

# Rizični čimbenici za nastanak endometrijskog raka

---

Mihajlović, Ivana

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:772365>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij sestrinstva**

**Ivana Mihajlović**

**RIZIČNI ČIMBENICI ZA NASTANAK  
RAKA ENDOMETRIJA**

**Završni rad**

**Osijek, 2015.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij sestrinstva**

**Ivana Mihajlović**

**RIZIČNI ČIMBENICI ZA NASTANAK  
RAKA ENDOMETRIJA**

**Završni rad**

**Osijek, 2015.**

Rad je ostvaren na Klinici za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. dr. sc. Zlatko Topolovec

Rad ima 34 lista i 15 tablica.

## **Zahvala**

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Zlatku Topolovcu na nevjerojatoj požrtvornosti, korisnim savjetima i na beskrajnom strpljenju prilikom izrade rada.

Zahvaljujem svima svojim prijateljima na nesebičnoj podršci i razumijevanju. Također se zahvaljujem statističaru na strpljenju pri statističkoj obradi podataka.

Zahvaljujem svojoj obitelji koja je tijekom cijelog obrazovanja bila uz mene, podržavala me i bodrila.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Histologija endometrija .....	1
1.2. Epidemiologija.....	1
1.3. Etiologija .....	2
1.4. Klinički tijek bolesti .....	4
1.5. Klasifikacija karcinoma endometrija .....	5
1.6. Dijagnoza.....	9
1.7. Liječenje .....	11
1.8. Prognoza bolesti .....	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	15
3. ISPITANICI I METODE .....	16
3.1. Ustroj studije.....	16
3.2. Ispitanice.....	16
3.3. Metode .....	16
3.4. Statističke metode.....	17
3.5. Opis uzorka.....	17
4. REZULTATI.....	18
5. RASPRAVA.....	26
6. ZAKLJUČAK .....	28
7. SAŽETAK.....	29
8. SUMMARY .....	30
9. LITERATURA.....	31
10. ŽIVOTOPIS .....	34

## **POPIS KORIŠTENIH KRATICA**

**RR** – relativan rizik

**DHEA** – dehidroepiandrosteron

**HNPCC** – hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom, tj. Lynch sindrom

**SZO** – Svjetska zdravstvena organizacija

**FIGO** – franc. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – Međunarodna federacija ginekologa i porodničara

**CIS** – karcinom in situ

**ISGYP** – eng. The International Society of Gynecological Pathologists – Međunarodno društvo ginekoloških patologa

**CA 125** – karcinomski antigen 125

**CT** – kompjutorizirana tomografija

**MR** – magnetna rezonancija

**PET - CT** – pozitronska emisijska tomografija

**TAH - BSO** – totalna histerektomija s bilateralnom salpingooforektomijom

**MPA** – medroksiprogesteron acetat

**ITM** – indeks tjelesne mase



## 1. UVOD

Rak endometrija / rak trupa maternice (*carcinoma endometrii*) je neoplazma zloćudnog karaktera koja se razvija iz maligno alteriranih stanica sluznice maternice, tj. endometrija. Najčešći je zloćudni tumor ženskih spolnih organa (1).

### 1.1. Histologija endometrija

Maternica (*uterus, metra, hystera*) je šupalj, neparan kruškoliki organ koji je spljošten sagitalno, s vrhom okrenutim prema dolje. Anatomski i funkcionalno razlikuju se tijelo (*corpus*) sa zaobljenim gornjim krajem (*fundus*) i srednjim, blago suženim dijelom (*isthmus*) te cilindrični donji dio – vrat maternice (*cervix*). Smještena je u maloj zdjelici između mokraćnog mjehura i stražnjega crijeva. Maternica je građena od tri različita sloja: potrbušnice, mišićja i sluznice. Sluznica maternice (*endometrium*) oblaže šupljinu tijela maternice. Građena je od bazalnog sloja, koji izravno naliježe na mišićje maternice, funkcionalnog sloja, koji se dijeli u superficijalni ili kompaktni sloj, te duboki ili spongiozni sloj. I bazalni i funkcionalni sloj građeni su od žljezdane i mezenhimalne sastavnice. Iz bazalnog sloja, koji u normalnim uvjetima ne reagira na hormone, obnavlja se endometralna sluznica nakon menstruacije. Funkcionalni sloj izrazito je podložan hormonalnim podražajima i tijekom reproduktivne dobi se ciklički ljušti i obnavlja (2).

### 1.2. Epidemiologija

Karcinom endometrija je četvrti od pet najčešćih sijela raka u žena iza raka dojke, debelog crijeva i raka želuca. Čini udio od 6 % među svim karcinomima u žena (3).

Javlja se u dobnim skupinama između 50 – 59 godine i 60 – 69 godine. Medijan dobi u kojoj se javlja je 63 godina. 5 % je oboljelih žena koje su mlađe od 40 godina. Nakon menopauze javlja se u oko 80 % slučajeva, a prije menopauze javlja se u oko 20 do 25 % slučajeva (4). U Hrvatskoj je 1994. registrirano 414 žena s rakom endometrija, odnosno 16, 8 / 100 000. U Hrvatskoj su 2001. godine dijagnosticirane 483 žene s rakom endometrija odnosno 21 / 100 000. Od karcinoma endometrija u Hrvatskoj je 2013. godine oboljelo 597 žena, odnosno 26, 9 / 100 000 (3).

Incidencija raka endometrija je u porastu. Razlog porasta incidencije raka endometrija je vjerojatno zbog produženja ljudskoga vijeka, povećane izloženosti predisponirajućim čimbenicima, kao npr. gojaznosti, također, zbog dostupnosti i poboljšanja dijagnostičkih postupaka (5). U svijetu svake godine od raka endometrija oboli oko 200 000 žena, a 50 000 žena premine. Incidencija u razvijenim zemljama je 12,9 / 100 000, a u nerazvijenim zemljama je 5,7 / 100 000 (6).

### 1.3. Etiologija

Etiologija raka endometrija nije u potpunosti istražena, no poznato je da genetski i hormonski čimbenici pogoduju nastanku bolesti. Izloženost određenim rizičnim čimbenicima uvjetuje veću vjerojatnost obolijevanja, a izražava se pomoću relativnog rizika (RR).

Rizični čimbenici za nastanak raka endometrija su:

- pretilost (RR 10,0)
- rana menarcha (RR 2,4)
- nuliparitet (RR 2,0)
- sindrom policističnih jajnika (RR 9,5)
- anovulacije (RR 9,5)
- kasna menopauza (RR 2,4)
- hipertenzija (RR 1,5)
- dijabetes melitus (RR 2,8)
- estrogenski tumori gonada (RR 2,0)
- zračenje zdjelice (RR 10,0)
- neki lijekovi, npr. Tamoksifen (RR 6,4)
- nadomjesno hormonsko liječenje samo estrogenima (RR 15,0).

Čimbenici koji nose smanjen rizik za obolijevanje od karcinoma endometrija su:

- peroralna kontracepcija
- rana menopauza
- multiparitet
- pušenje.

Rizik od obolijevanja veći je u žena koje su bile kronično izložene neoponiranom djelovanju estrogena endogenog ili egzogenog izvorišta. Estrogeni potiču mitotički rast endometrija, dok progesteron smanjenjem broja estrogen – receptor kompleksa, smanjuje unutarstaničnu raspoloživost estradiola i potencijalni onkogeni učinak estrogena. U procesu razvoja karcinoma endometrija estrogeni ne sudjeluje kao direktni karcinogen, nego kao promotori karcinogeneze.

