

# Prognostički čimbenici kod oboljelih od raka endometrija

---

**Busić, Lana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:105:315226>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-07**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lana Busić**

**Prognostički čimbenici kod oboljelih od raka  
endometrija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Gorana Vujića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Goran Vujić

## POPIS KRATICA:

- CT - Kompjutorizirana tomografija (engl. Computed tomography)
- MRI - Magnetska rezonancija (engl. Magnetic Resonance Imaging)
- PET scan - Pozitronska emisijska tomografija (engl. Positron Emission Tomography)
- LCIS - Limfokapilarna invazija tumora
- BSO- Obostrana salpingo-ovariektomija (engl. Bilateral Salpingo-oophorectomy)

# SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. KARCINOM ENDOMETRIJA .....           | 1  |
| 1.1. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA.....       | 1  |
| 1.2. EPIDEMIOLOGIJA .....               | 2  |
| 1.3. RIZIČNI ČIMBENICI .....            | 3  |
| 1.4. ZAŠTITNI ČIMBENICI .....           | 5  |
| 1.5. PATOLOGIJA .....                   | 6  |
| 1.6. KLINIČKA SLIKA.....                | 7  |
| 1.7. DIJAGNOSTIKA .....                 | 7  |
| 1.8. FIGO KLASIFIKACIJA.....            | 8  |
| 1.9. LIJEČENJE .....                    | 9  |
| 1.10. RECIDIV BOLESTI I LIJEČENJE ..... | 10 |
| 2. ISTRAŽIVANJE .....                   | 12 |
| 2.1. CILJ .....                         | 12 |
| 2.2. METODE I ISPITANICI.....           | 13 |
| 2.3. REZULTATI.....                     | 14 |
| 2.3.1. OPISNA STATISTIKA .....          | 14 |
| 2.3.2. ANALITIČKA STATISTIKA .....      | 19 |
| 2.4. RASPRAVA.....                      | 25 |
| 2.5. ZAKLJUČAK.....                     | 28 |
| 3. ZAHVALE .....                        | 29 |
| 4. POPIS LITERATURE.....                | 30 |
| 5. ŽIVOTOPIS.....                       | 32 |

# SAŽETAK

## PROGNOSTIČKI ČIMBENICI KOD OBOLJELIH OD RAKA ENDOMETRIJA

Rak tijela maternice najčešći je rak ženskog genitalnog sustava u razvijenim zemljama. U Hrvatskoj se nalazi na četvrtom mjestu po učestalosti. Najčešće oboljevaju žene u postmenopauzi (prosječna dob 62 godine). Najčešći histološki oblik je adenokarcinom. Kirurško određivanje proširenosti bolesti, tzv. *kirurški staging*, uvršten je u standardni postupak u bolesnica s rakom endometrija. Uključuje, uz odstranjenje maternice i adneksa, uzimanje slobodne tekućine za citološku analizu (ispirak) te histološku analizu regionalnih limfnih čvorova. Kirurško određivanje bolesti omogućava određivanje prisutnosti ili odsutnosti materničnih i vanmaterničnih rizičnih faktora. Maternični rizični čimbenici uključuju histološki tip tumora, gradus tumora, dubinu invazije tumora, limfokapilarnu invaziju i invaziju vrata maternice. Vanmaternični rizični čimbenici uključuju zahvaćenost zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova. Cilj ovog diplomskog rada je istražiti utjecaj prognostičkih čimbenika kod oboljelih od raka endometrija na pojavnost recidiva bolesti. Ispitanice su podijeljene u dvije skupine; pacijentice s recidivom bolesti i bez recidiva bolesti. Recidiv bolesti razvilo je približno 10% ispitanica. Statističkom analizom podataka pokazalo se da na pojavnost recidiva kod oboljelih od raka endometrija utječu sljedeće varijable: dubina invazije tumora (mm), limfokapilarna invazija, gradus tumora, zahvaćenost limfnih čvorova, invazija istmusa i invazija vrata maternice.

## SUMMARY

### **PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER**

Carcinoma of the endometrium is the most common female genital system malignancy in developed countries. In Croatia, it's the fourth most common cancer in females. This disease occurs mostly in postmenopausal women (mean age, 62 years). The most common histological type is adenocarcinoma. Surgical estimation of the stage of the disease, surgical staging, is a standard procedure with endometrium cancer patients. It includes uterus and adnexa removal, obtaining fluids for cytologic evaluation and histological examination of lymph node tissues. Surgical staging enables determination of presence or absence of uterine or extrauterine risk factors. Uterine risk factors are: histological cancer type, carcinoma invasum gradus, depth of tumor invasion, lymphovascular space invasion and cervical cancer invasion. Extrauterine risk factors are pelvic and paraaortic lymph nodes. The main goal of this thesis is to explore the impact of the prognostic factors in patients with endometrial cancer on cancer recurrence. Female examinees were classified into two groups: patients with cancer recurrence and patients without cancer recurrence. Approximately 10 % of the examinees developed recurrence. Statistical data analysis has shown that the following variables have an impact on cancer recurrence: depth of tumor invasion (mm) and lymphovascular, lymphatic system, isthmus, and cervical invasion.





# 1.KARCINOM ENDOMETRIJA

## 1.1. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA

Maternica (*lat. uterus*) je šupalj, mišićni organ kruškolikog oblika smješten u sredini male zdjelice. U spolno zrele žene je duga 7 - 8 cm i teži 50 - 70 g. Sastoji se od gornjeg dijela koji se naziva trup, odnosno tijelo maternice (*lat. corpus*), koji se preko suženog dijela (*lat. istmus uteri*) nastavlja u donju trećinu ili vrat maternice (*lat. cervix uteri*). Maternica je smještena u maloj zdjelici između mokraćnog mjehura i ravnog crijeva. Obje površine tijela maternice (*lat. facies vesicalis i facies rectalis*) prekriva potrbušnica. Dno maternice (*lat. fundus uteri*) je izbočeni, gornji dio trupa maternice, koji se nalazi iznad ušća jajovoda (*lat. cornu uteri dextrum et sinistrum*). Unutrašnjost organa sastoji se od trokutaste šupljine zvane materiče (*lat. cavum uteri*), koja je prekrivena sluznicom. U nerotkinja je taj prostor virtualan, tako što su stijenke maternice priljubljene jedna uz drugu, a u žena koje su rodile stijenke su razmaknute i materična šupljina je stvaran prostor. Položaj i pokretljivost maternice u maloj zdjelici omogućavaju parne sveze i ligamenti. Sveze i ligamenti čine suspenzorni aparat koji se sastoji od okrugle (*lat. ligamentum rotundum*), široke (*lat. ligamentum latum*) i sakrouterine sveze (*lat. ligamentum sacrouterinum*). Normalni položaj maternice je u sredini male zdjelice (*lat. mediopositio*) s dvostrukim nagibom prema naprijed, koji čine nagib trupa maternice prema vratu maternice (*lat. anteflexio*) i nagib cijele maternice prema rodnici (*lat. anteversio*). U 20% žena nalazimo retroverziju/retrofleksiju. To označava da je trup maternice nagnut prema straga, što je također normalan položaj.

Histološki je maternica građena od tri različita sloja: potrbušnice (*lat. perimetrium*), mišićja (*lat. myometrium*) i sluznice (*lat. endometrium*). Sluznica se sastoji od epitela i veziva. Epitel čine jednoslojne žljezdane i cilindrične stanice s trepetljikama koje trepere prema vanjskom ušću maternice. U vezivu (*lat. lamina propria*) nalazimo fibroblaste, amorfne osnovne tvari i tubulozne žlijezde (*lat. glandulae uterinae*), koje se protežu do mišićnog sloja. Sluznica maternice podliježe cikličkim promjenama u vrijeme spolne zrelosti žene te se dijeli na dva sloja:

funkcionalni ili površinski (*lat. stratum functionale*) i bazalni ili dublji sloj (*lat. stratum basale*). Funkcionalni sloj sastoji se od spongioznog (*lat. zona spongiosa*) i kompaktnog dijela (*lat. zona compacta*). Za vrijeme menstrualnog ciklusa se kompaktni dio odljušti, a u svakom novom ciklusu se obnavlja iz bazalnog sloja i žlijezda. Mišićje je najdeblji dio stijenke maternice koji se sastoji od snopa glatkih mišićnih stanica između kojih se nalazi vezivno tkivo. Potrbušnica čvrsto prirasta uz mišićni sloj maternice i obavija maternicu izvana. (1)

