

# Čimbenici rizika za karcinom endometrija

---

**Tomašić, Kristina**

**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:105:526466>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-20**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristina Tomašić**

# **Čimbenici rizika za karcinom endometrija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za ginekološku onkologiju u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Joška Lešina i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS I POJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

CA-125 – karcinom antigen ili ugljihohidratni antogen *prema engl. carbohydrate antigen*

cm – centimetar

COX2 – ciklooksigenaza-2, *prema engl. cyclooxygenase-2*

CT – kompjutorizirana tomografija, *prema engl. computed tomography*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina, *prema engl. deoxyribonucleic acid*

ER $\alpha$  – estrogen receptor alfa, *prema engl. estrogen receptor alpha*

FIGO – *prema engl. International Federation of Gynecology and Obstetrics*

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1, *prema engl. insulin-like growth factor 1*

IL-6 – interleukin 6

IL-8 – interleukin 8

ITM – indeks tjelesne mase

KBC – klinički bolnički centar

kg/m<sup>2</sup> – kilogram po metru kvadratnom

MAPK – protein kinaze aktivirane mitogenima, *prema engl. mitogen-activated protein kinase*

MCP-1 – monocitni kemotaktični protein 1, *prema engl. monocyte chemoattractant protein-1*

MLH1 – *prema engl. (mGFP-tagged)-Human mutL homolog 1*

mm – milimetar

MRI – magnetska rezonancija, *prema engl. magnetic resonance imaging*

MSH2 – *prema engl. (Myc-DDK-tagged)-Human mutS homolog 2*

MSH6 – *prema engl. (Myc-DDK-tagged)-Human mutS homolog 6*

PEG2 – prostaglandin E2

PET/CT – pozitronska emisijska tomografija-kompjuterizirana tomografija *prema engl. positron emission tomography-computed tomography*

PI3K-AKT-mTOR – *prema engl. phosphatidyl-inositol 3-kinase – protein kinase B – the mammalian or mechanistic target of rapamycin*

PMS2 – *prema engl. postmitotic segregation increased*

PTEN – fosfataza i homolog tenzina, *prema engl. phosphatase and tensin homolog*

TP53 – tumorski protein 53, *prema engl. tumor protein p53*

TNF $\alpha$  – faktor nekroze tumora  $\alpha$ , *prema engl. tumor necrosis factor  $\alpha$*

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	9
3.1 Epidemiologija .....	9
3.2 Patohistološka klasifikacija .....	10
3.2.1 Tip I.....	11
3.2.2 Tip II.....	13
3.2.3 Binarni sustav klasifikacije .....	15
3.2.4 FIGO sustav klasifikacije.....	15
3.3 Rizični čimbenici.....	16
3.3.1 Prekomjerna tjelesna masa i pretilost .....	17
3.3.2 Hormonska zamjenska terapija.....	18
3.3.3 Tamoxifen .....	19
3.3.4 Dob .....	19
3.3.5 Reproductivni čimbenici .....	20
3.3.6 Komorbiditeti .....	20
3.3.7 Nasljeđe .....	21
3.3.8 Rizični čimbenici za karcinom endometrija tip II.....	23
3.4 Protektivni čimbenici.....	23
3.5 Klinička slika .....	24
3.6 Metode probira .....	25
3.7 Dijagnoza .....	26
3.8 Liječenje .....	28
3.9 Praćenje .....	30
3.10 Prognoza i preživljenje .....	31
4. HIPOTEZA .....	32
5. CILJEVI RADA.....	33
6. MATERIJALI I METODE .....	34
6.1 Ispitanice i metode.....	34

6.2	Statistička analiza.....	34
7.	REZULTATI .....	35
8.	RASPRAVA .....	43
9.	ZAKLJUČAK .....	46
10.	ZAHVALE.....	47
11.	LITERATURA.....	48
12.	ŽIVOTOPIS.....	54

# 1. SAŽETAK

## Čimbenici rizika za karcinom endometrija

**Kristina Tomašić**

Karcinom endometrija je najčešće dijagnosticirana maligna promjena reproduktivnog sustava u žena i bolest visoko razvijenog, bogatog društva, čija incidencija i specifična smrtnost imaju tendenciju stalnog rasta zahvaljujući globalnoj epidemiji pretilosti, tjelesnoj neaktivnosti i starenju populacije. Cilj ovog istraživanja je odrediti rizične čimbenike koji utječu na razvoj karcinoma endometrija kod žena u Republici Hrvatskoj.

Iz uzorka veličine sto pacijentica liječenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb tijekom 2016. godine zbog sumnje na karcinom endometrija na temelju anamnestičkih podataka iz medicinske dokumentacije prikupili smo podatke te ih statistički obradili.

Istraživanje je pokazalo da je prosječna dob dijagnosticiranja karcinoma endometrija u dobi poslije menopauze što odgovara podacima do sada utvrđenim kroz literaturu. Reproductivni čimbenici poput broja porođaja i dobi zadnje menstruacije nisu pokazali značajan utjecaj na razvoj karcinoma endometrija. Više od polovice ispitanica imalo je pozitivnu obiteljsku anamnezu karcinoma. Stanja povećane izloženosti neoponiranom djelovanju estrogena poput prekomjerne tjelesne mase uz pridružene komorbiditete od kojih su najznačajniji hipertenzija i dijabetes melitus ističu se kao važan rizični čimbenik u etiologiji karcinoma endometrija. Prosječan ITM kod ispitanica iznosi 30,94 kg/m<sup>2</sup>.

Na temelju dobivenih rezultata dolazimo do zaključka da promjenjivi rizični čimbenici koji predstavljaju karakteristike životnog stila, a uključuju tjelesnu masu i uz nju vezne bolesti, te tjelesnu neaktivnost, značajno utječu na nastanak karcinoma endometrija. Intervencije u načinu života doprinijele bi prevenciji, ranijem otkrivanju i uspješnijem liječenju karcinoma endometrija.

**KLJUČNE RIJEČI:** karcinom endometrija, rizični čimbenici, prevencija



## **2. SUMMARY**

### **Risk factors for endometrial carcinoma**

**Kristina Tomašić**

Endometrial cancer is the most commonly diagnosed malignant disorder of the reproductive system in women and a disease of a highly developed, wealthy society, whose incidence and specific mortality tend to grow rapidly due to the global obesity epidemic, physical inactivity and population aging. The aim of this study was to determine the risk factors that affect the development of endometrial cancer in women in the Republic of Croatia.

From a sample of one hundred patients treated at the Clinic for Women's Diseases and Obstetrics of the University Hospital Center Zagreb in 2016 due to suspected endometrial cancer, based on anamnestic data from medical records, we collected data and statistically processed them.

Results showed that the average age of diagnosis of endometrial cancer is in the postmenopausal age, which corresponds to the data established so far throughout the literature. Reproductive factors such as the number of partity and the age of the last menstruation did not show a significant influence on the development of endometrial cancer. More than half of the respondents had a positive family history of cancer. Conditions of increased exposure to unopposed estrogen for instance overweight with associated comorbidities of which the most significant are hypertension and diabetes mellitus stand out as an important risk factor in the etiology of endometrial cancer. The average BMI of the respondents is 30.94 kg/m<sup>2</sup>.

In conclusion, variable risk factors, which are characteristics of lifestyle, and include body weight and related diseases as well as physical inactivity, significantly affect the development of endometrial cancer. Lifestyle interventions would contribute to the prevention, earlier detection and more successful treatment of endometrial cancer.

**KEY WORDS:** endometrial cancer, risk factors, prevention

## 3. UVOD

### 3.1 Epidemiologija

Karcinom endometrija se smatra bolešću modernog doba, odnosno imućnog društva. Starenjem populacije te širenjem epidemije prekomjerne tjelesne težine i pretilosti, incidencija karcinoma endometrija rapidno se povećava. Karcinom endometrija je najčešće dijagnosticirana maligna promjena reproduktivnog sustava u žene, s tendencijom rapidnog rasta u budućnosti, ponajviše zahvaljujući povećanoj prevalenciji pretilosti i razvojem sjedilačkog načina života modernog društva, te posljedično smanjenjem tjelesne aktivnosti stanovništva. Također, incidencija karcinoma endometrija raste usporedno s očekivanom životnom dobi. Dob utječe na povećanu pojavnost ove bolesti osim u slučajevima kada je ta povezanost korigirana histerektomijom.<sup>1,2</sup>

Prema svjetskom istraživanju "*GLOBOCAN cancer statistic*" 2018. godine u svijetu od karcinoma endometrija oboljelo 382,069 žena, a 89,929 njih zbog te bolesti i umrlo.<sup>3</sup> U svijetu, karcinom endometrija zauzima sedmo mjesto prema pojavnosti malignih novotvorina u žena, ali incidencija se značajno razlikuje između regija svijeta. Prema ukupnom udjelu u mortalitetu žena, ovaj karcinom je na 8. mjestu. Incidencija je deset puta veća u razvijenim državama Sjeverne Amerike i zapadne i centralne Europe nego u siromašnim zemljama Afrike ili drugim državama nerazvijenog ruralnog društva. U manje razvijenim državama svijeta, rizični čimbenici su rjeđe prisutni, a karcinom endometrija je rijedak, dok je specifična smrtnost značajno visoka.<sup>1,2</sup>

Prema najnovijim podacima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2017. godine, karcinom endometrija incidencije 6% zauzima četvrto mjesto prema učestalosti zloćudnih novotvorina u žena odmah iza karcinoma dojke (25%), kolorektuma (14%), te traheje, bronha i pluća (9%). U 2017. godini od karcinoma endometrija oboljelo je 717 žena, a njih 113 je umrlo. Karcinom endometrija se tipično dijagnosticira kod žena u postmenopauzi, dok se 14% njih pojavljuje kod žena u premenopauzi, a 5% u žena mlađih od 40 godina. 90% oboljelih žena će u trenutku dijagnoze biti starije od 50 godina. U Republici Hrvatskoj prosječna dob u kojoj se dijagnosticira karcinom endometrija je u dobnoj skupini između 65 i 69 godina starosti, a vrh incidencije u dobi od 67 godina.<sup>5,6</sup>

Karcinom endometrija se predstavlja kao bolest koja zahvaća žene starije životne dobi, daje rane simptome, liječi se kirurški i ima odličnu prognozu. Iako je 4. najčešći maligni tumor u žena, još uvijek ima mnogo toga neistraženog o njemu i preostaje mnogo prostora za daljnja istraživanja. Postoji neodgodiva potreba za unaprjeđenjima svih aspekta terapije ove bolesti.<sup>4</sup>

Kod dvije trećine žena koje boluju od ove zloćudne bolesti, ista je dijagnosticirana u ranom stadiju kada je maligna promjena ograničena samo na uterus, dok 20% njih ima lokalne metastaze u zdjelničnim limfnim čvorovima i okolnim organima, najčešće adneksama, a 8% žena će u trenutku dijagnoze imati udaljene metastaze.<sup>6</sup> Znatno smanjenje incidencije i mortaliteta ove bolesti ne možemo očekivati u bliskoj budućnosti, jer rana detekcija i širok spektar terapijskih mogućnosti, nažalost, nemaju velik utjecaj na ishod ove bolesti.<sup>2</sup>

