

Endokrinološki čimbenici rizika za nastanak karcinoma endometrija

Jurić, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:028740>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Karla Jurić

**Endokrinološki čimbenici rizika za nastanak
karcinoma endometrija**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za ginekološku onkologiju u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Pavla Planinića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis kratica

17 β -HSD – 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaza

AMPK – prema engl. adenosine monophosphate-activated protein kinase

CTNNB1 – prema engl. catenin beta 1

E1 – estron

E2 – estradiol

ER - estrogenski receptor

FIGO – prema franc. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

FSH – folikulostimulirajući hormon

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon

GPER1 – prema engl. G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1

hCG – prema engl. human chorionic gonadotropin

HDL – prema engl. high-density lipoprotein

HNL – hormonsko nadomjesno liječenje

IGF – prema engl. insulin-like growth factor

IGF1R – prema engl. insulin-like growth factor 1 receptor

IGFBP – prema engl. insulin-like growth factor binding protein

IL-6 – interleukin 6

IL-8 – interleukin 8

IR - inzulini receptor

ITM – indeks tjelesne mase

LH – luteinizirajući hormon

OHK – oralna hormonska kontracepcija

OR – prema engl. odds ratio

PCOS – prema engl. polycystic ovary syndrome

PIK3CA – prema engl. phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha

PTEN – prema engl. phosphatase and tensin homolog

RR – prema engl. relative risk

SHBP – prema engl. sex hormone binding protein

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TAH-BSO – totalna abdominalna histerektomija i bilateralna salpingoovarietomija

TP53 – prema engl. tumor protein p53

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
1. UVOD	1
2. ENDOMETRIJ	2
3. KARCINOM ENDOMETRIJA	3
3.1. Epidemiologija	3
3.2. Prekursorske lezije	4
3.3. Tipovi karcinoma po Bokhmanu	5
4. ENDOKRINOLOŠKI ČIMBENICI RIZIKA	6
4.1. Sindrom policističnih jajnika	7
4.1.1. Etiopatogeneza	7
4.1.2. Dijagnoza	8
4.1.3. Povezanost PCOS i karcinoma endometrija	9
4.2. Reproductivni čimbenici	9
4.2.1. Infertilitet i nuliparitet	10
4.3. Tamoksifen	10
4.4. Pretilost	11
4.5. Inzulinska rezistencija	12
4.6. Fizička neaktivnost	13
4.7. Metabolički sindrom	13
4.8. Hormonsko nadomjesno liječenje	14
5. KLINIČKA SLIKA	14
6. DIJAGNOZA	14

7. LIJEČENJE	15
7.1. FIGO sustav klasifikacije	15
7.2. TNM klasifikacija	16
7.3. Odabir terapijske metode.....	18
8. PREVENCIJA	19
8.1. Promjena životnog stila	19
8.2. Metformin	19
8.3. Hormonski intrauterine uložak (Mirena).....	20
8.4. Oralna hormonska kontracepcija	20
9. ZAKLJUČAK	22
10. ZAHVALE	23
11. LITERATURA	24
12. ŽIVOTOPIS	33

Sažetak

Endokrinološki čimbenici rizika za nastanak karcinoma endometrija

Karla Jurić

Karcinom endometrija je najčešći ginekološki zloćudni tumor čiji se porast incidencije pripisuje globalnoj epidemiji pretilosti, tjelesnoj neaktivnosti i starenju stanovništva. Najčešće se dijagnosticira u žena u perimenopauzi i postmenopauzi. Prema klasičnoj podjeli, postoje dva tipa karcinoma endometrija – učestaliji, tip I, poznat i kao estrogen ovisni tumor, čija patofiziologija se veže s djelovanjem endokrinoloških čimbenika, te tip II. Estrogen ima stimulativni učinak na proliferaciju i rast karcinoma endometrija tipa I, dok progesteron oponira njegovo djelovanje. Glavnom prekursorskom lezijom za nastanak karcinoma tipa I smatra se hiperplazija endometrija, dok se karcinom tipa II veže uz atrofiju endometrija. U etiologiji karcinoma endometrija zastupa se hipoteza neoponiranog estrogena, iako su i mnogi drugi hormoni, poput inzulina i adiponektina. Endokrinološki rizični čimbenici za nastanak karcinoma endometrija su sindrom policističnih jajnika, reproduktivni čimbenici kao infertilitet i nuliparitet, pretilost, inzulinska rezistencija, odnosno šećerna bolest, fizička neaktivnost, metabolički sindrom, hormonsko nadomjesno liječenje te uporaba tamoksifena te su obrađeni unutar ovog diplomskog rada. Smatra se kako bi promjena životnog stila mogla uvelike utjecati na smanjenje incidencije karcinoma endometrija. Multiparitet, korištenje oralnih kombiniranih kontraceptiva, metformina i hormonskog intrauterinog uloška zaštitni su čimbenici u nastanku karcinoma endometrija. Kontrola spomenutih čimbenika rizika mogla bi imati ulogu u prevenciji karcinoma endometrija.

Ključne riječi: karcinom endometrija, rizični čimbenici, prevencija

Summary

Endocrine risk factors in the development of endometrial cancer

Karla Jurić

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy, and its incidence is increasing due to global obesity epidemic, physical inactivity and population aging. Women in perimenopausal and postmenopausal period are mainly affected. According to the classical division, there are two types of endometrial cancer - the more common, type I, also known as estrogen-dependent tumor, whose pathophysiology is associated with the action of endocrinological factors, and type II. Estrogen has a stimulating effect on the proliferation and growth of type I endometrial cancer, while progesterone opposes its action. The main precursor lesion for the development of type I cancer is considered to be endometrial hyperplasia, while type II cancer is associated with endometrial atrophy. Unopposed estrogen advocates the given hypothesis in the etiology of endometrial cancer, although many other hormones, such as insulin and adiponectin, play a role in the development of cancer. Endocrine-related risk factors for endometrial cancer are polycystic ovary syndrome, reproductive factors such as infertility and nulliparity, obesity, insulin resistance and diabetes, physical inactivity, metabolic syndrome, hormone replacement therapy and the use of tamoxifen. A change in lifestyle could greatly affect the reduction in the incidence of endometrial cancer. Multiparity, the use of oral combined contraceptives, metformin and a hormonal intrauterine device are protective factors in the development of endometrial cancer. Control of mentioned risk factors could play a role in the prevention of endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer, risk factors, prevention

1. UVOD

Karcinom endometrija najčešći je ginekološki zloćudni tumor u razvijenim zemljama te četvrti najčešći karcinom u žena nakon karcinoma dojke, pluća i kolorektalnog karcinoma. U Sjedinjenim Američkim Državama i Europi bilježi se porast incidencije karcinoma endometrija što se povezuje sa sve većom prevalencijom pretilosti i metaboličkog sindroma u navedenim regijama, ali i ukupnim starenjem populacije. (1)

Glavna hipoteza kojom se nastoji objasniti karcinogeneza endometrija je hipoteza neoponiranog estrogena, prema kojoj se smatra kako izloženost visokim razinama estrogena bez oponirajućeg djelovanja progesterona dovodi do povećane mitotske aktivnosti stanica endometrija. Prema tome životni stil i reproduktivni faktori kao što su rana dob menarhe, kasna dob menopauze i neplodnost, usko su povezani s rizikom nastanka karcinoma endometrija sukladno njihovom utjecaju na razine spolnih hormona.

Abnormalno vaginalno krvarenje glavna je klinička manifestacija karcinoma endometrija koja se prezentira već u početnim stadijima. Iz tog razloga većini pacijentica karcinom endometrija bit će rano dijagnosticiran, s dobrom prognozom, odnosno 5-godišnjim preživljenjem većim od 90%. Ipak, karcinom endometrija u proteklom desetljeću bilježi porast ne samo u incidenciji, nego i porast mortaliteta, čime se stavlja naglasak na potrebu boljeg preventivnog djelovanja. Preživljenje u svih najčešćih karcinoma se povećalo, osim za karcinome tijela i vrata maternice. (2) Utjecaj na razvoj karcinoma endometrija moguće je ostvariti djelovanjem na čimbenike rizika, prvenstveno promjenom životnih navika.

Cilj ovog diplomskog rada je prikaz dosadašnjih saznanja o endokrinim čimbenicima rizika karcinoma endometrija te mogućnostima njegove prevencije.

2. ENDOMETRIJ

Endometrijsko tkivo sastoji se od strome, žlijezda i površinskog epitela. Raznovrsni tipovi stanica koji ga sačinjavaju reagiraju na djelovanje spolnih, ali i drugih hormona u cirkulaciji, na način da dolazi do sekrecije faktora rasta, citokina i drugih peptida s parakrinim i autokrinim djelovanjem, a koji utječu na stanični ciklus.

