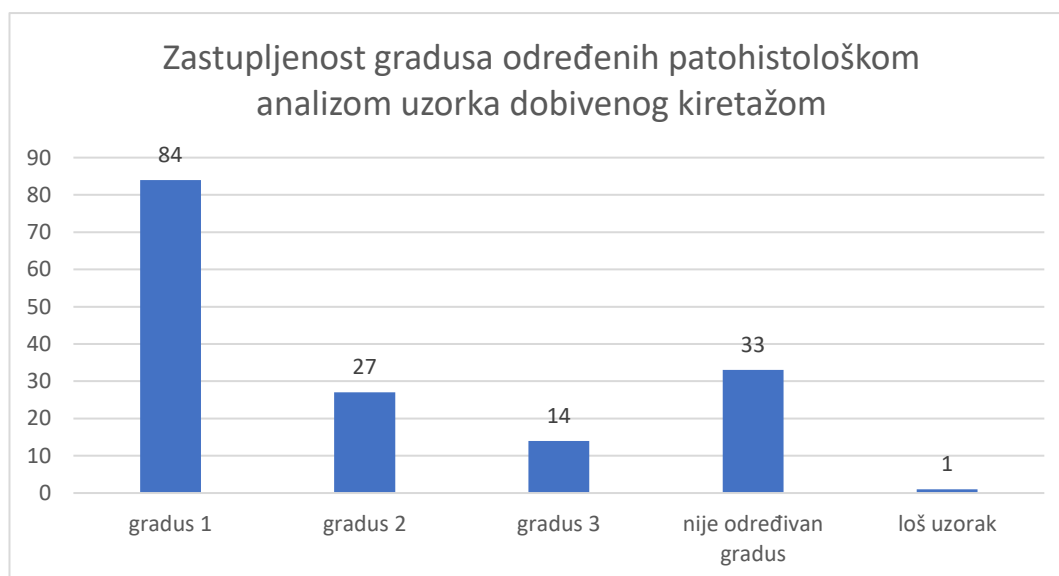


Slika 5. Zastupljenost histoloških tipova u patohistološkom nalazu kiretaže

Na patohistološkom nalazu kiretaže od 159 određenih endometrioidnih karcinoma, 84 su definirana kao gradus 1 (52,83%), 27 kao gradus 2 (16,98%) i njih 14 kao gradus 3 (8,81%), a u jednom slučaju je neadekvatan uzorak (0,63%). U nalazima kiretmana dobivenih iz regionalnih ustanova, u 33 slučaja nije određivan gradus endometrioidnog karcinoma (20,75%).

Tablica 7. Zastupljenost gradusa određenih patohistološkom analizom kiretaže u kiretažom definiranih endometrioidnih karcinoma.

Gradus na kiretaži određenog endometrioidnog karcinoma	N	%
gradus 1	84	52,83%
gradus 2	27	16,98%
gradus 3	14	8,81%
nije određivan gradus	33	20,75%
loš uzorak	1	0,63%
<b>Ukupno</b>	<b>159</b>	<b>100,00%</b>



Slika 6. Zastupljenost gradusa određenih patohistološkom analizom uzorka dobivenog kiretažom

### 2.3.5. Usporedba postoperativnog patohistološkog nalaza i patohistološkog nalaza kiretaže

Na konačnom histološkom nalazu endometrioidni karcinom je prisutan u 167 slučajeva. Od tih 167 nalaza, na patohistološkom nalazu prije operacije 144 ih je imalo odgovarajuću dijagnozu endometrioidnog karcinoma. Od preostalih, 4 su nalaza kiretaže odgovarali mješovitom karcinomu, 2 seroznom karcinomu, 2 karcinomu svijetlih stanica i 1 adenoskvamoznom karcinomu. U 12 slučajeva nije nađen tumor, a 2 uzorka nisu bila odgovarajuća za postavljanje dijagnoze.

Na konačnom patohistološkom nalazu dijagnosticiran je 21 mješoviti karcinom, a kiretažom ista ta dijagnoza postavljena je 8 puta. Od ostalih 13 kiretažom je dijagnosticirano 6 endometrioidnih karcinoma, 3 serozna karcinoma, jedan karcinom svijetlih stanica, jedan nediferencirani karcinom i jedan mucinozni karcinom. U jednom slučaju uzorak je bio neodgovarajući.

Serozni karcinom je na konačnom patohistološkom nalazu nađen 7 puta, od toga na kiretaži 5 puta. Ostala dva uzorka su definirana kao endometrioidni karcinom.

Karcinom svijetlih stanica je nađen 6 puta, a odgovarajući nalaz kiretaže 4 puta. Jedan je uzorak na kiretaži bio definiran kao nediferencirani karcinom, a za drugi je uzorak bio nezadovoljavajući.

Nediferencirani karcinom na konačnom patohistološkom nalazu je nađen jedan put, a njegova dijagnoza nakon kiretaže je bila karcinosarkom.

Na konačnom patohistološkom nalazu dijagnosticirano je 5 mucinoznih karcinoma. Dok su kiretažom dobiveni jedan mucinozni karcinom, 3 endometrioidna karcinoma i u jednom slučaju tumor nije pronađen.