### **3.2 Patohistološka klasifikacija**

Osnova postavljanja dijagnoze karcinoma endometrija je patohistološki nalaz.<sup>2</sup> Tradicionalno, iz histološke i perspektive molekularne patologije, karcinom endometrija ugrubo klasificiramo u jednu od dvije skupine: tip I ili tip II tumore, kako ih je prvotno opisao Bokhman 1983. godine.<sup>7</sup> Ova podjela, koja je i danas važeća, bazirana je na inicijalnom kliničkopatološkom istraživanju nakon kojeg su uslijedile brojne molekularne analize.<sup>8</sup> Spomenute dvije skupine u koje kategoriziramo karcinome endometrija razlikuju se s obzirom na epidemiologiju, histopatologiju, prognozu i preživljenje, te vrstu liječenja.<sup>6</sup>

Iako većina epidemioloških studija u svojim istraživanjima ne razlikuje ove dvije vrste tumora, a one koje su ih razlikovale čine manji broj istraživanja, ipak postoje valjani dokazi da endokrini i prehrambeni čimbenici životnog stila, utječu na rizik razvoja karcinoma endometrija tip I, ali ne karcinoma endometrija tip II.<sup>1</sup>

Učinak hormonskih čimbenika u razvoju karcinoma endometrija dobro je istraženo i konkretno, višak ili neprimjerene razine estrogena je glavni čimbenik rizika. Stoga, karcinom endometrija se dijeli na vrste ovisne o estrogenu i one neovisne o estrogenu.<sup>9</sup>

### 3.2.1 Tip I

Oko 80% svih karcinoma endometrija su endometrioidnog tipa. Ovaj termin odnosi se na žlijezde tkiva endometrija različitog stupnja diferencijacije lako prepoznatljive pod mikroskopom. Većina endometrioidnih karcinoma dobro je do umjereno diferencirana i razvija se iz podležće hiperplazije endometrija.<sup>2</sup>

Tip I karcinomi endometrija, poznati pod nazivom endometrioidni adenokarcinom, čine većinu dijagnosticiranih karcinoma endometrija. Imaju ukupno petogodišnje preživljenje 85% i uobičajeno niske razine recidiva (20%). Generalno su niskog gradusa i u trenutku dijagnoze često ograničeni na uterus.<sup>6,10</sup> Otkrivaju se uglavnom u ranoj fazi bolesti s tek površinskom invazijom miometrija, spororastući su, te visoko osjetljivi na progestinsku terapiju. Zbog navedenih razloga, prognoza za karcinome endometrija tip I je povoljna.<sup>7</sup>

Povezujemo ih s izloženošću neoponiranom djelovanju estrogena tijekom duljeg vremenskog razdoblja kao što su prekomjerna tjelesna masa i pretilost, konzumacija egzogenih estrogena i policistični sindrom ovarija. Pacijentice koje boluju od ovih tumora su fenotipski karakterizirane anovulatornim krvarenjima i infertilitetom u premenopauzi, prekomjernom tjelesnom masom i pridruženim metaboličkim poremećajima.<sup>7,8</sup>

Nekoliko podtipova endometrioidnog karcinoma endometrija koje razlikujemo prema histološkoj klasifikaciji karcinoma endometrija Svjetske zdravstvene organizacije su: skvamozni adenokarcinom, viloglandularni i sekretoni karcinom endometrija, te s trepetiljkama.<sup>2</sup>

Endometrijska intraepitelna neoplazija ili kompleksna atipična hiperplazija endometrija smatra se prekursorском lezijom tip I karcinoma endometrija. Temeljni uzrok ove promjene je relativna predominacija estrogena kombinirana sa insuficijentnim razinama progesterona. Tipični uzroci uključuju anovulatorne cikluse u premenopauzi (insuficijencija corpus luteuma), policistični sindrom jajnika, i debljinu s pridruženim metaboličkim sindromom (aromataza konverzija ovarijskih androgena u adipoznom tkivu), neprimjerena zamjenska hormonska terapija u postmenopauzi (nedovoljna doza gestagena), ili estrogen/androgen producirajući tumor.<sup>11</sup>

Tip I karcinome povezujemo s mutacijama *ras* protoonkogena i *PTEN* tumor supresor gena. Često pokazuju mikrosatelitsku nestabilnost, ali vrlo rijetko mutacije u području *TP53* gena. U većini slučajeva terapija izbora je kirurško liječenje.<sup>1</sup>

Endometrioidni karcinom endometrija, najčešća forma karcinoma endometrija, uobičajeno se razvija iz tipične sekvence hiperplazije endometrija.<sup>11</sup> Doduše, unatoč mnogim publikacijama na ovu temu, diferencijalna dijagnoza između atipične hiperplazije i dobro diferenciranog endometrioidnog adenokarcinoma na uzorku kiretmana često je vrlo teška. Ima visoku ovisnost o promatraču, no, u većini slučajeva ih liječimo jednako, totalnom histerektomijom. Dodatno, 40% pacijentica s atipičnom hiperplazijom endometrija ima podležeći malignom. Manje je važna na uzorku dobivenom histerektomijom, jer ne utječe na odluku o daljnjem liječenju.<sup>8</sup>

Do sada su točnu kliničku procjenu hiperplazije endometrija otežavali različiti sustavi klasifikacije koji su još uvijek u upotrebi. Svjetska zdravstvena organizacija je 1994. godine objavila preporuku klasifikacije hiperplazije endometrija u četiri kategorije: jednostavna hiperplazija bez atipije, složena hiperplazija bez atipije, jednostavna atipična hiperplazija, složena atipična hiperplazija. Hiperplazija bez atipije (kategorija 1 i 2) smatraju se benignom patologijom koju će izliječiti konzervativna terapija (gestageni i uklanjanje uzroka anovulacije). Do 60% atipičnih hiperplazija endometrija (kategorija 3 i 4) postoje uz već razvijeni invazivni karcinom endometrija, ili se iz njih može razviti invazivni karcinom endometrija u kratkom vremenskom razdoblju od nekoliko godina. Terapija izbora za pacijentice s atipičnom hiperplazijom endometrija je totalna histerektomija ili u iznimnim slučajevima mlađih pacijentica koje žele zatrudnjeti visoke doze gestagena uz kliničko i histološko praćenje. Paralelna upotreba klasifikacije iz 1994. godine i starijeg sustava klasifikacije dovela je do nesuglasja između kliničara, neprimjerenih dijagnoza i nepravilnog liječenja pacijentica. U svojoj posljednjoj klasifikaciji objavljenoj 2014. godine Svjetska zdravstvena organizacije razlikuje dvije kategorije hiperplazije endometrija: hiperplazija bez atipije i atipična hiperplazija (intraepitelna endometrioidna neoplazija). Nova klasifikacija predstavlja važno pojednostavljenje za kliničku praksu, posebno s obzirom na izbor najbolje moguće terapije.<sup>11</sup>

### 3.2.2 Tip II

Oko 10% karcinoma endometrija su tip II, odnosno lezije visokog stupnja. Histološki tip II je slabo diferenciran, može biti endometrioidni ili neendometrioidni.<sup>2</sup> Tip II karcinome endometrija smatramo karcinomima visokog stupnja po definiciji koji primarno uključuju serozne karcinome (10%) i klarocelularne (<5%). Dodatno, približno 20% endometrioidnih tumora se prezentiraju kao karcinomi visokog stupnja (FIGO gradus III) i mogu biti klasificirani kao tip II tumori. Miješani, nediferencirani, slabo diferencirani, neuroendokrini i karcinosarkom (također poznat pod nazivom maligni miješani Mullerov tumor) isto pripadaju u ovu kategoriju, ali su puno rjeđi od histologije seroznog i klarocelularnog.<sup>12</sup>

Tip II tumori nisu u vezi s djelovanjem estrogena, generalno se razvijaju iz atrofičnog tkiva endometrija žena starije životne dobi.<sup>1</sup> Smatraju se izrazito agresivnim i često se prezentiraju tek u uznapredovalom stadiju. Duboko su invazivni u vrijeme dijagnoze, i nose visok potencijal limfovaskularnog širenja. Tip II histologija tipično ima lošu prognozu, visoke stope recidiva (približno 50%), i slabo ukupno petogodišnje preživljenje (55%).<sup>6,7</sup>

Većina tip II tumora rezultiraju zbog mutacija *TP53* gena, ali gotovo nikad ne izražavaju *ras* ili *PTEN* mutacije, ili mikrosatelitsku nestabilnost. Kirurški postupak liječenja je uobičajeno praćen adjuvantnim liječenjem. Pacijentice koje bolju od takvih tumora su pod velikim rizikom od pojave metastatske bolesti i recidiva.<sup>1,2</sup> Svojim ukupnim doprinosom, tip II karcinomi endometrija zaslužni su za većinu neuspjelih pokušaja liječenja, metastatskih bolesti i smrtnih ishoda uzrokovanih karcinomima endometrija.<sup>8</sup>

Do 40% neendometrioidnih karcinoma endometrija je miješano, s postojećom endometrioidnom komponentom. Kod karcinoma endometrija s visokim nuklearnim gradusom, ali niskom arhitektonskom građom, imunohistokemijsko bojenje može olakšati razliku između seroznog i endometrioidnog karcinoma endometrija.<sup>13,14</sup>

Serozni papilarni karcinom endometrija, opisan kao različit entitet od endometrioidnog karcinoma endometrija 1982. godine, najčešći je karcinom endometrija tip II. Također, najagresivniji je tip neendometrioidnog karcinoma endometrija. Njegova histološka građa slična je visoko malignom seroznom karcinomu jajnika. Histološka

dijagnoza se bazira na prisutnosti papila, koje su pokrivene visoko pleomorfnim stanicama tumora sa često prisutnom nekrozom te mitozama. Invazija miometrija je istaknuto obilježje većine slučajeva, a vaskularna invazija je uobičajena. Suprotno endometrioidnom karcinomu, rizik ekstrauterinog širenja bolesti je visok i kod odsutnosti rizičnih čimbenika poput invazije miometrija ili limfovaskularne invazije. Sklon je peritonealnom širenju i povezan je s mogućnosti od približno 40% da se dijagnosticira tek u uznapredovalim stadijima bolesti (III i IV stadij). Čini manje od 10% udjela svih slučajeva karcinoma endometrija, no, odgovoran je za čak 40% smrti uzrokovanih istima. Skoro svi karcinomi ovog tipa pokazuju jako difuzno imunohistokemijsko bojenje *TP53* antigena. Identificirana je prekursora lezija ovog karcinoma: serozni intraepitelni karcinom endometrija (SEIC) koja je rijedak nalaz, ali je povezana s rizikom od 40% za širenje bolesti ekstrauterino u odsutnosti invazije miometrija, te također s visokim rizikom peritonealnog recidiva.<sup>15,16</sup>

Klarocelularni karcinom endometrija je neendometrioidni karcinom endometrija i moguće najmanje razumljivi patološki podtip. Takve bijele i jasne stanice su, također, pronađene u ovarijima i bubrežnom sustavu, ali su molekularne analize svakog od njih pokazale da je to vjerojatno različit tumor svaki za sebe. Poput drugih tumora tipa II, klarocelularni tumori su najčešće dijagnosticirani u uznapredovalim stadijima kada su već prošireni ekstrauterino. Za razliku od seroznog invazivnog karcinoma endometrija, rezistentniji su na adjuvantnu terapiju iradijacijom ili kemoterapijom.<sup>17</sup>