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Rak tijela maternice je najčešći rak ženskog genitalnog sustava u razvijenim zemljama. U zemljama u razvoju drugi je najčešći ginekološki tumor, odmah iza raka vrata maternice. Pod pojmom rak tijela maternice najčešće podrazumijevamo rak sluznice, tj. endometrija. U cijelom svijetu 2012. godine, broj žena kojima je dijagnosticiran rak tijela maternice iznosio je 527 600, dok je 2008. godine ukupan broj žena kojima je dijagnosticiran rak tijela maternice iznosio 290 000. (2) (3) Od 1998. godine, incidencija raka endometrija bilježi porast za 0.8 % godišnje. (3) Povećana incidencija u razvijenim zemljama u odnosu na zemlje u razvoju može se povezati s porastom incidencije pretilosti (BMI  $\geq$  30). Prosječna dob dijagnosticiranja raka tijela maternice u SAD-u je 62 godine. (2) Prema izvješću Registra za rak Republike Hrvatske Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, karcinom tijela maternice nalazi se na četvrtom mjestu iza raka dojke, raka debelog i završnog crijeva te raka traheje, bronha i pluća. Udio mu je 6 % među svim karcinomima u žena. U Hrvatskoj je 2015. godine dijagnosticirano 659 novih slučajeva raka tijela maternice. Udio morfološki potvrđenih slučajeva iznosi 96 %. Udio registriranih samo iz podataka o smrti iznosi 2 %. Omjer mortaliteta i incidencije (M/I) iznosi 0.22. Najveći broj bio je dijagnosticiran u dobi od 60 - 64 godine života. (4)

Broj novih slučajeva prema dobi u Republici Hrvatskoj 2015. godine

- 25-29 1
- 30-34 7
- 35-39 2

- 40-44 12
- 45-49 32
- 50-54 77
- 55-59 98
- **60-64 115**
- 65-69 97
- 70-74 85
- 75-79 64
- 80-84 45
- 85+ 24

Najčešća sijela raka u žena u Republici Hrvatskoj prema izvješću Registra za rak Republike Hrvatske 2015.godine.

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| 1. Rak dojke                       | 26%       |
| 2. Rak kolona                      | 13%       |
| 3. Rak traheje, bronha i pluća     | 8%        |
| <b>4. Rak tijela maternice</b>     | <b>6%</b> |
| 5. Rak štitnjače                   | 6%        |
| 6. Rak jajnika, jajovoda i adneksa | 4%        |
| 7. Rak želuca                      | 4%        |
| 8. Rak gušterače                   | 4%        |
| 9. Ostalo:                         | 29%       |

### 1.3. RIZIČNI ČIMBENICI

Postoje dva temeljna oblika raka endometrija. Jedni su ovisni o estrogenima te im često prethodi neoponirajuća izloženost endogenim ili egzogenim estrogenima. Čine 85 % tumora i imaju bolju prognozu. Drugi oblik raka endometrija neovisan je o estrogenima te im je incidencija znatno niža. Egzogeno izloženost estrogenima uključuje postmenopauzalnu terapiju estrogenima i upotrebu tamoksifena, a

endogena izloženost neoponirajćem djelovanju estrogena uključuje debljinu, anovulatorne menstrualne cikluse i tumore koji izlučuju estrogene.

Korištenje sistemske estrogenske terapije bez oponirajućeg djelovanja progestina povećava rizik nastanka hiperplazije endometrija i raka endometrija. Hiperplazija endometrija zabilježena je u 20 – 50 % žena nakon jedne godine korištenja sistemske estrogene terapije bez progestina. Rizik je povezan s dozom estrogena i dužinom izloženosti terapiji. Neka istraživanja govore da je karcinom endometrija koji je uzrokovan korištenjem hormona manje agresivan od karcinoma nastalog kod žena koje nisu koristile hormone, dok su s druge strane druga istraživanja pokazala povećani rizik od metastaza. Incidencija raka endometrija može biti reducirana korištenjem kombinirane hormonske terapije kod žena u postmenopauzi.

Kombinirana estrogen-progestin terapija ne povećava rizik nastanka hiperplazije endometrija. Za liječenje simptoma vaginalne atrofije preporuča se lokalno korištenje estrogena jer je sistemska apsorpcija preparata mala. Ponegdje se i uz ovaj oblik liječenja lokalnom primjenom estrogena preporuča korištenje progestina. Korištenje tamoksifena povećava rizik od nastanka karcinoma endometrija u postmenopauzalnih žena. Kod žena prije menopauze nije zabilježen povećani rizik od nastanka karcinoma endometrija. Tamoksifen je selektivni modulator estrogenskih receptora. U tkivu dojke blokira stimulaciju estrogenima te se koristi za prevenciju i liječenje raka dojke. ACOG (engl. American College of Obstetricians and Gynecologists) ne preporučaju rutinski screening za karcinom endometrija kod žena na terapiji tamoksifenom. S druge strane, savjetuje se educiranje žena o rizičnim čimbenicima povezanim s korištenjem tamoksifena i simptomima raka endometrija te pažljivi pregled i evaluaciju kod žena koje imaju simptome hiperplazije ili raka endometrija. Stajališta o izloženosti fitoestrogenima kao rizičnom čimbeniku su kontroverzna. To su spojevi estrogena koji se nalaze u raznim biljkama, voću i povrću. Mnoge studije nisu dokazale povezanost izloženosti fitoestrogenima s hiperplazijom endometrija i rakom endometrija.

Osim vanjske izloženosti estrogenima, kronična endogena izloženost estrogenima najčešće je povezana s anovulacijom i endogenom pretvorbom adrenalnih prekursora u estron i estradiol u masnim stanicama adipoznih žena. Kod anovulacije spolni hormoni se ne proizvode ciklički, što rezultira neregularnim krvarenjima iz

maternice. Kronična produkcija estrogena, neoponirana djelovanjem progesterona, omogućava kontinuiranu proliferaciju endometrija, što može rezultirati hiperplazijom i rakom endometrija. Anovulacija je česta u razdoblju menarhe i premenopauzalnom razdoblju. Sindrom policističnih jajnika je najčešći endokrinološki poremećaj povezan s anovulacijom. Anovulaciju često nalazimo kod poremećenog rada štitne žlijezde ili povišene razine prolaktina. Žene s prekomjernom tjelesnom masom (BMI > 25) i pretilošću (BMI > 30) također imaju veću vjerojatnost za razvoj raka endometrija. Jedno od objašnjenja zašto pretile žene imaju povećanu razinu endogenih estrogena je konverzija androstendiona u estron i aromatizacije androgena u estradiol. Sve se to događa u perifernim masnim stanicama. Pretile žene imaju veću vjerojatnost za razvitak estrogen ovisnog tumora, međutim, paradoksalno tome, imaju veći rizik od smrtnog ishoda. Prema nekim studijama povećani rizik imaju žene koje su imale ranu menarhu i kasnu menopauzu. Oba faktora su povezana s produženom stimulacijom estrogenima. Neki tumori jajnika stvaraju hormone te također spadaju u rizične čimbenike za nastanak raka endometrija. Tumori granuloza stanica najčešće su povezani s malignom promjenom endometrija. Biopsijom endometrija dijagnosticira se rak u 5 – 10 % žena s tumorom granuloza stanica, a hiperplazija endometrija u 25 – 50 %. Karcinom endometrija najčešće se pojavljuje kod žena u postmenopauzi. Medijan je 62 godine. Kod žena koje su oboljele u dobi manjoj od pedeset godina najčešće nalazimo druge rizične čimbenike, kao što su kronična anovulacija i debljina. Žene s Lynch sindromom imaju povećani rizik za nastanak raka endometrija te veću vjerojatnost obolijevanja u mlađoj životnoj dobi. Neki podaci govore da su BRCA1 mutacije povezane s nastankom karcinoma endometrija. Ostali rizični faktori povezani s većom vjerojatnošću nastanka karcinoma endometrija su dijabetes, hipertenzija, neplodnost, karcinom dojke te nuliparitet. (2)

#### **1.4. ZAŠTITNI ČIMBENICI**

Korištenje peroralnih estrogen-progestin kontracepcijskih sredstava smanjuje rizik od nastanka karcinoma endometrija za više od 30 %. Zaštitni čimbenik pripisuje se progesteronu, koji suprimira proliferaciju endometrija. Smanjena incidencija povezana je s dužinom korištenja. Rizik se smanjuje 24 % za svakih pet godina

korištenja te ostaje takav i trideset godina nakon prestanka korištenja oralne kontracepcije. Žene koje su zadnji porod imale u dobi nakon 35. godine života prema istraživanjima također imaju manji rizik od nastanka karcinoma u usporedbi sa ženama koje su zadnji porod imale prije 25. godine života. Nekoliko metaanaliza pronašlo je povezanost između smanjene incidencije raka endometrija i tjelesne aktivnosti te konzumiranja zelenog čaja. (2)