Na konačnom patohistološkom nalazu dijagnosticirano je 12 karcinosarkoma, od toga je dijagnoza nakon kiretaže bila istovjetna konačnoj u 8 uzoraka. Ostale histološki tipovi nakon kiretaže su bila 2 endometrioidna karcinoma, jedan serozni karcinom i jedan neodgovarajući uzorak.

Na konačnom patohistološkom nalazu nije postojala maligna promjena u 2 slučaja. Ti slučajevi su nakon kiretaže definirani kao endometrioidni karcinomi.

Stromalni sarkom je postoperativnim patohistološkim nalazom dijagnosticiran 3 puta, a ta je dijagnoza odgovarala i u sva 3 slučaja nakon kiretaže.

Neuroendokrini tumor je dijagnosticiran jednom. Nalaz patohistološke analize nakon kiretaže je bio u skladu s tom dijagnozom neuroendokrino­g tumora.

Tablica 8. Usporedba histološke tipizacije nakon operacije sa kiretmanom

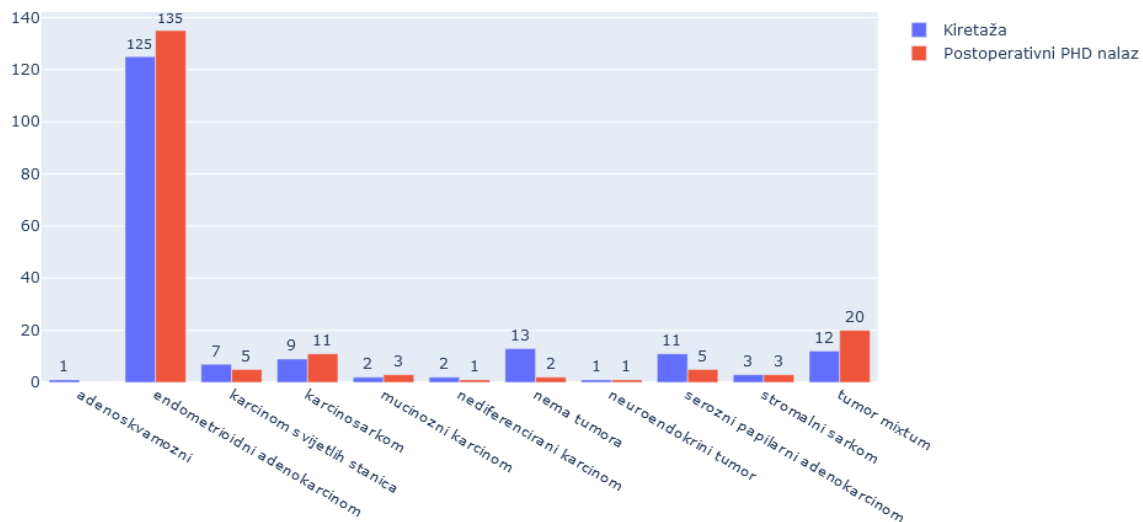
HISTOLOŠKI TIP NA KIRETAŽI	HISTOLOŠKI TIP NAKON OPERACIJE			Karcinom svijetlih stanica	Nediferencirani karcinom	Mucinozni karcinom	Karcinosarkom	Nema tumora	Stromalni sarkom	neuroendokrini	Ukupno
	Endometrioidni karcinom	Mješoviti karcinom	Serozni karcinom								
Endometrioidni karcinom	144	6	2	0	0	3	2	2	0	0	159
Mješoviti karcinom	4	8	0	0	0	0	0	0	0	0	12
Serozni karcinom	2	3	5	0	0	0	1	0	0	0	11
Karcinom svijetlih stanica	2	1	0	4	0	0	0	0	0	0	7
Nediferencirani karcinom	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Adenoskvamozni karcinom	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Mucinozni karcinom	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Karcinosarkom	0	0	0	0	1	0	8	0	0	0	9
Nema tumora	12	0	0	0	0	1	0	0	0	0	13
Stromalni sarkom	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
Neuroendokrini tumor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Loš uzorak	2	1	0	1	0	0	1				5
<b>Ukupno</b>	<b>167</b>	<b>21</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>225</b>

Histološki tip endometriodnog karcinoma je dijagnosticiran na konačnom patohistološkom nalazu 167 puta. Nalaz kiretaže se od tih 167 nalaza podudarao 144 puta (86,23%). Mješoviti karcinom dijagnosticiran je 21 put i 8 puta je nalaz kiretaža odgovarao tom histološkom tipu (38,10%). Sedam seroznih karcinoma je na kiretaži definirano tako u 5 slučajeva (71,43%). Šest karcinoma svijetlih stanica sukladno je s kiretažom u 4 slučaja (66,67%). Jedan nediferencirani karcinom nije dijagnosticiran kiretažom (0% podudarnosti). Pet mucinoznih karcinoma sukladno je nalazu kiretaže u jednom slučaju (20,00%). Od 12 karcinosarkoma 8 je sukladno s nalazom kiretaže (66,67%). U 2 slučaja kada konačnom patohistološkom analizom nije nađen tumor, kiretažom se dijagnosticirao endometrioidni karcinom (podudarnost 0%). Stromalni sarkom je određen 3 puta i podudarnost s kiretmanom je 100%. Neuroendokrini tumor na konačnom patohistološkom nalazu dijagnosticiran je u jednom slučaju i nalaz kiretmana je bio istovjetan (100% podudarnost). Ukupna podudarnost iznosi 77,33%, tj. 174 histološka tipa su točno određena na kiretaži, od ukupno 225.