Maligni miješani Mullerov tumor (MMMT) čini tek 1,2% svih karcinoma endometrija. Njegovo petogodišnje preživljenje je od 65% u prvom stadiju do 29% u IV stadiju bolesti. Naziva se i endometrioidni karcinosarkom, a odnedavno se smatra i posebnim podtipom karcinoma endometrija, jer su brojna epidemiološka, kliničkopatološka, imunohistološka, in-vitro, in-vivo i molekularno-genetička istraživanja ukazala na endometrioidno podrijetlo karcinosarkoma. Sadrži i karcinomatozne (epitelne) i sarkomatozne (mezenhimalne) elemente. Karcinomatozna komponenta je endometrioidna, serozna ili klarocelularna, a sarkomatozna komponenta može biti leiomiom, fibrosarkom, endometrioidni stromalni sarkom ili heterologno. Postoje dvije glavne teorije o podrijetlu dvojne prirode ovih tumora: teorija sudara i monoklonalna teorija. U teoriji sudara, dvije maligne promjene (epitelna i

mezenhimalna) rastu svaka zasebno i konvergiraju, dok monoklonalna teorija tvrdi da obje komponente imaju isto podrijetlo, ali su podvrgnute divergentnoj diferencijaciji. Najnovija molekularna istraživanja pokazuju su da su ovi tumori većinom monoklonalni i građeni od karcinoma visokog stupnja sa sarkomatoznom diferencijacijom. Imaju tendenciju limfatičkog i transperitonealnog širenja sa 50%-tnom šansom recidiva. Terapija izbora je kirurška. Trenutno nema dokaza da adjuvantna terapija endometrioidnog karcinosarkoma doprinosi boljem ishodu nakon primarnog zahvata.<sup>18,19</sup>

### **3.2.3 Binarni sustav klasifikacije**

U posljednje vrijeme u praksi se koristi alternativni binarni sustav klasifikacije karcinoma endometrija s obzirom na arhitekturnu građu tumora. Endometrioidni karcinom može biti klasificiran kao karcinom niskog ili karcinom visokog stupnja s obzirom na procjenu količine tumora čvrste konzistencije (gdje se ne uzima u obzir razlika između skvamozne i neskvamozne diferencijacije), obrazac invazije i prisutnost nekroze tumora. Tumor klasificiramo kao onaj visokog stupnja ako su zadovoljena najmanje dva kriterija od navedenih: više od 50% solidne komponente, difuzno infiltrativni rast u većoj mjeri nego ekspanzivni i nekroza stanica.<sup>20,21</sup>

### **3.2.4 FIGO sustav klasifikacije**

FIGO stupnjevanje dijelom je razvijeno zbog važnosti histoloških podtipova karcinoma endometrija. FIGO sustav klasifikacije tumora procjenjuje arhitekturni obrazac tumora i nuklearni gradus, Različiti podtipovi adenokarcinoma endometrija uključuju endometrioidni, serozni, klarocelularni i karcinosarkom ili maligni miješani Mullerov tumor (MMMT).<sup>8</sup>

Prema FIGO sistemu klasifikacije endometrioidni karcinom gradusa 1 sastoji se od dobro formiranih žlijezdanih stanica s manje od 5% solidne komponente, odnosno čvrstih neskvamoznih područja (područja skvamozne diferencijacije se ne smatraju solidnim rastom tumora). Oni su dobro diferencirani, više nalikuju normalnom tkivu i tipično imaju dobru prognozu. Karcinomi gradusa 2 sadrže od 6% do 50% solidne komponente i mogu se opisati kao umjereno diferencirani. Karcinomi gradusa 3 ne nalikuju zdravom tkivu endometrija, smatraju se karcinomima visokog stupnja i slabo su diferencirani. Imaju više



od 50% solidne komponente. Tumor prelazi iz gradusa 1 u gradus 2, ili iz gradusa 2 u gradus 3, ako postoji upečatljiva citološka atipija. Gradus 1 i 2 tumori su generalno klasificirani kao karcinomi niskog stupnja i smatraju se karcinomima tip I. Gradus 3 tumori su klasificirani kao karcinomi visokog stupnja i pripadaju u tip II klasifikaciju.<sup>6</sup>

Histološki gradus se primjenjuje samo za stupnjevanje endometrioidnih karcinoma. Serozni i klarocelularni karcinomi su klasificirani kao karcinomi visokog stupnja po definiciji.<sup>15,16</sup>

### **3.3 Rizični čimbenici**

Rizični čimbenici su svojstva i karakteristike koje povećavaju vjerojatnost razvoja bolesti. Etiologija karcinoma endometrija općenito je multifaktorijalna.<sup>22</sup> Rizične čimbenike koje povezujemo s nastankom karcinoma endometrija tipično kategoriziramo u dvije skupine promjenjivih i nepromjenjivih rizičnih čimbenika. Nepromjenjivi čimbenici su dob, rasa i genetska predispozicija, dok su promjenjivi vezani uz način života, te je na njih moguće djelovati i uspješno prevenirati karcinom endometrija, ali i mnoge druge bolesti.<sup>23</sup>

Najznačajniji čimbenik rizika za karcinom endometrija tip I je prolongirana izloženost estrogenima, bez oponiranog djelovanja progestina, koja može biti u endogenoj ili egzogenoj formi. Endogena izloženost uključuje prekomjernu tjelesnu masu, ranu menarhu, kasnu menopauzu, nulparitet, posebno ako je prisutan i infertilitet, kronične anovulacije, policistični sindrom ovarija i estrogen producirajuće tumore. Endogena izloženost se događa kod hormonske zamjene terapije žena u postmenopauzi i liječenja karcinoma dojke Tamoxifenom. Ostali rizični čimbenici koji ne uključuju neoponiranu izloženost estrogenima uključuju obiteljsku anamnezu, dob iznad 50 godina starosti, hipertenziju, dijabetes melitus, debljinu, bolesti štitnjače i Lynch sindrom.<sup>24</sup> Kontrolirane studije na populaciji indiciraju da nedostatak tjelesne aktivnosti i komorbiditeti, poput dijabetesa i metaboličkog sindroma, također povećavaju rizik za nastanak karcinoma endometrija.<sup>8</sup> Podizanje svijesti o tome među zdravstvenim profesionalcima i promoviranje intervencija za čimbenike koji su promjenjivi i mogu se modificirati i mogu biti preventabilni, ili alternativno, mogu voditi ka ranijoj dijagnozi, unaprijediti kvalitetu života i poboljšati ishod bolesti.<sup>4</sup>

### 3.3.1 Prekomjerna tjelesna masa i pretilost

Skoro 70% pacijentica s ranim stadijem karcinoma endometrija ima prekomjernu tjelesnu masu. Relativni rizik smrti raste usporedno s indeksom tjelesne mase (ITM).<sup>25</sup> Prekomjerna konzumacija masti i prekomjerna tjelesna masa (definirana kao ITM veći od 25 kg/m<sup>2</sup>) su važni rizični čimbenici koji se prezentiraju kod skoro 50% žena koje boluju od karcinoma endometrija. Kod žena u premenopauzi, prekomjerna tjelesna masa uzrokuje inzulinsku rezistenciju, višak androgena jajnika, anovulacije i kroničnu deficijenciju hormona progesterona dok kod žena u postmenopauzi, uzrokuje višak cirkulirajućih koncentracija biorasploživog estrogena dobivenog ekstraglandularnom konverzijom iz androgena. Te promjene stimuliraju proliferaciju stanica endometrija, inhibiraju apoptozu i promoviraju angiogenezu. ITM iznad 25 kg/m<sup>2</sup> duplira rizik za karcinom endometrija, dok ITM iznad 30 kg/m<sup>2</sup> uzrokuje tri puta veći rizik.<sup>26</sup>

Prekomjerna tjelesna masa je najistaknutiji rizični čimbenik za nastanak hiperplazije koja se razvija u maligni karcinom endometrija. Za istu se misli da doprinosi riziku za nastanak karcinoma endometrija zbog ekscesivne periferne konverzije androgena u estron stanicama masnog tkiva. Dodatni estrogen uzrokuje proliferaciju endometrija i često dovodi do karcinogeneze. Dodatno, žene prekomjerne tjelesne mase u premenopauzi vjerojatnije pate od kronične anovulacije koja je još jedan rizični čimbenik za karcinom endometrija.<sup>6</sup>

Povezanost debljine i povećanog rizika malignosti je dobro ustanovljena kroz literaturu, gdje se rizik za karcinom endometrija predstavlja kao najistaknutiji rizični čimbenik. Osim toga, debljina je povezana s povećanim rizikom recidiva i smrti od karcinoma. Adipozno tkivo funkcionira kao endokrini organ doprinoseći produkciji hormona, upalnim odgovorima, i stimulaciji puteva stanične proliferacije. Klasično uobičajeno, aromatizacija androstendiona u estron unutar adipoznog tkiva se predstavlja kao pokretač razvoja karcinoma endometrija tip I. Višak endogenog estrogena izravno stimulira rast endometrija aktivacijom estrogenskog receptora, ER $\alpha$ . Najpotentniji endogeni ženski spolni hormon, estradiol, također igra ulogu u karcinogenezi aktivacijom receptora za inzulinu sličan faktor rasta I (IGF-1) i epidermalni čimbenik rasta (EGFR), time se aktivira PI3K-AKT-mTOR put.<sup>26,27,28</sup>

Uz doprinos hiperestrogenizmu, prekomjerna tjelesna masa potiče karcinogenezu kroz produkciju adipokina i održavanje proupalnog stanja. Izlučeni adipokini uključuju leptin, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 i MCP-1. Povišene razine adipokina povezujemo s povećanim rizikom karcinoma endometrija.<sup>7,29</sup>

Hiperaktivacija PI3K-AKT-mTOR puta posredovana upalom isto se dokazala postojećom, najčešće u tip I tumorima. Ista dovodi do pojačane produkcije COX2 i PGE2. Njihova prekomjerna ekspresija povezana je s karcinogenezom, jer djeluju antiapoptotički, proangiogenički i mogu inducirati invaziju tumora. Protuupalni efekt aspirina koji djeluje supresijski na navedeni signalni put postao je primamljiva terapijska opcija za smanjenje rizika.<sup>7</sup>

Promjene životnog stila poput prilagodbe prehrane i redovite tjelovježbe mogu modulirati rizik za razvoj karcinoma endometrija, spriječiti recidiv i druge popratne bolesti povezane s prekomjernom tjelesnom masom.<sup>30</sup>

### **3.3.2 Hormonska zamjenska terapija**

Zamjena ženskog spolnog hormona estrogena kod žena u postmenopauzi medicinskim pripravcima jedan je od primjera egzogene izloženosti neoponiranom djelovanju estrogena. Neoponirana terapija estrogenima ne bi se trebala više koristiti za kontrolu simptoma menopauze kod žena koje nisu prethodno nisu liječene histerektomijom. Ista može povećati rizik od karcinoma endometrija do 20 puta, s time da trajanje uzimanja terapije dodatno povisuje rizik.<sup>31</sup>

Poslije menopauze, za žene koje uzimaju zamjensku hormonsku terapiju, dodatak progestagena estrogenima, generalno 10 do 14 dana mjesečno, suzbija štetno djelovanje estrogena na endometriju. Ovaj pristup smanjuje rizik za nastanak karcinoma endometrija, posebno ako su ovi hormoni kontinuirano u kombinaciji. Značajno smanjenje rizika i uspješnost terapije uvideno je kod pretilih žena čiji je ITM iznad 30 kg/m<sup>2</sup>. Klinička istraživanja trenutno testiraju uterinu zaštitu lijeka tibolona, koji se koristi za tretiranje simptoma menopauzi, a pokazao se uspješnim u smanjenju rizika karcinoma dojke, no, izvješten je povećan rizik od nastanka karcinoma endometrija.<sup>2</sup>