## 1.5. PATOLOGIJA

Kliničko-patološki karcinom endometrija možemo podijeliti na dva tipa tumora. Tip I je povezan sa stimulacijom estrogena te im najčešće prethodi hiperplazija endometrija. Čine više od 80 % svih karcinoma. Mikroskopski se tumor očituje kao adenokarcinom endometrioidnog tipa. Obično su dobro diferencirani tumori s plitkom invazijom endometrija. Prognoza im je povoljnija te se prezentiraju u ranijem stadiju bolesti. Tip II neovisan je o estrogenima. U tu skupinu spadaju histološki serozni, klarocelularni i miješani tumori. Oni se često nalaze kod atrofičnog endometrija. Prognoza im je znatno lošija. Makroskopski karcinom endometrija može rasti u obliku egzofitičke mase koja strši u šupljinu maternice ili može difuzno zahvaćati površinu endometrija i oblagati materničnu šupljinu. Tkivo tumora je mekane i prhke konzistencije te se mogu naći područja nekroze i krvarenja. (5) Histološki najčešći oblik karcinoma endometrija je endometrioidni adenokarcinom građen od atipičnih žlijezda koje su nalik na hiperplaziju endometrija ili proliferativni endometrij. Taj tip tumora može biti viloglandularni, sekretorni, cilijarni ili skvamozni. Udio mu iznosi 77 %. Ostali histološki tipovi spadaju u neendometrioidne tipove tumore, a to su: mucinozni, serozni, karcinom svijetlih stanica, miješani, karcinosarkom i nediferencirani. Mucinozni karcinomi imaju više od 50 % mucinoznih stanica, dok ostatak tumora ima endometrioidnu morfologiju. Također spadaju u tumore prvog tipa s nižim gradusom i boljom prognozom. Serozni karcinom drugi je najčešći oblik tumora, iako čini samo 10 % svih oblika. Povezani su s lošijom prognozom i češćim sijelima izvan maternice u vrijeme dijagnoze. Tumori se mogu prezentirati na površini potrbušnice slično kao i tumor jajnika. Karcinom svijetlih stanica rijedak je

oblik tumora i čini manje od 5 % oblika. Tipično su estrogen receptor i p53 protein negativni. Miješani tumori su građeni od endometrioidne i neendometrioidne komponente (najčešće serozni tip). Upravo je serozna komponenta odgovorna za lošiju prognozu tumora. Karcinosarkomi su vrlo rijetki tumori građeni od maligne epitelne i stromalne komponente. Mogu biti građeni od tkiva koje se normalno nalazi u maternici, (glatko mišićje i stroma endometrija), kao i od tkiva koje se ne nalazi u maternici, npr. hrskavica, kosti i skeletno mišićje. (6)

## 1.6. KLINIČKA SLIKA

Jedan od prvih simptoma kod bolesnica oboljelih od raka endometrija je pojava nepravilnog i abnormalnog krvarenja, posebice u vrijeme postmenopauze. Karcinom endometrija čini 25 % krvarenja u postmenopauzi. Najčešći uzrok krvarenja su hiperplazija i atrofija endometrija. Diferencijalno dijagnostički drugi uzroci krvarenja iz maternice mogu biti miomi, adenomioza, polipi, sarkom i dr. Pri kliničkom pregledu spolnih organa većina bolesnica nema nikakvih posebnih značajki osim što se povremeno može naći uvećana maternica, međutim, to je nespecifičan nalaz. (1) Pri pregledu treba obratiti pažnju na veličinu i pokretljivost maternice te na prisutnost eventualnih vanmaterničnih masa i pojavu ascitesa. Potencijalna mjesta nodalnih metastaza također trebaju biti pregledana (npr. supraklavikularni limfni čvor). (7) Pri jako uznapredovaloj bolesti bolesnice se mogu žaliti na bolove u kostima ili smetnjama disanja. (1)

## 1.7. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza karcinoma endometrija se postavlja na temelju patohistološkog pregleda uzorka endometrija. Zlatni standard u postavljanju histološke dijagnoze je frakcionirana eksplorativna kiretaža. Definitivna dijagnoza i procjena proširenosti bolesti potvrđuju se patohistološkom analizom tkiva dobivenog nakon histerektomije, adnektomije i zdjelične i/ili paraaortalne limfadenektomije. U uznapredovalim stadijima raka endometrija povišen je tumorski biljeg CA125 te njegovo mjerenje može biti korisno za praćenje bolesnica nakon terapije, pogotovo ako su inicijalno

imale povišen biljeg. Zdjelična i abdominalna slikovna dijagnostika, kako bi se odredila invazija miometrija ili zahvaćenost cerviksa, je indicirana zbog planiranja opsega kirurško patološkog staginga. U rijetkim situacijama kada se stadij bolesti određuje klinički, MRI (eng. magnetic resonance imaging) i transvaginalni ultrazvuk su najbolje radiološke metode za prikaz invazije miometrija i cerviksa. MRI je najbolja metoda za prikaz metastaza u limfnim čvorovima. (7)

## 1.8. FIGO KLASIFIKACIJA

Klasifikacija bolesti određuje se prema preporukama Međunarodne federacije ginekologa i obstetara FIGO/TNM iz 2010. godine. Nova klasifikacija prvi stadij bolesti dijeli na dva podtipa, za razliku od prijašnje klasifikacije koja je prvi stadij bolesti dijelila na tri podtipa. Ova klasifikacija bolje predviđa prognozu. Standardno kirurško određivanje proširenosti karcinoma endometrija obuhvaća histerektomiju s obostranom adnektomijom te disekcijom zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova. Kao i u drugim malignim ginekološkim bolestima, uzima se biopsija svih područja gdje su metastaze suspektne. (7)

|            |                    |   |
|------------|--------------------|---|
| <b>T1</b>  | <b>Stadij I</b>    | Tumor ograničen na maternicu  |
| <b>T1a</b> | <b>IA</b>          | Tumor ograničen na endometrij ili prodor do ½ miometrija  |
| <b>T1b</b> | <b>IB</b>          | Tumor zahvaća preko ½ miometrija  |
| <b>T2</b>  | <b>Stadij II</b>   | Tumor zahvaća stromalno tkivo vrata maternice   |
| <b>T3a</b> | <b>Stadij IIIA</b> | Tumor zahvaća serozu i/ili adneksa  |
| <b>T3b</b> | <b>IIIB</b>        | Tumor prodire u rodnicu ili tkivo parametrija   |
| <b>N1</b>  | <b>IIIC1</b>       | Prisutnost regionalnih limfnih metastaza u zdjeličnim limfnim čvorovima   |
| <b>N2</b>  | <b>IIIC2</b>       | Prisutnost regionalnih limfnih metastaza u paraaortalnim limfnim čvorovima sa ili bez zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova |
| <b>T4</b>  | <b>Stadij IVA</b>  | Prodor tumora do sluznice mokraćnog mjehura i/ili crijeva   |
| <b>M1</b>  | <b>IVB</b>         | Prisutnost udaljenih metastaza  |



## 1.9. LIJEČENJE

Osnovu liječenja karcinoma endometrija predstavlja kirurško liječenje. Kirurško liječenje obuhvaća totalnu histerektomiju s obostranom salpingo-ovariektomijom (BSO engl. Bilateral Salpingo-oophorectomy), evaluacijom zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova te inspekciju i palpaciju trbušnih organa. Bolest niskog rizika obuhvaća karcinom ograničen na endometrij (stadij IA) te karcinom koji ne spada u skupinu histološki visokorizičnih tumora (npr. karcinom svijetlih stanica, serozni karcinom). Kirurško se liječenje bez adjuvantne terapije preporuča kod bolesnica oboljelih od karcinoma niskog rizika. Međutim, žene reproduktivne dobi mogu izraziti želju za očuvanjem fertilitnosti, stoga u takvim situacijama bolesnice mogu biti kandidati za konzervativno liječenje terapijom progestina (npr. megestrol acetat). Potreban je individualan pristup kako bi se utvrdilo jesu li bolesnice prikladne za tu vrstu terapije. Dijagnoza i proširenost bolesti određuje se slikovnom dijagnostikom i pregledom uzorka endometrija. Žene treba informirati da postoji rizik od 15 – 30 % da je bolest višeg stadija ili da je proširenija nego što je slikovna dijagnostika pokazala. U liječenju bolesnica sa stadijem IA može se izostaviti zdjelična i paraaortalna limfadenektomija. Rizik od ponovne bolesti kod bolesnica s karcinomom niskog rizika je manji od 5 % i najčešće su lokalni recidivi bolesti. (8) (9) Bolest srednjeg rizika obuhvaća tumor koji invadira miometrij (stadij IA ili IB) ili stromalno tkivo vrata maternice (stadij II). Bolesnice s ovom grupom karcinoma imaju veći rizik za recidiv bolesti. Stoga se, uz kirurško liječenje u pojedinim slučajevima, preporuča adjuvantna terapija zračenjem. Zračenje se može primijeniti vaginalnom brahiterapijom i/ili zračenjem zdjelice. Kod bolesnica oboljelih od karcinoma srednjeg rizika preporuča se vaginalna brahiterapija. Zračenje zdjelice smanjuje rizik od ponovnog javljanja bolesti, ali je također povećan rizik od nastanka ranih i kasnih komplikacija. U rane komplikacije spadaju simptomi od strane gastrointestinalnog sustava (krvarenje, proljev) te se mogu pojaviti u 60 % žena. Ponegdje kliničari preporučaju bolesnicama s visokim srednjim rizikom kemoterapiju (sa ili bez zračenja), iako korist ove primjene nije jasna. Bolesnice s tumorom nižeg srednjeg