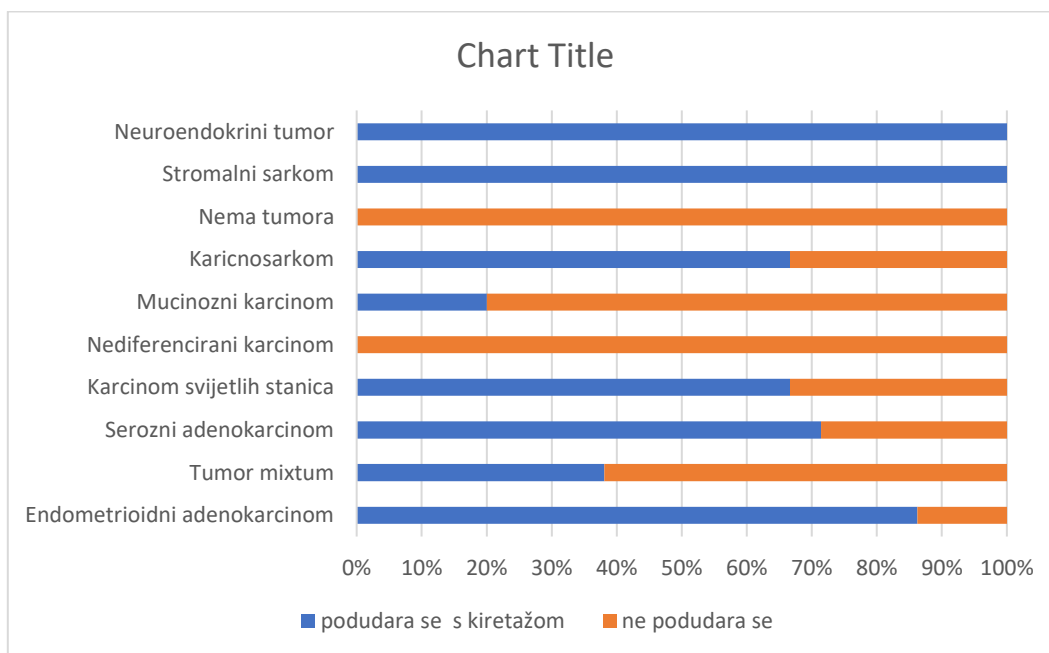
*Tablica 9. Podudarnost konačnog histološkog tipa s nalazom kiretaže*

<b>HISTOLOŠKI TIP NAKON OPERACIJE</b>	<b>Podudara se s kiretažom</b>	<b>Ne podudara se</b>	<b>Ukupno</b>	<b>Podudarnost (%)</b>
Endometrioidni karcinom	144	23	167	86,23%
Mješoviti karcinom	8	13	21	38, 10%
Serozni karcinom	5	2	7	71, 43%
Karcinom svijetlih stanica	4	2	6	66,67%
Nediferencirani karcinom	0	1	1	0,00%
Mucinozni karcinom	1	4	5	20,00%
Karicnosarkom	8	4	12	66,67%
Nema tumora	0	2	2	0,00%
Stromalni sarkom	3	0	3	100,00%
Neuroendokrini tumor	1	0	1	100,00%
<b>Ukupno</b>	<b>174</b>	<b>51</b>	<b>225</b>	<b>77,33%</b>





Slika 7. Podudarnost konačnog histološkog tipa s nalazom kiretaže



Slika 8. Podudarnost konačnog histološkog tipa s nalazom kiretaže

Bhapkar testom nađena je statistički značajna razlika između histoloških tipova određenih na uzorcima dobivenih kiretažom i onih dobivenih histerektomijom (P vrijednost = 0,028). Post hoc Mc Nemar test nije pokazao u kojim histološkim tipovima je prisutna značajna razlika i nije uočena razlika između endometrioidnog histološkog tipa u odnosu na ostale histološke tipove (P vrijednost = 0,110).

Na konačnom patohistološkom nalazu od 127 dijagnosticiranih endometrioidnih karcinoma gradusa 1, 74 patohistološka nalaza na kiretaži odgovaraju gradusu 1. Deset uzoraka je određeno kao gradus 2, a 1 kao gradus 3. U 6 slučajeva je dijagnosticiran histološki tip kojem se ne određuju gradusi. Nije pronađen tumor u 11 uzoraka, gradus nije određivan u 23 slučaja, a uzorak je bio loš 2 puta.

Od 28 endometrioidnih karcinoma gradusa 2, na kiretaži ih je istovjetno 10. Od ostalih uzoraka na kiretaži ih je 5 definirano kao gradus 1 i 5 kao gradus 3. Drugi histološki tip određen je na kiretaži jednom, tumor nije nađen jedanput te gradus nije određivan jedanput.

