

Usporedba nalaza pri kiretaži i konačnog PHD nalaza u bolesnica s karcinomom endometrija

Tipurić, Sandra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:797517>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Sandra Tipurić

**Usporedba nalaza pri kiretaži i konačnog PHD nalaza u bolesnica s karcinomom
endometrija**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Joška Lešina i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS OZNAKA I KRATICA

BIS- bolnički informatički sustav

BSO- bilateralna salpingo-oforektomija

CT- kompjuterizirana tomografija

FIGO – engl. International Federation of Gynecology and Obstetrics; franc. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

ITM- indeks tjelesne mase

MRI- magnetna rezonancija

PAPA test- test po Papanicolauu; obrisak rodnice, vrata maternice i kanala vrata maternice

PHD- patohistološka dijagnoza

RH- Republika Hrvatska

RTG- rentgen

TH- totalna histerektomija

TV-UZV- transvaginalni ultrazvuk

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.2. Etiologija.....	2
1.3. Histopatologija.....	3
1.4. Klinička slika.....	9
1.5. Dijagnostika.....	9
1.6. Liječenje.....	11
1.7. Prognoza.....	13
2. Hipoteza.....	14
3. Ciljevi rada	14
4. Ispitanici i metode.....	14
4.1. Ustroj studije.....	15
4.2. Statističke metode.....	15
5. Rezultati.....	16
6. Rasprava	27
7. Zaključci.....	30
8. Zahvale.....	30
9. Literatura.....	31
10. Životopis.....	33

SAŽETAK

Sandra Tipurić

Usporedba nalaza pri kiretaži i konačnog PHD nalaza u bolesnica s karcinomom endometrija

Cilj: Ispitati podudarnost nalaza pri kiretaži i konačnog PHD nalaza u bolesnica sa sumnjom na karcinom endometrija.

Materijal i metode: U istraživanje je bilo uključeno 100 pacijentica sa sumnjom na karcinom endometrija koje su liječene u Klinici za ženske bolesti KBC-a Zagreb 2016. godine. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije bolničkog informatičkog sustava. Obrađeni su anamnestički podaci pacijentica te patohistološki nalazi kiretmana i konačnog PHD nalaza nakon histerektomije.

Rezultati: Istraživanje je pokazalo da je dijagnostička nepodudarnost između nalaza kiretmana i patohistološkog nalaza u 31 pacijentice, dok se nalaz podudara u 68 pacijentica. Jedna pacijentica nije imala nalaz kiretmana te nije bila moguća usporedba, što znači da su uspoređeni nalazi 99 pacijentica. Izračunom dobivamo da je nepodudarnost nalaza u 31,31% slučajeva.

Zaključak: Frakcionirana kiretaža je najvažniji dijagnostički postupak za dijagnosticiranje karcinoma endometrija. Budući da je količina dobivenog materijala različita, postoje i određena odstupanja u PHD nalazu kiretmana i konačnom PHD nalazu histerektomije. Zbog toga treba napraviti i drugu obradu koji će povećati preciznost predoperacijske dijagnostike.

Ključne riječi: karcinom endometrija; frakcionirana kiretaža; histološki gradus; histerektomija

SUMMARY

Sandra Tipurić

Comparison of pathohistological findings obtained by curettage and hysterectomy in patients with endometrial cancer

Objectives: To determine compatibility rate between histological grades and types of endometrial carcinoma. The specimen was obtained by curettage and hysterectomy.

Material and methods: The study included 100 patients with suspected endometrial cancer who were treated at the Clinic for Women's Diseases of the University Hospital Center Zagreb in 2016. Data were collected from the medical records of the hospital information system. Patients' anamnestic data and pathohistological findings of curettage and final pathohistological findings after hysterectomy were processed.

Results: The study showed that there was a diagnostic discrepancy between the curettage findings and the pathohistological finding in 31 patients, while the finding matched in 68 patients. One patient did not have a curettage finding and no comparison was possible, which means that the findings of 99 patients were compared. The calculated discrepancy of the findings is in 31.31% of cases.

Conclusions: Fractional curettage is the most important diagnostic procedure for diagnosing endometrial cancer. Since the amount of material obtained is different, there are also some discrepancies in the PHD finding of the curettage and the final PHD finding of the hysterectomy. Therefore, another treatment should be done that will increase the accuracy of preoperative diagnostics.

Key words: endometrial cancer; fractional curettage; histological grade; hysterectomy

UVOD

Karcinom endometrija je zloćudni tumor ženskog genitalnog sustava. Nastaje iz maligno promijenjenih stanica endometrija maternice.

1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom endometrija najčešći je tumor ženskog genitalnog sustava. Procijenjuje se da u Svijetu godišnje oboli više od 350 000 žena. [1] U Hrvatskoj se, prema podacima Hrvatskog registra za rak, karcinom endometrija nalazi na četvrtom mjestu s obzirom na incidenciju. Žene u Hrvatskoj najčešće oboljevaju od karcinoma dojke (25%), kolorektalnog karcinoma (14%), karcinoma traheje, bronha i pluća (9%) te karcinoma endometrija (6%). Prema podacima iz 2017. godine, novooboljelih žena je bilo 717 u RH. Standardizirana stopa za 2017. godinu je bila 16,5/100 000, dok je stopa incidencije 33,6 te kumulativna stopa 2,1. Udio morfološki potvrđenih slučajeva je 92%, dok je omjer mortaliteta i incidencije 0,16. [2] Razlike u incidenciji i mortalitetu posljedica su socio-ekonomskih prilika. Posljedično je izloženost rizičnim čimbenicama niža u slabije razvijenim zemljama, što utječe na smanjenu incidenciju, ali isto tako i povećan mortalitet. [3] Incidencija u visoko razvijenim zemljama je 5.9%, dok je u slabije razvijenim zemljama 4.0%. Sjeverna Amerika i Europa imaju najvišu incidenciju. Posljedično je u Europi karcinom endometrija 8. uzrok smrti, s prijavljenih 23,700 smrtnih slučajeva u 2012. godini. U Americi je to 6. uzrok smrti s prijavljenih 55 000 novih slučajeva te 11 000 smrtnih ishoda iste godine. [4] Prosječna dob pacijentica u trenutku dijagnosticiranja

karcinoma je između 55 i 65 godina. Njih 90% su u dobi iznad 50 godina. Samo 20% oboljelih biva dijagnosticirano prije menopauze. [5]

1.2. ETIOLOGIJA

Etiologija nastanka karcinoma endometrija je do današnjeg dana nerazjašnjena. Međutim, brojna istraživanja potvrđuju postojanje određenih rizičnih kao i protektivnih čimbenika za nastanak bolesti. Endometrij se mijenja s obzirom na fluktuacije estrogena i progesterona tijekom menstrualnog ciklusa. Dugodjelujući učinak estrogena dovodi do hiperplazije endometrija, što isto tako povećava mogućnost nastanka atipične hiperplazije kao i karcinoma endometrija tipa 1. Takvo neoponirajuće kronično djelovanje estrogena nazivamo stanjem hiperestrinizma. [1] [6] Progesteron djeluje suprotno tako što suprimira dijeljenje stanica endometrija, smanjuje broj estrogenskih receptora te potiče pretvaranje estradiola u estron čime smanjuje učinak estrogena. [7] Neki od rizičnih čimbenika koji dovode do hiperestrinizma su: estrogenska terapija, rana prva menstruacija, kasna menopauza, terapija selektivnim modulatorima estrogenskih receptora (poput tamoksifena), nuliparitet, infertilitet, anovulacija, estrogenski tumori gonada te sindrom policističnih jajnika. Ostali rizični čimbenici uključuju pozitivnu obiteljsku anamnezu, dob žene iznad 50 godina, hipertenziju, dijabetes melitus, pretilost, bolesti štitnjače te Lynch sindrom.