*Sindrom policističnih jajnika* jedan je od najčešćih uzroka kronične anovulacije i može produljenim djelovanjem estrogena uzrokovati hiperplaziju endometrija. Rizik od nastanka karcinoma u žena sa sindromom policističnih jajnika trostruko je veći nego u zdravih žena. U žena koje su dobivale samo estrogene u hormonskom nadomjesnom liječenju povećava se rizik za nastanak raka 4 do 8 puta. Peroralna kontracepcijska sredstva imaju zaštitno djelovanje zato što se radi o cikličkoj aplikaciji estrogena kombiniranoj s progestinima koji imaju oponirajuće djelovanje. Vremenski duže korištenje tih sredstava izravno je povezano sa smanjenjem rizika od razvoja raka endometrija i do 50 % (5).

*Pretilost* je jedan od rizičnih čimbenika s povećanim rizikom obolijevanja od karcinoma endometrija zato što u potkožnom masnom tkivu dolazi do ekstrasglandularne konverzije androstendiona i DHEA (dehidroepiandrosterona) u estron. Povezanost debljine s dijabetesom i hipertenzijom imaju veću vjerojatnost nastanka raka endometrija (7).

*Tamoksifen* je nesteroidni antiestrogen koji se koristio u prevenciji i liječenju karcinoma dojke. Djeluje kao agonist estrogena što dovodi do proliferacijskog djelovanje na endometrij. Sličan učinak ima i estrogensko nadomjesno liječenje, neoponirano progesteronima (8).

Povećana je vjerojatnost sinkronog razvoja endometrijskog karcinoma kod pacijentica s karcinomom dojke, ovarija i nehereditarnog kolorektalnog karcinoma. Nasljedno je 10 % karcinoma endometrija. Postoji i genetska povezanost s hereditarnim nepolipoznim kolorektalnim karcinomom (HNPCC), tj. Lynch sindromom s incidencijom za endometrijskim karcinomom između 20 – 60 % (9).

Žene koje duže razdoblje nisu bile izložene neoponiranom djelovanju estrogena, kao što su višerotkinje ili žene koje su uzimale peroralna kontracepcijska sredstva, manja je vjerojatnost od obolijevanja od raka endometrija (10).

#### 1.4. Klinički tijek bolesti

Ishodište karcinoma endometrija je hiperplazija sluznice maternice (*hiperplasia endometrii*). Hiperplazija endometrija čini niz morfoloških i bioloških promjena endometrijskih žlijezda i strome koje se javljaju kao rezultat produljenog djelovanja estrogena na endometrij bez djelovanja progesterona. Hiperplazija se prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) klasificira na: *hyperplasia simplex*, *hyperplasia complex (adenomatoides)*, *hyperplasia simplex atypica* i *hyperplasia complex atypica*. Rizik za razvoj karcinoma iz hiperplazije endometrija ovisi o postojanju i težini citološke atipije. Prilikom ubrzane i povećane diobe stanica dolazi do nakupljanja atipičnih stanica. Atipična stanica se može početi nekontrolirano dijeliti i postati zloćudnog karaktera te se iz nje može razviti karcinom endometrija. Kod atipične hiperplazije rizik za nastanak raka endometrija je 30 % (11). Vjerojatnost da se hiperplazija endometrija razvije u karcinom iznosi u razdoblju kroz 10 godina za jednostavnu 1 %, za složenu 3 %, za jednostavnu atipičnu 8 % i za složenu atipičnu 29 % (5).

Najčešći simptomi raka endometrija su krvarenje i povećanje maternice. Krvarenje može biti oskudno do obilno, ponavljajuće. U perimenopauzi javljaju se nepravilna i povremeno obilna krvarenja koja mogu biti praćena bolovima u donjem dijelu trbuha zbog nakupljanja krvi. Krvarenje je u obliku metroragije i menoragije kod 20 % pacijentica kod kojih se bolest javila prije menopauze. Oko 90 % karcinoma endometrija očituje se krvarenjem. Kod svakog krvarenja nakon menopauze treba sumnjati na karcinom (12). Svim ženama nakon menopauze od velike je važnosti učiniti frakcioniranu kiretažu. Kod metastaziranja tumora u okolne i udaljene organe pojavljuju se i drugi simptomi ovisno o organu koji je zahvaćen.

Karcinom endometrija širi se na vrat maternice, lokalno prodire u miometrij, serozu i peritonealnu šupljinu. Limfnim se putem širi u zdjelične i paraaortalne limfne žlijezde. Krvnim žilama metastazira u pluća, jetru i kosti. Karcinom se iz maternice širi na jajovod te se kroz njega implantira na jajnik, pliku latu i zdjelični peritoneum (5).

Stadij proširenosti karcinoma endometrija određuje se prema FIGO klasifikaciji (Međunarodna federacija ginekologa i porodničara) na osnovi kirurško patološkog nalaza. Trenutno se koristi FIGO klasifikacija koja je objavljena 2009. godine (13).

<b>Stadij 0</b>	KARCINOM IN SITU (CIS)
<b>Stadij I</b>	TUMOR OGRANIČEN NA KORPUS UTERUSA
<b>Ia</b>	bez invazije ili s invazijom manjom od polovine debljine miometrija
<b>Ib</b>	invazija više od ½ debljine miometrija
<b>Stadij II</b>	TUMOR INVADIRA STROMU VRATA MATERNICE, BEZ ŠIRENJA IZVAN MATERNICE
<b>Stadij III</b>	TUMOR SE ŠIRI IZVAN MATERNICE, ALI NE I IZVAN ZDJELICE
<b>III a</b>	tumor invadira serozu trupa maternice i/ili adneksa
<b>III b</b>	zahvaćenost rodnice i/ili parametrija, regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni
<b>III c</b>	metastaze u zdjeličnim i/ili para - aortalnim limfnim čvorovima
<b>III c1</b>	metastaze u zdjeličnim limfnim čvorovima
<b>III c2</b>	metastaze u para - aortalnim limfnim čvorovima s ili bez zahvaćenih zdjeličnih limfnih čvorova
<b>Stadij IV</b>	TUMOR INVADIRA SLUZNICU MJEHURA I/ILI CRIJEVA, S ILI BEZ UDALJENIH METASTAZA
<b>IV a</b>	tumor invadira sluznicu mokraćnog mjehura i/ili crijeva, nema udaljenih metastaza
<b>IV b</b>	udaljene metastaze, uključujući i ostale intraabdominalne metastaze i/ili ingvinalne limfne čvorove

### 1.5. Klasifikacija karcinoma endometrija

Prema Bokhmanovom modelu patogeneze i na temelju epidemioloških podataka karcinom endometrija se dijeli u dvije skupine, tip I – estrogen ovisan i tip II – estrogen neovisan. Tip I tumora, estrogen ovisan ili endometrioidni je češći ( $\geq$  dvije trećine bolesnica) i uglavnom se javlja u mlađih, premenopauzalnih i perimenopauzalnih žena. Povezan je s pretiološću, hiperlipidemijom te drugim znakovima hiperestrogenizma. Obično je dobro diferenciran, niskog stupnja malignosti, s visokim vrijednostima estrogenskih i progesteronskih receptora. Patohistološka analiza upućuje na endometrioidni, ponekad mucinozni tip, rijetko sa žarištima skvamozne diferencijacije. Prognoza je povoljna, recidivi i metastaze su rijetki. Čini 80 % svih tumora. Tip II tumora, estrogen neovisan ili neendometrioidni javlja se u kasnoj postmenopauzi uz atrofičan endometrij, kod asteničnih, mršavih bolesnica. Slabo je diferenciran, s dubljom invazijom u mišićnu stjenku te većeg kliničkog stadija. Patohistološki, obično se dijagnosticira serozni karcinom, karcinom svijetlih

stanica ili anaplastični tip. Prognoza bolesti je nepovoljna, s visokom stopom smrtnosti. Čini 20 % svih tumora (14).