Stimulacija estrogenom povezana je s proliferacijom endometrija, dok progesteron proizveden od strane žutog tijela inhibira proliferaciju i stimulira formaciju sekretornog endometrija. Fiziološki u folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa pod utjecajem estrogena, a tijekom kojeg su razine progestina niske, dolazi do proliferacije endometrija. U folikularnoj fazi tako dolazi do proliferacije funkcionalnog sloja endometrija zbog čega se još naziva i proliferativnom fazom. Kada dođe do ovulacije, započinje lutealna faza menstrualnog ciklusa u kojoj se djelovanjem progesterona antagonizira proliferativni učinak estrogena čija je razina tijekom te faze u padu. Ukoliko ne dođe do začeća, te time proizvodnje humanog korionskog gonadotropina (hCG), žuto tijelo ne uspijeva proizvesti dovoljno progesterona što dovodi do pada spolnih hormona i pojave menstrualnog krvarenja.

Ukoliko djelovanje estrogena ne bude oponirano djelovanjem progesterona, ne dolazi do normalnih cikličkih promjena u endometriju. Periodi u kojemu je fiziološki prisutno takvo neoponirano djelovanje estrogena zbog odsutnosti žutog tijela su razdoblje prije menarhe te nakon menopauze. Upravo je vrijeme oko menopauze te postmenopauzalni period posebno izloženo takvom slobodnom djelovanju estrogena što može dovesti do različitih varijacija hiperplazije endometrija, a koje smatramo prekancerozama.

Estrogeni djeluju na endometriju vezujući se na estrogenske receptore (ER). Proliferativno djelovanje estrogena na endometriju, jednom kada je vezan za ER, potiče transkripciju i pojačanu proizvodnju IGF-1, većinom od strane stromalnog tkiva.(3)

Oponirajuće djelovanje progesterona na estrogen odvija se preko poticanja sinteze 17β -hidroksisteroid dehidrogenaze (17β -HSD) koji dovodi do pretvorbe estradiola (E2) u manje potentan estron (E1) te estrogen sulfo-transferaze koja omogućuje bržu ekskreciju estrogena. Progesteron djeluje kao stimulus za ekspresiju i sintezu IGFBP-1 koji inhibira djelovanje IGF-1 u području endometrija. (4)

3. KARCINOM ENDOMETRIJA

Karcinom endometrija, kao što je već spomenuto, najčešći je ginekološki malignom u žena. Kao i svaki zloćudni tumor, odlikuje ga sposobnost lokalne invazije i metastaziranja. Najčešće mu prethodi hiperplazija endometrija kod koje promjene pratimo u području žlijezda i strome, a prema kojima se čini klasifikacija. Histopatološkom klasifikacijom takvih promjena možemo odrediti rizik za nastanak karcinoma endometrija. Karcinom endometrija možemo podijeliti u dvije velike skupine – tip I i tip II, poznat kao tradicionalni histomorfološki klasifikacijski model prema Bokhmanu. Iako danas najčešće korišten u praksi, takav model pokazuje nedostatke kada govorimo o tipu I karcinoma koji u 15-20% slučajeva pokazuju lezije visokog stupnja, čime odstupa od uobičajenih karakteristika navedenog tipa karcinoma. (5) Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) prema patohistološkim karakteristikama klasificira karcinom endometrija kao endometrioidni, mucinozni, serozni, serozni intraepitalni karcinom endometrija, karcinom svijetlih stanica, neuroendokrini, mješoviti, nediferencirani i dediferencirani (6)

3.1. Epidemiologija

Karcinom endometrija je četvrti najčešći karcinom u žena u svijetu, čiji je kumulativni rizik razvoja 1% do 75. godine života. (7) Najveće incidencije zabilježene su u SAD-u i Kanadi te sjevernoj i zapadnoj Europi, što odgovara područjima najizraženijeg sedentarnog načina života. Godišnja incidencija iznosi 10-20 na 100 000 žena, a smatra se kako 6000 žena godišnje u SAD-u umre zbog karcinoma endometrija. (5)

U Republici Hrvatskoj rak tijela maternice, u kojem najveći udio čini karcinom endometrija, nalazi se na 4. mjestu najčešćeg sijela raka u žena s udjelom od 7% odnosno 778 novodijagnosticiranih žena u 2018. (8) U Sjedinjenim Američkim Državama prosječna životna dob u kojoj se dijagnoza postavlja je 63 godine, a najviše slučajeva dijagnosticira se u periodu oko menopauze, između 50. i 59. godine. (9)

Incidencija karcinoma endometrija u žena mlađih od 50 godina iznosi oko 15%, dok će 5% žena biti dijagnosticiran karcinom endometrija prije 40 godine života, što upućuje na manji rizik kod žena u premenopauzi. (10)

Endometrioidni tumor pojavljuje se s učestalošću od 75%, dok se tip II karcinoma endometrija pojavljuje s učestalošću 10-20% i smatra se odgovornim za 40% smrti prouzrokovanim

karcinomom endometrija. (11) Među tipom II, odnosno neendometrioidnim karcinomima najčešći su serozni s prevalencijom od 10%, svijetlih stanica s prevalencijom 2-4%, mucinozni s 0.6-5% te pločastih stanica s 0.1-0.5%.(12)

3.2. Prekursorske lezije

Smatra se kako karcinom endometrija nastaje iz prekursorških lezija kao što su hiperplazija endometrija bez atipije, odnosno atipične hiperplazije endometrija i intraepitelne endometrioidne neoplazije. Glavnu prekursoršku leziju predstavlja atipična hiperplazija endometrija te se smatra kako će 50% žena s takvim nalazom biopsije razviti karcinom endometrija. (13) Ukoliko atipija ne postoji, rizik za razvoj karcinoma endometrija je znatno manji. Hiperplazija endometrija morfološki se definira kao proliferirajući endometrij sa strukturalnim abnormalnostima. Dakle, radi se o procesu kojeg karakterizira proliferacija žlijezda različitog oblika i veličine, a kod kojeg je u odnosu na proliferativni endometrij povećan omjer žlijezda i strome u žljezdanu korist. Najveća incidencija hiperplazije endometrija dijagnosticirana je u perimenopauzalnom periodu kada je i prisutan hormonalni disbalans – prisutnost viška estrogena najčešće uzrokovana anovulacijskim ciklusima. U mlađih žena, hiperplazija se pojavljuje uz druga stanja koja vode do neoponiranog djelovanja estrogena i/ili prekomjerne izloženosti estrogenu kao što su pretilost ili sindrom policističnih jajnika.

Hiperplazija endometrija je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) klasificirana u 4 kategorije: hyperplasia simplex, hyperplasia complex, hyperplasia simplex atypica i hyperplasia complex atypica. Hiperplaziju endometrija, prvenstveno, prema poremećajima arhitekture, dijelimo na jednostavnu (simplex) i složenu (complex). Obilježja jednostavne hiperplazije su uvećane, dijelom cistično proširene žlijezde, pravilnog pseudostratificiranog epitela s urednom polarizacijom jezgara. Za razliku od jednostavne, složena hiperplazija odlikovana je umnoženim žlijezdama te je prisutna pojačana mitotska aktivnost. Kada se u bilo koja od spomenuta dva tipa hiperplazije endometrija pojavi atipija stanica, dodaje se epitet atypica.

Vjerojatnost prelaska ovih prekanceroznih lezija u karcinom za svaku skupinu je različita. Kod hyperplasia simplex iznosi 1%, hyperplasia complex 3%, hyperplasia simplex atypica 8%, dok je najveća vjerojatnost nastanka adenokarcinoma endometrija iz hyperplasia complex atypica i iznosi 29%.(14) Valja imati na umu kako spomenute lezije ne prethode svim histološkim podtipovima karcinoma, primjerice seroznom, koji je estrogenski neovisan tumor.

Sumnja na hiperplaziju endometrija postavlja se na temelju anamnestičkog podatka o abnormalnim vaginalnim krvarenjima, često uz pretilost ili sindrom policističnih jajnika kao čimbenike rizika. Čimbenici rizika za nastanak hiperplazije endometrija odgovaraju čimbenicima rizika za nastanak karcinoma endometrija. Hiperplazija endometrija vidljiva je transvaginalnim ultrazvukom kao zadebljani endometrij ili se pak histeroskopski ili prilikom kiretaže pronade povećani volumen endometrijskog tkiva.