Gradus 3 je konačno određen patohistološkom dijagnostikom u 12 endometrioidnih karcinoma, a od toga je 6 nalaza odgovarajuće i na kiretaži. Od ostalih 6 uzoraka, jedan je određen kao gradus 1, a 2 kao gradus 2. Dva uzorka su definirana kao drugi histološki tip i u jednom slučaju nije određivan gradus.

*Tablica 10. Usporedba gradusa određenih nakon operacije s kiretmanom*

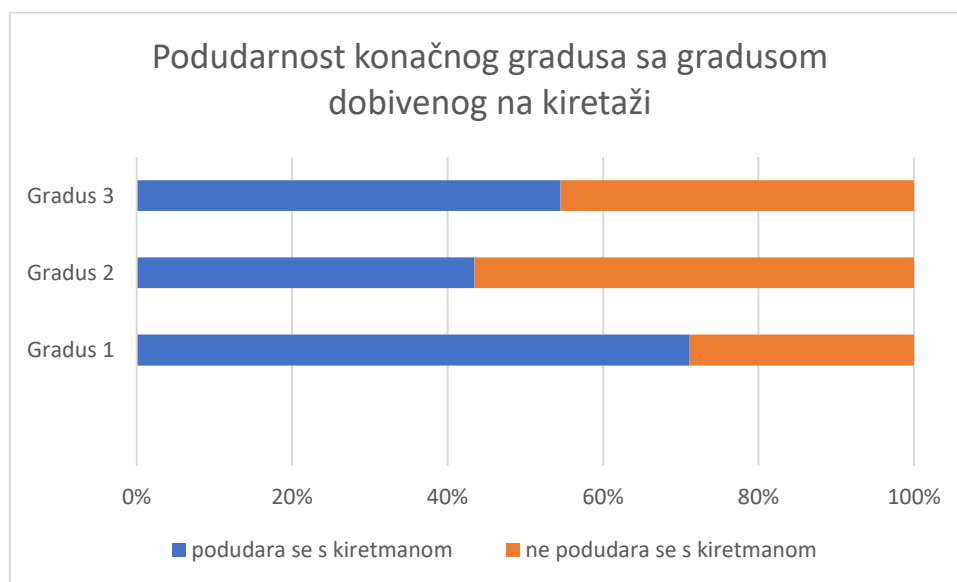
<b>GRADUS NA KIRETAŽI</b>	<b>GRADUS NAKON OPERACIJE</b>			
	<b>Gradus 1</b>	<b>Gradus 2</b>	<b>Gradus 3</b>	<b>Ukupno</b>
Histološki tip za koji se ne određuju gradusi	6	1	2	9
Gradus 1	74	5	1	80
Gradus 2	10	10	2	22
Gradus 3	1	5	6	12
Nema tumora	11	1		12
Nije određivan gradus	23	5	1	29
Loš uzorak	2	1	0	3

<b>Ukupno</b>	<b>127</b>	<b>28</b>	<b>12</b>	<b>167</b>
---------------	------------	-----------	-----------	------------

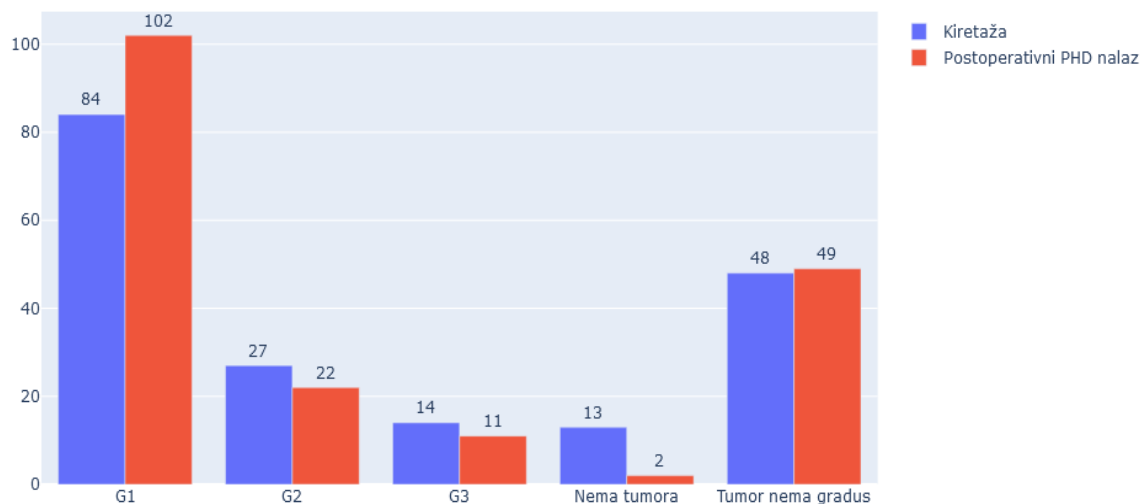
Kod gradusa 1 endometrioidnog karcinoma gradus na nalazu kiretaže se podudara 74 puta (podudarnost 58,27%). Kod gradusa 2 od konačnih nalaza 10 ih je istovjetno na nalazu kiretaže (podudarnost 35,71%). Kod gradusa 3 od 12 konačno određenih , 6 ih je određeno kao gradus 3 i na kiretaži (50%).