Gotovo 80 % karcinoma endometrija pripada adenokarcinomima endometrioidnoga tipa, koji je histološki, ovisno o stupnju zrelosti sličan proliferativnom endometriju. Teško ga je razlikovati od teške složene atipične hiperplazije endometrija posebno kad je diferenciran. Sigurni histološki pokazatelj koji upućuje na malignost i razlikuje ga od prekancerozne lezije je prisutnost invazivnog rasta u endometrijsku stromu ili miometriju (15).

Stupanj zrelosti, tj. histološka diferenciranost tumora određuje se na osnovi patohistološke slike iz koje je bitno utvrditi:

1. izgled i veličinu jezgara, broj i veličinu nukleola te izgled kromatina
2. odnos žljezdane i solidne komponente u tumoru.

S obzirom na izgled jezgre (nuklearni gradus) rak endometrija se dijeli na:

*Gradus 1 (G1)* – stanice s ovalnim ili izduženim jezgrama, fino raspršenog kromatina, sa nezamjetljivim nukleolima i pokojom mitozom.

*Gradus 2 (G2)* – stanice čije jezgre pokazuju karakteristike između gradusa 1 i 3.

*Gradus 3 (G3)* – stanice sa nepravilnim, polimorfnim jezgrama, grubo zgrudanog kromatina, velikim eozinofilnim nukleolima i brojnim mitozama (16).

S obzirom na odnos žljezdane i solidne komponente, zrelost tumora određuje se u tri stupnja:

*Gradus 1 (G1)* - tumor građen od žljezdanih tvorbi s  $\leq 5$  % ne - skvamoznog ili ne - morularnog solidnog načina rasta.

*Gradus 2 (G2)* - uz žljezdane tvorbe unutar tumora nalazi se 6 do 50 % ne – skvamoznog ili ne – morularnog solidnog tkiva.

*Gradus 3 (G3)* - unutar tumora se nalazi  $> 50$  % ne – skvamoznog ili ne – morularnog solidnog tkiva.

Prema preporukama FIGO-a u određivanju zrelosti tumora primjenjuju se oba kriterija. Prednost ima arhitekturni kriterij, tj. odnos žljezdane i solidne komponente. Izražena nuklearna atipija podiže gradus za jedan stupanj, tj. ukoliko je ona izražena, tumor dijagnosticiran kao gradus I ili II u arhitekturnom stupnju prelazi u gradus II odnosno III.

Kod karcinoma s pločastom diferencijacijom preporučuje se ocjena na osnovi nuklearnog gradusa žljezdane komponente tumora (17).

Histološka klasifikacija karcinoma endometrija provodi se prema uputama Svjetske zdravstvene organizacije modificirane prema R. E. Scully i preporukama Međunarodnog društva ginekoloških patologa (ISGYP):

- I. endometrioidni adenokarcinom
  - a. viloglandularni (papilarni)
  - b. sekretorni
  - c. cilijarni
  - d. endometrioidni adenokarcinom s pločastom diferencijacijom (adenoakantom i adenoskvamozni karcinom)
- II. serozni adenokarcinom
- III. karcinom svijetlih stanica
- IV. mucinozni adenokarcinom
- V. pločasti karcinom
- VI. miješani tipovi karcinoma
- VII. nediferencirani karcinom (18).

*Viloglandularni (papilarni) karcinom* je podtip endometrioidnog karcinoma, a obilježava ga papilarno bujanje epitela te nježna, oskudna fibrovaskularna stroma resica. Ima sličnu građu kao serozni adenokarcinom, dobro je diferenciran i rijetko zahvaća miometriju ili cerviks. Rano se dijagnosticira i ima dobru prognozu (19).

*Sekretorni karcinom* vrsta je endometrioidnog karcinoma kod kojeg su u većini stanica prisutne subnuklearne ili supranuklearne vakuole u citoplazmi, slično kao u ranoj sekretornoj fazi endometrija. Oba podtipa pripadaju dobro diferenciranom karcinomu i imaju izrazito dobru prognozu. Čini svega 1 % endometrijskih karcinoma i petogodišnje preživljenje je 87 % (20).

*Cilijarni karcinom* rijedak je dobro diferencirani karcinom s histološkom slikom i tumorskim stanicama endometrioidnog karcinoma s karakterističnim cilijama, vrlo povoljne prognoze. Povezuje se s uzimanjem egzogenih estrogena. Invadira unutarnju trećinu miometrija (21).

*Endometrioidni adenokarcinomi s pločastom diferencijacijom* obilježeni su zastupljenošću pločaste komponente u više od 10 % tumora, a razlikuju se: adenoakantomi (*adenoacanthoma*) i adenoskvamozni karcinom (*carcinoma adenosquamosum*). Adenoakantomi imaju dobru prognozu i uz zloćudne endometrioidne stanice nalaze se i žarišta pločastoga epitela benignoga tipa, nastalog metaplazijom. Adenoskvamozni karcinom ima lošu prognozu sličnu onoj kod slabo diferenciranog (gradus III) endometrioidnog karcinoma i uz zloćudnu endometrioidnu komponentu sadrže i žarišta zloćudnog pločastog epitela. Petogodišnje preživljenje kod adenoakantoma je 70 – 87 %, a kod adenoskvamoznog karcinoma petogodišnje preživljenje iznosi 19 – 40 %. Graduiraju se prema nuklearnom gradusu žljezdane komponente (22). Zaino i suradnici smatraju da je različito biološko ponašanje odraz stupnja diferenciranosti žljezdane komponente tumora, a da diferencijacija pločaste komponente slijedi sazrijevanje žljezdanog epitela. Također smatraju da se pomoću razine i dubine miometrijske invazije može lakše predvidjeti koji pacijenti imaju rizik za nastajanje nodalnih metastaza nego kad se to radilo tako što su se tumori obilježavali kao adenoakantoma ili adenoskvamozni karcinom (23).

*Serozni karcinom* karakterizira tipičan i agresivan papilarni rast, a stroma je obilna i hijalinizirana. Izrazito su zloćudne novotvorine i javljaju se pretežno u starijih žena s medijanom pojavljivanja od 75 godina. Ima lošu prognozu (24). Petogodišnje preživljenje je 25 do 35 %. Najčešće su metastaze na plućima i jetri (25).

*Klarocelularni karcinom* čini 1 – 5 % svih adenokarcinoma endometrija. Agresivan je tip karcinoma s lošom prognozom. Prisutan je starijoj životnoj dobi, oko 67. godine života. Mogu pokazivati solidni, papilarni, tabularni i cistični rast. Petogodišnje preživljenje je 35 % (26).

*Mucinozni karcinom* je rijedak tip endometralnoga karcinoma, ima izgled kao i mucinozni karcinom endocerviksa. Dobro je diferencirani karcinom s dobrom prognozom. Otkriva se rano, a pacijentice su najčešće koristile egzogene estrogene (27).



*Pločasti karcinom* je rijedak, čini oko 0,1 % svih tumora. Nastaje putem pločaste metaplazije, a dijagnosticira se tek kada su ispunjeni određeni kriteriji: nema prisutnog adenokarcinoma u endometriju, pločasti karcinom nema povezanosti s pločastim epitelom vrata maternice, nema prisutnog pločastog karcinoma vrata maternice. Prognoza je loša i petogodišnje preživljenje je oko 36 % (28).