Metoda izbora za liječenje hiperplazije endometrija bez prisutne atipije je hormonska, dok se kod prisutnosti atipije preporuča histerektomija s obzirom na povećan rizik nastanka karcinoma. (15)

3.3. Tipovi karcinoma prema Bokhmanu

Tip I karcinoma endometrija češći je tip karcinoma s incidencijom od 80%, a naziva se još i estrogen ovisnim tipom te se povezuje s hiperestrogenizmom. Pod utjecajem estrogena dolazi do hiperplazije endometrija koja prethodi nastanku karcinoma. Izraženost estrogenskih receptora vidljiva je u većine karcinoma endometrija tipa I te je povezana s boljim kliničkim ishodom. (16) U dijagnostici, ultrazvučnim nalazom pronade se zadebljani endometrij, a klinički najčešća prezentacija je anovulatornim, abnormalnim vaginalnim krvarenjima, dok se u ranijoj životnoj dobi može prezentirati i kroz probleme s neplodnosti. Primarno se nalazi u pretilih pre- i perimenopauzalnih žena te onih u ranoj postmenopauzi. Histološki se najčešće radi o endometrioidnim tumorima, dobrog stupnja diferenciranosti sa superficijalnom invazijom miometrija. Tip I karcinomi endometrija su spororastući i visokoosjetljivi na progesterone. Najčešće se histološki nađu gradus 1 i 2. Niskog su metastatskog potencijala za limfogeno širenje. Iz tih razloga, prognoza karcinoma tipa I povoljnija je od prognoze karcinoma tipa II.

Za razliku od tipa I, tip II se ne povezuje se hiperestrogenizmom te najčešće nastaje u žena u postmenopauzalnom periodu. Čini 10-20% karcinoma endometrija. Endometrij žena s tim tipom karcinoma je atrofičan. Histološki se radi o lošije diferenciranim tumorima, gradusa 3, neendometrioidne, najčešće serozne histologije, a u rjeđim slučajevima može se raditi i o karcinomu svijetlih stanica, mucinoznom ili pločastih stanica. Serozni tipovi karcinoma pokazuju HER2 amplifikaciju te TP53 mutacije. Radi se o brzorastućim karcinomima te se tako kod tipa II češće pri dijagnozi pronade dublje invazija miometrija čime postoji povećan rizik limfogenog širenja, u globalu rezultirajući lošijom prognozom. Serozni tip čini 10%

slučajeva karcinoma endometrija te je prilikom dijagnoze često prisutna ekstrauterina proširenost. Difuzno zahvaća miometriju, invadira limfovaskularne prostore te se slično karcinomu jajnika, peritonealno širi.

Tablica 1. Dualna klasifikacija karcinoma endometrija po Bokhmanu (5,17)

	TIP I	TIP II
Povezana klinička stanja	povećane koncentracije estrogena, metabolički sindrom: pretilost, hiperlipidemija, hiperglikemija	nema
Histologija	endometriodni	neendometriodni – serozni, clear-cell
Stadij	niski	visoki
Ekspresija hormonskih receptora	pozitivna	negativna
Genomska stabilnost	diploidija, u 40% mikrosatelitna nestabilnost	aneuploidija
Mutacija	PTEN, KRAS, CTNNB1, PIK3CA	TP53
Prognoza	dobra	loša

4. ENDOKRINOLOŠKI ČIMBENICI RIZIKA

Rizični čimbenici su varijable koje povećavaju vjerojatnost nastanka bolesti. Rizični čimbenici za nastanak karcinoma endometrija grubo gledano svrstavaju se u genetske i negenetske, odnosno okolišne čimbenike. Karcinom endometrija pokazuje jak utjecaj okolišnih odnosno negenetskih rizičnih čimbenika, a koji se povezuju sa zapadnjačkim načinom života. Takvim čimbenicima prvenstveno se smatraju fizička neaktivnost, pretilost i inzulinska rezistencija, a koje su međusobno povezane i uvjetovane. Nadalje, pod negenetske čimbenike podrazumijevaju se i unos egzogenog estrogena te korištenje tamoksifena. Navedeni čimbenici

najčešće dovode do nastanka endometriodnog adenokarcinoma endometrija. Glavna teorija kojom se opisuje veza između endogenih steroidnih hormona i nastanka karcinoma endometrija poznata je kao hipoteza neoponiranog estrogena. Visoke koncentracije bioraspoloživih estrogena uz nizak progesteron, dovode do nemogućnosti oponiranja mitogenog djelovanja estrogena progesteronom.

Tablica 2. Endokrini rizični čimbenici uz relativni rizik nastanka karcinoma endometrija (18–23)

RIZIČNI FAKTOR	RELATIVNI RIZIK (RR)
Primjena neoponirane terapije estrogenom	2-3
PCOS	3
Nuliparitet	2*
Kasna menopauza (nakon 55.godine)	2
Pretilost	2-5
Diabetes mellitus	2
Terapija tamoksifenom	2

* umjesto relativnog rizika (RR) korišten je omjer šansi (OR)

4.1. Sindrom policističnih jajnika

4.1.1. Etiopatogeneza

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je kompleksni endokrini poremećaj, poligenske i multifaktorijalne etiologije, koji pogađa 5-20% žena u reproduktivnoj dobi, a rezultat je hormonalnog disbalansa prvenstveno spolnih hormona. (24) Hormonalni disbalans dovodi do pojave multiplih cista u antralnih folikulima jajnika. (25) U pacijentica s PCOS teka stanice imaju pretjerani odgovor na stimulirajuće djelovanje inzulina što potiče njihovu proliferaciju i hipertekozu te proizvodnju androgena. (26) Štoviše, djelovanje inzulina na teka stanice pojačano je prisutnošću inzulinske rezistencije u sklopu sindroma. Poremećeno pulsatilno izlučivanje gonadotropnog oslobađajućeg hormona (GnRH) još je jedan od etioloških čimbenika nastanka PCOS-a. Hipotalamus luči GnRH koji stimulira oslobađanje luteinizirajućeg (LH) i folikulostimulirajućeg (FSH) hormona iz adenohipofize. U širem smislu, funkcija spomenutih hormona je regulacija menstrualnog ciklusa. S obzirom na već spomenut poremećaj lučenja GnRH, u PCOS-u postoji manjak gonadotropina što dovodi do ili

neformiranja jajne stanice ili nemogućnosti njenog oslobađanja iz folikula. Navedeni faktori dovode do narušavanja menstrualnog ciklusa te posljedično tome do sekundarne amenoreje. Kako ciste proizvode androgene, dolazi do stanja hiperandrogenizma koji se očituje kroz virilizaciju – hirsutizam, klitoromegaliju, duboki glas, seboreju, akne i mnoge druge znakove. Promjene su prisutne i u metaboličkom profilu pacijentice s PCOS. Najistaknutija je inzulinska rezistencija koja dovodi do pojave hiperinzulinizma i posljedično može dovesti do razvoja dijabetesa melitusa tipa 2, a koji također djeluju kao čimbenici rizika za nastanak karcinoma endometrija te su opisani u kasnijim odjeljcima. Hiperinzulinizam dovodi do razvoja centralnog tipa pretilosti, a općenito je pretilost, definiran kao indeks tjelesne mase veći od 30, prisutna u većini žena sa sindromom. Ipak, pretilost prva ostaje glavni čimbenik nastanka i održavanja ovog sindroma. (27) Kako je već spomenuto, sindrom policističnih jajnika je multifaktorijalne i poligenetske etiologije. Genetski, ali i životni čimbenici imaju velik utjecaj na pojavu sindroma, iako točan mehanizam nastanka još nije poznat. Postoji genetska predispozicija nastanku PCOS-a čime su kćeri majki s PCOS sklonije razvijanju istog sindroma. Smatra se kako ulogu u tome ima visoka razina anti-Mullerovog hormona (AMH) u majki s PCOS. Od drugih stanja i bolesti, tiroidna disfunkcija, hiperprolaktinemija, tumori koji izlučuju androgene, Cushingova bolest, kongenitalna adrenalna hiperplazija mogu igrati ulogu u patogenetskom mehanizmu nastanka PCOS-a.

3.1.2. Dijagnoza

Diljem svijeta za postavljanje dijagnoze PCOS-a postoje različiti kriteriji, u Europi su najprihvaćeniji Rotterdamski kriteriji. Prema Rotterdamskim kriterijima za dijagnozu PCOS-a trebaju u žene biti prisutna barem dva od sljedeća tri kriterija: anovulacija (amenoreja, oligomenoreja, disfunkcionalna krvarenja, infertilitet), klinički i/ ili biokemijski znaci hiperandrogenemije (akne, hirsutizam, alopecija i/ili povećanje slobodnog testosterona ili LH odnosno LH/FSH odnosa) te morfologija policističnih jajnika prikazana ultrazvukom (povećan broj preantralnih folikula). (28) Pritom je potrebno isključiti bolesti sličnih manifestacija, primjerice tumore jajnika ili nadbubrežne žlijezde koji luče androgene, Cushingov sindrom, kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, hipertiroidizam ili hipotiroidizam, hiperprolaktinemiju, idiopatski ili familijarni hirsutizam, egzogeni unos anaboličkih steroida i drugih određenih lijekova.