Pretilost smatramo jednim od najznačajnijih rizičnih čimbenika. Više od 70% oboljelih žena su pretile, što znači da se relativan rizik mortaliteta povećava s porastom ITM. [8] U premenopauzi povećana tjelesna masa uzrokuje: inzulinsku rezistenciju, anovulaciju,

povećane vrijednosti androgena i kronični manjak progesterona. U postmenopauzi pretilost uzrokuje povišene koncentracije cirkulirajućeg bioraspoloživog estrogena, koji potječe iz ekstrasplazmatične pretvorbe androgena. Ova promjena uzrokuje stimulaciju proliferacije stanica endometrija, što posljedično dovodi do inhibicije apoptoze istih kao i povećane angiogeneze u tkivu endometrija. [1] Istraživanja pokazuju da ITM veći od 25 povećava rizik dva puta tj. veći od 30 tri puta za razvitak bolesti. [9]

Čimbenici rizika koji nisu vezani uz ITM su: smanjena fizička aktivnost, krvni tlak veći od 140/90 mmHg te visoka razina glukoze u krvi.

Neki od protektivnih čimbenika su: multiparitet, pušenje, primjena oralnih kontraceptiva, fizička aktivnost te prehrana bogata fitoestrogenima. [1]

Pušenje smanjuje rizik od nastanka karcinoma endometrija zato što utječe na sintezu estrogena i njegov metabolizam. [10] Trudnoća uzrokuje intenzivno stvaranje progesterona koji djeluju protektivno. Iz tog razloga su nuliparitet, kao i infertilitet, rizični čimbenici. Multiparitet je stoga protektivan čimbenik. [11] Uzimanje oralne kontracepcije koja sadrži estrogen i progesterone smanjuje rizik od nastanka karcinoma endometrija. [12]

1.3. HISTOPATOLOGIJA

Prema patogenezi, karcinome endometrija dijelimo na estrogen ovisne (tip 1) i estrogen neovisne (tip 2). Većina dijagnosticiranih tumora, točnije njih 80% do 90%, pripada skupini estrogen ovisnih karcinoma (tip 1). Petogodišnje preživljenje pacijentica s estrogen ovisnim karcinomom je u 85% slučajeva, dok je recidiva oko 20%. Stoga zaključujemo kako žene s karcinomom endometrija tipa 1 imaju dobru prognozu jer se sam karcinom

dijagnosticira vrlo rano i u niskom gradusu (uglavnom gradus 1 i 2). Nastanje ovog tipa karinoma, kao što i sam naziv implicira, uzrokovan je najčešće visokim koncentracijama endogenog ili egzogenog estrogena. Kompleksna atipična hiperplazija endometrija često je prekursor za nastanak karinoma. [13] Estrogen neovisni karcinom endometrija, tip2, javlja se u 10 do 20% slučajeva. Uglavnom su visokog gradusa i otkrivaju se kasno. Ovaj tip karcinoma ima znatno lošiju prognozu te visok postotak recidiva. Istraživanja su pokazala kako je petogodišnje preživljenje oko 55%, dok je stopa recidiva oko 50%.

Tablica 1. Usporedba karcinoma endometrija tipa 1 i 2. [13]

KARAKTERISTIKE	TIP 1	TIP 2
Udio od svih oboljelih	80-90%	10-20%
Rizični faktori	neoponirajuće djelovanje estrogena	dob, žene u postmenopauzi
Prekursor	hiperplazija endometrija	nepoznato, ali često nastaje kod atrofije endometrija
Gradus	niski	visoki
Histološki	endometrioidni, visoka diferencijacija	neendometrioidni, slaba diferencijacija
Metastaze	rijetko, ako da onda regionalno	češće, mogu biti regionalne i udaljene
Prognoza	dobra	loša

HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA

Tablica 2. Histološka klasifikacija karcinoma endometrija. [14] [15]

I	endometrioidni adenokarcinom <ul style="list-style-type: none">• s pločastom diferencijacijom• viloglandularni• sekretoni• cilijarni
II	serozni
III	karcinom svijetlih stanica (klarocelularni)
IV	mucinozni
V	pločasti karcinom (skvamozni)
VI	miješani tipovi
VII	nediferencirani

Najčešći histološki oblik karcinoma endometrija je adenokarcinom. Pojavljuje se u čak 85% slučajeva. Adenokarcinom ima dobro izaženu žlijezdanu komponentu obloženu anaplastičnim kubičnim do cilindričnim epitelnim stanicama. Uglavnom je žlijezdani dio tumora onaj koji je maligno promijenjen, međutim može biti i pločasti epitel kao i neke ostale komponente. U 10-20% karcinom sadrži žarišta pločaste metaplazije. Takve adenokarcinome nazivamo adenokarcinomima s pločastom diferencijacijom. [16] [17]

Endometrioidni adenokarcinom sadrži žlijezde koje nalikuju normalanom žlijezdanom tkivu endometrija, međutim isto tako sadržavaju više solidnih područja s manje žlijezdane formacije i više citološke atipije što dovodi do manje diferencijacije tkiva. Varijaciju s pločastom diferencijacijom karakterizira prisutnost neoplastičnog epitela, a pojavljuje se u između 20-50% endometrioidnih adenokarcinoma. Viloglandularna varijacija je ona u kojoj su endometrioidne stanice formirane u obliku papilarnih fibrovaskularnih resica. Uvijek su dobro diferencirani, što znači da su niskog gradusa. [16], [17] Cilijarna varijanta je rijetka, a dijagnoza se postavlja kad su većina stanica cilijarne. Kod sekretorne varijante oko 50% stanica sadrži intracitoplazmatski mucin. Dobro su diferencirani i imaju povoljnu prognozu. [14] Serozni karcinom endometrija nalikuje seroznom karcinomu jajnika i jajovoda. Papilarne je strukture te izrazito agresivan (točnije sklon dubokoj miometralnoj invaziji i širenju u limfne čvorove). Prognoza je nepovoljna. Karcinom svijetlih stanica (klarocelularni) najčešće je histološki miješani tumor koji se uglavnom pojavljuje u starijih žena. Izrazito agresivan. Mucinozni tumor je izrazito rijedak. Dobro je diferenciran te ima povoljnu prognozu. Pločasti karcinom se pojavljuje često u starijih žena i povezuje se sa stenozom cerviksa. Prognoza je loša. [16]–[18] Nediferencirani tumor ne pokazuje niti pločastu niti glandularnu diferencijaciju. [14]