*Tablica 11. podudarnost konačnog gradusa s gradusom na kiretaži*

<b>GRADUS NAKON OPERACIJE</b>	<b>Podudara se s kiretmanom</b>	<b>Ne podudara se s kiretmanom</b>	<b>Podudarnost (%) Kiretaže</b>	<b>Nije određivan na kiretaži</b>	<b>Ukupno</b>
Gradus 1	74	30	71,15%	23	127
Gradus 2	10	13	43,47%	5	28
Gradus 3	6	5	54,54%	1	12
<b>Ukupno</b>	<b>90</b>	<b>48</b>	<b>65,22%</b>	<b>29</b>	<b>167</b>



Slika 9. Podudarnost konačnog gradusa s gradusom dobivenog na kiretaži



Slika 10. Podudarnost konačnog gradusa s gradusom dobivenog na kiretaži

Bhapkar testom je nađena statistička značajna razlika između gradusa određenih uzorkom dobivenog na kiretaži i gradusa određenog nakon histerektomije (P vrijednost= 0,015). Post hoc je McNemar test je korišten za utvrđivanje u kojem je gradusu promjena proporcije značajna te je nađena statistički značajna razlika u gradusu 1 (P vrijednost = 0,042) i u slučaju kada na konačnom patohistološkom nalazu nije pronađen tumor (P vrijednost = 0,042).

## 2.4. RASPRAVA

Karcinom endometrija načešći je ginekološki karcinom čija je incidencija i dalje u porastu (1). Porast incidencije bi se mogao objasniti porašću prevalencije određenih rizičnih faktora kao što su pretilost, nuliparnost, kasna menopauza, šećerna bolest, anovulacije te izloženost neoponiranom djelovanju estrogena (2) (3). Karcinom endometrija najučestalije se prezentira abnormalnim vaginalnim krvarenjem (20). Dok je u oko 10% slučajeva postmenopauzalnih krvarenja uzrok krvarenja karcinom endometrija (21). Stoga, žene starije od 45 godina s abnormalnim vaginalnim krvarenjem te one mlađe od 45 godina s pozitivnom anamnezom trebaju biti evaluirane. U dijagnostici karcinoma endometrija ključna je analiza uzorka tkiva endometrija, najčešće dobivenog dilatacijom i frakcioniranom kiretažom (22).

U ovom istraživanju prikupljeni su podatci od 225 pacijentica operiranih zbog raka endometrija tijekom 2014. i 2015. godine na Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb. Prikupljeni su podatci o dobi pacijentica, broju poroda, patohistološki nalazi uzoraka dobivenih frakcioniranom kiretažom te patohistološki nalazi uzoraka dobivenih nakon operacije karcinoma. Međusobno su uspoređivani histološki tipovi karcinoma i u slučaju endometrioidnog tipa su uspoređivani i histološki gradusi. Prosječna dob oboljelih u literaturi je između 50 i 59 godina (2) što bi odgovaralo i rezultatima ovog istraživanja gdje je najviše ispitanica u skupini od 45 do 64 godine, njih 113, odnosno 50,22%.  $\chi^2$  Testom je pokazana statistički značajna povezanost dobi i histološkog tipa (P vrijednost = 0,039).

U uzorku od 225 pacijentica, na konačnom patohistološkom nalazu nakon histerektomije najzastupljeniji je endometrioidni histološki tip koji je određen kod 167 pacijentica (74,22%), zatim mješoviti karcinom (9,33%) pa karcinosarkom (5,33%), serozni karcinom (3,11%), karcinom svijetlih stanica (2,67%) i mucinozni karcinom (2,22%). Od 167 ispitanica sa endometrioidnim histološkim tipom, u ovom istraživanju je gradus 1 bio najzastupljeniji sa 76,05%, zatim gradus 2 sa 16,77% te gradus 3 sa 7,19% što se može usporediti sa rezultatima istraživanja Batista i suradnika gdje je zastupljenost gradusa 1 iznosila (73,42%, gradusa 2 20,25% te gradusa 3 11,4% (57). Patohistološkom analizom uzoraka dobivenih frakcioniranom kiretažom u 159 slučajeva je određen endometrioidni histološki tip (70,67%) što je nešto manje u odnosu na konačni patohistološki nalaz, dok je drugi najzastupljeniji nalaz kiretaže taj da nema tumora u uzorku (5,78%). Obzirom da je nepostojanja tumora u uzorku nakon kiretaže određeno u 13 uzoraka, postoji diskrepancija u odnosu na konačni patohistološki nalaz jer se nepostojanje tumora uočilo u samo 2 uzorka koja nisu jedni od 13 određenih kiretažom. Što

znači da u 13 uzoraka kiretažom nije uopće postavljena dijagnoza karcinoma. To bi na uzorku od 225 pacijentica značilo da je točnost kiretaže 94,22% u dijagnostici maligne promjene, što je nešto niže u odnosu na 99,5 i 96,8 % kod postmenopauzalnih i premenopauzalnih žena u istraživanju Baruta i suradnika (58). Za prethodno navedena dva uzorka na konačnom postoperativnom nalazu u kojima nije nađena malignost moguće objašnjenje je u potpunosti odstranjena tumorske masa samim postupkom kiretaže.