rizika, liječene samo kirurški, bez adjuvantne terapije, imaju 5 – 6 % rizik za pojavu rekurentne bolesti. Bolesnice oboljele od tumora s višim srednjim rizikom, koje su nakon operativnog liječenja primile adjuvantnu terapiju, imaju rizik 5 % od ponovnog javljanja bolesti. U slučaju da su liječene samo operativno, rizik od ponovne bolesti je 30 %. Sveukupno preživljenje u bolesti srednjeg rizika je preko 80 % sa ili bez korištenja adjuvantne terapije. (10) Bolest visokog rizika obuhvaća karcinom stadija III i IV te histološki serozni i karcinom svijetlih stanica. Usporedno s adenokarcinomom, serozni i karcinom svijetlih stanica spadaju u agresivne histološke tipove karcinoma. Stadij III ima manje petogodišnje preživljenje (60 %, u odnosu na 97 – 80 % kod stadija I i II). Kod bolesnica s tumorom visokog rizika pristupa se ovisno o tome imaju li tumor ograničen na maternicu ili se tumor proširio izvan maternice. Kod stadija IA (bez invazije miometrija) seroznog ili karcinoma svijetlih stanica preporuča se adjuvantna vaginalna brahiterapija. Kod bolesnica sa seroznim karcinomom stadija IA (s invazijom miometrija), IB i II preporuča se adjuvantna kemoterapija (karboplatinom i paklitakselom) s vaginalnom brahiterapijom. Kod bolesnica oboljelih od karcinoma svijetlih stanica stadija I i II preporuča se adjuvantna radioterapija sama, radije nego u kombinaciji s kemoterapijom. Treba naglasiti da je ovaj histološki oblik tumora češće kemorezistentan nego ostali oblici tumora. Kod bolesnica oboljelih od adenokarcinoma III stadija preporuča se kemoterapija (karboplatinom i paklitakselom). U slučaju da su bolesnice dobrog općeg stanja, preporuča se kemoterapija i zračenje kako bi se smanjio rizik od recidiva bolesti. Petogodišnje preživljenje metastatskog karcinoma endometrija koji uključuje stadij IV A/B je 25 %. Ženama, kod kojih je bolest ograničena na zdjelicu i abdomen, preporuča se kirurška citoredukcija, nakon koje se očekuje petogodišnje preživljenje od 30 % do 51 %. (11) (7)

## **1.10. RECIDIV BOLESTI I LIJEČENJE**

Kod većine žena povratak bolesti nastane unutar tri godine od prvotne dijagnoze. Simptomi recidiva ili metastatske bolesti nisu specifični. Većina bolesnica

prezentira se krvarenjem, anoreksijom, gubitkom težine, bolovima u kostima ili zdjelici, kašljanjem, kratkoćom daha te oteklinom donjeg dijela abdomena ili ekstremiteta. Povratak bolesti najčešće je lokaliziran na području vagine, zdjelice ili se pojavljuje u obliku metastaze u abdominalnoj šupljini ili nekom drugom organu. Dijagnostika recidiva i metastaze uključuje pažljivi pregled zdjelice te uzimanje biopsije sa svakog sumnjivog mjesta koje bi upućivalo na recidiv bolesti. Pritom treba obratiti pažnju na mjesta mogućih nodalnih metastaza. CT (engl. computed tomography) je najčešća početna slikovna dijagnostika. U slučaju da CT daje dvosmislen nalaz, daljnja dijagnostika uključuje PET scan (engl. positron emission tomography) ili kombinirani PET-CT. Mjerenje razine tumorskog biljega CA-125 može biti korisno kod bolesnica koje su pri inicijalnoj dijagnozi imale povišen biljeg. Dodatno se može testirati ekspresija estrogen i progesteron receptora u tumoru. Većina bolesnica s recidivom bolesti ima lošiju prognozu bez obzira na liječenje. Žene, koje su bile podvrgnute histerektomiji zbog karcinoma endometrija, imaju veću šansu za razvitak recidiva na svodu vagine, iako adjuvantna radiološka terapija smanjuje taj rizik. Liječenje recidiva ovisi o tome jesu li bolesnice liječene inicijalno adjuvatnom radiološkom terapijom. Kod žena koje nisu inicijalno liječene zračenjem, preporuča se zračenje radije nego operacija. Petogodišnje preživljenje nakon zračenja kreće se između 53 % i 75 %. S druge strane, žene koje su inicijalno zračene i imaju recidiv u području vagine, kao i žene koje odbijaju zračenje, kandidatkinje su za operativnu resekciju. Zdjelična ekzenteracija je opsežni kirurški postupak s visokim morbiditetom i rizikom od nuspojava kao što su seksualna, urinarna i crijevna disfunkcija. Bolesnice moraju biti upoznate s rizikom operacije, postupkom oporavka te promjenama u kvaliteti života. U slučaju da bolesnice nisu kandidatkinje za operaciju, a imaju recidiv u području vagine, preporuča se medikamentno liječenje korištenjem sličnog pristupa kao kod žena s metastatskom bolesti. Prognoza je znatno lošija kod bolesnica koje imaju povratak bolesti unatoč primarnoj primjeni adjuvantne terapije. Bolesnicama s recidivom bolesti u području zdjelice, koje nisu inicijalno zračene, preporuča se zračenje. S druge strane, one koje su inicijalno zračene podvrgavaju se operaciji u slučaju da nema kontraindikacija. S obzirom na visok rizik od relapsa bolesti unatoč operaciji, preporuča se postoperativno šest ciklusa kemoterapije karboplatinom i

paklitakselom. U slučaju da bolesnice nisu kandidatkinje za operaciju, preporuča se pristup sličan kao kod bolesnica s metastatskom bolesti. Bolesnicama s metastatskom bolesti (stadij IVB) preporuča se operacijska citoredukcija te nakon toga primjena prve linije kemoterapije. Ona uključuje karboplatin i paklitaksel ili trojnu terapiju cisplatinom, doksorubicinom i paklitakselom. Bolesnice sa stadijem bolesti IVB, koje nisu kandidati za kirurško liječenje, imaju vrlo lošu prognozu s petogodišnjim preživljenjem manjim od 20 %. U takvim situacijama liječenje je češće palijativno nego kurativno. U prvoj liniji kemoterapije veću prednost ima liječenje karboplatinom i paklitakselom jer, u usporedbi s trojnom terapijom, imaju sličan učinak na tumor, ali je toksični učinak manji. Endokrina terapija može se koristiti kod pacijentica koje nisu inicijalno liječene citoredukcijom i citotoksičnom kemoterapijom iz bilo kojeg razloga. Povoljan učinak ima kod bolesnica sa stadijem 1 i 2, kod ekspresije estrogenskih i progesteronskih receptora te asimptomatskih bolesnica. Ovaj oblik terapije ima manje toksičan učinak u usporedbi s citotoksičnom kemoterapijom. Najčešće se koristi megestrol acetat. Žene, kod kojih bolest progredira unatoč prvoj liniji terapije, imaju vrlo lošu prognozu. Drugu liniju terapije čini kemoterapija na bazi platine. Ako je bolest progredirala nakon što je prošlo više od šest mjeseci od inicijalne terapije, preporuča se ponoviti kombinirana terapija na bazi platine. U slučaju da je bolest progredirala u razdoblju kraćem od šest mjeseci, preporuča se sekvencionalna primjena kemoterapeutika. To uključuje korištenje doksorubicina, paklitaksela i bevacizumaba. Bolesnicama s visokim i srednje visokim stadijem bolesti te recidivima i metastazama preporuča se sudjelovanje u kliničkim studijama. (12)

## 2. ISTRAŽIVANJE

### 2.1. CILJ

Cilj ovog istraživanja je analizirati prognostičke čimbenike u oboljelih od raka endometrija te utvrditi postoji li povezanost između određenih čimbenika rizika i recidiva bolesti.