*Miješani karcinom* sastavljen je od dva ili više podtipova endometrijskog karcinoma u jednom, a svaka sastavnica mora činiti najmanje 10 % ukupnog tumorskog tkiva (29).

*Nediferencirani karcinom* svrstava se kao karcinom koji ne pokazuju niti žljezdanu niti pločastu diferencijaciju. Pojavljuje se u prosjeku oko 64. godine života. Prema izgledu stanica dijeli se na krupnostanični i sitnostanični tip (30).

## 1.6. Dijagnoza

Dijagnoza započinje s uzimanjem anamnestičkih podataka. Prikupljaju se podaci o dobi, nastupu menopauze, korištenju peroralnih kontracepcijskih sredstava, paritetu, osobnoj i obiteljskoj anamnezi raka dojke, jajnika ili probavnog sustava te o pojavi krvarenja u vrijeme postmenopauze. Ukoliko je bolest uznapredovala, mogu se dobiti i podatci o bolovima u kostima ili o smetanjima disanja. Nakon prikupljanja anamneze pristupa se ginekološkom pregledu. Tijekom pregleda može se uočiti širenje bolesti na ostale dijelove spolnog sustava ako je bolest uznapredovala. Klasičnim citološkim pregledom otkriva se postojeći rak endometrija u najviše 50 % slučajeva. Razlog tomu je izostanak nalaza stanice zbog stenoze cervikalnog kanala čime je otežana komunikacija između šupljine tijela maternice i cervikalnog kanala, degeneracija endometrijskih stanica pri prolazu kroz cervikalni kanal, slaba deskvacija stanica u dobro diferenciranih adenokarcinoma i teškoća u razlikovanju atipičnih endocervikalnih od atipičnih endometrijskih stanica. Stupanj osjetljivosti citološke pretrage može se poboljšati blagom dilatacijom unutarnjeg ušća te uzimanjem citološkog uzorka aspiracijom, četkicom ili mikrobiopsijom.

Ultrazvukom se potvrđuje sumnja na rak endometrija pri čemu se ocjenjuje debljina i struktura endometrija, cistice i polipi endometrija i prisutnost endometrijske tekućine. Transvaginalni ultrazvuk koristi se kod procjene krvarenja. U 90 % karcinoma debljina endometrija je veća od 10 mm izmjerena transvaginalnim ultrazvukom, može biti veća i od

20 mm. Kod ostalih 10 % karcinoma debljina je 5 do 10 mm. Ultrazvuk se osim za procjenu debljine endometrija rabi za procjenu dubine miometrijske invazije u bolesnica s dijagnosticiranim rakom endometrija te za otkrivanje endometrijskih polipa i submukoznih mioma. Obojenim i trodimenzionalnim ultrazvukom može se odrediti i nepravilnost vaskularizacije kao i prodor karcinoma u miometriju (5).

Color doppler koristi se za uočavanje nepravilnosti vaskularizacije endometrija i je li se karcinom proširio na miometriju. U oko 90 % karcinoma postoji intratumorski ili peritumorski patološki protok krvi s niskim otporom ( $0,42 \pm 0,02$  i manje). Ukoliko se nađe isprekidani subendometrijski obrub te pojačana vaskularizacije priležećeg miometrija, tada je invazija u miometriju sigurna (31).

Zlatni standard u definiranju karcinoma endometrija predstavlja frakcionirana eksplorativna kiretaža. Ona je temelj za postavljanje patohistološke dijagnoze kao i za procjenu proširenosti bolesti (32). Frakcionirana kiretaža je postupak kojim se dobiveni materijali iz endocerviksa i materijala šalju na patohistološku analizu. Iz materijala može se utvrditi histološki tip i podtip tumora, stupanj histološke zrelosti, proliferacijski biljezi te izražaj onkogenih i tumor supresorskih gena.

Za dijagnostiku raka endometrija može se upotrijebiti histeroskopija. Najčešće se upotrebljava kad postoji sumnja na postojanje raka endometrija, a nalazi frakcionirane kiretaže stalno su negativni. Histeroskopijom moguće je točno locirati i odrediti veličinu tumora (33). Također, za postavljanje dijagnoze karcinoma endometrija rabi se tumorski biljeg CA 125. Povišena je koncentracija tumorskog biljega CA 125 u krvi kod uznapredovale bolesti ili recidiva karcinoma. CT ili MR zdjelice i trbuha radi se pri sumnji na lokalno uznapredovali stadij ili diseminaciju bolesti te kod svijetlostaničnih i seroznih papilarnih tumora već u ograničenom stadiju zbog njihove agresivne prirode. Također se koristi i PET - CT za utvrđivanje proširenosti bolesti.

Za sad ne postoji metoda koja se koristi u ranoj detekciji raka endometrija. Važno je educirati žene o rizicima i simptomima karcinoma endometrija te o važnosti redovitog odlaska na ginekološki pregled i prilikom pojave abnormalnog krvarenja, osobito u menopauzi, obratiti se ginekologu. Rano otkrivanje znači i veću vjerojatnost izlječenja (34).

## 1.7. Liječenje

Temeljno je liječenje karcinoma endometrija kirurško. Standardni je postupak totalna histerektomija s bilateralnom salpingooforektomijom (TAH - BSO). Za određivanje stadija bolesti, tj. njezinu proširenost izvodi se laparotomija. Laparotomija je postupak otvaranja trbušne šupljine medijalnom incizijom pri čemu se uzima peritonealni ispirak za citološku analizu, inspiciraju se i palpiraju zdjelične i abdominalne strukture poput dijafragme, jetre, omentuma, peritoneuma, adneksa, pelvičnih i paraaortalnih limfnih čvorova (35). Tijekom operacije na rezovima zamrznutog tkiva maternice određuje se gradus karcinoma i dubina prodora u miometriju. Nakon određivanja smještaja tumora donosi se odluka hoće li se izvesti zdjelična i/ili paraaortalna limfadenektomija. Kod većine pacijentica primjenjuje se selektivno uzrokovanje limfnih čvorova, a potpuna se limfadenektomija provodi u slučajevima s visokorizičnim obilježjima zbog gojaznosti, dobi i pratećih medicinskih problema. Retroperitonealna limfadenektomija s uklanjanjem svih povećanih ili sumnjivih limfnih čvorova provodi se kod duboko invazivnih tumora. Indikacije za paraaortalnu limfadenektomiju su sumnjivi aortalni i/ili zajednički ilijačni čvorovi, jasno zahvaćeni jajnici, pozitivni pelvični čvorovi i histološki gradus tumora ukoliko je invazija miometrija veća od polovice debljine stjenke te kod pacijentica s klarocelularnim i seroznim karcinomom (36). Liječenje karcinoma provodi se s obzirom na FIGO stadij proširenosti bolesti i histološki arhitekturalni gradus tumora (Tablica 1) (37):

Tablica 1. Načela liječenja s obzirom na FIGO stadij proširenosti bolesti i histološki arhitekturalni gradus tumora

STADIJ/GRADUS	OPSEG ZAHVATA
Ia G 1 Ib G1	histerektomija i obostrana adneksektomija
Ia G2, G3 Ib G2 G3	histerektomija, obostrana adneksektomija, zdjelična i paraaortalna limfadenektomija
II	histerektomija Rutledge tip II, zdjelična i paraaortalna limfadenektomija
III	histerektomija Rutledge tip III, zdjelična i paraaortalna limfadenektomija
IV	individualan pristup

U liječenju se još koristi adjuvantna (zaštitna) radioterapija, hormonska terapija i kemoterapija. Zračenje u liječenju karcinoma endometrija primjenjuje se preoperativno ili postoperativno, brahiterapijski ili perkutano te kombinacijom navedenih metoda. Brahiterapija je metoda kod koje se izvor zračenja nalazi vrlo blizu ili unutar tkiva koje treba ozračiti. Provodi se pomoću posebnih aplikatora koji se stavljaju u lateralne svodove rodnice ili u cervikalni kanal, a u njega se stavlja radioaktivni izvor zračenja. Prednost ima veći broj, a s manjom dozom zračenja zbog blizine mokraćnog mjehura i debelog crijeva na kojima komplikacije zbog terapije zračenjem mogu biti ozbiljne. Perkutano zračenje je radikalni oblik liječenja i provodi se u kombinaciji s brahiterapijom.