Gradus tumora označava stupanj diferenciranosti tkiva. [17] Određivanje gradusa je izrazito važno jer nam omogućuje uvid u to koliko se tumorsko tkivo razlikuje od tkiva iz kojeg je nastalo. Razlike u diferenciranosti stanica, kao i izgledu jezgara, nam omogućuje da karcinom endometrija podijelimo na tri gradusa. Prva podjela je prema diferenciranosti

stanica. Gradus 1 karakterizira tumor koji je građen od žljezdanih formacija, uz manje od 5% solidnih žarišta. Gradus 2 također karakterizira tumor građen od žljezdanih formacija uz 5-50% solidnih žarišta. Kad je više od 50% solidnih žarišta, takav tumor određujemo gradusom 3. [16]

Druga podjela je prema izgledu jezgra. Ukoliko je gradus koji se određuje uz pomoć jezgara veći od onog prema diferenciranosti stanica, tada se ukupni histološki gradus povećava za jednu vrijednost istog. Gradus 1 karakteriziraju stanice s ovalnim ili izduženim jezgrama, fino raspršenog kromatina s mjerljivim nukleolima i pokojom mitozom. Gradus 2 čine stanice čije jezgre imaju karakteristike između gradusa I i III. Kod gradusa 3 stanice su nepravilnih, polimorfnih jezgara, grubo zgrudanog kromatina s velikim eozinofilnim nukleolima te brojnim mitozama. [19] [13] [17]

FIGO klasifikacija karcinoma endometrija određuje stupanj proširenosti bolesti s obzirom na patološki i kirurški nalaz. Klasifikacija uključuje elemente koji su povezani s prognozom kao i rizikom od rekurentne bolesti poput: histološkog gradusa, nuklearnog gradusa, dubine invazije miometrija, cerviksa i strome, vaginalne ili adneksalne metastaze, nalaz citologije, metastaze u pelvisu i udaljenim organima. Prvi najvažniji faktor za prognozu je histološki gradus, zatim dubina invazije miometrija. [14] [20] [18]

Tablica 3. FIGO klasifikacija po smjernicama istoimene federacije. [18] [20]

I	Tumor ograničen na tijelo maternice
IA	Tumor ograničen na endometrij ili s invazijom manjom od ½ debljine miometrija
IB	Tumor s invazijom većom od ½ debljine miometrija
II	Tumor invadira stromu vrata maternice ili istmus, ali se ne širi izvan maternice
III	Lokalno i/ili regionalno širenje tumora
IIIA	Tumor zahvaća serozu materničnog tijela i/ili adneксе
IIIB	Tumor zahvaća rodnicu i/ili parametrij
IIIC	Metastaze u zdjeličnim i/ili paraaortalnim limfnim čvorovima
IIIC1	Metastaze u zdjeličnim limfnim čvorovima
IIIC2	Metastaze u paraaortalnim limfnim čvorovima s ili bez zahvaćenih zdjeličnih limfnih čvorova
IV	Tumor invadira sluznicu mokraćnog mjehura i/ili crijeva, s ili bez udaljenih metastaza
IVA	Tumor invadira sluznicu mokraćnog mjehura i/ili crijeva
IVB	Udaljene metastaze

1.3. KLINIČKA SLIKA

Abnormalno, postmenopauzalno krvarenje (ili nepravilno krvarenje prije menopauze) je najčešći prvi simptom karcinoma endometrija. Krvarenje u menopauzi najčešće je uzrokovano atrofijom endometrija, primjenom hormonske terapije, karcinomom, polipima ili hiperplazijom endometrija. Vjerojatnost da će žena s postmenopauzalnim krvarenjem imati karcinom endometrija iznosi oko 10-20%, zato što je najčešći uzrok krvarenja u tom periodu ipak atrofija endometrija. Također, oko 75% žena koje su dijagnosticirane s karcinomom endometrija su u ranoj fazi bolesti. Zbog simptoma krvarenja bivaju motivirane da potraže liječničku pomoć. [1] [14]

1.4. DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika karcinoma endometrija započinje uzimanjem detaljne anamneze. Pri samom dolasku pacijentice, važno je upitati koji je razlog njenog dolaska, kakvi su simptomi te koliko dugo traju. U osobnoj anamnezi važno je ispitati koje je dobi pacijentica, kad je bila zadnja menstruacija tj. kad je započela menopauza, kakvi su menstrualni ciklusi, o uporabi hormonskih sredstava, broju porođaja, abortusa te komorbiditetima. U obiteljskoj anamnezi je važno upitati postoje li maligne bolesti u obitelji, o kojim je malignim procesima riječ i koji je bio ishod liječenja. Nakon što liječnik prikupi ove podatke, može ciljano primijeniti ostale dijagnostičke postupke. [21] Ponajprije liječnik palpatorno pregledava uvećanost limfnih čvorova u ingvinalnoj regiji te pregledava abdomena kod kojeg je moguće palpatorno i perkusijom otkriti postojanje ascitesa te rigiteta. Zatim slijedi

pregled u spekulima kod kojeg liječnik ima uvid u izgled cerviksa i rodnice, te da nije došlo do protruzije tumora kroz te strukture. Bimanualni ginekološki pregled omogućuje manualnu procjenu veličine i mobilnosti uterusa, kao i povećanje adneksa ili zadebljanje parametrija. Histeroskopija s biopsijom endometrija se preporučuje prema svjetskim smjernicama [22] , gdje se po nejasnom nalazu radi i frakcionirana kiretaža kojom se dobiva materijal endometrija za patološku analizu. Također, radi se i biopsija minijaturnom jednokratnom pipetom , baziranom na Pipelle de Cornier prototipu. Tkivo se jednostavno uzorkuje bez većeg krvarenja. Međutim, da bi ovakva biopsija bila uspješna uzorak mora biti uzet pravilno, te je u tom slučaju izrazito visoka osjetljivost testa. U 35% slučajeva uzorak nije uzet adekvatno, međutim taj postotak biva 60% ukoliko je endometrij deblji od 5mm .[23] Transvaginalni ultrazvuk vrlo je često prvi izbor u evaluaciji karcinoma endometrija zbog njegove dostupnosti, pristupačnosti i visoke osjetljivosti. TV-UZV daje jasniju sliku o tome kolika je debljina i koje su karakteristike endometrija, veličinu uterusa, izgled adneksa i eventualno prisutnost slobodne tekućine u zdjelici. Ukoliko je debljina endometrija u postmenopauzalnih žena manja od 5mm biopsija nije nužna. Međutim, treba imati na umu da se tip II karcinoma endometrija često javlja kod tankog i atrofičnog endometrija, tako da se pacijentice sa simptomima treba biopsirati [5]. Kad je patološki dijagnosticiran karcinom endometrija, važno je napraviti CT,MRI te se može napraviti i RTG pluća (zbog mogućih metastaza) u svrhu procjene proširenosti tumora (lokalno i udaljeno). Važno je imati na umu da su u 90% slučajeva limfni čvorovi zahvaćeni na mikroskopskoj razini, što uzrokuje da slikovne metode imaju određena ograničenja u prepoznavanju istih .[24] Od laboratorijskih pretraga, potrebno je učiniti test

na trudnoću u žena prije menopauze. Također kompletnu krvnu sliku i protrombinsko vrijeme (ukoliko je krvarenje obilno). Može se učiniti i PAPA test. [13], [21], [23]