### 3.3.3 Tamoxifen

Tamoxifen je selektivni modulator estrogen receptora (SERM) i koristi se u liječenju karcinoma dojke. Značajno smanjuje rizik za razvoj karcinoma dojke i pojavu recidiva, no, povezujemo ga s povećanim rizikom za nastanak karcinoma endometrija. Tamoxifen se u tkivu dojke ponaša se kao estrogen antagonist, a u kao u kostima i tkivu endometrija kao estrogen agonist. Mnoga istraživanja ukazuju na povećan relativni rizik nastanka karcinoma endometrija u žena koje su liječene tamoxifenom koji je 2 do 3 puta veći nego u općoj populaciji. U žena koje simultalno uz karcinom dojke razviju i karcinom endometrija, rizik od razvoja seroznog histološkog tipa karcinoma je 2 do 6 puta veći nego rizik za razvoj endometrioidnog karcinoma. Također, karcinomi endometrija pojavljuju se u ranijoj životnoj dobi nego kod žena koje nisu na terapiji tamoxifenom. Žene koje uzimaju lijek tamoxifen svakako treba upozoriti da izvijeste o svakom abnormalnom vaginalnom simptomu. Međutim, dodatno praćenje nije preporučeno, osim redovitih ginekoloških pregleda.<sup>6,32</sup>

Raloxifen je, poput Tamoxifena, selektivni modulator estrogenskih receptora i upotrebljava se za prevenciju fraktura kod oboljelih od osteoporoze. No nije dokazano njegovo stimulativno djelovanje na endometrija poput djelovanja Tamoxifena.<sup>33</sup>

### 3.3.4 Dob

Karcinom endometrija je bolest koja primarno zahvaća populaciju žena u postmenopauzi, s prosječnom dobi 60 godina starosti u trenutku dijagnoze. Istraživanja ukazuju na dob iznad 55 godina kao značajan rizični čimbenik za razvoj karcinoma endometrija. Specifičan vrh incidencije je između 75 i 79 godina, a 85% slučajeva koji se pojavljuju je poslije dobi od 50 godina. Rizik razvoja se povećava usporedno s dobi, a s obzirom na trend modernog društva u smislu starenja svjetske populacije, posljedično dolazi do povećanja incidencije karcinoma endometrija. Samo 5% slučajeva se javlja prije dobi od 40 godina. Mlade žene u premenopauzi kojima se dijagnosticira karcinom endometrija sklone su imati povećan ITM, anovulatorne cikluse ili genetsku predispoziciju za razvoj karcinoma endometrija. Iako je dob čimbenik koji se ne može mijenjati, ovaj nalaz ukazuje da treba usmjeriti preventivne zahvate za karcinom endometrija na mlade žene kako bi se spriječio razvoj bolesti u kasnijoj životnoj dobi.<sup>23</sup>

### **3.3.5 Reproductivni čimbenici**

Određeni reproduktivni čimbenici mogu utjecati na učestalost karcinoma endometrija djelujući na relativnu ravnotežu estrogena i progesterona. Reproductivni faktori kao što su rana menarha (manje od 11 godina), kasna menopauza (više od 55 godina), niži paritet, odnosno nulpartitet udružen s infertilitetom, kronične anovulacije koje se javljaju u obliku policističnog sindroma ovarija kod velikog broja mlađih žena i negativna anamneza uzimanja oralnih kontraceptiva povezani su s većom incidencijom karcinoma endometrija.<sup>34</sup>

Velika metaanaliza ukazuje na inverzni odnos između pariteta i rizika od karcinoma endometrija. Istraživanja su dokazala smanjenje incidencije karcinoma endometrija za 40% u multipara u odnosu na nulipare. Hormonalne promjene koje se događaju tijekom trudnoće mogu objasniti ovu povezanost. Utvrđena je snažna zaštitna povezanost između prve trudnoće i rizika od karcinoma endometrija, uz dodatnu zaštitu svake naredne trudnoće. Naime, dolazi do promjena u proizvodnji progesterona koji se suprotstavlja djelovanju estrogena na endometriju i tako odražava svoj zaštitni učinak. Navedeno stoga ističe nulparitet, posebno udruženog s infertilitetom koji obilježavaju kronične ovulacije, kao značajan rizični čimbenik za karcinom endometrija. Utjecaj hormona na karcinogenezu ili razvoj različitih histoloških podtipova karcinoma endometrija manje je razumljiv.<sup>35</sup>

### **3.3.6 Komorbiditeti**

Metabolički sindrom označava grupu rizičnih čimbenika koji su povezani s povećanim rizikom od nastanka bolesti koje ozbiljno mogu ugroziti zdravlje, a to su bolesti srca i krvnih žila, dijabetes, cerebrovaskularni inzult i ostali. Rizični čimbenici koji čine metabolički sindrom su povišene vrijednosti krvnog tlaka, povišene razine triglicerida u krvi, snižen HDL kolesterol, centralna pretilost i visoka glukoza u krvi. Tip 2 dijabetes i hipertenzija epidemiološki su povezani s povećanim rizikom od karcinoma endometrija. Nekoliko istraživanja izvijestilo je o povezanosti osobne anamneze opterećene bolestima poput hipertenzije i dijabetes melitusa s povećanim rizikom za nastanak karcinoma endometrija. Međutim, smatra se da je ovaj rizik većinom povezan s istodobnom pretilošću.<sup>36</sup>

Kako je hipertenzija stanje koje je snažno povezano sa čimbenicima životnog stila i nekim medicinskim stanjima, uključujući prehranu, ITM, tjelesnu aktivnost i dijabetes, ne možemo u potpunosti isključiti mogućnost da opažena povezanost hipertenzije i rizika od karcinoma endometrija barem djelomično može biti posljedica zbunjujućeg čimbenika, no, u svakom slučaju, hipertenzija je statistički vrlo značajan nalaz.<sup>37</sup>

Većina epidemioloških istraživanja ukazuje na to da je dijabetes značajan čimbenik rizika za pojavu karcinoma endometrija za koji postoji jača povezanost s prilagođavanjem dobi. Također, dijabetes je usko povezan s povećanom smrtnošću specifičnom za karcinom endometrija i smrtnošću od ostalih uzroka koji nisu povezani karcinom u žena oboljelih od karcinoma endometrija. Stoga, ova istraživanja pokazuju da dijabetes povećava i rizik i smrtnost od karcinoma endometrija.<sup>38</sup>

Dokazana je pozitivna povezanost karcinoma endometrija s hiperinzulinemijom i dijabetesom tipa 2. Dijabetes tipa 2 karakterizira povišena razina inzulina i inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF1) i hiperglikemija, te svaki od njih sudjeluje u patogenezi karcinoma endometrija. Normalno, kod žena u premenopauzi, ciklične promjene izazvane djelovanjem estrogena u ekspresija IGF-1 i signalizaciji kontroliraju proliferaciju endometrija tijekom normalnog menstrualnog ciklusa. Pojačana ekspresija inzulinskih i IGF-1 receptora primijećena je kod hiperplazije endometrija, što povećava reaktivnost ovih stanica na inzulin i IGF-1, te potiče hiperaktivnost signalizacije MAPK i PI3K-AKT-mTOR koje su čest nalaz karcinoma endometrija. Proliferativna signalizacija dodatno se pojačava gubitkom gena za supresiju tumora *PTEN*, koji djeluje suprotno putu i rani je događaj u patogenezi karcinoma endometrija. Konačno, hiperglikemija, koja se javlja kao posljedica neosjetljivosti na inzulin, služi za daljnji poticaj rasta metabolički aktivnog tkiva, uključujući hiperplaziju i karcinom endometrija.<sup>39</sup>

### **3.3.7 Nasljeđe**

Sporadične mutacije su odgovorne za većinu karcinoma endometrija, međutim, približno 5% slučajeva karcinoma endometrija uzrokuju genetske mutacije. Pozitivna obiteljska anamneza karcinoma endometrija kod člana uže obitelji uvelike doprinosi riziku. Karcinom endometrija uzrokovan genetskom predispozicijom tipično se pojavljuje 10 do 20 godina ranije nego sporadični slučajevi.<sup>6</sup>

Karcinom endometrija može biti dio hereditarnog sindroma karcinoma koji je opisan sredinom 60-ih godina prošloga stoljeća. Lynch sindrom ili, također, nazvan hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC) nasljeđuje se autosomno dominantno, a posljedica je mutacija u nekom od gena za popravak DNA (*DNA mismatch repair genes*): MLH1 (37%), MSH2 (41%), MSH6 (13%) ili PMS2 (9%).<sup>7</sup> Povezan je sa značajno povećanim rizikom razvoja kolorektalnog karcinoma i karcinoma endometrija (60%), te također, karcinoma želuca, ovarija, pankreasa, uretera, bubrega, žučnih vodova, mozga i tankog crijeva. Probir za genetske mutacije trebao bi se razmatrati kod svih pacijentica s karcinomom endometrija koje su mlađe od 45 godina sa značajnom obiteljskom anamnezom kolorektalnog ili karcinoma endometrija. Izdane su smjernice za selekciju obitelji radi molekularnog testiranja za Lynch sindrom. Totalna hysteretomija i bilateralna salpingoovarietomija značajno smanjuje rizik za karcinom endometrija u žena koje boluju od Lynch sindroma i preporuča se kao opcija za reduciranje rizika kod žena koje ne planiraju zanjati u budućnosti. S obzirom na značajno povišen rizik i mlađu dob pojavljivanja preporučuje se probir s biopsijom endometrija jednom godišnje s početkom u dobi od 35 godina. Transvaginalni ultrazvuk se ne preporučuje kao sredstvo probira u žena prije menopauze jer normalne varijacije u debljini endometrija u žena reproduktivne dobi može dovesti do nepotrebne slikovne dijagnostike i dijagnostičkih procedura.<sup>40,41,42</sup>

Cowden sindrom je autosomno dominantni sindrom koji, također, povežujemo s nastankom karcinoma endometrija, a karakteriziran je *PTEN* mutacijama. *PTEN* je tumor supresor gen koji negativno regulira signalne puteve odgovorne za proliferaciju stanica, regulaciju staničnog ciklusa i apoptozu stanica.<sup>8</sup> Pacijentice koje boluju od Cowden sindroma sklone su razvoju mukokutanih lezija, karcinoma dojke, kao i karcinoma endometrija, medularnog karcinoma štitnjače, te genitourinarnih malignih promjena. Povežujemo ga s rizikom 19% do 28% rizikom za razvoj karcinoma endometrija do 70 godine života. Tipično, dijagnoza karcinoma endometrija u ovoj populaciji primjećuje se u dobi nakon rađanja djece. Međutim, zabilježeni su i slučajevi pacijentica oboljelih već u dobi od 14 godina starosti. Iako je preporučena opcija praćenja ovakvih bolesnica biopsija endometrija i/ili transvaginalni ultrazvuk jednom godišnje s početkom u dobi između 30 i 35 godina, nije dokazano da isto smanjuje morbiditet ili mortalitet.<sup>41,43</sup>

### **3.3.8 Rizični čimbenici za karcinom endometrija tip II**

Klasično, pacijentice koje boluju od visokorizičnih patoloških podtipova karcinoma endometrija nemaju izražene klasične rizične čimbenike. One su sklonije bit starije životne i mršavije i mogu imati obiteljsku anamnezu koja ukazuje na povećan rizik.<sup>8</sup> No, novija istraživanja tvrde da podtipovi karcinoma endometrija dijele mnoge uobičajene čimbenike rizika. Većina karcinoma endometrija tipa I (96%) i tipa II (82%) sadrže receptore za estrogen i progesteron. Dobiveni podatci sugeriraju da karcinom endometrija tipa II nije u potpunosti neovisan o estrogenu, i da tip I i II mogu imati sličnu patogenezu.<sup>9</sup>