## 2.2. METODE I ISPITANICI

U ovo retrospektivno istraživanje uključeno je 174 nasumično odabranih pacijentica s histološki verificiranim karcinomom endometrija u kojih je učinjeno sveobuhvatno stupnjevanje bolesti. Ispitanice su liječene u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u razdoblju od 2011. godine do 2015.godine. Podaci o ispitanicama su prikupljeni iz medicinske dokumentacije.

Ispitivani prognostički čimbenici su: dob pacijentice pri dijagnozi, broj porođaja, komorbiditeti, histološki tip, stupanj diferenciranosti tumora, limfokapilarna invazija (LCIS), zahvaćenost limfnih čvorova, dubina invazije u miometriju u milimetrima, invazija vrata maternice, invazija istmusa, vrsta zahvata i postojanje recidiva bolesti. Kao negativni prognostički faktori uzeti su dubina invazije preko polovice miometrija, slabo diferencirani tumori, invazija istmusa i invazija vrata maternice.

Statistička analiza podataka provedena je u softverskom paketu Statistica (TIBCO Software Inc. (2017). Statistica (data analysis software system), version 13. <http://statistica.io>). Niti jedna od varijabli mjerenih kontinuiranom ljestvicom nije slijedila normalnu razdiobu. Stoga su vrijednosti ovih varijabli prikazane kao medijan i raspon. Razlike među skupinama analizirane su odgovarajućim neparametrijskim metodama – hi-kvadrat testom kod nominalnih varijabli te Mann-Whitney U testom kod varijabli mjerenih ordinalnom ili kontinuiranom ljestvicom. Vrijednosti varijabli mjerenih nominalnom ili ordinalnom ljestvicom prikazane su kontingencijskim tablicama. U multivarijatnoj analizi prikupljenih podataka korištena je metoda logističke regresije. Model logističke regresije korišten je kako bi se procijenio učinak pojedinih prediktora na konačni ishod tj. prisutnost ili odsutnost recidiva. Razina statističke značajnosti postavljena je na 0,05.

## 2.3. REZULTATI

### 2.3.1. OPISNA STATISTIKA

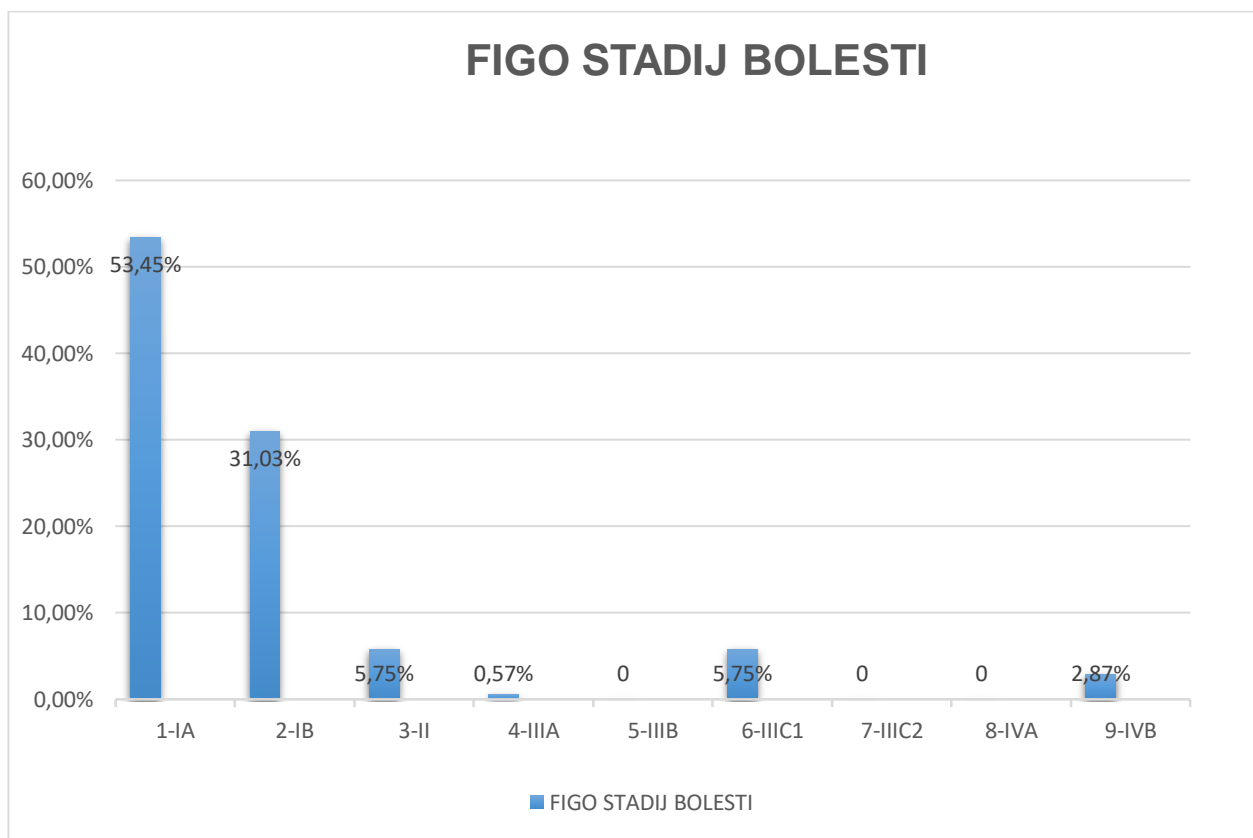
Tablica 1. Opća i klinička obilježja bolesnica

| <b>Varijabla N=174</b>                  |               | <b>Vrijednost varijable (median,<br/>min.-max.)</b> |
|---|---------------|---|
| Godina rođenja                          |               | 1952. (1928. - 1982.)                               |
| Dob pri dijagnozi<br>(godina)           |               | 62 (33-84)  |
| Dob                                     | >42           | 168 (96,55%)  |
|   | <42           | 6 (3,45%)   |
| Broj porođaja                           |               | 2 (0-6)   |
| Dubina invazije tumora<br>u stromu (mm) |               | 7 (0-21)  |
| Komorbiditet                            | DA            | 125 (71,84%)  |
|   | NE            | 49 (28,16%)   |
| Histološki tip tumora*                  | 1             | 167 (95,98%)  |
|   | 2             | 3 (1,72%)   |
|   | 3             | 4 (2,30%)   |
| Gradus tumora                           | GI            | 139 (79,89%)  |
|   | GII           | 24 (13,79%)   |
|   | GIII          | 11 (6,32%)  |
| Limfokapilarna invazija                 | DA            | 36 (20,69%)   |
|   | NE            | 138 (79,3%)   |
| Pozitivni limfni čvorovi                | Nisu izvađeni | 49 (28,16%)   |
|   | Negativni     | 114 (65,52%)  |
|   | Pozitivni     | 11 (6,32%)  |

|                     |                            |              |
|---------------------|----------------------------|--------------|
| Invazija istmusa    | Nema invazije              | 126 (72,41%) |
|                     | Invazija sluznice          | 16 (9,20%)   |
|                     | Invazija strome            | 29 (16,67%)  |
|                     | Invazija strome i sluznice | 3 (1,72%)    |
| <hr/>               |                            |              |
| Invazija cerviksa   | Nema invazije              | 142 (81,61%) |
|                     | Invazija sluznice          | 17 (9,77%)   |
|                     | Invazija strome            | 14 (8,05%)   |
|                     | Invazija strome i sluznice | 1 (0,57%)    |
| <hr/>               |                            |              |
| Figo 2009.          | 1-IA                       | 93 (53,45%)  |
|                     | 2-IB                       | 54 (31,03%)  |
|                     | 3-II                       | 10 (5,75%)   |
|                     | 4-IIIA                     | 1 (0,57%)    |
|                     | 5-IIIB                     | 1 (0,57%)    |
|                     | 6-IIIC1                    | 10 (5,75%)   |
|                     | 7-IIIC2                    | 0            |
|                     | 8-IVA                      | 0            |
|                     | 9-IVB                      | 5 (2,87%)    |
| <hr/>               |                            |              |
| Adjuvantna terapija | DA                         | 68 (39,1%)   |
|                     | NE                         | 106 (60,9%)  |
| <hr/>               |                            |              |
| Recidiv bolesti     | DA                         | 18 (10,34%)  |
|                     | NE                         | 156 (89,66%) |