Kod tumora FIGO stadija I, gradusa G1 i G2 s dubinom prodora u miometriju manje od ½, s negativnom peritonealnom citologijom te koji nisu zahvatili limfokapilarne prostore nije potrebno provoditi zračenje. Zračenje se provodi kod Ia G3 te kod stadija Ib svih gradusa. Provodi se brahiterapijsko zračenje s ukupnom dozom od 30 Gy. Serozni, klarocelularni karcinom i pločasti karcinom potrebno je zračiti u prvom stadiju bolesti.

U stadiju II kod uznapredovanog i velikog tumora primjenjuje se preoperacijska (neoadjuvantna) iradijacijska terapija. Preoperativnim zračenjem smanjuje se tumorska masa i olakšava kirurški zahvat. Preoperativno zračenje obuhvaća zdjelicu, paraaortalne limfne čvorove i cijeli abdomen.

U stadiju III nakon operativnoga zračenja provodi se perkutano zračenje područja zdjelice dozom do 50 Gy. Ukoliko se utvrdi da je peritonealni ispirak pozitivan na maligne stanice, zrači se cijeli abdomen dozom od 25 Gy. Preoperacijsko zračenje provodi se s dozom od 50 Gy. Nakon toga slijedi nekoliko aplikacija brahiterapijskog zračenja te radikalni kirurški zahvat. Može se s obzirom na operativni nalaz provesti i postoperativno zračenje limfnih čvorova.

Kod stadija IV provodi se individualno liječenje, kombinacija radioterapije, kemoterapije i hormonske terapije. Zračenje se provodi perkutano (teleradioterapija na području zdjelice do 50 Gy) i brahiterapijski (intrakavitarno zračenje na području vaginalne zaraslice do 60 Gy). Udaljene metastaze mogu se ozračiti jednokratno palijativnim dozama. Kemoterapija se provodi paklitakselom s kojim se može postići remisija u oko 35 % pacijentica. U hormonskoj terapiji primjenjuju se progestini, najčešće medroksiprogesteron acetat (MPA) u dozi od

150 – 300 mg dnevno. Hormonska terapija djeluje dobro na tumore s pozitivnim progesteronskim receptorima. Tromboembolija se javlja kao komplikacija. U liječenju se također koristi tamoksifen u dozi od 20 do 40 mg dnevno kod pacijentica s pozitivnim estrogenskim receptorima na tumorskim stanicama. MPA i tamoksifen mogu se davati i u kombinaciji u naizmjeničnim ciklusima. U oko 10 % slučajeva zbog općeg zdravstvenog stanja operacija je kontraindicirana te su u tim slučajevima liječenje provodi zračenjem i to kombinacijom intrakavitarnog i izvanjskog zračenja (5).

### 1.8. Prognoza bolesti

Kod žena kod kojih je karcinom endometrija dijagnosticiran u ranijoj fazi i koji je lokaliziran, imaju bolju prognozu bolesti od žena koje su starije životne dobi i one kod kojih je bolest dijagnosticirana u kasnijem stadiju bolesti i koja ima metastaze. Loša prognoza podrazumijeva pojavu recidiva nakon bolesti, nemogućnost liječenja i skraćenje životnog vijeka. Dob pacijentice važan je prognostički čimbenik jer se u starijoj životnoj dobi pojavljuju uglavnom tumori koji su zloćudni i nezreli podtipovi karcinoma i loše je opće zdravstveno stanje.

Prognostički čimbenici za karcinom endometrija su:

- stadij proširenosti,
- dob,
- histološki tip tumora,
- veličina tumora,
- intraperitonealno širenje,
- gradus tumora,
- dubina miometrijske invazije,
- prisutnost metastaza u pelvičnim i paraaortalnim čvorovima,
- širenja tumora na cerviks i/ili ovarije,
- prisutnost vaskularne invazije,
- stanje hormonskih receptora,
- prisutnost atipične endometrijske hiperplazije.

Stadij proširenosti promjenjiva je veličina jer obuhvaća prodor u miometriju, prodor u vaskularne prostore, zahvaćenost vrata maternice, adneksa, limfnih žlijezda i intraperitonealno širenje. Što je stadij proširenosti bolesti veći, prognoza će bolesti biti lošija. Niži rizik za recidiv bolesti imaju bolesnice s tumorom ograničenim na tijelo maternice, a koji nije zahvatio ostale dijelove spolnog sustava, limfne čvorove i vaskularne invazije. Zahvaćenost limfnih čvorova metastazama karcinoma korelira sa stadijem i gradusom tumora te s njegovim smještajem. U stadiju I oko 10 % bolesnica ima pozitivan nalaz zdjeličnih limfnih žlijezda, a oko 6 % njih u paraaortalnim čvorovima. U II. stadiju postotak zahvaćenosti limfnih čvorova iznosi oko 35 %. Prodor karcinoma u miometriju je loš prognostički čimbenik jer je veća vjerojatnost njegova širenja. 25 % bolesnica u kojih se karcinom proširio do vanjske trećine miometrija imaju metastaze u limfnim čvorovima. Tumori koji su zreliji i bolje diferencirani, tj. nižeg su gradusa imaju povoljniju prognozu. Pacijentice s receptor pozitivnim statusom imaju bolju prognozu od onih s receptor negativnim statusom. Razina estrogenskih receptora statistički je povezana s histološkom diferencijacijom, nuklearnom diferencijacijom i ekstrauterinim metastazama. Serozni i klarocelularni karcinom imaju nižu razinu estrogenskih receptora (5). Petogodišnje preživljenje u stadiju I iznosi 70 – 95 %, kod stadija II 66 – 70 %, kod stadija III 35 – 44 % , a kod stadija IV 14 – 20 %. Petogodišnje preživljenje karcinoma endometrija iznosi oko 74 % (38).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ove studije je:

- utvrditi učestalost postojećih rizičnih čimbenika za nastanak raka endometrija u pacijentica liječenih u Klinici za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Retrospektivna stručno istraživačka studija (39).

#### **3.2. Ispitanice**

Ispitanice su bolesnice liječene u Klinici za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 2010. do 2014. godine s dijagnozom raka endometrija.

#### **3.3. Metode**

Podatci su prikupljeni tijekom srpnja 2015. godine na Klinici za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Provedena je retrospektivna analiza podataka dobivenih iz medicinske dokumentacije i povijesti bolesti.

Prikupljeni su sljedeći podatci:

1. dob,
2. tjelesna težina,
3. tjelesna visina,
4. indeks tjelesne mase (ITM),
5. vrijeme nastupa menarhe i menopauze,
6. duljina generativne dobi,
7. menopauzalni status (premenopauza, perimenopauza i postmenopauza),
8. paritet,
9. histološki tip tumora (hormonski ovisan i hormonski neovisan),
10. pozitivna obiteljska anamneza na rak jajnika, dojke i kolona,
11. krvarenje kao prvi simptom bolesti,
12. komorbiditet s hipertenzijom i komorbiditet s dijabetes melitusom.



### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički su podatci opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana su Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu koristio se statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

### 3.5. Opis uzorka

U uzorak je uključeno 60 ispitanica koje su oboljele od raka endometrija u razdoblju od 2010. do 2014. godine.

#### 4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 60 ispitanica s dijagnozom raka endometrija koje su liječene u Klinici za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 2010. do 2014. godine (N = 60).

Istraživanje obuhvaća pacijentice u dobi od 50 do 80 godina. Hormonski ovisni tumori javljaju se podjednako u svim dobnim skupinama ispitanica, s najvećom pojavnosti u dobnj skupini od 50 – 59 godina (38 %), dok se hormonski neovisni tumori javljaju pretežno u starijim dobnim skupinama ispitanica (60 – 80 godina). Prosječna starosna dob ispitanica je 64,8 godina. Najbrojnija dobn skupina je između 60 do 69 godine (37 %) (Tablica 2). Uočena je povezanost između dobi i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p < 0,001$ ).

Tablica 2. Dob ispitanica s obzirom na PHD

			Dob			Ukupno
			50 – 59 godina	60 – 69 godina	70 – 80 godina	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	18	16	14	48
		% unutar PHD	38 %	33 %	29 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	0	6	6	12
		% unutar PHD	0 %	50 %	50 %	20 %
Ukupno		Broj	18	22	20	60
		% unutar PHD	30 %	37 %	33 %	100 %

Gotovo polovica ispitanica s hormonski ovisnim tumorom pretilo je i ima 92 i više kilograma, dok 83 % ispitanica s hormonskim neovisnim karcinomom ima prosječnu tjelesnu težinu i teži od 59 do 69 kilograma. Niti jedna ispitanica kod koje je prisutan hormonski neovisan karcinom nema više od 81 kilograma (Tablica 3). Uočena je povezanost između tjelesne težine i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p < 0,001$ ).

Tablica 3. Tjelesna težina s obzirom na PHD

			Tjelesna težina				Ukupno
			59 - 69 kilograma	70 - 80 kilograma	81 - 91 kilograma	92 i više kilograma	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	8	4	14	22	48
		% unutar PHD	17 %	8 %	29 %	46 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	10	2	0	0	12
		% unutar PHD	83 %	17 %	0 %	0 %	20 %
Ukupno		Broj	18	6	14	22	60
		% unutar PHD	30 %	10 %	23 %	37 %	100 %

Koristeći se indeksom tjelesne težine (ITM) uočeno je da najviše ispitanica s hormonski ovisnim karcinomom ima ITM 35 – 39,9 (46 %). Sve ispitanice s hormonski neovisnim karcinomom imaju ITM 24 – 29,9. 37 % ispitanica ima ITM od 35 do 39,9 (Tablica 4). Uočena je povezanost između indeksa tjelesne težine i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p < 0,001$ ).

Tablica 4. Indeks tjelesne mase (ITM) s obzirom na PHD

			Indeks tjelesne mase (ITM)				Ukupno
			24 - 29,9	30 - 34,9	35 - 39,9	40 i više	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	8	8	22	10	48
		% unutar PHD	17 %	17 %	46 %	20 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	12	0	0	0	12
		% unutar PHD	100 %	0 %	0 %	0 %	20 %
Ukupno		Broj	20	8	22	10	60
		% unutar PHD	33 %	13 %	37 %	17 %	100 %

Najveći broj ispitanica s hormonski ovisnim karcinomom dobile su menarchu u dobi od 13 ili 14 godina (54 %) kao i sve ispitanice s hormonski neovisnim karcinomom endometrija. Od ukupnog broja ispitanica njih 63 % dobilo je menarchu s 13 ili 14 godina (Tablica 5). Uočena je povezanost između menarče i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p < 0,001$ ).

Tablica 5. Menarcha s obzirom na PHD

			Menarcha			Ukupno
			11 - 12 godina	13 - 14 godina	15 - 16 godina	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	10	26	12	48
		% unutar PHD	21 %	54 %	25 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	0	12	0	12
		% unutar PHD	0 %	100 %	0 %	20 %
Ukupno		Broj	10	38	12	60
		% unutar PHD	17 %	63 %	20 %	100 %

Najveća je pojavnost hormonski ovisnog karcinoma kod ispitanica koje su stupile u menopauzu sa 60 i više godina (73 %) i kod svih ispitanica s hormonski neovisnim karcinomom (Tablica 6). Uočena je povezanost između menopauze i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p < 0,001$ ).

Tablica 6. Menopauza s obzirom na PHD

			Menopauza		Ukupno
			48 – 59 godina	60 i više godina	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	13	35	48
		% unutar PHD	27 %	73 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	0	12	12
		% unutar PHD	0 %	100 %	20 %
Ukupno		Broj	13	47	60
		% unutar PHD	22 %	78 %	100 %

Kod hormonski ovisnog karcinoma najviše je ispitanica duljinu generativne dobi imala između 33 do 40 godine (46 %), a kod hormonski neovisnog karcinoma najviše ispitanica je imalo duljinu generativne dobi iznad 41 godinu (67 %) (Tablica 7). Uočena je povezanost između duljine generativne dobi s histološkim tipom tumora ( $\chi^2$  test,  $p < 0,001$ ).

Tablica 7. Generativna dob s obzirom na PHD

			Generativna dob			Ukupno
			22 – 32 godine	33 – 40 godina	41 i više godina	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	12	22	14	48
		% unutar PHD	25 %	46 %	29 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	0	4	8	12
		% unutar PHD	0 %	33 %	67 %	20 %
Ukupno		Broj	12	26	22	60
		% unutar PHD	20 %	43 %	37 %	100 %

U razdoblju postmenopauze ispitanice su s hormonski ovisnim karcinom (88 %) i sve ispitanice s hormonski neovisnim karcinom. Ukupno je 90 % ispitanica u razdoblju postmenopauze (Tablica 8). Nije uočena povezanost menopauzalnog statusa i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p = 0,197$ ).

Tablica 8. Menopauzalni status s obzirom na PHD

			Menopauzalni status		Ukupno
			Menopauza	Postmenopauza	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	6	42	48
		% unutar PHD	12 %	88 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	0	12	12
		% unutar PHD	0 %	100 %	20 %
Ukupno		Broj	6	54	60
		% unutar PHD	10 %	90 %	100 %

Najviše ispitanica s hormonski ovisnim karcinomom (35 %), te sa hormonski neovisnim karcinomom (42 %) rodilo je dvoje djece. Ukupno 17 % ispitanica su nulipare (Tablica 9). Nije uočena povezanost pariteta i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p = 0,206$ ).

Tablica 9. Paritet s obzirom na PHD

			Paritet				Ukupno
			1	2	3	Nije rađala	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	15	17	10	6	48
		% unutar PHD	31 %	35 %	21 %	13 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	1	5	2	4	12
		% unutar PHD	8 %	42 %	17 %	33 %	20 %
Ukupno		Broj	16	22	12	10	60
		% unutar PHD	27 %	36 %	20 %	17 %	100 %

S hormonski ovisnim karcinomom 79 % ispitanica imalo je negativnu obiteljsku anamnezu na karcinom jajnika, a 21 % imalo je pozitivnu. Kod ispitanica s hormonski neovisnim karcinomom niti jedna nije imala pozitivnu obiteljsku anamnezu karcinoma jajnika. Negativna obiteljska anamneza karcinoma jajnika je zastupljena kod 83 % ispitanica (Tablica 10). Nije uočena povezanost pozitivne obiteljske anamneze karcinoma jajnik i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p = 0,083$ ).