### **3.4 Protektivni čimbenici**

Značajan udio karcinoma endometrija može se izbjeći održavanjem normalne tjelesne mase i redovite tjelesne aktivnosti tijekom života što je najjednostavniji način za spuštanje razina estrogena u organizmu. Povećanje tjelesne aktivnosti povezano je sa smanjenim rizikom od karcinoma endometrija, moguće snižavanje razine spolnih steroida, inzulinske rezistencije i kronične upale. Individualizirani treninzi ili programi gubitka kilograma sve se više preporučuju za žene koji boluju od karcinomom endometrija radi unaprjeđenja kvalitete života nakon dijagnoze. Savjetuje im se da promijene način života i svoje rizične čimbenike za ostale bolesti koje su obično zajednički. Potencijalno čak poboljšavaju specifično preživljenje.<sup>4</sup>

Također, protektivni čimbenici uključuju multiparitet dojenje, konzumaciju kombiniranih oralnih kontraceptiva tijekom jedne ili više godina levonorgestrel intrauterini uložak i pušenje cigareta.<sup>8,10</sup>

Trudnoća, s intenzivnom produkcijom progestagena, štiti od karcinoma endometrija, što govori u prilog zaštićenosti multipara. Upotreba intrauterinih uložaka koji se koriste umjesto oralnih progestina, kao i ligacija jajovoda povezuju se s nižim rizikom. Nadalje, dobro je poznato da konzumacija kombiniranih oralnih kontraceptiva (sadrže estrogene i progesterone) tijekom jedne ili više godina smanjuje rizik od karcinoma endometrija. Smanjenjem rizika se povećava trajanjem upotrebe i traje do 30 godina nakon prekida liječenja. Pušenje smanjuje rizik za nastanak karcinoma endometrija jer utječe na sintezu estrogena i njegov metabolizam.<sup>44</sup>



### 3.5 Klinička slika

Klinička procjena pacijentice započinje temeljitom anamnezom koja nam pomaže u otkrivanju rizičnih čimbenika i zabrinjavajućih simptoma, te komorbiditeta koji bi mogli imati utjecaja na preporučeno liječenje, kirurške postupke ili adjuvantnu terapiju. Obiteljska anamneza može ukazati na potencijalnu predispoziciju pacijentice za razvoj karcinoma endometrija.<sup>6</sup>

Najčešći simptom koji se pojavljuje kod 90% pacijentica s karcinomom endometrija je nenormalno vaginalno krvarenje. Ono uključuje krvarenje u menopauzi i abnormalni vaginalni iscjedak. Svako vaginalno krvarenje kojim se prezentira žena u postmenopauzi treba odmah biti klinički obrađeno radi isključenja karcinoma endometrija. Vjerojatnost da žena koja je doživjela simptom krvarenja u menopauzi ima karcinom endometrija verificiran nalazom biopsije je 5% do 10%, no, šanse se povećavaju s dobi i prisutnošću rizičnih čimbenika.<sup>6,2</sup> Najčešći razlog krvarenja u postmenopauzi je ipak atrofija endometrija. Približno 75% žena u postmenopauzi kojima se dijagnosticira karcinom endometrija su dijagnosticirane u ranom stadiju, što poboljšava šanse uspješnog liječenja.<sup>10</sup> Pacijentica se može javiti s nejasnim pritužbama na pojačan vaginalni iscjedak ili zbog slučajnog nalaza zadebljanog endometrija na slikovnoj dijagnostici. Također, rijedak, ali vrlo ozbiljan simptom karcinoma endometrija može biti infekcija uterusa to jest piometra. Pacijentice s uznapredovalom bolešću koja je zahvatila peritoneum mogu se žaliti na bol u području abdomena ili zdjelice, distenziju abdomena, ranu sitost, promjene u radu crijeva ili mokraćnog mjehura, bol tijekom snošaja, ili nedostatak zraka zbog pleuralnog izljeva. Približno 1% do 5% slučajeva karcinoma endometrija dijagnosticira se kod asimptomatskih žena. Papa test je metoda probira za karcinom vrata maternice i nije namijenjen za otkrivanje hiperplazije ili karcinoma endometrija, no, postoje situacije kada abnormalan citološki nalaz cerviksa upućuje na daljnju obradu koja dokaže karcinom endometrija.<sup>6</sup> Abnormalno vaginalno krvarenje može isto tako biti znak karcinoma endometrija kod žena prije menopauze, koje čine 20% dijagnosticiranih pacijentica s karcinomom endometrija. Preporuča se da žene s nenormalnim vaginalnim krvarenjem budu upućene na daljnju dijagnostičku obradu ako su starije od 45 godina ili mlađe, ali njihovu anamnezu opterećuje izloženost neoponiranom djelovanju estrogena.<sup>10</sup>

### 3.6 Metode probira

Trenutno nema preporučenih testova za ranu detekciju karcinoma endometrija u općoj populaciji. Papa test nije pouzdan indikator za karcinom endometrija i trebao bi se koristiti samo u probiru karcinoma vrata maternice. Probir asimptomatskih žena, uključujući one na hormonskoj terapiji, transvaginalnim ultrazvukom ne preporuča se jer doprinosi nepotrebnim biopsijama i lažno pozitivnim nalazima.<sup>6</sup> Edukacija o važnosti ispitivanja uzroka svakog vaginalnog krvarenja koje se događa u postmenopauzalnih žena treba biti zadaća dana zdravstvenim djelatnicima i ženama samima.<sup>2</sup>

Kliničke preporuke su da žene iznad 65 godina starosti moraju biti informirane o simptomima karcinoma endometrija i savjetovane da potraže liječničku procjenu u slučaju pojave simptoma. Također, žene koje se prezentiraju abnormalnim krvarenjem moraju biti dijagnostički obrađene ako su starije od 45 godina ili ako u anamnezi navode podatak o dugotrajnoj neoponiranoj izloženosti djelovanju estrogena. Kod žena u postmenopauzi debljina endometrija mjerena transvaginalnim ultrazvukom mora biti manja od 5 mm. U slučaju debljine endometrija veće od ove preporučene razine, biopsija treba biti slijedeći dijagnostički postupak radi otkrivanja mogućeg postojanja hiperplazije ili karcinoma endometrija.<sup>6</sup>

Ne postoje dokazi koji govore u prilog nijednoj metodi probira za karcinom endometrija kod asimptomatskih žena, jer je stav da iste ne bi doprinijele smanjenju mortaliteta uzrokovanog ovom bolesti. Izuzetak su pacijentice koje su pod rizikom ili boluju od Lynch sindroma. Iako je ova preporuka dosta kontroverzna, pacijentice s Lynch sindromom počevši od 35 godine starosti trebaju jednom godišnje otići na ginekološki pregled tijekom kojeg će se napraviti biopsija endometrija. Treba ih savjetovati da vode menstrualni kalendar i izvještavaju o svakom abnormalnom krvarenju. Iste imaju životni rizik karcinoma endometrija 40% do 60% i ovarija 12% i to su sentinel karcinomi, koji u polovici slučajeva prethode razvoju karcinoma kolona. Žene starije od 40 godina starosti koje imaju ovu mutaciju i u budućnosti više ne žele zanjati mogu uzeti u obzir terapiju histerektomijom. Nema preporuka za dijagnostički probir u populaciji pacijentica na terapiji Tamoxifenom. One koje se prezentiraju s abnormalnim vaginalnim krvarenjem svakako trebaju biti upućene na daljnju dijagnostiku. Ultrazvučni probir preporučen je samo prije

uvođenja terapije radi prevencije rasta već postojećih lezija maternice. Djelovanjem na rizične čimbenike, poput prekomjerne tjelesne mase, dijabetesa i hipertenzije možemo igrati važnu ulogu u prevenciji karcinoma endometrija. Za žene koje uzimaju hormonsku terapiju, dodatak progesterona u terapiju pokazuje učinak smanjenja rizika od razvoja karcinoma endometrija.<sup>2,10</sup>

### **3.7 Dijagnoza**

Karcinom endometrija je bolest kojoj se stadij određuje na temelju materijala dobivenog kirurškim zahvatom, jer su kliničke procjene i preoperativna slikovna dijagnostika proširenosti bolesti pogrešni u više od 20% slučajeva. Dubina invazije miometrija i ekstrauterina bolest (zahvaćenost seroze uterusa, adneksa i limfnih čvorova, te peritonealna citologija) uključeni su u FIGO shemu klasifikacije karcinoma endometrija.<sup>6</sup>

Nakon uzimanja anamneze, treba obaviti detaljan fizikalni pregled. Pregled zdjelice mora se obaviti da se procjeni postoji li neki drugi uzrok koji bi mogao biti izvor vaginalnog krvarenja. Pacijentice u ranoj fazi bolesti često imaju normalan nalaz fizikalnog pregleda. Abnormalan fizikalni pregled može sugerirati na proširenu bolest. Pregled u spekulima treba omogućiti prikaz maternice i vaginalnog kanala, što dokazuje da tumor ne prodire kroz cerviks i ne uključuje vaginu. Bimanualni pregled trebao bi dati uvid u veličinu i pokretljivost maternice, kao i otkriti svako povećanje adneksa ili zadebljanje parametrija. U vrijeme pregleda zdjelice može se izvršiti biopsija endometrija što je definitivni test dijagnoze karcinoma endometrija. Papa test se ne preporučuje za otkrivanje karcinoma endometrija, ali nenormalan nalaz ponekad na isti može upućivati.<sup>6,10</sup>

Transvaginalni ultrazvuk je često inicijalna dijagnostička pretraga izbora u obradi sumnje na karcinom endometrija jer široko dostupna, jeftina i visoko osjetljiva. Transvaginalni ultrazvuk se može koristiti za mjerenje debljine endometrija. Postoji izvjesna nesigurnost u vezi s optimalnom debljinom endometrija. Nekoliko metaanaliza koje su koristile reznu površinu od 5 mm ili manje imale su 96% osjetljivost i vjerojatnost nakon izvedbe testa od 2,5% za nastanak karcinoma endometrija kod žena u postmanopauzi. Najnovije spoznaje su da bi granične vrijednosti za normalne rezultate transvaginalne ultrazvuka trebale biti pomaknute na 4 mm ili manje. Pacijentice u

postmenopauzi čiji je endometrij tanji od 5 mm trebaju biti upućene na obradu uzorka tkiva, posebno ako je krvarenje prisutno. Optimalna vrijednost debljine endometrija žena u premenopauzi za procjenu nije definirana, ali preporuke su 16 mm ili manje. Svim pacijenticama kod kojih unatoč normalnom nalazu transvaginalnog ultrazvuka krvarenje prezistira treba raditi biopsiju tkiva.<sup>10</sup>

Definitivna dijagnoza karcinoma endometrija zahtjeva uzorak tkiva endometrija. Generalno, ako je debljina endometrija manja od 5 mm, biopsija nije potrebna jer je to rijetko povezano s karcinomom. Međutim, tumori tip II mogu nastati iz tankog, atrofičnog endometrija, tako da simptomatske pacijentice uvijek trebaju biti daljnje obrađeni s biopsijom, iako je njihov endometrij tanji od 5 mm. Kiretaža se smatra preferiranom metodom za dobivanje uzorka tkiva, ali postoji i novija Pipelle metoda nudi alternativu, no, njenom upotrebom teško je dobiti adekvatan uzorak. Potrebna je dodatna procjena ako simptomi perzistiraju usprkos benignim rezultatima biopsije.<sup>6,10</sup>