\* 1= endometrioidni adenokarcinom, 2= miješani tumor, 3= serozni adenokarcinom

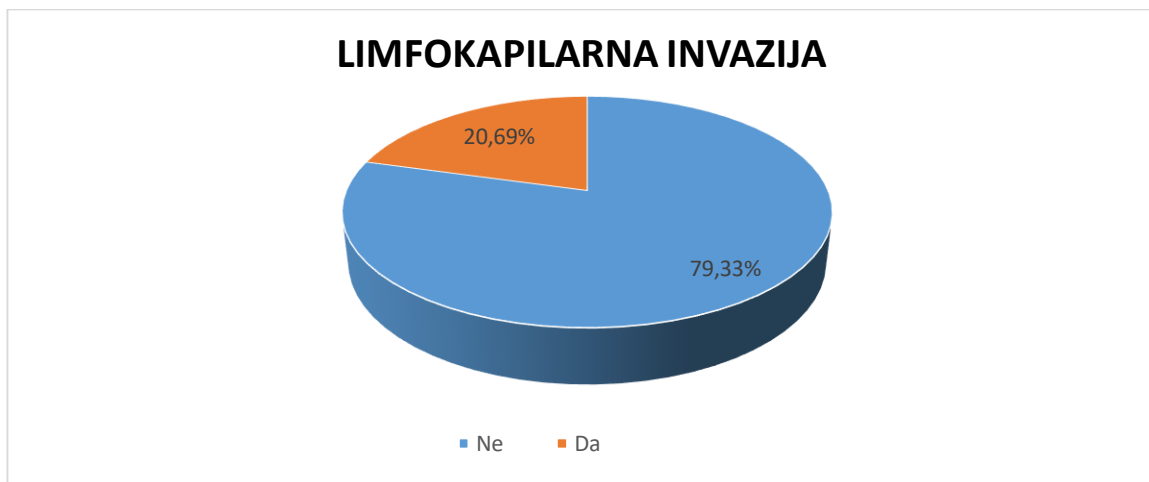
U ovo istraživanje uključene su 174 ispitanice s dijagnosticiranim rakom endometrija. Medijan dobi pri dijagnozi iznosi 62 godine. Medijan broja porođaja iznosi 2. Komorbidete je imalo 71,84 % žena. U kategoriji komorbiditeta razmatrani su hipertenzija, dijabetes i adipozitet. Medijan invazije tumora u stromu iznosi 7 mm (0-21 mm). Najčešći histološki oblik tumora je endometrioidni adenokarcinom 95,98 %. Ostali histološki oblici su miješani tumor 1,72 % i serozni karcinom endometrija 2,30 %.



Slika 1. FIGO stadij bolesti

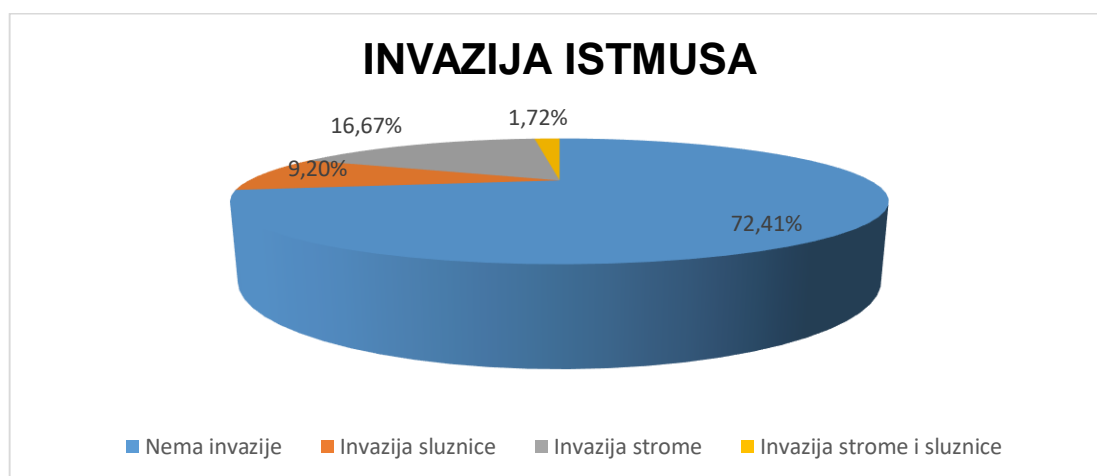
Najvećem broju ispitanica, 93 (53.45 %), dijagnosticiran je tumor FIGO stadija IA, što obuhvaća tumor ograničen na endometrij ili tumor koji invadira manje od polovice miometrija. Zatim je u 54 (31,03 %) ispitanice dijagnosticiran tumor FIGO stadija IB, što obuhvaća tumor koji invadira preko polovice miometrija. Ukupno 10 (5,75 %) ispitanica klasificirano je u FIGO stadij II koji zahvaća stromalno tkivo vrata maternice, dok je 5 (2,87 %) ispitanica klasificirano u FIGO stadij IVB.





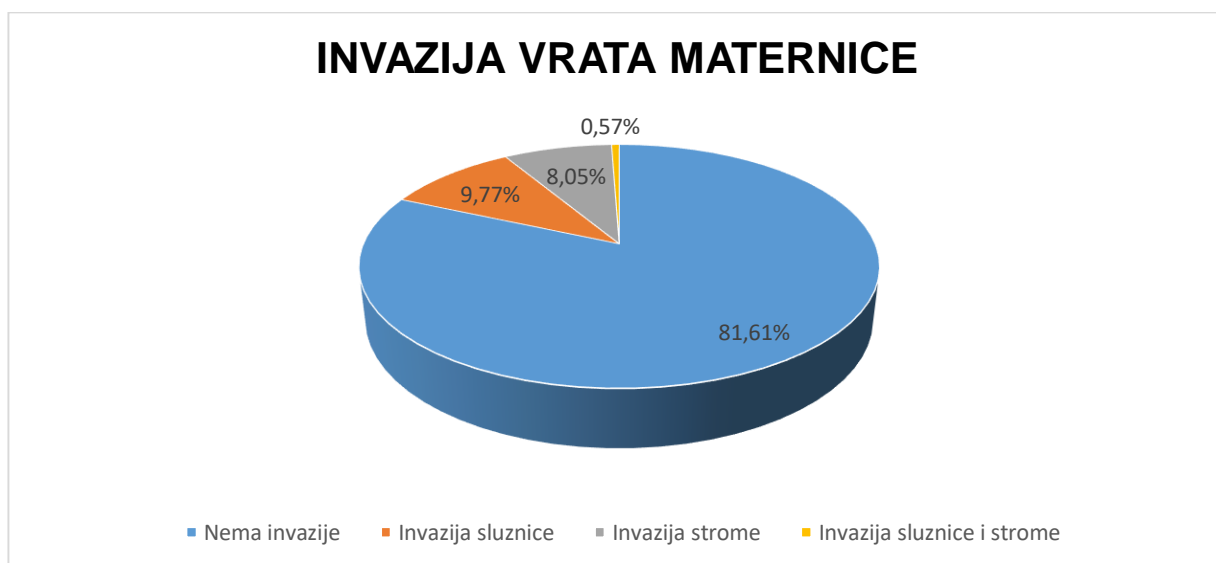
Slika 2. Limfokapilarna invazija

Na patohistološkom nalazu limfokapilarnu invaziju nije imalo 138 bolesnica (79,30 %), a 36 (20,69 %) bolesnica je imalo limfokapilarnu invaziju.



Slika 2. Invazija istmusa

Kod najvećeg broja bolesnica, 126 (72,41 %), nije nađena invazija istmusa. Invazija sluznice nađena je u 16 (9,20 %) bolesnica dok je invazija strome nađena u 29 (16,67 %) bolesnica. Invaziju i sluznice i strome imale su 3 (1,72 %) bolesnice.



Slika 3. Invazija vrata maternice

Najveći broj ispitanica, 142 (81,61 %) nije imao invaziju vrata maternice. Invaziju sluznice imalo je 17 (9,77 %) ispitanica, a invaziju strome 14 (8,05 %).

Adjuvantnu terapiju primilo je 68 (39,1 %) bolesnica.

Recidiv bolesti javio se kod 18 (10,34 %) bolesnica.