Tablica 10. Obiteljska anamneza karcinoma jajnika s obzirom na PHD

			Obiteljska anamneza karcinoma jajnika		Ukupno
			Pozitivna	Negativna	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	10	38	48
		% unutar PHD	21 %	79 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	0	12	12
		% unutar PHD	0 %	100 %	20 %
Ukupno		Broj	10	50	60
		% unutar PHD	17 %	83 %	100 %

Ispitanice, njih 85 % s hormonski ovisnim karcinomom i 67 % s hormonski neovisnim karcinomom, imaju negativnu obiteljsku anamnezu karcinoma kolona, dok je 33 % ispitanica s hormonski neovisnim i 15 % s hormonski ovisnim imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu. Negativnu obiteljsku anamnezu karcinoma kolona ima 82 % ispitanica (Tablica 11). Nije uočena povezanost pozitivne obiteljske anamneze karcinoma kolona i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p = 0,133$ ).

Tablica 11. Obiteljska anamneza karcinoma kolona s obzirom na PHD

			Obiteljska anamneza karcinoma kolona		Ukupno
			Pozitivna	Negativna	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	7	41	48
		% unutar PHD	15 %	85 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	4	8	12
		% unutar PHD	33 %	67 %	20 %
Ukupno		Broj	11	49	60
		% unutar PHD	18 %	82 %	100 %

Obiteljska anamneza karcinom dojke bila je negativna za 81 % ispitanica s hormonski ovisnim i za 67 % ispitanica s hormonski neovisnim karcinomom. Pozitivnu obiteljsku anamnezu karcinoma dojke je imalo 22 % ispitanica, a 78 % imalo je negativnu anamnezu (Tablica 12). Nije uočena povezanost pozitivne obiteljske anamneze karcinoma dojke i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p = 0,273$ ).

Tablica 12. Obiteljska anamneza karcinoma dojke s obzirom na PHD

			Obiteljska anamneza karcinoma dojke		Ukupno
			Pozitivna	Negativna	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	9	39	48
		% unutar PHD	19 %	81 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	4	8	12
		% unutar PHD	33 %	67 %	20 %
Ukupno		Broj	13	47	60
		% unutar PHD	22 %	78 %	100 %

Kod 71 % ispitanica s hormonski ovisnim i kod 83 % ispitanica s hormonskim neovisnim karcinomom vaginalno je krvarenje bilo prvi simptom bolesti. Od ukupnog broja ispitanica kod njih 73 % vaginalno krvarenje bilo je prvi simptom bolesti (Tablica 13). Nije uočena povezanost vaginalnog krvarenja i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p = 0,381$ ).

Tablica 13. Vaginalno krvarenje kao prvi simptom bolesti s obzirom na PHD

			Simptom krvarenja		Ukupno
			Ima	Nema	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	34	14	48
		% unutar PHD	71 %	29 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	10	2	12
		% unutar PHD	83 %	17 %	20 %
Ukupno		Broj	44	16	60
		% unutar PHD	73 %	27 %	100 %

Komorbidityet s hipertenzijom uočen je kod 79 % ispitanica s hormonski ovisnim i kod 83,0 % ispitanica s hormonski neovisnim karcinomom. Od ukupnog broja ispitanica 80 % ispitanica ima komorbidityet s hipertenzijom (Tablica 14). Nije uočena povezanost hipertenzije i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p = 0,747$ ).

Tablica 14. Komorbidityet s hipertenzijom s obzirom na PHD

			Hipertenzija		Ukupno
			Ima	Nema	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	38	10	48
		% unutar PHD	79 %	21 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	10	2	12
		% unutar PHD	83 %	17 %	20 %
Ukupno		Broj	48	12	60
		% unutar PHD	80 %	20 %	100 %

Komorbidityet s dijabetesom nije uočen kod 79 % ispitanica s hormonski ovisnim i kod svih ispitanica s hormonski neovisnim karcinomom. Od ukupnog broja ispitanica, njih 83 %, nema komorbidityet s dijabetes melitusom, dok 17 % ispitanica ima komorbidityet (Tablica 15). Nije uočena povezanost dijabetes melitusa i histološkog tipa tumora ( $\chi^2$  test,  $p = 0,038$ ).



Tablica 15. Komorbiditet s dijabetes melitusom s obzirom na PHD

			Dijabetes		Ukupno
			Ima	Nema	
PHD	Hormonski ovisan	Broj	10	38	48
		% unutar PHD	21 %	79 %	80 %
	Hormonski neovisan	Broj	0	12	12
		% unutar PHD	0 %	100 %	20 %
Ukupno		Broj	10	50	60
		% unutar PHD	17 %	83 %	100 %

## 5. RASPRAVA

Istraživanjem je obuhvaćeno 60 ispitanica oboljelih od karcinoma endometrija. Karcinom endometrija ima najveću pojavnost između 60 i 69 godine, čak 37 %. Prosječna dob u kojoj se pojavljuje karcinom endometrija je 64, 8. Prema DiSaia i Creasmanu medijan pojavnosti raka endometrija je 63 godine (4). Što su žene mlađe od te dobi, smanjuje se i pojavnost karcinoma endometrija što odgovara činjenici da se većina zloćudnih tumora pojavljuje u starijoj životnoj dobi.

U ovoj studiji najveći postotak žena (37 %) ima tjelesnu težinu 92 i više kilograma. Prema indeksu tjelesne mase najviše ispitanica, 37 % ima vrijednost od 35 do 39,9. Pretilost je jedan od važnijih čimbenika povezan s povećanim rizikom obolijevanja od raka endometrija jer u prekomjernoj količini masnog tkiva dolazi do ekstrasglandularne konverzije androstendiona u estron (7).

Prvu menstruaciju 63 % ispitanica dobile su u dobi od 13 ili 14 godina što nam govori da žene s ranijom menarchom imaju veći rizik za nastanak raka endometrija (5).

Najveća je incidencija oboljelih žena koje su stupile u menopauzu nakon 61. godine života, čak njih 78 %. Ovaj podatak nam govori da kasnija menopauza povećava rizik za obolijevanje od karcinoma jajnika, što je u skladu s literaturom (5).

Duljina generativne dobi od 33 do 40 godina pokazala se značajnim čimbenikom. Literatura nam govori da žene koje su imale dugo generativno razdoblje obolijevaju u većem broju zato što su kroz duže životno razdoblje bile izložene djelovanju estrogena.

U ovoj studiji za vrijeme postavljanja dijagnoze karcinoma endometrija većina ispitanica, njih 90 %, bilo u postmenopauzi. Taj nam podatak govori da karcinom endometrija ima najvišu incidenciju u razdoblju postmenopauze. Rezultat je u skladu s literaturom koja tvrdi da se 80 % karcinoma endometrija pojavljuje nakon menopauze, dok se 20 % pojavljuje prije menopauze (4).

Najveći broj ispitanica, njih 36 %, imalo dvoje djece. Taj rezultat nije u skladu s literaturom koja tvrdi da žene koje su duže vrijeme bile izložene progesteronski oponiranom djelovanju estrogena kao što su višerotkinje, imaju znatno manju vjerojatnost razvoja raka endometrija. Svega 17 % žena su nulipare, što je mnogo manje od očekivanog, a za koje se smatra da imaju veći rizik obolijevanja od raka jajnika nego ostale žene (5).

Uočeno je da ispitanice, njih oko 80 %, je imalo negativnu obiteljsku anamnezu karcinoma bilo koje lokalizacije. Možemo zaključiti da karcinom endometrija nema značajnu nasljednu podlogu u svojoj etiologiji.