3.1.3. Povezanost PCOS-a i karcinoma endometrija

U žena s PCOS postoji 3 puta veći rizik razvoja karcinoma endometrija. (29) Pretpostavlja se kako će 17 od 100000 žena u općoj populaciji razviti karcinom endometrija, dok se ta brojka u specifičnoj populaciji, s PCOS, penje na 46 od 100000. (30)

Veza između PCOS-a i karcinoma endometrija izuzetno je kompleksna te uključuje više čimbenika rizika kao što su pretilost, dijabetes, anovulacija i nuliparitet. Kako je duljina intermenstrualnog ciklusa u žena s PCOS često promijenjena u korist produljene folikularne, odnosno estrogenske faze, ona pozitivno korelira s nastankom hiperplazije endometrija, kao prekanceroznog stanja. Hormonalni disbalans prisutan u PCOS-u, gdje postoji prisutnost visokih razina estrogena bez oponirajućeg djelovanja progesterona, glavni je čimbenik rizika nastanka karcinoma endometrija. Osim toga, prisutna je i rezistencija endometrija na progesteronsko djelovanje udružena s abnormalnostima gena koji sudjeluju u kontroli progesteronskog djelovanja i staničnoj proliferaciji. (31) Također, hiperandrogenizam prisutan u PCOS-u čest je nalaz pacijentica s karcinomom endometrija. Endometrij izražava receptore za androgene, a u žena s PCOS može se pronaći povećana ekspresija takvih receptora, iako je njihov točan utjecaj na razvoj karcinoma endometrija nepoznat 10.1095/biolreprod66.2.297 . Ostala stanja, kao što su pretilost i inzulinska rezistencija koje se često pronađu u sklopu sindroma te njihova uloga u nastanku karcinoma endometrija opisane su u zasebnim odjeljcima.

4.2. Reproductivni čimbenici

Reproductivni čimbenici kao što su ranija dob prve menarhe, kasna dob menopauze, nuliparitet ili niži paritet povezani su s produljenim životnim izlaganjem estrogenu bez oponirajućeg djelovanja progesterona, a što se smatra glavnim čimbenikom u nastanku karcinoma endometrija, te su stoga povezani s njegovom većom incidencijom. Estrogeni, bilo endogenog ili egzogenog porijekla, imaju glavnu ulogu u nastanku karcinoma endometrija.

4.2.1. Infertilitet i nuliparitet

Infertilitet, odnosno neplodnost, se prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji definira kao nemogućnost postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa. Smatra se kako je prevalencija neplodnosti u općoj populaciji 9-18%. (32) U studiji Lundberg et al. pokazano je kako je neplodnost povezana s povećanim rizikom nastanka

karcinoma endometrija. (33) U liječenju neplodnosti, kod postupaka medicinski potpomognute oplodnje u kojima se kao stimulirajuće sredstvo primjenjuje klomifen citrat pronađen je znatno veći rizik za nastanak karcinoma endometrija u odnosu na ostalu populaciju, posebno kod doza većih od 2000 mg i određenih više od sedam ciklusa. (34)

Analizom studija koje su istraživale povezanost nulipariteta i karcinoma endometrija, pokazano je kako je u nulipara povećan rizik za nastanak karcinoma endometrija u odnosi na žene koje su rodile. U žena koje su rodile prisutno je oko 40% smanjenje rizika za razvoj karcinoma endometrija što se objašnjava hormonskim promjenama gdje je prilikom trudnoće prisutna povećana produkcija progesterona koji ima protektivan učinak na endometriju. (35)

4.3. Tamoksifen

Tamoksifen je selektivni modulator receptora estrogena korišten u terapiji karcinoma dojke s pozitivnim estrogenskim receptorima. Zbog svoje niske toksičnosti i široke dostupnosti jedan je od najpripisivanijih antitumorskih lijekova. Tamoksifen se može ponašati kao agonist ili antagonist ER, ovisno o razlici koaktivatora, odnosno korepresora unutar stanica, a koje su specifične za tkiva. U estrogenskih pozitivnih karcinoma dojka i endometrija, tamoksifen incijalno blokira mitogenu aktivnost estrogena i dovodi do regresije tumora te se kao estrogenski agonist ponaša pomoću GPER-1 koji je značajno izražen u karcinomu dojke i endometrija. (36) Njegovo djelovanje u tkivu dojke je antiestrogensko dok u maternici djeluje poput slabog estrogenskog agonista i time povećava rizik nastanka karcinoma endometrija. U pacijentica koje ga koriste povećava rizik karcinoma endometrija 1.5-6.9 puta te se povezuje s lošijim podtipovima i prognozama. (37) S druge strane, tamoksifen se koristi kao druga linija liječenja uznapredovalog ili rekurentnog karcinoma endometrija. (38) Benefiti primjene tamoksifena u pacijentica s karcinomom dojke, nadmašuju rizik razvoja karcinoma endometrija. Ipak, preporuka je pacijentice prije početka liječenja tamoksifenom pregledati te ustvrditi eventualne postojeće patologije endometrija. (39) Rizik nastanka karcinoma endometrija povezan s terapijom tamoksifenom povezan je s duljinom korištenja te kumulativnom dozom, a ne dnevnom. (40) Također, rizik nastanka karcinoma endometrija u pacijentica koje koriste tamoksifen veći je u onih u postmenopauzi te starijih. (37,38)

4.4. Pretilost

Pretilost najjednostavnije definiramo kao indeks tjelesne mase (ITM) preko 25kg/m^2 , a gojaznost kao ITM veći od 30kg/m^2 . Prevalencija pretilosti u svijetu u periodu 1980.-2014. se više no udvostručila te je u 2014. zabilježeno više od 1.9 milijuna pretilih odraslih osoba. (41) U literaturi postoje mnogobrojni dokazi koji upućuju na povezanost pretilosti i karcinoma endometrija, a upravo zbog epidemije pretilosti, očekuje se daljnji porast njegove incidencije. Prema istraživanju von Gruenigen i suradnika, u pacijentica s karcinomom endometrija pronađene su loše prehrambene navike uz minimalnu fizičku aktivnost te ih je čak 93% imalo abdominalnu pretilost. (42) Gोजaznost se smatra odgovornom za 81% dijagnoza karcinoma endometrija. (43) Povezanost pretilosti s karcinomom endometrija objašnjava se većom izoženosti djelovanju estrogena prisutnom u pretilih žena, što se podudara s činjenicom kako se endometrioidni podtip karcinoma, poznat kao estrogen ovisni, znatno češće od ostalih podtipova pronađe upravo u pretilih žena. Smatra se kako prekomjerna tjelesna težina ima utjecaj na rizik nastanka karcinoma endometrija kroz promjene u metabolizmu endogenih hormona. (44,45) Nadalje, pretilost može imati utjecaj na tumorogenezu i progresiju tumora putem inzulinske rezistencije i posljedične hiperinzulinemije te kronične inflamacije. (46)

Visceralno masno tkivo je endokrini organ koji se sastoji od adipocita, stanica vezivnog tkiva, makrofaga i živčanih stanice. Endokrini funkcija masnog tkiva je proizvodnja bioaktivnih molekula adipokina i hormona kao što su leptin, resistin, visfatin, ali i proupalnih citokina. (47) Sudjeluje i u imunom odgovoru te ima stimulirajuće djelovanje na staničnu proliferaciju. Masno tkivo ključnu ulogu u nastanku karcinoma endometrija tipa I igra aromatizacijom androstendiona u estron.

Kronična upala koja se povezuje s visceralnom pretilošću, odnosno masnim tkivom, uzrokovana je proinflammatornim adipokinima, što posljedično vodi u hiperinzulinemiju, povisuje razinu IGF-1 te dovodi u stanje hiperglikemije, čineći tako pogodne uvjete za proliferaciju endometrija. (48) Adiponektin, polipeptidni protutupalni hormon koji povećava osjetljivost stanica na inzulin, inducira sintezu SHBG i smanjuje bioraspoloživost estrogena te je u inverznoj korelaciji s pojavnošću karcinoma endometrija. (49)

Nadalje, veći postotak masnog tkiva povezuje se sa smanjenim razinama cirkulirajućeg progesterona i SHBG, gdje je smanjena razina SHBG vidljiva kod žena oboljelih od karcinoma endometrija. Utvrđeno je što je veći udio masti u gornjem dijelu tijela, to je niža razina SHBG, a niži SHBG povezan je s povećanom endogenom proizvodnjom estradiola. (50)

Također, dokazano je kako žene s karcinomom endometrija imaju veće omjere opsega struka i bokova (waist-to-hip), abdomena i bedara (abdomen-to-thigh) te suprailijačne i kože bedara (suprailiac-to-thigh). (51) Pretilost u gornjem dijelu tijela, vidljiva prema waist-to-height ratio, značaj je čimbenik rizika neovisan o ukupnoj tjelesnoj masi. (52)