1.5. LIJEČENJE

Temeljno liječenje karcinoma endometrija je totalna histerektomija s bilateralnom salpingo-forektomijom (TH/BSO). TH uključuje uklanjanje uterusa i cerviksa, dok BSO podrazumijeva uklanjanje obaju jajovoda i jajnika tj. adneksa. [13] Moguće je napraviti klasičnu histerektomiju pristupom kroz abdomen (otvorena laparotomija) kao i minimalno invazivnim pristupom (laparoskopska kirurgija). Minimalno invazivna kirurgija se povezuje sa smanjenim postoperativnim oporavkom i smanjenim komplikacijama (manje infekcija, potrebnih transfuzija krvi, tromboembolije). Prednost se uvijek daje laparoskopiji, osim kad je veličina tumora izrazito velika. Tada bi moglo doći do fragmentacije tumora i diseminacije.[1] Za određivanje proširenosti bolesti čini se paraaortalnu i zdjelična limfadenektomija, biopsija omentuma (u visoko rizičnih vrsta poput seroznog, klarocelularnog te karcinosarkoma) ili suspektnih regija (dijafragma, peritoneum, serozna površina) te citološki ispiraj zdjelice. [8] Ne postoji jasni konsenzus oko toga treba li odmah raditi paraaortalnu i zdjeličnu limfadenekomiju. Neke studije su pokazale veće preživljenje, dok druge nisu. [25] Također, patološki nalaz limfnih čvorova određuje potrebu za adjuvantnom terapijom tj. radioterapijom i /ili kemoterapijom. [16]

Smisao uvođenja adjuvantne terapije jest da se smanji rizik od rekurentne bolesti, te kao dodatna terapija ovisno o tome o kojem je gradusu i histologiji tumora riječ. Adjuvantna radioterapija može biti u obliku brahiradioterapije i perkutane radioterapije. Nije pogodna za niže graduse i ne povećava preživljenje, štoviše smanjuje kvalitetu života i povećava morbiditet u bolesnica s niskorizičnim karcinomom endometrija. Međutim, pogodna je za one pacijentice u kojih nije moguće provesti kiruršku terapiju. Od hormonske terapije primjenjuje se progesteron kod žena koje žele sačuvati plodnost a dijagnosticirane su s gradusom I. Postoji šansa od 30% da je taj patohistološki nalaz pogrešan, te je potrebno po završetku rađanja napraviti histerektomiju. Primjenjuju se intrauterini uložak s levonorgestrelom, medroksiprogesteron ili megestrol-acetat. [26] Kemoterapija se smatra manje učinkovitom od radioterapije u vidu ovog karcinoma, međutim značajna je u neresektabilnih tumora, metastatske bolesti, uznapredovale bolesti te rekurentne bolesti. Multimodalna terapija se posebno preporučuje u tipu II jer su ti tumori agresivniji. [16] Uglavnom se primjenjuju pripravci platine i taksana. [13] [16]

Tablica 4. Terapija po stadijima. [16]

Stadij 1	
Bez prodora u miometriju	TH + BSO (laparotomija ili laparoskopije)
Prodor u miometriju	TH + BSO + potpuna zdjelčna ili paraaortalna limfadenektomija
Stadij 2	zračenje zdjelice sa ili bez kemoterapije
Stadij 3	zračenje zdjelice sa kemoterapijom
Stadij 4	operacije, zračenja i kemoterapije, hormonska terapija

1.6. PROGNOZA

Prognostički su čimbenici: stadij proširenosti, dob, histološki tip tumora, veličina tumora, gradus, dubina miometrijske invazije, prodor u vaskularne prostore, peritonealna citologija, prisutnost metastaza u pelvičnim i paraaortalnim čvorovima, širenje tumora na vrata maternice i/ili ovarije, intraperitonealno širenje, stanje hormonskih receptora, prisutnost atipične endometrijske hiperplazije.

Prema FIGO klasifikaciji, preživljenje je za :

1. I i II (67 % dijagnosticiranih) - 95,3%
2. III (21 % dijagnosticiranih) - 68,5%
3. IV (9 % dijagnosticiranih) - 16,2%
4. Nediferencirani stadij bolesti (3 % dijagnosticiranih) - 50,3%. [16], [22], [26]

2. HIPOTEZA

Postoji nepodudarnost nalaza kiretaže i konačnog PHD nalaza nakon histerektomije u nekog broja pacijentica s karcinomom endometrija.

3. CILJEVI

Cilj istraživanja je bio usporediti PHD nalaz kiretaže i konačan PHD nalaz nakon histerektomije u 100 pacijentica sa sumnjom na karcinom endometrija koje su liječene u Klinici za ženske bolesti KBC-a Zagreb 2016. godine.

4. ISPITANICI I METODE

U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, u razdoblju od 1.1.2016. do 1.1.2017. godine učinjeno je retrospektivno opazajno istraživanje na uzorku od 100 pacijentica koje su u navedenoj klinici liječene zbog sumnje u karcinom endometrija. Demografski, antropometrijski i klinički relevantni podatci prikupljeni su i uvršteni u programsku bazu podataka radi statističke obrade. Uključni kriteriji bili su: sumnja na maligno oboljenje endometrija, postojanje relevantne biopsije / kiretmana endometrija, postojanje slikovno-

dijagnostičke pretrage s ciljem utvrđivanja proširenosti bolesti, postojanje relevantnih anamnestičkih podataka koji se povezuju s bolesti kao rizični čimbenici. Isključni kriteriji bili su dob manja od 18 godina, nedostatak podataka relevantnih za statističku obradu, postojanje drugih malignih ili nemalignih oboljenja koji su mogli utjecati na dijagnostičko-terapijski postupak.

4.1. USTROJ STUDIJE

Ovaj rad je ustrojen kao retrospektivno opažajno istraživanje.

4.2. STATISTIČKE METODE

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su središnjom vrijednosti (medijanom) i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina analizirane su Mann-Whitneyevim U testom. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Metodom Coxove regresijske analize opisano je petogodišnje preživljenje i utjecaj pojedinih varijabli na preživljenje. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljen je na $\alpha=0,05$. Podaci su analizirani statističkim postupcima s pomoću programa MedCalc Statistical Software version 13.1.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija; <http://www.medcalc.org>; 2014).