Jednom kad je dijagnoza postavljena, slikovna dijagnostika rentgenom preporuča se samo radi isključenja metastaza u plućima. CT, ili PET/CT možemo razmatrati za procjenu proširenosti bolesti i procjene metastatske bolesti. Međutim, istraživanja su pokazala da slikovna dijagnostika ima značajna ograničenja u detektiranju metastaza u limfnim čvorovima, jer su u 90% slučajeva one mikroskopske. MRI je korisna u evaluaciji zahvaćenosti miometrija i cerviksa, te čvorova kod mlađih pacijentica s obzirom na čuvanje plodnosti. Dodatno, nalazi slikovne dijagnostike uglavnom ne mijenjaju vrstu kirurškog zahvata za suspektne stadije I do III. U slučajevima biopsijski dokazanih seroznih i klarocelularnih tumora, slikovna dijagnostika se pokazala korisnijom jer tumori tip II imaju veću vjerojatnost ekstrauterinog širenja u doba prezentacije bolesti. Slikovna dijagnostika tada može otkriti neresektabilnu bolest, što zahtjeva primarnu iradijaciju ili kemoterapiju ili daje liječnicima mogućnost savjetovanja pacijenata o potrebi invazivnije operacije.<sup>6,45</sup>

Općenito, preoperativna obrada treba služiti procjeni moguće bolesti srca ili pluća, te određivanju kirurškog pristupa. ovom trenutku, nema poznatih tumorskih markera s visokom osjetljivošću i specifičnošću za karcinom endometrija. Međutim, serumski CA-125 test može bit koristan kod sumnje na proširenost bolesti ekstrauterino.<sup>46</sup>

### 3.8 Liječenje

Sve bolesnice s novo dijagnosticiranim karcinomom endometrija trebaju se razmatrati za opciju kirurškog liječenja bolesti. Standardni kirurški pristup u ranim stadijima endometrioidnog karcinoma endometrija je potpuna histerektomija s bilateralnom salpingoovariektomijom, prema potrebi uključujući i limfadenektomiju koja daje vrlo vrijedne prognostičke informacije. Odluka o tome treba li limfadenektomija biti učinjena i u kojoj mjeri donosi se na temelju preoperativne dijagnostike ili procjene tijekom operativnog zahvata.<sup>47,48</sup> Kriteriji niskog rizika za nodalne metastaze su invazije miometrija manje od 50% i tumor manji od 2 cm ili stupnja I i II. Kod niskorizičnih endometrioidnih karcinoma endometrija ne preporučuje se limfadenektomija. Kartiranje sentinel limfnih čvorova (SLNM) pruža važne informacije za prilagođavanje adjuvantne terapije. Smanjuje morbiditet vezan uz limfadenektomiju i dugotrajne posljedice nepotrebnog adjuvantnog liječenja. Laparoskopski pristup ima nižu stopu kirurških komplikacija, no, slične ishode poput laparotomije. U ranim fazama neendometrioidnih karcinoma endometrija, zbog njihove velike sklonosti diseminaciji preporučuju se bilateralna salpingoovariektomija, limfadenektomija zdjelice, paraaortna limfadenektomija do bubrežne vene, omentektomija i peritonealna biopsija.<sup>49</sup>

Kod pacijentica koje boluju od karcinoma endometrija u uznapredovaloj fazi bolesti, ali su dobrog općeg statusa i tumor je resektabilan preporučuje se maksimalno proširen kirurški zahvat. Palijativna kirurgija može se razmatrati u slučaju metastatske bolesti kod pacijentica dobrog općeg statusa.<sup>49</sup>

Žene reproduktivne dobi koje boluju od karcinoma endometrija niskog rizika trebaju biti obaviještene o mogućnostima terapije uz čuvanje plodnosti. Da bi se preporučila terapija uz očuvanje plodnosti, važno je isključiti invaziju miometrija, ektrauterinu proširenost bolesti i neendometrioidnu histologiju. Progestinska terapija koja uključuje medroksiprogesteron acetat, megestrol acetat ili intrauterino sredstvo koje sadrži levonorgestrel je jedina dostupna opcija ovakvog načina liječenja. Redovito praćenje i potvrda regresije lezije su obavezni.<sup>49</sup>

Adjuvantno liječenje bolesnica u ranoj fazi bolesti prilagođeno je rizičnoj skupini i najvažnijim prognostičkim čimbenicima.<sup>49</sup>

Adjuvantna radioterapija, odnosno zračenje zdjelice nakon operacije karcinoma endometrija stupnja I pruža lokalnu i regionalnu kontrolu bolesti, ali ne doprinosi ukupnom preživljenju.<sup>50</sup> Randomizirano istraživanje koje je uspoređivalo dvije skupine pacijentica s karcinomom endometrija stupnja I i II, dio kojih je postoperativno primalo vaginalnu brahiterapiju, dok su ostale samo praćene postoperativno, pokazalo je da nema korisnog učinka postoperativnog zračenja na ukupno preživljenje bolesnica, već da isto samo doprinosi porastu genitourinarnih simptoma.<sup>51</sup> Rezultati istraživanja koje je uspoređivalo zdjelično zračenje i vaginalnu brahiterapiju pokazali su da nisu postojale razlike u razvoju zdjeličnih i vaginalnih recidiva, ali da je vaginalna brahiterapija značajno manje toksična za pacijentice nego zračenje zdjelice. Lokalna i regionalna kontrola bolesti poboljšana je adjuvantom terapijom zračenja zdjelice, ali ista nema utjecaja na ukupno preživljenje, štoviše, povezana je s povećanom akutnom gastrointestinalnom i urinarnom toksičnošću.<sup>52</sup>

Rezultati potencijalnih randomiziranih istraživanja koja su uspoređivala terapiju zračenjem i kemoterapiju kod karcinoma endometrija visokog rizika pokazala su da adjuvantna kemoterapija smanjuje rizik udaljenih recidiva, ali ne poboljšava ukupno preživljenje i lokalna kontrola je loša. Ta su zapažanja pružila razlog za kombinirani pristup liječenju, kemoterapijom i zračenjem. Uloga adjuvantnog kombiniranog liječenja proučavana je u bolesnika sa srednjim i visokim rizikom. Skupna analiza istraživanja pokazuje da kombinirano liječenje (četiri ciklusa kemoterapije na bazi platine, dan prije ili poslije zračenja) pokazuju trend poboljšanja ukupnog preživljenja bolesnica. Vrsta kemoterapije i broj ciklusa su prepreke koje onemogućuju generaliziranje rezultata.<sup>49,53</sup>

Terapija metastatske i uznapredovale bolesti uključuje kirurški zahvat ili zračenje. To su opcije izbora kod bolesnica s izoliranim recidivima centralno u zdjelici ili s jednim mjesto metastaze. U bolesnica s recidivom izvan zdjelice, kemoterapija i hormonska terapija su palijativne mogućnosti.<sup>49</sup>

Hormonsko liječenje jedna je od alternativnih opcija terapije endometrioidnog karcinoma endometrija. Predviđanja uspješnosti odgovora u obzir uzimaju histološki tip tumora, mjesto i proširenost bolesti ekstrapelvično, pretpostavljeno produljeno vrijeme recidiva i pozitivne hormonske receptore. Lijek izbora su progestini, megesterol acetat ili medroksiprogesteron acetat.<sup>54</sup>

Kemoterapeutici koji se najčešće primjenjuju u liječenju karcinoma endometrija su doksorubicin, platina i paklitaksel. Manje razine toksičnosti kemoterapiju čine standardnim programom za terapiju uznapredovale bolesti, ali i za pomoćno liječenje. Dostupne mogućnosti nakon kemoterapeutika prve linije su ograničene. Procijenjeni lijekovi za moguće učinkovito liječenje su paklitaksel, liposomalni doksorubicin, ifosfamid, oksaliplatin i iksabepilon. Iako su mnoga istraživanja koristila kombinaciju doksorubicina i platine, karboplatina i paklitaksel standardna su opcija liječenja metastatskog ili uznapredovalog karcinoma endometrija. Ne postoji standardna sekundarna linija kemoterapije karcinoma endometrija.<sup>49,55</sup>

Identificiranje molekularnih abnormalnosti karcinoma endometrija omogućilo je razvoj novih lijekova kao ciljane terapije. Antiangiogeni lijekovi točnije bevacizumab i inhibitori mTOR/PI3K su najperspektivniji agensi. Još uvijek nisu dostupne ciljane terapije za karcinom endometrija.<sup>49</sup>

### **3.9 Praćenje**

Cilj praćenja bolesnica je rano otkrivanje recidiva bolesti. Gubitak kilograma, bol i vaginalno krvarenje mogu upućivati na recidiv, koji se kod većine bolesnica pojavljuje u prve tri godine nakon primarnog liječenja. Većina pacijentica ima nizak rizik od recidiva. Najčešće mjesto recidiva je zdjelica, većinom vaginalni recidivi karcinoma endometrija koji su izlječivi u do 87% slučajeva u pacijentica koje prethodno nisu zračene. Zbog navedenog razloga u fokusu praćenja bolesnica treba biti pravovremeno otkrivanje istih. Pacijentice treba savjetovati da u slučaju vaginalnog krvarenja kontaktiraju liječnika. Udaljeni recidivi predstavljaju trećinu slučajeva. Praćenje pacijentica koje su liječene zbog karcinoma endometrija bazirano na rutinskim Papa testovima i sistematskoj radiografiji ne omogućuje ranije otkrivanje recidiva, već naprotiv uzrokuje visoke troškove, te se posljedično čini da nema nikakvog ekonomskog ili kliničkog opravdanja za ovo ispitivanje tijekom rutinskog praćenja. Međutim, ovi proračuni ne uzimaju u obzir psihološku korist za većinu pacijentica. Ponavljajući karcinom endometrija u svakom slučaju ima lošu prognozu, bez obzira na vrijeme otkrivanja, s izuzetkom lokalnog ponovnog pojavljivanja.<sup>56</sup>

Praćenje se preporučuje svaka tri mjeseca za visokorizične pacijentice (definirane kao uznapredovali stadij ili visok rizik, tip II histologije), do 6 mjeseci za pacijentice niskorizične unutar prve godine nakon liječenja. nakon toga slijede svaka 3 mjeseca za visoki rizik, do 6 do 12 mjeseci za nisko rizične godine od 1 do 2 nakon liječenja. osobe s malim rizikom za recidiv mogu prijeći na godišnje praćenje nakon 2. godine, dok osobe s visokim rizikom za recidiv trebaju nastaviti s procjenom svakih 6 mjeseci do navršene 5 godine, nakon čega mogu preći na godišnje praćenje. Svaki posjet mora uključivati fizikalni pregled, s posebnim osvrtom na pregled zdjelice koji treba uključivati bimanularni pregled, pregled u spekulima i rektovaginalni pregled. Razina CA-125 ne bi se trebala rutinski koristiti u bolesnica s karcinomom endometrija, ali može biti prikladna kod odabranih s uznapredovalom bolesti, seroznom histologijom ili višom razinom CA-125 pri dijagnostici.<sup>49</sup>

### **3.10 Prognoza i preživljenje**

Prognoza karcinoma endometrija je primarno određena stadijem i histologijom tumora.<sup>6</sup> Bazirano na kliničkopatološkim istraživanjima, otkriveni su mnogi prognostički faktori za karcinom endometrija. To uključuje dob u kojoj je dijagnosticiran karcinom, veličinu tumora, dubinu invazije miometrija, prisutnost limfovaskularne invazije, histološki gradus tumora, zahvaćenost donjeg uterinog segmenta, prisutnost hormonskih receptora, metastaze u limfne čvorove, adneksalne metastaze i stadij tumora. Žene starije od 65 godina imaju lošije ukupno preživljenje nego mlađe žene. Djelomično, to je povezano s činjenicom da je karcinom endometrija uobičajeno dijagnosticiran kod starijih žena, posebno tip II karcinomi.<sup>8</sup>

FIGO odražava petogodišnje preživljenje, koje varira s obzirom na stadij. Za stadij 1 je oko 85%, 75% za stadij 2, 45% za stadij III, i 25% za stadij IV bolesti.<sup>2</sup> Uspoređujući sa tip I karcinomima endometrija, stadij po stadij, stope preživljenja su 20 do 30 % manje za isti tip II karcinoma endometrija.<sup>57</sup> Ogromna je razlika između tip I endometrioidnih tumora i tip II seroznih i klarocelularnih tumora. Bez obzira na histologiju, ukupno petogodišnje preživljenje je povećano kod ranih stadija bolesti. Uznapredovali stadiji su povezani sa lošijim petogodišnjim stopama preživljenja i tip II tumori su povezani s lošijom prognozom nego tip I.<sup>58</sup>



## **4. HIPOTEZA**

Postoje točno određeni čimbenici rizika, koji uključuju egzogene i endogene forme prolongirane izloženosti neoponiranom djelovanju estrogena, te nepromjenjive karakteristike poput dobi i nasljeđa, za koje je dokazano da pogoduju nastanku karcinoma endometrija.