U metaanalizi Američkog Instituta za istraživanje karcinoma, za svako povećanje BMI-ja od 5, postoji 50% povećanje rizika razvijanja karcinoma endometrija. (53) Uspoređujući sa ženama normalnog ITM, relativni rizik specifičnog mortaliteta za raspon ITM-a 30-34.9 kg/m² iznosi 2.53, dok je za one s ITM-om većim od 40 kg/m² relativni rizik 6.25. (54)

Osim što je sama povećana tjelesna masa rizični čimbenik za nastanak karcinoma endometrija, u čimbenike rizika se ubraja i oscilacija u tjelesnoj masi. Učestale izmjene dobitka i gubitka na tjelesnoj masi povećavaju rizik nastanka karcinoma endometrija. (55)

4.5. Inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija je stanje smanjene osjetljivosti tkiva koja su inače osjetljiva na inzulin što dovodi do hiperinzulinemije i povećanja koncentracije glukoze u krvi. Radi se o stanju koje čini jednu od komponentni mnogih metaboličkih poremećaja, kao što su predijabetes, dijabetes melitus tipa 2, metabolički sindrom i PCOS te se smatra još jednim od čimbenika rizika za nastanak karcinoma endometrija. Inzulin je poznati mitogen, odnosno anabolični hormon koji može stimulirati staničnu proliferaciju te time hiperinzulinemija može djelovati kao poticaj karcinogenezi. (56) Točan molekularni mehanizam koji povezuje IR i karcinom endometrija još uvijek nije poznat, no smatra se kako postoji direktan utjecaj inzulina i inzulinu sličnih faktora rasta na stanice endometrija. Stanice endometrija eksprimiraju inzulinske receptore viskog afiniteta. Inzulin stimulira jajnik i nadbubrežnu žlijezdu na produkciju androgena, posebice androstendiona i testosterona, koji se potom u adipocitima metaboliziraju u estrogen. Stimulacijom sinteze steroidnih hormona u ovariju, zajedno s IGF-1, dolazi do stanične proliferacije i inhibicije apoptoze u endometriju, ali i tkivu dojke, pri čemu IGF-I ima mnogo snažniju mitotsku i antiapoptičku aktivnosti. (57) Tumorska tkiva, što uključuje i karcinom endometrija, općenito pokazuju povećan broj IGF-1 i inzulinskih receptora. (58,59) Inzulin ostvaruje i direktan učinak na proliferaciju endometrija djelujući kao faktor rasta. (13) Pokazano je kako inzulin i estrogen mogu imati kombinirani, ali i sinergistički učinak na progresiju karcinoma endometrija tipa 1. (60) Smatra se kako inzulinska rezistencija stimulira ekspresiju estrogenskih i progesteronskih receptora u endometriju što dovodi do povećane

proliferacije endometrijskog tkiva i nastanka lezija. (61) Drugi mehanizam djelovanja inzulinske rezistencije je ponovno djelovanjem inzulina i IGF1 koji dovode do smanjene sinteze globulina koji veže spolne hormone (SHBG) u hepatocitima posljedično smanjujući razinu SHBG što direktno povećava bioraspoloživost slobodnog, nevezanog estrogena. (57)

U literaturi se nalaze različiti podatci o tome koliko dijabetes povećava rizik nastanka karcinoma endometrija. Prema metaanalizi Saed et al. dijabetes povećava rizik nastanka karcinoma endometrija gotovo dvostruko. (62)

Prema istraživanju u postmenopauzalnih žena, razine inzulina natašte pokazale su pozitivnu korelaciju s incidencijom endometriodnog podtipa karcinoma, dok su visoke razine slobodnog IGF-1 povezane sa smanjenim rizikom njegovog nastanka.

4.6. Fizička neaktivnost

Prema metaanalizi Moore i suradnika u žena koje su neaktivne i sjedeći provode više od 9 sati dnevno postoji dvostruko veći rizik nastanka karcinoma endometrija u odnosu na žene koje sjedeći provode manje od 3 sata dnevno. Ipak, ukoliko bi žene koje sjedeći provode više od 9 sati u svoj dnevni plan uključile i tjelesnu aktivnost, rizik nastanka karcinoma bi se smanjio. (63)

4.7. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom nazivamo skupinu metaboličkih poremećaja u kojem su prisutna barem tri od pet sljedećih: centralna pretilost, hipertenzija, hiperglikemija, povišeni serumski trigliceridi i nizak serumski HDL. Metaanaliza Esposito i suradnika pokazala je kako je metabolički sindrom povezan s većom incidencijom karcinoma endometrija. (64) Iako su pretilost, dijabetes odnosno inzulinska rezistencija i hipertenzija kao zasebne komponente poznate kao čimbenici rizika dulje vrijeme, te se nazivaju i metaboličkom trijadom karcinoma endometrija, u posljednje vrijeme pridaje se pažnja metaboličkom sindromu kao jedinstvenom čimbeniku rizika. Ipak, pretilost sama po sebi pokazuje veći rizik za nastanak karcinoma endometrija od metaboličkog sindroma. Točan mehanizam kako metabolički sindrom utječe na nastanak karcinoma endometrija još nije poznat, ali smatra se da je povezan s povišenim razinama glukoze u krvi, inzulinom, IGF-1 te serumskim trigliceridima. (65,66)

4.8. Hormonsko nadomjesno liječenje

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) upotrebljava se kao metoda olakšavanja vazomotornih simptoma menopauze. Kada se HNL koristi u obliku samostalnog estrogena, tibolona ili sekvencijske kombinirane terapije povećava rizik nastanka karcinoma endometrija čak i kod vremena primjene kraćeg od 5 godina. (67)

5. KLINIČKA SLIKA

Najčešća klinička prezentacija karcinoma endometrija je abnormalno vaginalno krvarenje koje se događa već u početnim stadijima, a prezentira se u 90% slučajeva. (68) U pacijentica koje su u periodu između 45. godine života i menopauze, krvarenje može biti intermenstrualno, učestalo (ukoliko je razmak između krvarenja manji od 21 dan), obilno (volumen krvarenja veći od 80mL) ili produženo (krvarenje duže od 21 dana). S druge strane, u pacijentica mlađih od 45 godina, abnormalno vaginalno krvarenje kao prezentaciju karcinoma endometrija, nalazimo uz prisutnost rizičnih čimbenika u anamnezi. Prilikom uzimanja Papanicolaou testa, odnosno izvođenja screeninga za karcinom vrata maternice, mogu se naći abnormalne citološke promjene koje uključuju stanice endometrija, atipične žljezdane stanice te adenokarcinom. Osjetljivost takvog brisa za karcinom endometrija je oko 40-70%. (69) Manifestacije karcinoma endometrija u uznapredovaloj fazi uključuju bolove, vaginalni iscjedak i piometru.

6. DIJAGNOZA

Sumnja na karcinom endometrija može se postaviti tijekom redovnog ginekološkog pregleda ili kada se pacijentica javi zbog abnormalnog vaginalnog krvarenja. Prvi korak u dijagnostičkom postupku iziskuje dobro uzetu anamnezu u kojoj naglasak treba staviti na podležuća stanja povezana s karcinomom endometrija kao što su primjerice pretilost, PCOS i inzulinska rezistencija, podatke o uzimanju određenih lijekova (hormonska nadomjesna terapija, tamoksifen, oralna kontracepcija) te ginekološku anamnezu gdje treba obratiti pozornost na podatke kao što su rana menarha, kasna menopauza i nuliparitet. (29) S obzirom kako je karcinom endometrija često od samog početka simptomatski, često se dijagnosticira u prvom stadiju. (1) Prilikom ginekološkog manualnog pregleda u pacijentica s karcinomom u ranom stadiju ne nalazimo osobitosti, dok se u visokim stadijima može pronaći povećana i/ili fiksirana maternica. Laboratorijski nalazi su uredni, iako se ponekad može pronaći anemija.

Transvaginalnim ultrazvukom brzo i jednostavno možemo dobiti informacije o debljini endometrija. U žena u postmenopauzi kao normalan nalaz debljine endometrija uzima se nalaz do 5mm. Od 5mm na više, uz prisutnost abnormalnog vaginalnog krvarenja postavlja se visoka sumnja na karcinom endometrija. Debljina endometrija snažan je prediktor za karcinom endometrija i svakim milimetrom podiže se vjerojatnost maligniteta. (70)

Dijagnoza karcinoma endometrija postavlja se na temelju patohistološkog nalaza uzetog biopsijom sumnjivog područja histeroskopijom ili frakcioniranom kiretažom. Definitivna dijagnoza postavlja se postoperativno patohistološkom analizom, nakon čega se utvrdi i stupanj proširenosti bolesti.

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze hiperplazija endometrija, karcinom vrata maternice, endometrijski ili cervikalni polip, metastaza karcinoma jajnika u endometriju, endometrioza, rana trudnoća, tumori granulosa stanica.