Obzirom da su pacijentice operirane u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, dijagnostički obrađene u svojim regionalnim ustanovama, nekima od njih na patohistološkom nalazu kiretmana nije određivan gradus, unatoč tome što je određen endometrioidni histološki tip. Kod 33 pacijentice (20,75%) ovaj podatak na nalazu je nedostajao. Razlog tome nije nužno nemogućnosti određivanja, nego zato što se gradus uopće nije određivao. Stoga, ova 33 nalaza nisu ubrojena u analizu preciznosti određivanja gradusa kiretaže.

U ovom istraživanju Bhapkar testom nađena je statistički značajna razlika između histoloških tipova određenih u uzorcima dobivenih kiretažom i onih dobivenih histerektomijom (P vrijednost = 0,028). Post hoc McNemar testom nije prikazano u kojim je histološkim tipovima prisutna statistički značajna razlika, moguće zato što je prisutna velika razlika između broja određenih histoloških tipova. Također nije uočena ni statistički signifikantna razlika između endometrioidnog u odnosu na ostale histološke tipove. Ukupni postotak podudarnosti konačnog histološkog tipa sa kiretmanom iznosio je 77,33%. Kao najzastupljeniji histološki tip u ovom uzorku, endometrioidni karicnom endometrija na konačnom nalazu se podudara s kiretažom u 86,23% slučajeva, a ne-endometrioidni svega u 48,28%% slučajeva (podudarnost ostalih histoloških tipova može se vidjeti u tablici 9. Međutim, metaanaliza Vissera i suradnika, iznosi podudarnost za endometrioidni histološki tip 95%, a za ne-ednometrioidne histološke tipove ukupno 81% (59).

Bhapkar testom je nađena i statistički značajna razlika između gradusa određenih nakon fraktionirane kiretaže i nakon operacije (P vrijednost = 0,015). Post hoc McNemar testom je uočena značajna promjena poporcije u gradusu 1 (P vrijednost = 0,046) i u slučaju nepostojanja tumora na konačnom patohistološkom nalazu (P vrijednost = 0,042). Gradus određen nakon operacije se ukupno 65,22% podudara sa kiretmanom. Konačni nalaz gradusa 1 istovjetan je nalazu kiretaže u 71,15%, za gradus 2 43,47%, a gradus 3 54,54%. Wang i suradnici su također uspoređivali podudarnost između gradusa endometrioidnog tipa karcinoma endometrija te su njihovi rezultati za gradus 1 20%, gradus 2 61,5% te 77,8% za gradus 3. Prisutni su podatci navedenog istraživanja o većoj podudarnosti i preciznosti u slučaju gradusa 2 i 3 u odnosu na

gradus 1 (60), dok se u ovom istraživanju iz postotaka to ne može uočiti, ali je u skladu sa prisutnom statistički značajnom razlikom između nalaza tumora za gradus 1. Nadalje, mogući je utjecaj razlike zastupljenosti gradusa u uzorku na rezultate. Prisutan je veći broj gradusa 1 (127 pacijentica) u odnosu na gradus 2 (28 pacijentica) i gradus 3 (12 pacijentica).

Obzirom da je frakcionirana kiretaža invazivan i relativno skup zahvat koji se najčešće izvodi u operacijskoj sali, nastoji se zamijeniti manje invazivnim metodama, kao što je to biopsija endometrija. Nedostatak ove metode je veća šansa lažno negativnog nalaza ukoliko je karcinom lokaliziran na manjem području (61). Provedena su istraživanja usporedbe ove dvije metode te je uočeno kako je podudarnost uzoraka dobivenih kiretažom statistički značajno veća u odnosu na ono dobivene biopsijom (62).

Pouzdanost dijagnostičkih metoda ima veliki značaj u određivanju opsežnosti kirurškog zahvata te primjene adjuvantne terapije. Gitas i suradnici definirali su preciznost analize intraoperativne smrznute sekcije (intraoperative frozen section, FS) i zaključili kako je to pouzdana metoda za određivanje gradusa i miometralne invazije te FIGO stadija endometrioidnog karcinoma endometrija i ustanovljenja potrebe za limfadenektomijom (63). Kako bi se izbjegle neadekvatno izvedene operacije zbog krivo određenog gradusa frakcionirana kiretaža se upotpunjuje primjenom analize FS i kirurškim intraoperativnim određivanjem FIGO stadija (60).

## 2.5. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem uočena je statistički značajna razlika između histoloških tipova i gradusa određenih na uzorcima dobivenih frakcioniranom kiretažom i onih dobivenih histerektomijom. Post hoc je nađena je statistički značajna razlika u gradusu 1 endometrioidnog karcinoma endometrija.

Iako je frakcionirana kiretaža pouzdana metoda, poglavito u određivanju postojanja karcinoma, pri određivanju opsežnosti operacije i potrebi za adjuvantnom terapijom, nužno je kirurško određivanje stadija karcinoma.