5. REZULTATI

Obrađen je uzorak od 100 pacijentica koje su u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb obrađene zbog sumnje u postojanje malignog oboljenja endometrija te liječene i praćene najmanje 2 godine od utvrđivanja bolesti odnosno kirurškog zahvata.

U tablici 1 prikazane su demografske i antropometrijske karakteristike pacijentica.

Tablica 1. Demografske i antropometrijske karakteristike pacijentica

	C	25.-75. percentila
Dob (god.)	61	36-89*
Porodaj (n)	2	1-2
ITM (kg/m ²)	30,94	25,62-35,11
Dob pri posljednjoj menstruaciji (god.)	51	48-53

C – medijan; * - najmanja i najveća vrijednost; ITM – indeks tjelesne mase

U čitavom uzorku 80 pacijentice su rodile barem jednom, preostalih 20 nije rodilo nijedno dijete. U tablici 2 prikazani su dostupni anamnestički podatci pacijentica.

Tablica 2. Anamnestički podatci pacijentica dostupni analizi

		N (%*)
Pušenje duhana	Ne	43 (69,4)
	Da	9 (30,6)
Pozitivna obiteljska anamneza	Ne	40 (44,4)
	Da	50 (55,6)
Komorbiditet	Ne	25 (25)
	Da	75 (75)
Povećanje limfnih čvorova (CT n=77; MRI n=8)	Ne	70 (82,4)
	Da	15 (17,6)
Kirurški zahvat	Ne	6 (6)
	Da	94)

* Postotak se odnosi na udio dostupnih podataka

Najčešći komorbiditeti bili su hipertenzija (62); šećerna bolest tipa 2 (17), karcinom ovarija (3), karcinom dojke (6), karcinom probavne cijevi (2) i karcinom štitnjače (3).

Šest pacijentica nije bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu, zbog proširenog stadija bolesti. Najveći broj pacijentica (61) bio je podvrgnut histerektomiji i obostranoj salpingoovariektomiji te zdjeličnoj limfadenektomiji (44 laparotomijom i 17 laparoskopski), dok su 33 pacijentice imale histerektomiju s obostranom salpingoovariektomijom bez limfadenektomije.

U tablici 3 nalaze se podatci o učestalosti pojedinih histoloških tipova tumora endometrija. Vidljivo je da je najučestaliji tip tumora bio endometrioidni adenokarcinom (n=75), a na drugom mjestu s daleko manjom učestalošću bio je karcinosarkom (n=7).

Tablica 3. Histološki tip tumora (konačni PHD nalaz)

Histološki tip tumora	N (%)*
Hyperplasio complex atipica	0 (0)
Endometrioidni adenokarcinom	75 (75)
Mješoviti karcinom	6 (6)
Serozni papilarni karcinom	4 (4)
Karcinom svijetlih stanica	4 (4)
Nediferencirani karcinom	3 (3)
Karcinosarkom	7 (7)
Endometralni stromalni sarkom	1 (1)
Ukupno	100 (100)

* Postotak se odnosi na dostupne podatke

Učinjena je analiza patohistoloških nalaza. Pozitivan citološki ispirak zdjelišta potvrđen je u 4 pacijentice od ukupno 16 za koje je ispirak poslan na analizu (za 12 žena ispirak je bio negativan po pitanju prisustva malignih stanica).

U 31 pacijentice postojala je zahvaćenost limfnih čvorova, dok u 65 žena limfni čvorovi nisu bili pozitivni. Za četiri pacijentice podatci su nedostajali.

Zahvaćenost limfokapilarnog prostora imalo je 29 pacijentica, dok 67 nije, a za četiri pacijentice podatci su nedostajali.

Invaziju istmusa maternice imalo je 29 pacijentica, dok 63 to nisu imale. Za 8 pacijentica podatak je nedostajao .

U 26 pacijentica bolest je bila proširena na vrat maternice, a za 69 žena to nije bio slučaj.

U pet žena podatci za analizu su nedostajali.

Učinjena je analiza gradusa tumora, gradus 1 je nađen kod 55 pacijentica, gradus 2 kod 18, a gradus 3 kod 27 pacijentica.

Tablica 4. Udio pojedinih gradusa u bolesnica s karcinomom endometrija.

GRADUS	BROJ (n=100)
1	55 (55%)
2	18 (18%)
3	27 (27%)

Dodatno primarno liječenje imalo je nešto manje od pola ispitanica u uzorku. Naime, za 52 pacijentice dodatno primarno liječenje nije bilo potrebno, dok u 46 pacijentica dodatno primarno liječenje je provedeno (za dvije pacijentice nedostajali su podatci za analizu). Kemoterapijom je liječeno 13 bolesnica, sedamnaest bolesnica liječeno je kemoiradiacijom a samo lokalnim zračenjem (brahiterapija) 16.

Recidiv bolesti imalo je devet pacijentica, njih 87 nije, za 4 pacijentice nedostaju podatci. Ukupno petogodišnje preživljenje imalo je 77 pacijentica, njih 18 umrlo je tijekom petogodišnjeg razdoblja, zbog posljedica osnovne bolesti – karcinoma endometrija. Za pet pacijentica podatci su nedostajali.

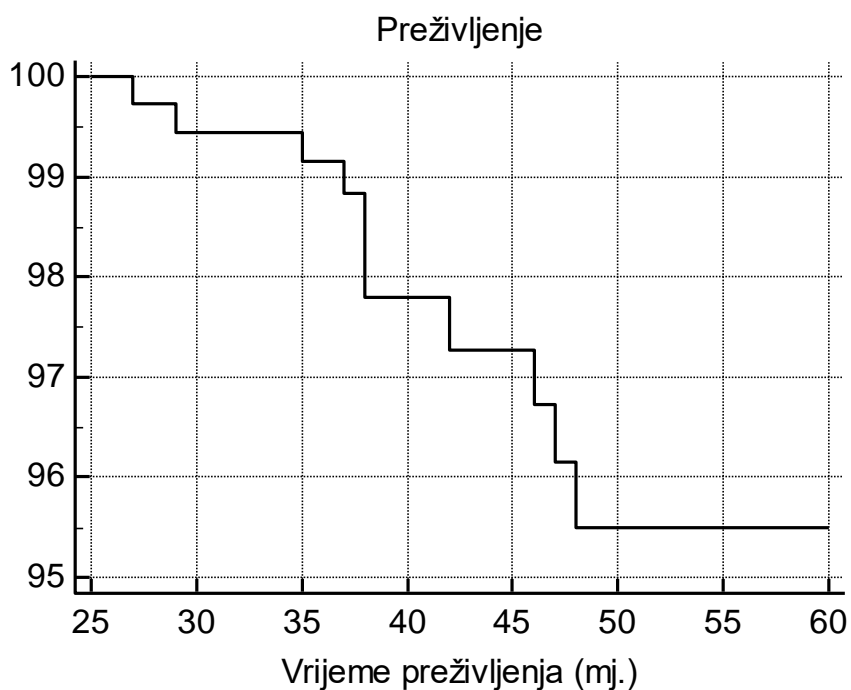
Coxovom regresijskom analizom preživljenja pokazano je da je utjecaja na preživljenje imala dob pacijentice i pojava recidiva bolesti. Najveći utjecaj imala je pojava recidiva bolesti (tablica 5).