7. LIJEČENJE

Karcinom endometrija širi se u vrat maternice, lokalno prodire u dubinu maternice te zahvaća miometriju i serozu te ulazi u peritonealnu šupljinu. Limfogeno zahvaća zdjelične i paraaortalne limfne čvorove, a hematogeno najčešće daje udaljene metastaze u pluća, jetru i kosti.

Glavni cilj postojanja klasifikacija karcinoma endometrija po stadijima je standardizacija skrbi i usporedba terapijskih postupaka u pacijenata koji imaju predviđene slične ishode. Trenutno najkorištenije klasifikacije su FIGO (franc. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, Internacionalna federacija za ginekologiju i opstetriciju) i TNM klasifikacija. Bazirane su na stadijima određenim kirurškim zahvatima i uključuju procjenu opsega invazije miometrija te lokalne i udaljene metastaze.

7.1. FIGO sustav klasifikacije

FIGO sustav klasifikacije tumora procjenjuje arhitekturni obrazac tumora i nuklearni gradus.

Prema tome endometrioidni karcinomi svrstavaju se u 3 gradusa, pri čemu je gradus 1 karakteriziran dobro formiranim žljezdanim stanicama s manje od 5% solidne komponente - neskvamoznih područja, s obzirom kako se područja skvamozne diferencijacije 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 te se smatraju umjereno diferenciranim. U slučaju karcinoma gradusa 3, postoji više od 60% solidne komponente te ih se smatra slabo diferenciranim i klasificira kao karcinome visokog stupnja. 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 generalno se smatraju karcinomima niskog stupnja te ih se svrstava u karcinome tipa I, dok se karcinomima tipa II smatraju tumori gradusa 3 koji odgovaraju karcinomima visokog stupnja. Histološki gradus primjenjuje se samo za stupnjevanje endometrioidnih karcinoma. Serozni i klarocelularni karcinomi su klasificirani kao karcinomi visokog stupnja – gradus 3.(71)

Stadij proširenosti karcinoma endometrija određuje se prema FIGO klasifikaciji na osnovi kirurško-patološkog nalaza.

7.2. TNM klasifikacija

TNM klasifikacija gotovo je identična FIGO klasifikaciji. TNM klasifikacija odgovara na pitanja o veličini tumora (T), zahvaćenosti drenažnih limfnih čvorova – u ovom slučaju paraarotalnih (N) i postojećih metastaza (M). Kada se za pacijenticu navedene kategorije ispune, radi se proces grupacije stadija kako bi se donio sud o konačnom stadiju.

Tablica 3. FIGO i TNM klasifikacija karcinoma endometrija (71)

Stadij	Grupacija stadija (TNM)	FIGO	Opis stadija
I	T1 N0 M0	I	Karcinom se nalazi unutar maternice, može zahvaćati žlijezde vrata maternice, ali ne zadire u cervikalnu stromu (T1).Nije proširen u okolne limfne čvorove (N0) niti postoje metastaze (M0).
IA	T1a N0 M0	IA	Karcinom zahvaća endometrija i može zahvaćati do polovice podležećeg miometrija (T1a). Nije proširen u okolne limfne čvorove (N0) niti postoje metastaze (M0).
IB	T1b N0 M0	IB	Karcinom zahvaća više od polovice podležećeg miometrija, ali nije se proširio van tijela maternice (T1b).

			Nije proširen u okolne limfne čvorove (N0) niti postoje metastaze (M0).
II	T2 N0 M0	II	Karcinom zahvaća tijelo maternice i urasta u cervikalnu stromu ali se nije proširio van maternice (T2). Nije proširen u okolne limfne čvorove (N0) niti postoje metastaze (M0).
III	T3 N0 M0	III	Karcinom se proširio van maternice, ali ne zahvaća mukožu rektuma ili mokraćnog mjehura (T3). Nije proširen u okolne limfne čvorove (N0) niti postoje metastaze (M0).
IIIA	T3a N0 M0	IIIA	Karcinom zahvaća serozu i/ili adneксе – jajovode i jajnike (T3a). Nije proširen u okolne limfne čvorove (N0) niti postoje metastaze (M0).
IIIB	T3b N0 M0	IIIB	Karcinom se proširio do rodnice ili okolnih tkiva maternice/parametrija (T3b). Nije proširen u okolne limfne čvorove (N0) niti postoje metastaze (M0).
IIIC1	T1-T3 N1, N1mi ili N1a M0	IIIC1	Karcinom raste unutar maternice i moguće je zahvaćanje okolnih tkiva, ali bez zahvaćanja mukože rektuma ili mokraćnog mjehura (T1 to T3). Karcinom se proširio u zdjelične limfne čvorove (N1, N1mi, or N1a), ali ne paraaortalne ili distalne (M0).
IIIC2	T1-T3 N2, N2mi ili N2a M0	IIIC2	Karcinom raste unutar maternice i moguće je zahvaćanje okolnih tkiva, ali bez zahvaćanja mukože rektuma ili mokraćnog mjehura (T1- T3). Karcinom zahvaća paraaortalne limfne čvorove (N2, N2mi, or N2a), ali ne postoje metastaze (M0).
IVA	T4 Bilo koji N M0	IVA	Karcinom je zahvatio unutarnji dio - mukožu rektuma ili mokraćnog mjehura (T4).

			Karcinom može biti bilo koje veličine (bilo koji T) i može ili ne mora biti proširen u druge limfne čvorove (bilo koji N), ali nema metastaza (M0).
IVB	Bilo koji T Bilo koji N M1	IVB	Karcinom se proširio u ingvinalne limfne čvorove, gornji abdomen, omentum ili udaljene organe kao što su pluća, jetra ili kosti (M1). Karcinom može biti bilo koje veličine (bilo koji T) i može ili ne mora biti proširen u druge limfne čvorove (bilo koji N).

7.3. Odabir terapijske metode

Ovisno o stadiju i stupnju histološke diferencijacije tkiva tj. gradusu, kao terapijska metoda izbora može biti dovoljan kirurški zahvat ili će biti potrebna adjuvantna terapija. Standardna metoda liječenja karcinoma endometrija je totalna ekstraparavaginalna histerektomija s bilateralnom salpingoovarijektomijom (TAH BSO). Najčešće je u primjeni metoda minimalno invazivne kirurgije laparoskopskim putem. U određenim slučajevima može postojati potreba korištenja drugih pristupa – laparotomija ili vaginalno.

Adjuvantna terapija preporuča se kada postoji rizik za povratak karcinoma, a koji ovisi o stadiju bolesti, histologiji te drugim patološkim elementima.

Kažemo da je karcinom endometrija niskog rizika kada se histološki ne svrstava u karcinome visokog rizika, kao što su svijetlih stanica ili serozni, kada su gradusa 1 ili 2 te kada su ograničeni na endometriju odnosno invadiraju manje od polovine miometrija bez zahvaćanja limfovaskularnih prostora. (72)

U karcinome srednjeg rizika svrstavamo one koji histološki ne pripadaju karcinomima visokog rizika, te su gradusa 1 ili 2 i zahvaćaju manje od polovine miometrija s limfovaskularnom invazijom ili zahvaćaju više od polovine miometrija bez zahvaćanja limfovaskularnih prostora (IB, II) ili su gradusa 3 i invadiraju manje od polovice miometrija. (72)

Karcinomi visokog rizika su svi stadija III i višeg bez obzira na histologiju i gradus.

U žena s karcinomima srednjeg i visokog rizika potrebna je adjuvantna terapija radioaktivnim zračenjem – najčešće u formi vaginalne brahiterapije ili kemoterapija.

Gotovo 75% žena pronađe se u ranom stadiju bolesti što odgovara FIGO stadijima I i II. (73) Za rane stadije sveukupno 5-ogodišnje preživljenje iznosi 74-91%, dok je prognoza gora za stadij III s 57-66% i stadij IV s 20-26%. (9)

8. PREVENCIJA

8.1. Promjena životnog stila

Najvažnija promjena potrebna za prevenciju karcinoma endometrija je promjena životnog stila, prvenstveno kroz uvođenje aerobnih tjelovježbi u svrhu redukcije hiperinzulinemije i pretilosti. (13) Fizička aktivnost potiče ulazak glukoze u mišićne stanice putem inzulinski neovisnih receptora te time smanjuje razine inzulina, ali i estrogena i androgena. Gubitak tjelesne mase potaknut pojačanom tjelovježbom u žena u postmenopauzi dovodi do značajnog smanjenja estradiola i CRP-a koji smanjuju rizik nastanka karcinoma endometrija. (74)

U postmenopauzalnih žena s vegetarijanskom prehranom pokazano je kako su razine estriola, ukupnih estrogena te prolaktina niže, dok je SHBG povišen. (75)

Prema jednom istraživanju, u promjeni životnog stila najodlučnije su bile one koje su od svojih liječnika dobile adekvatno savjetovanje, u čemu se vidi nužnost posvete više vremena kako bi se pacijenticama pružile sve potrebne informacije te razjasnile eventualne nedoumice. (76)

8.2. Metformin

Metformin je oralni antidijabetik koji povećava osjetljivost na inzulin aktivirajući AMPK put i suzbijajući signalne putove koji potiču proliferaciju endometrija. (77) Povećanom osjetljivosti stanica na inzulin dolazi do smanjenja cirkulirajućeg inzulina što dovodi do smanjenja SHBG u krvi, a time i do redukcije u cirkulirajućem estrogenu i androgenima.