## 2.3.2. ANALITIČKA STATISTIKA

### UNIVARIJATNA ANALIZA

Tablica 2. Pregled povezanosti kontinuiranih varijabli s recidivom (N=174, Mann-Whitney U test)

| <b>Varijabla</b>                | <b>Bez recidiva<br/>bolesti<br/>(N=156)</b> | <b>Recidiv<br/>bolesti<br/>(N=18)</b> | <b>P</b>     |
|---------------------------------|---|---------------------------------------|--------------|
| <b>Dob</b>                      | 62 (39-84)                                  | 63 (33-78)                            | <b>0,757</b> |
| <b>Dubina<br/>invazije (mm)</b> | 5 (0-21)                                    | 9 (2-32)                              | <b>0,001</b> |

Statističkom analizom nađena je statistički značajna razlika između dubine invazije tumora u stromu i recidiva bolesti ( $p = 0,001$ ). Po dobi su skupine usporedive ( $p = 0,757$ ).

Medijan dobi pri dijagnozi žena bez recidiva bolesti iznosi 62 (39 - 84), a medijan dobi pri dijagnozi žena s recidivom bolesti iznosi 63 (33 - 78).

Medijan dubine invazije tumora u stromu u milimetrima kod žena bez recidiva bolesti iznosi 5 mm, dok medijan dubine invazije tumora u stromu kod žena s recidivom iznosi 9 mm (2 - 32).

Tablica 3. Tablica kontigencije, ispitivana kategorijska varijabla paritet u odnosu na recidiv bolesti ( $p = 0,756$ , hi-kvadrat test)

|         | RECIDIV<br>BOLESTI |             | UKUPNO      |    |
|---------|--------------------|-------------|-------------|----|
|         | DA                 | NE          |             |    |
|         | 0                  | 2 (11,11%)  | 15 (9,62%)  | 17 |
|         | 1                  | 4 (22,22%)  | 38 (24,36%) | 42 |
| PARITET | 2                  | 11 (61,11%) | 77 (49,36%) | 88 |
|         | 3                  | 1 (5,56%)   | 22 (14,1%)  | 23 |
|         | 4                  | 0           | 4 (2,56%)   | 4  |
| UKUPNO  | <b>18</b>          | <b>156</b>  | <b>174</b>  |    |

Tablica 4. Tablica kontigencije, ispitivana kategorijska varijabla hipertenzija u odnosu na recidiv bolesti ( $p = 0,146$ , hi-kvadrat test)

|              | RECIDIV<br>BOLESTI |             | UKUPNO      |     |
|--------------|--------------------|-------------|-------------|-----|
|              | DA                 | NE          |             |     |
| HIPERTENZIJA | DA                 | 14 (77,78%) | 94 (60,26%) | 108 |
|              | NE                 | 4 (22,22%)  | 62 (39,74%) | 66  |
| UKUPNO       | <b>18</b>          | <b>156</b>  | <b>174</b>  |     |

Tablica 5. Tablica kontigencije, ispitivana kategorijska varijabla dijabetes u odnosu na recidiv bolesti (p = 0,504, hi-kvadrat test)

|           | RECIDIV<br>BOLESTI |             | UKUPNO       |            |
|-----------|--------------------|-------------|--------------|------------|
|           | DA                 | NE          |              |            |
| DIJABETES | DA                 | 2 (11,11%)  | 27 (17,31%)  | 29         |
|           | NE                 | 16 (88,89%) | 129 (82,69%) | 145        |
| UKUPNO    |                    | <b>18</b>   | <b>156</b>   | <b>174</b> |

Tablica 6. Tablica kontigencije, ispitivana kategorijska varijabla adipozitet u odnosu na recidiv bolesti (p = 0,634, hi-kvadrat test)

|            | RECIDIV<br>BOLESTI |             | UKUPNO      |            |
|------------|--------------------|-------------|-------------|------------|
|            | DA                 | NE          |             |            |
| ADIPOZITET | DA                 | 6 (33,33%)  | 61 (39,10%) | 67         |
|            | NE                 | 12 (66,67%) | 95 (60,90%) | 107        |
| UKUPNO     |                    | <b>18</b>   | <b>156</b>  | <b>174</b> |

Tablica 7. Tablica kontigencije, ispitivana kategorisjka varijabla limfokapilarna invazija u odnosu na recidiv bolesti (p = 0,009, hi-kvadrat test)

|                            | RECIDIV<br>BOLESTI |             | UKUPNO       |            |
|----------------------------|--------------------|-------------|--------------|------------|
|                            | DA                 | NE          |              |            |
| LIMFOKAPILARNA<br>INVAZIJA | DA                 | 8 (44,44%)  | 28 (17,95%)  | 36         |
|                            | NE                 | 10 (55,56%) | 128 (82,05%) | 138        |
| UKUPNO                     |                    | <b>18</b>   | <b>156</b>   | <b>174</b> |

Tablica 8. Tablica kontigencije, ispitivana kategorijska varijabla zahvaćenost limfnih čvorova u odnosu na recidiv bolesti (p = 0,023, hi-kvadrat test)

|                                   | RECIDIV<br>BOLESTI |            | UKUPNO       |            |
|-----------------------------------|--------------------|------------|--------------|------------|
|                                   | DA                 | NE         |              |            |
| ZAHVAĆENOST<br>LIMFNIH<br>ČVOROVA | DA                 | 3 (27,27%) | 8 (7,02%)    | 11         |
|                                   | NE                 | 8 (72,73%) | 106 (92,98%) | 114        |
| UKUPNO                            |                    | <b>11</b>  | <b>114</b>   | <b>125</b> |

Tablica 9. Tablica kontigencije, ispitivana kategorijska varijabla invazija istmusa u odnosu na recidiv bolesti ( $p = 0,024$ , hi-kvadrat test)

|                     | RECIDIV<br>BOLESTI |           | UKUPNO     |            |
|---------------------|--------------------|-----------|------------|------------|
|                     | DA                 | NE        |            |            |
| INVAZIJA<br>ISTMUSA | DA                 | 9 (50%)   | 39 (25%)   | 48         |
|                     | NE                 | 9 (50%)   | 117 (75%)  | 126        |
| UKUPNO              |                    | <b>18</b> | <b>156</b> | <b>174</b> |

Tablica 10. Tablica kontigencije, ispitana kategorijska varijabla gradus tumora u odnosu na recidiv bolesti ( $p = 0,004$ , hi-kvadrat test)

|        | RECIDIV<br>BOLESTI |            | UKUPNO       |            |
|--------|--------------------|------------|--------------|------------|
|        | DA                 | NE         |              |            |
|        | GI                 | 9 (50%)    | 130 (83,33%) | 139        |
| GRADUS | GII                | 6 (33,33%) | 18 (11,54%)  | 24         |
|        | GIII               | 3 (16,67%) | 8 (5,13%)    | 11         |
| UKUPNO |                    | <b>18</b>  | <b>156</b>   | <b>174</b> |

Tablica 11. Tablica kontigencije, ispitana kategorijska varijabla invazija vrata maternice u odnosu na recidiv bolesti (p = 0,030, hi-kvadrat test)

|                      | RECIDIV<br>BOLESTI |             | UKUPNO       |     |
|----------------------|--------------------|-------------|--------------|-----|
|                      | DA                 | NE          |              |     |
|                      | Nema invazije      | 11 (61,11%) | 131 (84,52%) | 142 |
| INVAZIJA<br>CERVIKSA | Invazija sluznice  | 3 (16,67%)  | 14 (9,03%)   | 17  |
|                      | Invazija strome    | 4 (22,22%)  | 10 (6,45%)   | 14  |
| UKUPNO               | <b>18</b>          | <b>155</b>  | <b>173</b>   |     |

Statističkom analizom podataka nađena je statistički značajna razlika između žena s recidivom bolesti i bez recidiva bolesti u sljedećim kategorijskim varijablama (prognostičkim čimbenicima): limfokapilarna invazija (p = 0,009), zahvaćenost limfnih čvorova (p = 0,023), invazija istmusa (p = 0,024), gradus tumora (p = 0,004), invazija cerviksa (p = 0,030).



## MULTIVARIJATNA ANALIZA

Tablica 12. Model logističke regresije

|  | OR    | -95%<br>CL | 95%<br>CL | p     |
|--|-------|------------|-----------|-------|
| <i>Dubina invazije</i>                 | 0,893 | (0,763     | 1,046)    | 0,162 |
| <i>Gradus</i>                          | 1,940 | (0,147     | 25,64)    | 0,448 |
| <i>LCSI</i>                            | 0,876 | (0,155     | 4,944)    | 0,881 |
| <i>Zahvaćenost limfnih<br/>čvorova</i> | 2,972 | (0,435     | 20,324)   | 0,267 |
| <i>Invazija istmusa</i>                | 2,029 | (0,421     | 9,784)    | 0,378 |
| <i>Invazija cerviksa</i>               | 1,000 | (0,098     | 10,196)   | 0,358 |

Niti jedna nezavisna varijabla nije pokazala statistički značajnu neovisnost ( $p < 0,05$ ). To se može objasniti malim brojem recidiva ( $N = 18$ ).