Omjer šansi za smrtni ishod u slučaju recidiva bolesti bio je 6,923 (95% IP 1,638 – 29,261; $z = 2,631$; $P = 0,008$) u odnosu na pacijentice bez recidiva.

Tablica 5. Coxov regresijski model za petogodišnje preživljenje pacijentica

	B	SE	df	P	Exp(B)	95,0% IP za
						Exp(B)
						Donji - gornji
Dob (god.)	0,1793	0,04940	1	<0,001	1,1964	1,0860 to 1,3180
Dob pri posljednjoj menstruaciji (god.)	-0,04797	0,08557	1	0,575	0,9532	0,8060 to 1,1272
Invazija miometrija (%)	-0,009189	0,01243	1	0,460	0,9909	0,9670 to 1,0153
Recidiv bolesti	1,6531	0,7952	1	0,037	5,2230	1,0991 to 24,8198

$\chi^2=25,374$; $df(4)$; $P < 0,001$; B – regresijski koeficijent, SE – standardna pogreška; df – stupnjevi slobode; P – statistička vjerojatnost; IP – interval pouzdanosti



Slika xy. Coxovim regresijskim modelom pokazano je smanjenje vjerojatnosti preživljenja s obzirom na dob pacijentice i recidiv bolesti

U tablici 6. prikazana je raspodjela pacijentica s obzirom na klinički stadij bolesti. Najveći udio pacijentica bio je u prvom stadiju bolesti (64), dok su prvi i drugi stadij bolesti ukupno bilo 78 pacijentica.

U višim stadijima bolesti bilo je 15 pacijentica.

Tablica 6. Raspodjela pacijentica s obzirom na stadij bolesti po FIGO klasifikaciji iz 2009. godine

FIGO stadij (2009.)	N (%)*
IA	47 (50,5)
IB	17 (18,3)
II	14 (15,1)
IIIA	2 (2,2)
IIIB	1 (1,1)
IIIC1	6 (6,5)
IIIC2	2 (2,2)
IVA	1 (1,1)
IVB	3 (3,2)
Ukupno	93 (100)

* Postotak se odnosi na udio dostupnih podataka

Pronađen je negativan koeficijent korelacije između dobi pacijentice i petogodišnjeg preživljenja ($\rho = -0,434$; $P < 0,001$). Nije pronađena povezanost broja porođaja niti dobi pacijentice pri posljednjoj menstruaciji s recidivom bolesti odnosno smrtnih ishodom. Također, indeks tjelesne mase i navika pušenja nisu pokazali povezanost s recidivom

bolesti odnosno smrtnim ishodom. Pronađen je mali negativan koeficijent korelacije između pozitivnih limfnih čvorova i vremena preživljenja ($\rho = -0,340$; $P = 0,001$) te zahvaćenosti limfo-kapilarnog prostora i vremena preživljenja ($\rho = -0,295$; $P = 0,004$). Nadalje, utvrđena je negativna povezanost između vremena preživljenja i proširenja bolesti na istmus maternice ($\rho = -0,326$; $P = 0,002$) te proširenja bolesti na vrat maternice ($\rho = -0,321$; $P = 0,002$). U slučajevima proširenosti bolesti uvedeno je dodatno primarno liječenje. Recidiv bolesti bio je povezan sa smrtnim ishodom ($\rho = 0,301$; $P = 0,003$).

Učinjena je analiza podataka pacijentica s obzirom na pojavu recidiva. Nije pronađena nijedna statistički znakovita razlika u kliničkim parametrima izuzev vremena preživljenja. Pacijentice koje su imale recidiv bolesti imale su kraće preživljenje, kako je prikazano tablicom 7.

Tablica 7. Usporedba kliničkih parametara pacijentica s obzirom na recidiv bolesti

	Recidiv bolesti	C	25.-75. percentila	Z	P
DOB (god.)	Ne	60	53-69	-1,648	0,099
	Da	66	63-69		
Dob pri posljednjoj menstruaciji (god.)	Ne	51	48-53	-0,504	0,614
	Da	51	50-52		
ITM (kg/m ²)	Ne	31,22	25,97-35,16	-0,740	0,459
	Da	28,72	25,61-31,22		
Dubina invazije (mm)	Ne	4	2-9	-1,427	0,154
	Da	9	4-10		

Nezahvaćen dio do seroze (mm)	Ne	8	4-11	-1,840	0,066
	Da	3	1-7		
Invazija miometrija (%)	Ne	33,33	16,67-60	-1,902	0,057
	Da	66,67	25,00-90		
Vrijeme preživljenja (mj)	Ne	60,00	60,00-60	-2,723	0,006
	Da	44,00	38,00-60		

C – medijan; Z – vrijednost Mann-Whitneyevog testa; P – statistička vjerojatnost

Također, učinjena je analiza preživljenja i recidiva bolesti s obzirom na stadij bolesti. Pacijentice su podijeljene u dvije skupine s obzirom na stadij bolesti. Prvu skupinu činilo je 75 pacijentica s prvim i drugim stadijem bolesti i dostupnim podacima o preživljenju, a drugu skupinu 15 pacijentica s trećim i četvrtim stadijem bolesti i dostupnim podacima o preživljenju.

Postojala je razlika u postotku preživljenja pacijentica s obzirom na stadij bolesti. Petogodišnje preživljenje imalo je 66 pacijentica (88%) s nižim stadijem bolesti dok je u skupini s većim stadijem bolesti preživjelo 7 pacijentica (46,7%) odnosno njih 8 (53,3%) je umrlo ($\chi^2 = 13,939$; $P < 0,001$). Omjer šansi za smrtni ishod u slučaju višeg stadija bolesti bio je 8,381 u odnosu na niži (95% IP 2,449 – 28,687; $z = 3,386$; $P = 0,001$).

Analiza s obzirom na recidiv bolesti također je pokazala razliku u petogodišnjem preživljenju pacijentica. Od ukupno 85 pacijentica s dostupnim podacima o preživljenju te bez recidiva bolesti njih 72 (84,7%) je preživjelo (umrlo je 13 žena odnosno 15,3%), dok u skupini od 9 žena s podacima dostupnim za analizu njih 4 (44,4%) su preživjele te ih je 5 (55,6%) umrlo ($\chi^2 = 8,521$; $P = 0,004$).