## 5. CILJEVI RADA

Na populaciji od 100 ispitanica liječenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb ispitujemo prisutnost pojedinih rizičnih čimbenika za koje je dokazano da sudjeluju u nastanku karcinoma endometrija.

Želimo dokazati premisu s kojom smo krenuli, koja smatra da stanja endogenog oblika dugotrajne izloženosti neoponiranom djelovanju estrogena kao što su prekomjerna tjelesna masa i pretilost, pridružene bolesti poput hipertenzije i dijabetesa, imaju značajan utjecaj na razvoj karcinoma endometrija. Također, želimo pokazati kakav utjecaj imaju reproduktivni čimbenici, odnosno broj porođaja i dob zadnje menstruacija, na pojavu karcinoma endometrija u našoj populaciji. Dodatan zadatak nam je bio istražiti već potvrđenu povezanost dobi s vjerojatnošću razvoja karcinoma endometrija u ispitivanom uzorku.

## 6. MATERIJALI I METODE

### 6.1 Ispitanice i metode

U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, u razdoblju između 1. siječnja 2016. godine i 1. siječnja 2017. godine učinjeno je retrospektivno opažajno istraživanje na uzorku od 100 pacijentica koje su u navedenoj klinici liječene zbog sumnje na 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. Za potrebe istraživanja prikupljeno je odobrenje Etičkog odbora Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb (broj: ).

### 6.2 Statistička analiza

Kategorijski podatci predstavljani 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  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (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).

## 7. 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 5 godina 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*
Porođaji (n)	2	1-2
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	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 pacijentica rodilo je 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 (6) 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

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	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 što je prikazano u tablici 4. Bolest prvog gradusa imalo je 55 pacijentica, gradus 2 imalo je 18 pacijentica, a gradus 3 imalo je 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 liječene 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). Sedamnaest pacijentica primilo je kemoterapiju i bilo liječeno radioterapijski (jedna pacijentica lokalnim zračenjem). Kemoterapiju je primilo ukupno 13 pacijentica, u tu skupinu ujedno spada spomenuta pacijentica koja je bila podvrgnuta lokalnom zračenju. Terapiju lokalnim zračenjem imalo je 16 pacijentica, dok je jedna pacijentica imala antihormonsku terapiju.

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.

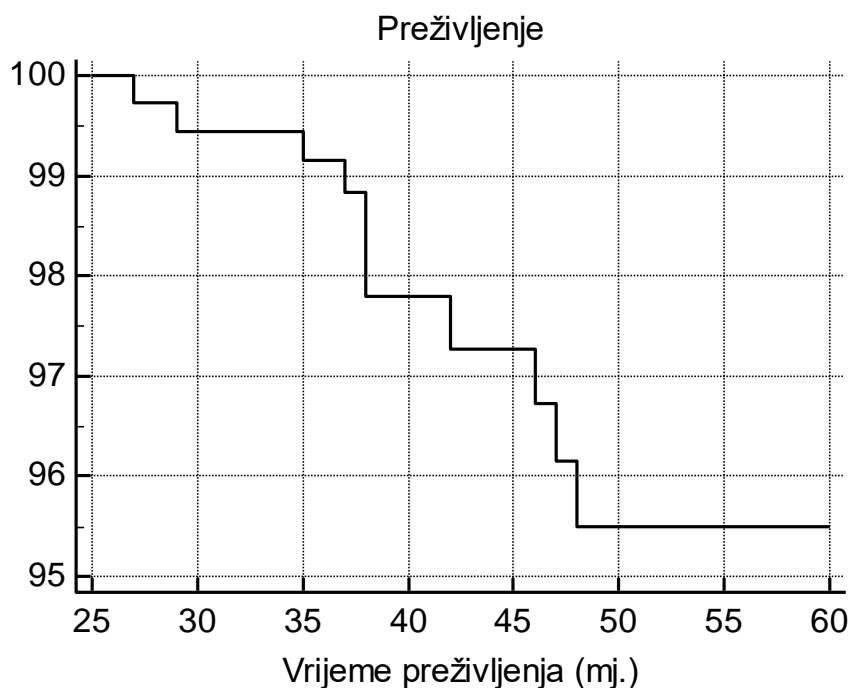
Coxovom regresijskom analizom preživljenja pokazano je da je utjecaja na preživljenje imala dob pacijentice i pojava recidiva bolesti. Najveći utjecaj imala je pojava recidiva bolesti (tablica 5).

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 1. 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 stupanj raširenosti 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 <sup>2</sup> )	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 patohistološkog nalaza i nalaza kiretmana je u 74,30%.

## 8. RASPRAVA

Karcinom endometrija je najčešće dijagnosticirana maligna promjena reproduktivnog sustava žena. Smatramo ga bolešću visoko razvijenog svijeta, odnosno bogatog društva. Zbog tendencije rapidnog povećanja incidencije karcinoma endometrija i istim uzrokovanog mortaliteta, karcinom endometrija se u posljednjih nekoliko desetljeća predstavlja kao sve veći globalni javnozdravstveni problem. Širenje stopa pretilosti na svjetskoj razini u najvećoj je mjeri zaslužno za povećanje slučajeva karcinoma endometrija. No, dodatno, trend starenja opće svjetske populacije, odnosno pomicanje granice očekivane životne dobi, te pri tome povećanje prevalencije kroničnih neizlječivih bolesti znatno doprinosi razvoju problema vezanih uz karcinom endometrija. Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 doprinose promjeni ravnoteže u organizmu i posljedično pogoduju nastanku karcinoma endometrija. Također, promjene životnog stila, koje uključuju pretežito sjedilački način života uz niske stope redovite tjelesne aktivnosti, odgađanje rađanja djece, konzumaciju hormonske terapije te drugih egzogenih estrogena, pogoduju promjenama koje stvaraju optimalan okoliš za razvoj karcinoma endometrija. Treba raditi na podizanju svijesti opće populacije i isto tako zdravstvenih djelatnika o mogućoj prevenciji karcinoma endometrija i očuvanju reproduktivnog zdravlja. Pacijentice koje obole od karcinoma endometrija tipičnog su fenotipa. Podizanje svijesti o tome kako rizični čimbenici koji uzrokuju karcinom endometrija mogu biti modificirani promjenama u načinu života od značajne je važnosti jer tako doprinosimo prevenciji, pravovremenoj dijagnozi, uspješnosti liječenja, preživljenju i kvaliteti života.

Proveli smo retrospektivno kohortno istraživanje na uzorku od 100 pacijentica koje su tijekom 2016. godine obrađivane na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb zbog sumnje na postojanje maligne bolesti endometrija kako bismo utvrdili postojanje dokazanih rizičnih čimbenika za karcinom endometrija kod naše populacije. Istraživali smo demografske i antropometrijske karakteristike pacijentica koje uključuju dob, broj porođaja, ITM i dob posljednje menstruacije. Obradili smo i anamnestičke podatke o pušenju duhana, komorbiditetima i obiteljskoj anamnezi ako su bili dostupni analizi. Medijan dobi pacijentica s karcinomom endometrija iznosi 61 godinu što dokazuje da su žene u dobi iznad 50 godina starosti sklonije razvoju karcinoma endometrija. Najmlađa

pacijentica, jedna od rijetkih mlađe životne dobi, u trenutku dijagnoze imala je 36 godina, dok je najstarija dijagnosticirana u dobi od 89 godina. Analizirajući podatke čitavog uzorka ustanovljujemo da je 80 pacijentica rodilo barem jednom, prosječno dvoje djece, dok preostalih 20 nije rodilo niti jedno dijete. Navedeni podatak ne govori u prilog značajnog protektivnog djelovanja trudnoće, odnosno tvrdnji da su multipare zaštićene. Prekomjerna tjelesna masa, istaknuta kao najznačajniji rizični čimbenik za karcinom endometrija, u obrađivanom je uzorku u velikoj mjeri doprinijela nastanku istog. ITM prikazuje odnos mase i visine tijela, a služi kao okvirni pokazatelj uhranjenosti. Vrijednosti ITM iznad 25 kg/m<sup>2</sup> označavaju prekomjernu tjelesnu masu, dok vrijednosti veće od 30 kg/m<sup>2</sup> podrazumijevaju pretilost. Centralna vrijednost ITM određena je na 30,94 kg/m<sup>2</sup> što upućuje na pretilost više od polovice ispitanica. Rezultati većine njih se nalaze u rasponu između 25,62 kg/m<sup>2</sup> i 35,11 kg/m<sup>2</sup> i govore u prilog tipične karakteristike žena oboljelih od karcinoma endometrija što je prekomjerna tjelesna masa, odnosno pretilost. Medijan dobi pri posljednjoj menstruaciji iznosi 51 godinu, kod većine ispitanica menopauza je nastupila između njihove 48. i 53. godine starosti. Dobiveni rezultati ne potvrđuju da je nužna kasna menopauza kao rizični čimbenik za karcinom endometrija. Dostupni anamnestički podatci pacijentica pružili su informaciju o prisutnosti komorbiditeta u 75 pacijentica. Najčešći komorbiditeti su bili hipertenzija (62), šećerna bolest tipa 2 (17), karcinom ovarija (3), karcinom dojke (6), karcinom probavne cijevi (6) i karcinom štitnjače (3). Ovi podatci potvrđuju hipertenziju kao značajan rizični čimbenik za karcinom endometrija uz koju je povremeno dijagnosticirana i šećerna bolest tipa 2. Osobna anamneza opterećena dodatnim karcinomom zabilježena je kod 18 pacijentica. Pozitivnu obiteljsku anamnezu karcinoma nalazimo 55% ispitanica što potvrđuje ulogu nasljeđa u razvoju karcinoma endometrija. Također, fokusirali smo se na određivanje histoloških tipova i proširenost bolesti u obrađivanom uzorku. Najučestaliji tip tumora bio je endometrioidni adenokarcinom koji je razvilo 75 pacijentica, dok je na drugom mjestu s daleko manjom učestalošću bio karcinosarkom koji je dijagnosticiran kod 7 pacijentica. Zahvaćenost limfokapilarnog prostora imalo je 29 pacijentica, dok 67 njih nije, a za četiri pacijentice podatci su nedostajali. Ovakvi rezultati sugeriraju da je većina pacijentica otkrivena u ranom stadiju bolesti koja je u trenutku dijagnoze bila ograničena samo na uterus. Takva prezentacija ima povoljnu prognozu i visoko petogodišnje preživljenje. Invaziju istmusa