### 3.ZAHVALE

Zahvaljujem se prvenstveno roditeljima koji su me od malena učili da mogu postati što god poželim i koji su uvijek uvažavali moje mišljenje, stavove i želje bez obzira kakve one bile te što su mi nesebično omogućili da uvijek slijedim svoje snove. Sve što jesam i sve što ću biti dugujem njima. Hvala bratu, prijateljima i dečku što su me okružili smijehom, podrškom i novim spoznajama i tako upotpunili moj život i uljepšali studiranje. I za kraj, hvala mentoru na pruženoj prilici i povjerenju za izradu ovog diplomskog rada.

#### 4.LITERATURA

1. ECIS - European Cancer Information System Estimates of cancer incidence and mortality in 2020 [Internet] © European Union, 2021 [pristupljeno 10.03.2021.] Dostupno na : [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0\\$1-HR\\$4-2\\$3-All\\$6-0,85\\$5-2020,2020\\$7-7\\$2-All\\$CEstByCancer\\$X0\\_8-3\\$CEstRelativeCanc\\$X1\\_8-3\\$X1\\_9-AE27\\$CEstBySexByCancer\\$X2\\_8-3\\$X2\\_-1-1](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0$1-HR$4-2$3-All$6-0,85$5-2020,2020$7-7$2-All$CEstByCancer$X0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE27$CEstBySexByCancer$X2_8-3$X2_-1-1)
2. Creasman, W. T., & Miller, D. S. (2018). Adenocarcinoma of the uterine corpus. In *Clinical Gynecologic Oncology* (Ninth Edit). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40067-1.00005-X>
3. Matsuo K, Ramzan AA, Gualtieri MR, et al. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2015;139(2):261-267. doi:10.1016/j.ygyno.2015.07.108
4. Antoljak, Nataša; Benjak, Tomislav; Brkić Biloš, Ivana; Dečković Vukres, Vlasta; Erceg, Marijan; Ivičević Uhernik, Ana; Kralj, Verica; Krtalić, Slaven; Markelić, Martina; Mihel, Sandra et al. *Europska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2014-2015*, Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2016 (anketa)
5. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol.* 2016;34(35):4225-4230. doi:10.1200/JCO.2016.69.4638
6. Rodriguez AC, Blanchard Z, Maurer KA, Gertz J. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions. *Horm Cancer.* 2019;10(2-3):51-63. doi:10.1007/s12672-019-0358-9
7. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1394-1397. doi:10.1097/01.AOG.0000450757.18294.cf
8. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer.* 2019;145(7):1719-1730. doi:10.1002/ijc.31961

9. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2053-2064. doi:10.1056/NEJMra1514010
10. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-17. doi:10.1016/0090-8258(83)90111-7
11. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma [published correction appears in *Nature*. 2013 Aug 8;500(7461):242]. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. doi:10.1038/nature12113
12. WHO classification of tumours of female reproductive organs. FTJE Bosman, SR Lakhani, H Ohgaki eds. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014; 122 pp.
13. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366(9484):491-505. doi:10.1016/S0140-6736(05)67063-8
14. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition)*. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017 [cited 2016 Dec 28].
15. Turashvili G. Clear cell carcinoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorclearcell.html>. Accessed May 28th, 2021.
16. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *Am J Cancer Res*. 2013;3(1):70-95.
17. Al-Loh Ashi S, Al-Hussaini M. Undifferentiated / dedifferentiated carcinoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusundifferentiateddedifferentiatedcarcinoma.html>. Accessed May 28th, 2021.
18. Sharma A, Lastra RR. Endometrioid carcinoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendometrioid.html>. Accessed May 28th, 2021.
19. Ferreira J, Félix A. Carcinosarcoma (MMMT). PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusmmt.html>. Accessed May 28th, 2021.

20. Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(4):595-605. doi:10.1016/j.ogc.2019.07.001
21. Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(1):97-112. doi:10.4065/83.1.97
22. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):891-896. doi:10.1097/01.AOG.0000428646.67925.9a
23. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(1 Pt 1):119-123. doi:10.1016/s0002-9378(11)90683-8
24. Lin MY, Dobrotwir A, McNally O, Abu-Rustum NR, Narayan K. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2(Suppl 2):109-117. doi:10.1002/ijgo.12618
25. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):409-411. doi:10.1097/AOG.0b013e3181b48feb
26. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer.* 2000;89(8):1765-1772.
27. Zuber TJ. Endometrial biopsy. *Am Fam Physician.* 2001;63(6):1131-1141.
28. Cooper DB, Menefee GW. Dilation and Curettage. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 21, 2021.*
29. Centini G, Troia L, Lazzeri L, Petraglia F, Luisi S. Modern operative hysteroscopy. *Minerva Ginecol.* 2016;68(2):126-132.
30. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009;113(1):105-108. doi:10.1016/j.ygyno.2008.12.017