U žena koje imaju dijabetes tipa 2, odnosno hiperinzulinemiju, uporaba metformina tako može smanjiti rizik nastanka karcinoma endometrija. Također se korištenje preporuča i kod žena s PCOS zbog učinka na smanjenje razine inzulina i androgena. (13)

8.3. Hormonski intrauterini uložak (Mirena)

Korištenje intrauterinog uložka (IUD) koji sadrži levonorgestrel pokazalo je pozitivan učinak na regresiju atipične hiperplazije endometrija koja je glavna prekursorska lezija karcinomu. Štoviše, korištenje IUD s levonorgesterelom pokazuje bolji učinak na regresiju prekursorskih lezija u odnosu na oralno primijenjen progestin – za kompleksnu hiperplaziju (69% vs. 90%) i za atipičnu hiperplaziju (60% vs. 90%).(78) Korištenje IUD, čak i onih koji nemaju dodatne progesterone, također se pokazalo poželjnim smanjujući rizik nastanka karcinoma za 19% te je pokazano kako je rizik to manji što je dulje razdoblje primjene.(79)

8.4. Oralna hormonska kontracepcija

Uporaba kombiniranih oralnih kontraceptiva (OHK) u velikoj retrospektivnoj studiji pokazala je smanjenje rizika nastanka karcinoma endometrija za 33%. (80) Rizik nastanka karcinoma endometrija smanjuje se s duljinom primjene OHK.

Oralni kontraceptivi jedna su od najčešće primjenjivanih metoda kontracepcije u svijetu. Većina danas dostupnih OHK sadrži etinil estradiol kao estrogensku komponentu, a koji je visoko potentan sintetski hormon. (81) Tijekom korištenja OHK dolazi do raznih promjena u histološkim karakteristikama endometrija, kao što su primjerice promjene u omjeru žljezdanog i stromalnog tkiva, promjene u arhitekturnalnoj građi – kribiformni ili papilarni uzorci, žljezdana celularnost, mitotska aktivnost i tome slično. Korištenje isključivo estrogena kao metode oralne kontracepcije povećava rizik nastanka karcinoma endometrija mehanizmom blokade ovulacije i sinteze progesterona, a čime se produljuje izloženost neoponiranom estrogenu. Ipak, danas najčešće korištene formulacije su kombinirani oralni kontraceptivi OHK koji sadrže progesteron i estrogen u dovoljnim omjerima kako bi se omogućilo oponiranje estrogena progesteronom. Protektivni učinak OHK nalazi se u činjenici kako se njihovim korištenjem razina E2 drži relativno nisko u odnosu na folikularnu fazu menstrualnog ciklusa i pritom postoji kontinuirana opskrba progesteronom koja je često dulja nego li u normalnom menstrualnom ciklusu žena koje ne koriste kontraceptive. Smatra se kako zaštitni učinak traje najmanje 30 godina nakon prestanka primjene i čini se da ne ovisi puno o dozi estrogena u OHK ili o paritetu, pretilosti ili statusu menopauze.(82)

Kod pacijentica s PCOS preporuča se korištenje progesterona bilo u obliku kombiniranih oralnih kontraceptiva ili ciklički oralnog mikroniziranog progesterona ili medroksiprogesteron acetata. Iako je takva terapija u najvećem broju slučajeva efikasna, u otprilike 30% žena ne dolazi do adekvatnog odgovora te dolazi do progresije u atipičnu hiperplaziju i karcinom endometrija. (83)

9. ZAKLJUČAK

Karcinom endometrija zloćudni je tumor čiji se nastanak prvenstveno veže uz dugotrajno progesteronom neoponirano djelovanje estrogena čime dolazi do proliferacije endometrija i nastanka prekursorskih lezija – hiperplazije endometrija. Incidencija karcinoma endometrija je u porastu, dok terapijske mogućnosti već nekoliko desetljeća ne napreduju. Iz tog razloga bitno je usmjeriti se na preventivne mjere, a koje svoje mjesto pronalaze djelujući na rizične čimbenike. Najistaknutiji rizični čimbenik je pretilost čija incidencija prati porast incidencije karcinoma endometrija. Sedentarni, zapadnjački način života odlikovan manjkom tjelesne aktivnosti potpomaže širenju te pandemije. Pretilost svoj rizik predstavlja putem više mehanizama djelovanja na endometrij, a pritom je i ključan faktor za nastanak inzulinske rezistencije, odnosno dijabetesa tipa 2, te sindroma policističnih jajnika kao zasebnih čimbenika rizika. Reproductivni čimbenici, kao što su rana dob menarhe i kasna dob menopauze, faktori su na koje se ne može utjecati, no sa sobom nose povećani rizik pojave karcinoma endometrija. S druge strane, paritet je reproductivni čimbenik na koji je moguće utjecati te se multiparitet povezuje s nižim rizikom razvoja karcinoma endometrija. Korištenje tamoksifena također predstavlja rizik, kao i hormonsko nadomjesno liječenje bez progesteronskog antagonizirajućeg djelovanja. Primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva, hormonski intrauterini uložak i metformin pokazuju zaštitno djelovanje na razvoj karcinoma endometrija. Izostankom intervencija u smislu promjene današnjeg životnog stila, incidencija i mortalitet zbog karcinoma endometrija nastavit će rasti zajedno s bolestima vezanima uz pretilost.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem se dr. sc. Pavlu Planiniću na trudu, strpljenju i savjetima koji su mi bili od pomoći u izradi ovog diplomskog rada. Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji na neizmjernom razumijevanju i bezrezervnoj podršci tijekom mog cjelokupnog studiranja. Teti Mariji koja me uvijek nesebično pomagala, od srca zahvaljujem. Mojim prijateljima, koji su bili uz mene i kada je bilo najteže te mi uvijek bili motivacijom, veliko hvala. Hvala i onome koji me pratio i vjerovao u mene kroz cijeli studij.

11. LITERATURA

1. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet*. ožujak 2016.;387(10023):1094–108.
2. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, i ostali. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 01. rujan 2017.;109(9).
3. Hewitt SC, Li Y, Li L, Korach KS. Estrogen-mediated regulation of Igf1 transcription and uterine growth involves direct binding of estrogen receptor alpha to estrogen-responsive elements. *J Biol Chem*. 22. siječanj 2010.;285(4):2676–85.
4. Lee PDK, Giudice LC, Conover CA, Powell DR. Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1: Recent Findings and New Directions. *Exp Biol Med*. 01. prosinac 1997.;216(3):319–57.
5. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catasús L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology (Phila)*. veljača 2007.;39(1):72–87.
6. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, i ostali. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 01. ožujak 2015.;136(5):E359-386.
8. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, i ostali. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018. (43):37.
9. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Beller U, Benedet J, i ostali. Carcinoma of the Corpus Uteri. *Int J Gynecol Obstet*. studeni 2006.;95:S105–43.
10. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol*. rujan 1984.;64(3):417–20.

11. Moore KN, Nickles Fader A. Uterine Papillary Serous Carcinoma. *Clin Obstet Gynecol.* lipanj 2011.;54(2):278–91.
12. Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* siječanj 2009.;16(1):46–52.
13. Moore K, Brewer MA. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2017.;37:435–42.
14. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of „untreated“ hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 15. srpanj 1985.;56(2):403–12.
15. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* rujanj 2012.;19(5):562–71.
16. Malik TY, Chishti U, Aziz AB, Sheikh I. Comparison of Risk Factors and survival of Type 1 and Type II Endometrial Cancers. *Pak J Med Sci.* kolovoz 2016.;32(4):886–90.
17. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* veljača 1983.;15(1):10–7.
18. Yang HP, Cook LS, Weiderpass E, Adami H-O, Anderson KE, Cai H, i ostali. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Br J Cancer.* 03. ožujak 2015.;112(5):925–33.
19. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br J Surg.* 11. srpanj 2018.;105(9):1098–106.
20. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* veljača 2007.;16(2):276–80.

21. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjønneland A, i ostali. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 15. srpanj 2010.;127(2):442–51.
22. Svartberg M, Stiles TC. Comparative effects of short-term psychodynamic psychotherapy: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*. listopad 1991.;59(5):704–14.
23. Shaw E, Farris M, McNeil J, Friedenreich C. Obesity and Endometrial Cancer. U: Pischon T, Nimpf K, urednici. *Obesity and Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citirano 13. srpanj 2021.]. str. 107–36. (Recent Results in Cancer Research; sv. 208). Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-42542-9_7
24. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, i ostali. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 22. prosinac 2016.;2(1):16057.
25. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. rujan 2018.;182:27–36.
26. Qu J, Wang Y, Wu X, Gao L, Hou L, Erkkola R. Insulin Resistance Directly Contributes to Androgenic Potential Within Ovarian Theca Cells. *Fertil Steril*. svibanj 2009.;91(5):1990–7.
27. Živić S, Cvetković V, Stanković S, Vučić J, Milojević D. Dijagnostika policističnog ovarijalnog sindroma. *Paediatr Croat*. 2012; 56 (Supl 1): 1-8.
28. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. siječanj 2004.;81(1):19–25.
29. Chittenden B, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. siječanj 2009.;19(3):398–405.
30. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. kolovoz 2013.;78(8):782–5.
31. Li X, Feng Y, Lin J-F, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci*. 09. siječanj 2014.;21:2.

32. Aghajanova L, Hoffman J, Mok-Lin E, Herndon CN. Obstetrics and Gynecology Residency and Fertility Needs. *Reprod Sci* Thousand Oaks Calif. ožujak 2017.;24(3):428–34.
33. Lundberg FE, Iliadou AN, Rodriguez-Wallberg K, Gemzell-Danielsson K, Johansson ALV. The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. *Eur J Epidemiol.* svibanj 2019.;34(5):499–507.
34. Skalkidou A, Sergentanis TN, Gialamas SP, Georgakis MK, Psaltopoulou T, Trivella M, i ostali. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 25. ožujak 2017.;3:CD010931.
35. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, i ostali. 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.
36. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers.* 07. rujan 2020.;12(9):2535.
37. Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review). *Oncol Lett.* travanj 2015.;9(4):1495–501.
38. van Weelden WJ, Massuger LFAG, ENITEC, Pijnenborg JMA, Romano A. Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol.* 2019.;9:359.
39. Garuti G, Grossi F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Pretreatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* svibanj 2007.;132(1):101–6.
40. Rosell J, Nordenskjöld B, Bengtsson N-O, Fornander T, Hatschek T, Lindman H, i ostali. Long-term effects on the incidence of second primary cancers in a randomized trial of two and five years of adjuvant tamoxifen. *Acta Oncol.* 03. travanj 2017.;56(4):614–7.

41. World Health Organization. Obesity and Overweight. [Internet]. Dostupno na: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
42. von Gruenigen VE, Waggoner SE, Frasure HE, Kavanagh MB, Janata JW, Rose PG, i ostali. Lifestyle challenges in endometrial cancer survivorship. *Obstet Gynecol. siječanj* 2011.;117(1):93–100.
43. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, Moadel A, Kaur G, Levitt J, i ostali. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol. kolovoz* 2014.;124(2 Pt 1):300–6.
44. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc. veljača 2001.*;60(1):91–106.
45. Key TJ, Allen NE, Verkasalo PK, Banks E. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proc Nutr Soc. veljača 2001.*;60(1):81–9.
46. Calle EE. Obesity and cancer. *BMJ. 01. prosinac 2007.*;335(7630):1107–8.
47. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflamm. 22. prosinac* 2013.;2013:1–12.
48. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10. prosinac* 2016.;34(35):4225–30.
49. Simó R, Sáez-López C, Barbosa-Desongles A, Hernández C, Selva DM. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab TEM. srpanj* 2015.;26(7):376–83.
50. Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A, Lukanova A, i ostali. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer. lipanj* 2008.;15(2):485–97.
51. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cavanagh D, Roberts WS, LaPolla J. Upper-body fat distribution and endometrial cancer risk. *JAMA. 02. listopad 1991.*;266(13):1808–11.

52. Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg L, Hatch EE, Adams-Campbell LL, Wise LA. Body Size, Metabolic Factors, and Risk of Endometrial Cancer in Black Women. *Am J Epidemiol*. 15. veljača 2016.;183(4):259–68.
53. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Continuous Update Project Report. Food: Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer. 2013.
54. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 24. travanj 2003.;348(17):1625–38.
55. Zhang X, Rhoades J, Caan BJ, Cohn DE, Salani R, Noria S, i ostali. Intentional weight loss, weight cycling, and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. studeni 2019.;29(9):1361–71.
56. Orgel E, Mittelman SD. The links between insulin resistance, diabetes, and cancer. *Curr Diab Rep*. travanj 2013.;13(2):213–22.
57. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, i ostali. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012.;2012:789174.
58. Talavera F, Reynolds RK, Roberts JA, Menon KM. Insulin-like growth factor I receptors in normal and neoplastic human endometrium. *Cancer Res*. 1990.;50:3019–24.
59. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *Am J Obstet Gynecol*. srpanj 1998.;179(1):6–12.
60. Tian W, Teng F, Zhao J, Gao J, Gao C, Sun D, i ostali. Estrogen and insulin synergistically promote type 1 endometrial cancer progression. *Cancer Biol Ther*. 02. prosinac 2017.;18(12):1000–10.
61. Galvão Wolff LP, Vassallo J, Pinto CB, Yela DA, Monteiro IU. Correlation between Insulin Resistance and Steroid Endometrial Receptors, KI-67 and BCL-2 after Menopause. *Womens Health Sci J [Internet]*. 2017. [citirano 12. srpanj 2021.];1(1). Dostupno na: <https://medwinpublishers.com/WHSJ/WHSJ16000104.pdf>

62. Saed L, Varse F, Baradaran HR, Moradi Y, Khateri S, Friberg E, i ostali. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. prosinac 2019.;19(1):527.
63. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer*. 28. rujan 2010.;103(7):933–8.
64. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. veljača 2014.;45(1):28–36.
65. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, i ostali. Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. rujan 2015. [citirano 10. srpanj 2021.];107(9). Dostupno na: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv178>
66. Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, Yang HP, Sherman ME, Brinton LA. Metabolic Syndrome and Risk of Endometrial Cancer in the United States: A Study in the SEER–Medicare Linked Database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. siječanj 2015.;24(1):261–7.
67. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. rujan 2016.;91:25–35.
68. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 01. rujan 2018.;178(9):1210.
69. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol*. kolovoz 2001.;45(4):555–60.
70. Tofiloska V, Velik-Stefanovska V, Dimitrov G. The Connection between the Endometrial Thickness and the Risk of Endometrial Malignancy in Postmenopausal Women. *Open Access Maced J Med Sci*. 30. srpanj 2019.;7(14):2263–6.

71. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet.* listopad 2018.;143:37–50.
72. Plaxe S, Mundt A. Overview of endometrial carcinoma [Internet]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-endometrial-carcinoma>
73. Sorosky JI. Endometrial Cancer: *Obstet Gynecol.* kolovoz 2012.;120(2, Part 1):383–97.
74. Neilson HK, Conroy SM, Friedenreich CM. The Influence of Energetic Factors on Biomarkers of Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Curr Nutr Rep.* ožujak 2014.;3(1):22–34.
75. Armstrong BK, Brown JB, Clarke HT, Crooke DK, Hähnel R, Masarei JR, i ostali. Diet and reproductive hormones: a study of vegetarian and nonvegetarian postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* listopad 1981.;67(4):761–7.
76. Clark LH, Ko EM, Kernodle A, Harris A, Moore DT, Gehrig PA, i ostali. Endometrial Cancer Survivors' Perceptions of Provider Obesity Counseling and Attempted Behavior Change: Are We Seizing the Moment? *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* veljača 2016.;26(2):318–24.
77. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AKL, Gans ROB, i ostali. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. rujan 2010.;46(13):2369–80.
78. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* listopad 2012.;207(4):266.e1-266.e12.
79. Felix AS, Gaudet MM, La Vecchia C, Nagle CM, Shu XO, Weiderpass E, i ostali. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer.* 01. ožujak 2015.;136(5):E410-422.
80. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* lipanj 2017.;216(6):580.e1-580.e9.

81. Kiley J, Kiley J. Estradiol valerate and dienogest: a new approach to oral contraception. *Int J Womens Health*. kolovoz 2011.;281.
82. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. rujan 2015.;16(9):1061–70.
83. Aghajanova L, Velarde M, Giudice L. Altered Gene Expression Profiling in Endometrium: Evidence for Progesterone Resistance. *Semin Reprod Med*. siječanj 2010.;28(01):051–8.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u 15. travnja 1997. godine. Završila sam Osnovnu školu Jure Kaštelana u Zagrebu. Srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u XV. gimnaziji. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2015. godine. Od 2015. aktivna sam članica Veslačke sekcije Medicinskog fakulteta u Zagrebu, a od 2017. sudjelujem u radu udruge EMSA Zagreb. Autorica sam nekoliko znanstvenih članaka. Služim se engleskim i njemačkim jezikom.