Za 99 pacijentica bili su dostupni podatci patohistološkog nalaza kiretmana i konačnog PHD nalaza nakon operacijskog zahvata.

Tablica 8. Podudarnost histološkog tipa karcinoma nakon kiretaže i histerektomije (n=99).

Histološki tip	KIRETAŽA (n=99)	HISTEREKTOMIJA (n=99)	PODUDARNOST (%)
Hyperplasio complex atipica	5	0	0
Endometrioidni adenokarcinom	76	74	97,36
Mješoviti karcinom	3	6	50
Serozni papilarni karcinom	3	4	75
Karcinom svijetlih stanica	2	4	50
Nediferencirani karcinom	2	3	66,67
Karcinosarkom	7	7	100
Endometralni stromalni sarkom	1	1	100

U prosjeku, podudarnost histološkog tipa karcinoma u nalaza kiretmana i konačnog PHD nalaza iznosi 67,37%.

Tablica 9. Usporedba gradusa iz nalaza kiretaže i konačnog PHD nalaza.

Gradus	Kiretman(n=94)	Histerektomija(n=94)	Podudarnost(%)
1	61	49	80,32
2	11	18	61,11
3	22	27	81,48

Ukupno je bilo 99 nalaza kiretmana. Od njih je bilo 5 nalaza Hyperplasio complex atipica, dakle ukupno 94 nalaza kojima je određen gradus prije operacije (kiretmanom) i nakon operacije (histerektomijom). Svih 5 nalaza Hyperplasio complex atipica su se ispostavili kao endometrioidni adenokarcinomi gradusa 1. U prosjeku, podudarnost gradusa u konačnog PHD nalaza i nalaza kiretmana je u 74,30%.

6. RASPRAVA

Obrađen je uzorak od 100 pacijentica koje su u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb 2016. godine obrađene zbog sumnje na postojanje malignog oboljenja endometrija te liječene i praćene najmanje 5 godina od utvrđivanja bolesti odnosno kirurškog zahvata. Podaci su prikupljeni pomoću bolničkog informatičkog sustava. Obrađeni su anamnestički podaci poput: dobi, broja porođaja, ITM, dob pri posljednjoj menstruaciji, pušenja, obiteljske anamneze i komorbiditeta. Također, prikupljeni su te obrađeni podaci iz nalaza kiretmana te konačne PHD analize. Iz nalaza kiretmana smo našli podatke o histološkom tipu karicnoma te gradusu koji je određen preoprativno. Postopreativno (nakon histerektomije) smo prikupili PHD nalaze kojima smo saznali podatke o histološkom tipu, gradusu tumora, invaziji u strukture istmusa, cerviksa te lokalnoj/udaljenoj proširenosti bolesti.

Od demografskih i antropometrijskih karakteristika pacijentica statistički smo odredili da je medijan dobi 61 godina, što odgovara intervalu dobi po literaturi u kojemu se ovaj karcinom najčešće i pojavljuje. [1] U prosjeku su žene imale 2 porođaja, njih 20% nije rodilo nijedno dijete. Prosječna je vrijednost ITM iznosila 30,94 (vrijednost koja odgovara pretilosti 1. stupnja). Medijan dobi pri zadnjoj menstruaciji je 51 godina.

U obradi anamnestičkih podataka odredili smo broj žena koje puše duhanske proizvode. Od dostupnih podataka, 69,4 % žena je izjavilo da ne puše dok je njih 30,6 % su izjavile da su pušači. Komorbiditete(koja uključuju hipertenziju, šećernu bolest tipa 2, karcinom

ovarija, karcinom dojke, karcinom probavne cijevi i karcinom štitnjače) ima 75% pacijentica. Pozitivnu obiteljsku anamnezu ima 55,6% pacijentica.

Također, 94 pacijentice su bile podvrgnute kirurškom zahvatu, dok šest pacijentica nije, zbog proširenog stadija bolesti. Najveći broj pacijentica (61) bio je podvrgnut histerektomiji i obostranoj salpingoovariektomiji te zdjeličnoj limfadenektomiji (44 laparotomijom i 17 laparoskopski), dok su 33 pacijentice imale histerektomiju s obostranom salpingoovariektomijom bez limfadenektomije.

U svrhu ovog diplomskog rada, daljnju raspravu ću usmjeriti prema usporedbi nalaza kiretmana i konačnog PHD nalaza. Ostali statistički podaci i njihova interpretacija su u poglavlju rezultati.

U konačnom PHD nalazu, najčešći histološki tip karcinoma endometrija je endometrioidni adenokarcinom (75%). Visokorizični tipovi klarocelularni i papilarni serozni utvrđeni su u 8% slučajeva (po 4% za svaki tip). Karcinosarkom je nađen u 7% slučajeva.

Analizom gradusa tumora u konačnom PHD nalazu našli smo gradus 1 kod 55 bolesnica, gradus 2 imalo je 18 bolesnica, a gradus 3 imale su 27.

U dosadašnjim istraživanjima i literaturi navodi se postojanje nepodudarnosti histološkog gradusa u materijalu dobivenom kiretmanom i konačnim PHD nalazom nakon histerektomije. [27], [28] Smatra se da je razlog tomu nedovoljna količina dobivenog

materijala frakcioniranom kiretažom koja onemogućuje u manjem postotku pacijentica adekvatnu dijagnozu i tretman. Nepodudarnost nalaza može dovesti do toga da odluka o liječenju ne bude ispravna, cjelovita, što može dovesti do povećanog mortaliteta. Od 100 odabranih pacijentica, 99 je imalo cjelovit nalaz kiretmana i konačan PHD nalaz koji je sadržavao histološki tip te gradus tumora. Našim istraživanjem usporedili smo podudarnost histološkog tipa karcinoma i gradusa u oba dijagnostička postupka. Kao što smo prikazali u tablici 7., visok je postotak podudarnosti između ta dva dijagnostička postupka. Najveći broj istovjetnih nalaza primjećujemo u endometrioidnog adenokarcinoma, karcinosarkoma te endometralnog stromalnog sarkoma. Najmanja podudarnost je u atipične hiperplazije endometrija , mješovitog te klarocelularnog karcinoma. [27], [28] Također, analizirali smo razlike u patohistološkim nalazima gradusa. Najviše pacijentica imalo je gradus 1, gdje primjećujemo i najveću podudarnost u oba dijagnostička postupka, dok najmanju kod gradusa 2.

Promatrali smo skupno ove rezultate te smo izračunali da je nepodudarnost nalaza histološkog tipa karcinoma i gradusa u 31 pacijentice, dok se nalaz podudara u 68 pacijentica. Jedna pacijentica nije imala nalaz kiretmana te nije bila moguća usporedba, što znači da su uspoređeni nalazi 99 pacijentica. Izračunom dobivamo da je nepodudarnost nalaza u 31,31% slučajeva.

7. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja zaključujemo da je frakcionirana kiretaža najvažniji dijagnostički postupak za dijagnosticiranje karcinoma endometrija. Budući da je količina dobivenog materijala različita, a kiretman su analizirali različiti patolozi (s više i manje iskustva) postoje i određena odstupanja u PHD nalazu kiretmana i konačnom PHD nalazu histerektomije. Zbog toga treba napraviti i drugu obradu te obvezno slikovne metode (CT, MR ili PET CT) koji će povećati preciznost predoperacijske dijagnostike.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru doc.dr.sc. Jošku Lešinu te doc.dr.sc. Josipu Jurasu na neizmornoj pomoći i podršci pri pisanju diplomskog rada. Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji.

9. LITERATURA

- [1] F. Amant, P. Moerman, P. Neven, D. Timmerman, E. V. Limbergen, and I. Vergote, "Endometrial cancer," *The Lancet*, vol. 366, no. 9484, pp. 491–505, Aug. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67063-8.
- [2] M. Šekerija *et al.*, "MOLIMO KORISNIKE OVE PUBLIKACIJE DA PRILIKOM KORIŠTENJA PODATAKA OBVEZNO NAVEDU IZVOR PLEASE QUOTE THE DATA SOURCE," no. 42, p. 37.
- [3] T. Madison, D. Schottenfeld, S. A. James, A. G. Schwartz, and S. B. Gruber, "Endometrial cancer: socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival," *Am. J. Public Health*, vol. 94, no. 12, pp. 2104–2111, Dec. 2004, doi: 10.2105/ajph.94.12.2104.
- [4] F. Amant, M. R. Mirza, M. Koskas, and C. L. Creutzberg, "Cancer of the corpus uteri," *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.*, vol. 143 Suppl 2, pp. 37–50, Oct. 2018, doi: 10.1002/ijgo.12612.
- [5] J. I. Sorosky, "Endometrial cancer," *Obstet. Gynecol.*, vol. 120, no. 2 Pt 1, pp. 383–397, Aug. 2012, doi: 10.1097/AOG.0b013e3182605bf1.
- [6] L. Liu, A. Segura, and A. R. Hagemann, "Obesity Education Strategies for Cancer Prevention in Women's Health," *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.*, vol. 4, no. 4, pp. 249–258, Dec. 2015, doi: 10.1007/s13669-015-0129-8.
- [7] M. Bińkowska and J. Woroń, "Progestogens in menopausal hormone therapy," *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.*, vol. 14, no. 2, pp. 134–143, Jun. 2015, doi: 10.5114/pm.2015.52154.
- [8] M. M. Braun, E. Overbeek-Wager, and R. J. Grumbo, "Diagnosis and Management of Endometrial Cancer," *Am. Fam. Physician*, vol. 93, no. 6, pp. 468–474, Mar. 2016.
- [9] E. E. Calle, "Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults," *N. Engl. J. Med.*, p. 14, 2003.
- [10] "Smoking and the risk of endometrial cancer: Results from the Nurses' Health Study - Viswanathan - 2005 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library." <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.20821> (accessed Jun. 11, 2020).
- [11] E. Suvanto-Luukkonen, H. Sundström, J. Penttinen, A. Kauppila, and E.-M. Rutanen, "Insulin-like growth factor-binding protein-1: a biochemical marker of endometrial response to progestin during hormone replacement therapy," *Maturitas*, vol. 22, no. 3, pp. 255–262, Nov. 1995, doi: 10.1016/0378-5122(95)00935-E.
- [12] E. Deligeoroglou, E. Michailidis, and G. Creatas, "Oral Contraceptives and Reproductive System Cancer," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 997, no. 1, pp. 199–208, 2003, doi: 10.1196/annals.1290.023.
- [13] K. Passarello, S. Kurian, and V. Villanueva, "Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care," *Semin. Oncol. Nurs.*, vol. 35, no. 2, pp. 157–165, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.002.
- [14] C. R. B. Beckmann, F. W. Ling, B. M. Barzansky, W. N. P. Herbert, D. W. Laube, and R. P. Smith, *Obstetrics and Gynecology*, Ed.6. Lippincott&Williams, 2010.
- [15] R. Kurman, M. Cancangiu, C. Herrington, and R. Young, *Who classification of tumors of female reproductive organs.*, Ed.4. Geneva,Switzerland: World Health Organisation, 2014.

- [16] E. Vrdoljak, I. Belac Lovasić, Z. Kusić, D. Gugić, and A. Juretić, *Klinička onkologija*. Medicinska naklada, 2018.
- [17] I. Damjanov, S. Seiwerth, S. Jukić, and M. Nola, *Patologija*, 5th ed. Zagreb: Mediicnska Naklada, 2017.
- [18] R. A. Soslow *et al.*, “Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists,” *Int. J. Gynecol. Pathol.*, vol. 38, p. S64, Jan. 2019, doi: 10.1097/PGP.0000000000000518.
- [19] B. S. Franjić, I. Milić Vranješ, J. Milić, and M. Mrčela, “Razlika histološkog gradusa karcinoma endometrija u kiretaži i histerektomiji – presječna studija,” *Med. Flum. Med. Flum.*, vol. 56, no. 1, pp. 36–44, Mar. 2020, doi: 10.21860/medflum2020_232811.
- [20] “FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 125, no. 2, pp. 97–98, 2014, doi: 10.1016/j.ijgo.2014.02.003.
- [21] F. Čustović, *Klinička propedeutika*. Školska knjiga, 2009.
- [22] “National Cancer Institute.Endometrial cancer treatment: health professional version.,” Dec. 14, 2018. <https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq>.
- [23] S. Saso, J. Chatterjee, E. Georgiou, A. M. Ditri, J. R. Smith, and S. Ghaem-Maghani, “Endometrial cancer,” *BMJ*, vol. 343, Jul. 2011, doi: 10.1136/bmj.d3954.
- [24] M. J. Zerbe, R. Bristow, F. C. Grumbine, and F. J. Montz, “Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 78, no. 1, pp. 67–70, Jul. 2000, doi: 10.1006/gyno.2000.5820.
- [25] J. G. Aalders and G. Thomas, “Endometrial cancer--revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 104, no. 1, pp. 222–231, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.ygyno.2006.10.013.
- [26] G. H. Eltabbakh, J. Shamonki, and S. L. Mount, “Surgical stage, final grade, and survival of women with endometrial carcinoma whose preoperative endometrial biopsy shows well-differentiated tumors,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 99, no. 2, pp. 309–312, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.ygyno.2005.06.010.
- [27] T. P. Batista, C. L. C. Cavalcanti, A. a. G. Tejo, and A. L. R. Bezerra, “Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma,” *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.*, vol. 42, no. 9, pp. 1367–1371, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.009.
- [28] L. Helpman *et al.*, “Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer,” *Br. J. Cancer*, vol. 110, no. 3, pp. 609–615, Feb. 2014, doi: 10.1038/bjc.2013.766.

10. ŽIVOTOPIS

Sandra Tipurić. Rođena 2.10.1994. u Zagrebu. Studentica medicine.