31. Cabrita S, Rodrigues H, Abreu R, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(2):135-137.
32. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*. 2007;44(6):353-362. doi:10.1136/jmg.2007.048991
33. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006;296(12):1507-1517. doi:10.1001/jama.296.12.1507
34. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2020 Dec 18;ijgc-2020-002230. Available from: <http://ijgc.bmj.com/content/early/2020/12/18/ijgc-2020-002230.abstract>
35. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection [published correction appears in *CA Cancer J Clin* 2001 May-Jun;51(3):150]. *CA Cancer J Clin*. 2001;51(1):38-80. doi:10.3322/canjclin.51.1.38
36. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015;125(4):1006-1026. doi:10.1097/01.AOG.0000462977.61229.de
37. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387(10023):1094-1108. doi:10.1016/S0140-6736(15)00130-0
38. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5331-5336. doi:10.1200/JCO.2009.22.3248
39. Janda M, Gebski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):772-780. doi:10.1016/S1470-2045(10)70145-5
40. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study [published correction appears in *J Clin*

Oncol. 2012 May 1;30(13):1570]. J Clin Oncol. 2012;30(7):695-700. doi:10.1200/JCO.2011.38.8645

41. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer--revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. Gynecol Oncol. 2007;104(1):222-231. doi:10.1016/j.ygyno.2006.10.013

42. Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, et al. GOG 244-The lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: Incidence and risk factors in newly diagnosed patients. Gynecol Oncol. 2020;156(2):467-474. doi:10.1016/j.ygyno.2019.10.009

43. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?. Am J Obstet Gynecol. 2000;182(6):1506-1519. doi:10.1067/mob.2000.107335

44. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;(3):CD003916. doi:10.1002/14651858.CD003916.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2012;(4):CD003916.

45. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;(6):CD001040. doi:10.1002/14651858.CD001040.pub2.

46. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [published correction appears in Gynecol Oncol. 2004 Jul;94(1):241-2]. Gynecol Oncol. 2004;92(3):744-751. doi:10.1016/j.ygyno.2003.11.048

47. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2010;375(9717):816-823. doi:10.1016/S0140-6736(09)62163-2

48. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, Mannel RS, Kim JW, Salani R, DiSilvestro PA, Burke JJ, Rutherford T, Spirtos NM, Terada K, Anderson PR, Brewster WR, Small W, Aghajanian CA, Miller DS. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-

Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 20;37(21):1810-1818. doi: 10.1200/JCO.18.01575. Epub 2019 Apr 17.

49. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):e468]. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1273-1285. doi:10.1016/S1470-2045(19)30395-X

50. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *Journal of Clinical Oncology.* 2020 Nov 20;38(33):3841-3850. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01076>

51. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):10-14. doi:10.1016/j.ygyno.2003.11.008

52. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2044-2051. doi:10.1200/JCO.2017.76.5966

53. Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, Soliman PT, Johnston T, Nowakowski M, Levenback C, Zhang Q, Ring K, Munsell MF, Gershenson DM, Lu KH, Coleman RL. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Mar 10;33(8):930-6. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3401. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25624430; PMCID: PMC4348638.

54. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105

55. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):711-718. doi:10.1016/S1470-2045(19)30020-8

56. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):3-10. doi:10.1016/j.ygyno.2017.03.022
57. Batista TP, Cavalcanti CL, Tejo AA, Bezerra AL. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(9):1367-1371. doi:10.1016/j.ejso.2016.03.009
58. Barut, A., Barut, F., Arikan, I., Harma, M., Harma, M. I., & Bayar, U. O. (2012). Comparison of the histopathological diagnoses of preoperative dilatation and curettage and hysterectomy specimens. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 38(1), 16–22. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01633.x>
59. Visser NCM, Reijnen C, Massuger LFAG, Nagtegaal ID, Bulten J, Pijnenborg JMA. Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):803-813. doi:10.1097/AOG.0000000000002261
60. Wang X, Huang Z, Di W, Lin Q. Comparison of D&C and hysterectomy pathologic findings in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;272(2):136-141. doi:10.1007/s00404-004-0712-0
61. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med.* 1995;40(8):553-555.
62. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1995;86(1):38-42. doi:10.1016/0029-7844(95)00105-Z
63. Gitas G, Proppe L, Alkatout I, et al. Accuracy of frozen section at early clinical stage of endometrioid endometrial cancer: a retrospective analysis in Germany. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(1):169-174. doi:10.1007/s00404-019-05158-0



## 5. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20.06.1996. godine u Osijeku gdje završavam Osnovnu školu. 2011 godine upisujem paralelno Gornjogradsku gimnaziju i Školu za klasični balet u Zagrebu. 2015. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Sudjelovala sam u izradi : „Oral vs transdermal estrogen therapy - which way is the best: a systematic review.“ i Connection of the gut microbiota and endometriosis.“ Volontirala sam na Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ na trijaži hitnog prijema za vrijeme COVID pandemije 2020/2021. Aktivni sam član studentske sekcije za anesteziologiju. Bila sam aktivni sudionik interdisciplinarnog simpozija „Stvari koje nismo smjeli reći 2021.godine. Korisim se tečno engleskim jezikom u govoru i pismu i u procesu sam učenja njemačkog jezika (razina A2). Profesionalno me zanima područje ginekologije i opstetricije.