maternice imalo je 29 pacijentica, dok njih 63 nije, a za njih osam podatak je nedostajao. U 26 pacijentica bolest je bila proširena na vrat maternice, dok kod 69 njih to nije bio slučaj. Za pet pacijentica podatak je nedostajao. Razlog nedostatka podataka u ovim slučajevima možemo opravdati nedostatkom patohistoloških nalaza pacijentica čija je bolest zbog proširenosti bila neoprabilna pa se može samo pretpostavljati da su imale prodor u istmus i cerviks, te patohistološkim nalazima gdje podatak nije spomenut. Učinjena je i analiza gradusa tumora, bolest prvog gradusa imalo je 55 pacijentica, gradus 2 njih 18, a gradus 3 je imalo 27 pacijentica. Dodatno primarno liječene provedeno je kod nešto manje od polovice ispitanica u uzorku. Naime, za 52 pacijentice dodatno primarno liječenje nije bilo potrebno, dok je u 46 pacijentica dodatno primarno liječenje provedeno (za dvije pacijentice nedostajali su podatci za analizu). Sedamnaest pacijentica primilo je kemoterapiju i bilo liječeno radioterapijski (jedna pacijentica lokalnim zračenjem). Kemoterapiju je primilo ukupno 13 pacijentica, u tu skupinu ujedno spada spomenuta pacijentica koja je bila podvrgnuta lokalnom zračenju. Terapiju lokalnim zračenjem imalo je 16 pacijentica, dok je jedna pacijentica imala antihormonsku terapiju. 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. Analiza preživljenja pokazala je da je na preživljenje najviše utjecaja imala dob pacijentice i pojava recidiva bolesti. Spomenuti rezultati dokazuju tendenciju pojave agresivnijih histoloških podtipova tumora u pacijentica starije životne dobi i smanjenje ukupnog preživljenja pojavom recidiva. Najveći udio pacijentica dijagnosticiran je u prvom stadiju bolesti, njih 64, a prvi i drugi stadij bolesti imalo je 78 pacijentica što potvrđuje da je većina karcinoma endometrija u trenutku dijagnoze niskog gradusa. U višim stadijima bolesti bilo je 15 pacijentica.

Za 99 pacijentica bili su dostupni podatci za usporedbu nalaza analize tkiva dobivenog postupkom kiretaže i patohistološke dijagnoze kao zlatnog standarda. Podudarnost histološkog tipa karcinoma u nalazu kiretmana i patohistološkog nalaza bilo je prisutno u 67,37% slučajeva, a podudarnost gradusa nalaza kiretmana i konačnog patohistološkog nalaza prisutna je u 74,30%.

## 9. ZAKLJUČAK

Nakon provedenog istraživanja, na temelju dobivenih rezultata, zaključili smo sljedeće. Globalna epidemija pretilosti i trend starenja populacije doprinose razvoju karakteristika žena koji su značajni rizični čimbenici za karcinom endometrija. Dodatno, prisutni komorbiditeti, u najvećoj mjeri hipertenzija i dijabetes melitus, te pozitivna obiteljska anamneza, također, pogoduju razvoju karcinoma endometrija. Reproductivni faktori, poput pariteta te dobi posljednje menstruacije, nisu se pokazali od presudne važnosti za karcinom endometrija. Pacijentice koje boluju od ove bolesti u većini slučajeva dijele fenotipske karakteristike i način života. Zbog zaštite zdravlja žena važno je djelovati preventivno i usmjeriti intervencije na otkrivanje rizičnih skupina. Prevencija i pravovremeno otkrivanje bolesti uvelike doprinose uspješnosti liječenja, ishodu bolesti i kvaliteti života.

## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Jošku Lešinu na ugodnoj suradnji, vodstvu i korisnim savjetima. Također, iskrene zahvale doc.dr.sc. Josipu Jurasu na odvojenom vremenu i uloženom trudu za pomoć prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i najbližim prijateljima što su bili uz mene i pružali mi podršku tijekom cijelog studija, bez njih to ne bi bilo moguće.



## 11. LITERATURA

1. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531-1543.
2. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limerghen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505.
3. Zhang S, Gong T-T, Liu F-H, Jiang Y-T, Sun H, Ma X-X, i ostali. Global, Regional, and National Burden of Endometrial Cancer, 1990–2017: Results From the Global Burden of Disease Study, 2017. *Front Oncol.* 2019;9:1440.
4. McAlpine J N, Temkin S M, Mackay H J. Endometrial Cancer: Not Your Grandmother's Cancer. *Cancer* 2016.
5. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Veltruski J, Glibo M, Stavinoha M, i ostali. Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. godine. 2020;(42):37.
6. 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.
7. McDonald ME, Bender DP. Endometrial Cancer Obesity, Genetics, and Targeted Agents. *Obstet gynecol Clin N Am* 49 (2019) 89-105.
8. Gupta D. Clinical Behavior and Treatment of endometrial cancer. Springer International Publishing AG 2017.
9. Wan J, Gao Y, Zeng K, Yin Y, Zhao M, Wei J, i ostali. The levels of the sex hormones are not different between type 1 and type 2 endometrial cancer. *Sci Rep.* 2016;6(1):39744.
10. 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.
11. Emons G, Beckmann M, Schmidt D, Mallmann P, for the Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(02):135–6.

12. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustuni N, Darai. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387:1094-1108.
13. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 2003;91:436-69.
14. Darvishian F, Hummer AJ, Thaler HT, et al. Serous endometrial carcinomas that mimic endometrioid adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a group of problematic cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1568-78.
15. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 797-806.
16. Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod Pathol*. 2005;18(1):75-82.
17. Abeler VMKK. Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical studies of 97 patients. *Gynecol Oncol*. 1991;40:207-17.
18. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee YC, Futran RJ, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. Cisplatinifostamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2):177-85.
19. Zelmanowicz A, Hildesheim A, Sherman ME, Sturgeon SR, Kurman RJ, Barrett RJ, et al. Evidence for common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed müllerian tumors. *Gynecol Oncol*. 1998;68(3):253-7.
20. Lax SF, Kurman RJ, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subset of advanced-stage tumors with favourable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1201-08.
21. Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 2004;44:472-79.

22. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jønsson L, Eriksen PS, Ottesen B. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1):23–9.
23. Jayawickrama WI udayangani, Abeysena C. Risk factors for endometrial carcinoma among postmenopausal women in Sri Lanka: a case control study. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1387.
24. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecolog.* 2012;120(1 pt 2):383-397
25. Courneya KS, et al. Associations among exercise, body weight, and quality of life in a population-based sample of endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):422-430.
26. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Owerweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
27. Akhmedkhanov A, ZELENIUCH-Jacquotte A, Toniolo P. Role pf exogenous and endogenous hormone sin endometrial cancer: review of the evidence and research prospectives. *Ann N Y Acad Sci* 2001;943:296-315.
28. Skandalis SS, Afratis N, Smirlaki G, i ostali. Cross-talk between estradiol receptor and EGFR/IGF-IR signaling pathways in estrogen-responsive breast cancer: Focus on the role and impact of proteoglycans. *Matrix Biol* 2014;35:182-93.
29. Soliman PT, Wu D. Tortolero-Luna G, i ostali. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006;106(11):2376-81.
30. Moore K, Brewer MA. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? Endometrial cancer. 2017.
31. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no.149: endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;125:1006-1026.
32. Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, Groben PA, Fowler WC Jr, Van Le L. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:208-11.
33. Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, i ostali. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenapauzal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003;10:337-44.

34. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *Journal of Women's Health*. 2019;28(2):237–43.
35. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ* 2019;366:4693.
36. Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer; a review and current management strategies part I. *Gynecol Oncol*. 2014;134:385-392.
37. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep*. 2017;7(1):44808.
38. Yang X, Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front Oncol*. 2019;9:744.
39. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *JCO*. 2016;34(35):4225–30.
40. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1. 2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:170-199.
41. Staff S, Aaltonen M, Huhala N, Pyvanainen K, Mecklin J-P, Maenpaa J. Endometrial cancer risk factors among Lynch syndrome women: a retrospective cohort study. *Br J Cancer*. 2016;115:375.
42. Gupta S, Provenzale D, Regenboegen SE, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal. Version 3.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;6:758-764.
43. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol*. 2015;111:125-130.
44. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature: Risk factors for endometrial cancer. *Int J Cancer*. 01. listopad 2019.;145(7):1719–30.

45. Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, Montz FJ. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;78:67-70.
46. Nicklin J, Janda M, Gebiski V, i ostali. THE utility of serum CA-125 in predicting extra-uterine disease in apparent early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;131:885-890.
47. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(23):1707–16.
48. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373(9658):125–36.
49. Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, Carballo N, Gil M, Gómez C, i ostali. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018;20(1):29–37.
50. Kong A, Jonhson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD003916.
51. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, i ostali. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(5):873–8.
52. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, i ostali. Vaginal brachytherapy versus pelvic externalbeam radiotherapy for patients with endometrial cancer of highintermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2010;375:816–23.
53. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, i ostali. Sequential adjuvant chemotherapy and radio-therapy in endometrial cancer: results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010;46:2422–31.
54. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:964–78.

55. Bestvina CM, Fleming GF. Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings. *The Oncologist*. 2016;21(10):1250–9.
56. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynaecologic malignancies: society of gynecologic oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:466–78.
57. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer*. 2006;94(5):642-6.
58. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancy. Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146:3-10.

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu, 17. veljače 1995. godine. Srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Prvoj gimnaziji u Zagrebu usporedno s kojom sam pohađala Glazbenu školu Blagoja Berse gdje sam maturirala 2014. godine (smjer instrumentalist – harmonika). Još uvijek se aktivno bavim glazbom. Odlično govorim engleski i francuski jezik, uz položene međunarodne provjere znanja.

Sudjelovala sam u javnozdravstvenim akcijama i radionicama prosvjećivanja u zajednici. Također, svoj doprinos medicini vidim u znanstvenom radu. U studenom 2019. godine gostovala sam na Međunarodnom kongresu angiologije i vaskularne kirurgije održanom u hotelu Internacional u Zagrebu kao pozvani predavač u kategoriji mladih (The XXIX congress of the Mediterranean league of the angiology and vascular surgery – MLAVS). Izlagala sam prikaz slučaja na temu "Chronic Stanford A dissection and symptomatic AAA" koji sam napisala pod mentorstvom prim.dr.sc. Ivana Cvjetka, prema pacijentu liječenom u KB Merkur. U siječnju 2020. godine sudjelovala sam na Međunarodnoj konferenciji "International Cooperation in Education and Free topics" održanoj u Ljubljani, također kao pozvani predavač. Prezentirala sam prikaz slučaja pod naslovnom "Urgent presentation of a new patient in family medicine: a case study " koji sam priredila uz vodstvo prof.dr.sc. Zlate Ožvačić Adžić.

Tijekom cijelog studiranja radila sam poslove promocije i marketinga gdje sam stekla vrijedno iskustvo interakcije i komunikacije s ljudima.