### 2.4. RASPRAVA

Klasifikacija bolesti prema FIGO stadiju omogućava podjelu bolesnica s povišenim rizikom nastanka recidiva bolesti i lošeg ishoda te za utvrđivanje proširenosti bolesti. Kirurško određivanje proširenosti bolesti, tzv. *kirurški staging* uvršten je u standardni postupak u bolesnica s rakom endometrija. Uključuje, uz odstranjenje maternice i adneksa, uzimanje slobodne tekućine za citološku analizu (ispirak) te histološku analizu regionalnih limfnih čvorova. Kirurško određivanje bolesti omogućava određivanje prisutnosti ili odsutnosti materničnih i vanmaterničnih rizičnih faktora. Maternični rizični čimbenici uključuju: histološki tip tumora, gradus, dubinu invazije tumora, limfokapilarnu invaziju i invaziju vrata maternice.

Vanmaternični čimbenici uključuju zahvaćenost zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova. (13) Ostali rizični faktori su komorbiditeti, koji uključuju prekomjernu tjelesnu težinu, šećernu bolest, hipertenziju. (2) Prema literaturi, najčešći histološki oblik karcinoma endometrija je adenokarcinom, što je potvrdilo i ovo istraživanje ukupnim udjelom 95,98 %. Medijan godina pojavljivanja raka endometrija iznosi 62 godine, što se poklapa s podacima o medijanu dobi pojavljivanja raka endometrija u SAD-u. (2) U ovom istraživanju udio žena s recidivom bolesti iznosi približno 10,34 %. Tijekom istraživanja, 93 žene su klasificirane u FIGO stadij IA, od toga je 7,5 % žena razvilo recidiv bolesti. U FIGO stadij IB klasificirane su 54 žene, od toga je 7,4 % žena razvilo recidiv bolesti. Od 10 žena klasificiranih u FIGO stadij IIIC1, 20 % je razvilo recidiv bolesti. U FIGO stadij IVB klasificirano je 5 žena, od čega su sve žene razvile recidiv bolesti. Univarijatnom statističkom analizom utvrdili smo da sljedeće varijable utječu na pojavnost recidiva kod oboljelih od raka endometrija: dubina invazije tumora u milimetrima, gradus tumora, limfokapilarna invazija, metastaze u limfnim čvorovima, invazija istmusa i invazija cerviksa. Žene s većom dubinom invazije tumora u stromu češće razvijaju recidiv bolesti. U ovom istraživanju, medijan dubine invazije tumora kod žena s recidivom bolesti iznosi 9 mm, dok medijan dubine invazije tumora kod žena bez recidiva iznosi 5 mm. Približno je 22 % svih žena koje su imale limfokapilarnu invaziju razvilo recidiv bolesti, dok je s druge strane približno 7,4 % žena bez limfokapilarne invazije razvilo recidiv bolesti. U 125 ispitanica izvađeni su limfni čvorovi. Od toga su u 6,32 % ispitanica nađene metastaze. Od tog ukupnog broja ispitanica kojima su nađene metastaze u limfnim čvorovima, 27,3 % razvilo je recidiv bolesti, dok je približno 8 % pacijentica s negativnim limfnim čvorovima razvilo recidiv bolesti. Također, među važne prognostičke faktore spadaju zahvaćenost istmusa i vrata maternice. U ovom istraživanju invaziju istmusa imalo je približno 27,6 % žena. Invazija istmusa obuhvaća invaziju sluznice, strome te invaziju oboje. Od ukupno 48 ispitanica koje su imale invaziju istmusa, približno 18,8 % je razvilo recidiv bolesti. S druge strane, približno je 7,14 % žena bez invazije istmusa razvilo recidiv. Invazija vrata maternice također obuhvaća invaziju sluznice, strome te oboje. Približno je 18,4 % ispitanica imalo invaziju vrata maternice, od čega je približno 21,9 % razvilo recidiv. Međutim, od ukupno 142 ispitanice koje nisu imale invaziju vrata maternice, recidiv bolesti

razvilo je 7,04 % ispitanica. Nadalje, multivarijatnom analizom niti jedna nezavisna varijabla nije pokazala statistički značajnu neovisnost, što se može pripisati malom broju recidiva (N = 18).

Tablica 13. Rezultati

| <u>Prognostički faktori</u>     |           | <u>Recidiv</u> |
|---------------------------------|-----------|----------------|
| <b>LCSI</b>                     | Pozitivna | <b>22 %</b>    |
|                                 | Negativna | <b>7,4%</b>    |
| <b>Invazija vrata maternice</b> | Pozitivna | <b>21,9 %</b>  |
|                                 | Negativna | <b>7,04 %</b>  |
| <b>Invazija limfnih čvorova</b> | Pozitivna | <b>27,3 %</b>  |
|                                 | Negativna | <b>8 %</b>     |
| <b>FIGO</b>                     | IA        | <b>7,5 %</b>   |
|                                 | IB        | <b>7,4%</b>    |
|                                 | IIIC1     | <b>20%</b>     |
|                                 | IVB       | <b>100 %</b>   |
| <b>Invazija istmusa</b>         | Pozitivna | <b>18,8 %</b>  |
|                                 | Negativna | <b>7,14 %</b>  |
| <b>Gradus</b>                   | I         | <b>5,71 %</b>  |
|                                 | II        | <b>30,43 %</b> |
|                                 | III       | <b>27,27 %</b> |

## **2.5. ZAKLJUČAK**

Na razvoj recidiva karcinoma endometrija značajno utječu sljedeći prognostički faktori: dubina invazije tumora u milimetrima, gradus tumora, limfokapilarna invazija, metastaze u limfnim čvorovima, invazija istmusa i invazija cerviksa.

### 3. ZAHVALE

Posebne zahvale dr. Peri Hrabaču na pomoći oko statistike.

## 4. POPIS LITERATURE

1. Šimunić V. Ginekologija. I. Zagreb: Naklada Lijevak; 2001. 8-9 p.
2. Chen L-M, Berek JS. Endometrial carcinoma: Epidemiology and risk factors. UpToDate [Internet]. 2015;1–30. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-epidemiology-and-risk-factors>
3. Patni R. Current Concepts in Endometrial Cancer. 2017. 11-13
4. Hrvatske R. HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO Registar za rak Republike Hrvatske INCIDENCIJA RAKA U HRVATSKOJ. 2018;(40). Available from: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten\\_2015\\_rak\\_final.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf)
5. Damjanov, Ivan, Seiwerth, Sven, Jukić, Stanko, Nola M. Patologija. 4th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 613-614. p.
6. Steinhoff M. M. Endometrial carcinoma: Histopathology and pathogenesis - UpToDate. 18AD;1–20. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-histopathology-and-pathogenesis?search=uterine cancer classification&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-histopathology-and-pathogenesis?search=uterine+cancer+classification&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
7. Plaxe S, Mundt A. Overview of endometrial carcinoma. UpToDate [Internet]. 2016;1–11. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-endometrial-carcinoma?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-endometrial-carcinoma?source=see_link)
8. Eifel PJ. Treatment of endometrial cancer. Pelvic Cancer Surg Mod Break Futur Adv. 2015;315–25.
9. Plaxe S, Mundt A. Approach to adjuvant treatment of endometrial cancer. UpToDate [Internet]. 2016;(stage II):1–11. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-adjuvant-treatment-of-endometrial-cancer?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-adjuvant-treatment-of-endometrial-cancer?source=see_link)
10. Koh J, Goff B, Editor FD. Adjuvant treatment of intermediate--risk endometrial cancer. 2017;1–12.

11. Fleming G, Disilvestro PA. Adjuvant treatment of high-risk endometrial cancers. UptodateCom. 2014;(table 1):1–14.
12. Cohn DE, Goff B. Treatment of recurrent or metastatic endometrial cancer  
Treatment of recurrent or metastatic endometrial cancer. 2017;125:1–17.
13. Haller H, Kra M, Stankovi T, Kova D. ANALYSIS OF PROGNOSTIC  
FACTORS AND OF TYPE OF TREATMENT. 2004;13(4):149–54.

## 5. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13.03.1994. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Malešnica i Gimnaziju Lucijana Vranjanina. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2013. godine. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme se bavim trčanjem i planinarenjem. Gajim interese prema ginekologiji i internoj medicini.