Neuobičajeno vaginalno krvarenje primijetilo je kao prvi simptom bolesti 73 % ispitanica, bilo u obliku metroragije ili krvarenja nakon nastupa menopauze, što ih je potaknulo na odlazak liječniku. Zahvaljujući takvoj simptomatologiji, 75 % slučajeva dijagnosticira se već u stadiju I (12). Kod 27 % ispitanica krvarenje nije bilo znak bolesti. Kod njih se karcinom dijagnosticirao prilikom rutinskog ginekološkog pregleda dok nisu osjećale subjektivne simptome bolesti.

Uočeno je da 80 % ispitanica s karcinomom endometrija boluje od hipertenzije, a 17 % ispitanica boluje od dijabetesa. Hipertenzija i dijabetes su jedne od najčešćih bolesti današnjice, osobitu u starijoj populaciji u kojoj se karcinom najčešće pojavljuje. Zaključujemo da je povezanost između hipertenzije i raka endometrija višestruka, ali ne izravna. Povezanost dijabetesa i raka endometrija također je višestruka, ali i izravna jer je dijabetes povezan s rezistencijom perifernih tkiva na inzulin, povišenom razinom IGF - a, anovulacijama i androgenim tipom rasporeda masnog tkiva i pretilosti. Istraživanje je pokazalo da se svi rizični čimbenici koji su statistički značajni odnose na hormonski ovisne karcinome endometrija.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Rak endometrija najčešće se dijagnosticira u starijoj životnoj dobi, iznad 65. godine života.
- Javlja se u postmenopauzi.
- Najučestaliji simptom bolesti je neuobičajeno vaginalno krvarenje koje se pojavljuje rano u kliničkom stadiju bolesti.
- Histološki se uglavnom radi o endometrioidnom, hormonski ovisnom, karcinomu endometrija.
- Istraživanje je utvrdilo povezanost dobi ispitanica, pretilosti i duljine generativne dobi s nastankom hormonski ovisnog tumora.
- Istraživanje nije utvrdilo povezanost pariteta sa nastankom raka endometrija.
- Povezanost između pozitivne obiteljske anamneze na maligni tumor bilo koje lokalizacije i obolijevanje od karcinoma nije osobito značajna.
- Rizična skupina žena za nastanak raka endometrija su žene u dobi između 50. do 80. godine koje su u postmenopauzi, kod kojih je generativna dob trajala između 33. do 40. godine te žene koje su pretile i koje imaju indeks tjelesne mase veći od 30 i žene koje istodobno boluju od hipertenzije i dijabetes melitusa.

## 7. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA.** Utvrditi postojanje rizičnih čimbenika za nastanak raka endometrija u pacijentica liječenih u Klinici za ginekologiju i opstetriciju KBC Osijek.

**USTROJ STUDIJE.** Retrospektivna stručno istraživačka studija.

**ISPITANICI I METODE.** Ispitanice su bolesnice u Klinici za ginekologiju i opstetriciju KBC Osijek u razdoblju od 2010. do 2014. Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti. Istraživanje je obuhvatilo 60 ispitanica.

**REZULTATI.** Pojavnost raka endometrija je između 60. do 69. godine 37 % ispitanica. Generativna dob trajala je između 33. do 40. godine. Prvu menstruaciju je 63 % ispitanica dobila s 13 i 14 godina, a njih 78 % stupilo je u menopauzu s 61. i više godina. U postmenopauzi je 90 % ispitanica. Za 73 % ispitanica krvarenje je bilo prvi simptom bolesti. Komorbiditet s hipertenzijom ima 80 % ispitanica, a 83 % nema komorbiditet s dijabetes melitusom. Uočena je povezanost između dobi, tjelesne težine, indeksa tjelesne mase, generativne dobi, rane menarhe, kasne menopauze i raka endometrija.

**ZAKLJUČAK.** Najznačajniji rizični čimbenici za nastanak raka endometrija su dob, duljina generativne dobi i pretilost. Najveći rizik za obolijevanje imaju žene u dobi između 50. do 80. godine, koje su u postmenopauzi, kod kojih je generativna dob trajala između 33. do 40. godine te žene koje su pretile i koje imaju indeks tjelesne mase veći od 30 i žene koje istodobno boluju od hipertenzije i dijabetes melitusa.

**KLJUČNE RIJEČI.** hormonski neovisni; hormonski ovisni; rak endometrija; rizični činioci.

## 8. SUMMARY

**TITLE.** Risk factors for endometrial cancer.

**OBJECTIVES.** To determine the existence of risk factors for the development of endometrial cancer in patients treated at the Clinic of gynecology and obstetrics, Clinical hospital center Osijek.

**STUDY DESIGN.** Retrospective study.

**PARTICIPANTS AND METHODS.** The subjects were patients at the Clinic of Gynecology and obstetrics, Clinical hospital center Osijek, who were treated in the past five years in the period from 2010 to 2014. Data was collected from their medical history. The study included 60 women.

**RESULTS.** For women between 60 and 69 years of age, the incidence of endometrial cancer is in 37 % of patients. Their generative age lasted between 33 and 40 years. 63 % of the patients had their first period aged 13 or 14 years and 78 % of them reached menopause at the age of 61 or older. 90% of the patients are post-menopausal women. Bleeding was the first symptom of the disease in 73 % of subjects. 80 % of subjects had comorbidity with hypertension, and 83 % had no comorbidity with diabetes mellitus. There was a correlation between age, body weight, body mass index, reproductive age, early menarche, late menopause and endometrial cancer.

**CONCLUSION.** The most significant risk factors for getting endometrial cancer are age, generative age and obesity. Women between the age of 50 and 80 have the highest risk for getting endometrial carcinoma. The risk is also high in post-menopausal women, whose generative age lasted between 33 and 50, who are obese and who also suffer from hypertension and diabetes mellitus.

**KEY WORDS.** hormone independent; hormone dependent; endometrial cancer; risk factors.

**9. LITERATURA**

1. Arora V, Quinn MA. Endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*2012; 26(3): 311-24.
2. Mutter GL, Ferenczy A. Anatomy and histology of the uterine corpus. U: Kurman RJ, urednik. *Blaustein's pathology of the female genital tract.* 5. izd. New York: Springer-Verlag; 2002. str. 383-419.
3. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Bilten br. 38. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015.
4. Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterine corpus. U: DiSaia PJ, Creasman WT, urednik. *Clinical Gynecological Oncolog.* 8.izd. Philadelphia:Saunders Elsevier Inc; 2012. str. 141-73.
5. Šimunić V, i sur. *Ginekologija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
6. Petric A, Stojanov D, Lilic V, Zivadinovic R, Lilic G. Ultrasound Diagnostics in Patients with Endometrial Carcinoma. *Journal of Analytical Oncology.* 2012; 1:19-31.
7. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom – Engh M, Eskild A. Boddy mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk. *Br J Cancer.* 2008;98(9):1582-5.
8. Čorušić A, Šprem M, Pavičić – Baldani D, Petričević B, Matković V. Hormone therapy in females and genital carcinoma. *Gynaecol Perinatol.* 2003;12(4):139-47.
9. Banno K, Susumu N, Yanokura M, Iwata T, Sugano K, i sur. Association of HNPCC and endometrial cancers. *Int J Clin Oncol.* 2004;9:262-9.
10. Garg K, Soslow RA. Endometrial Carcinoma in Women Aged 40 Years and Younger. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138(3):335-42.
11. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas.* 2009;63(1):39-44.
12. Donovan KA, Boyington AR, Judson PL, Wyman JF. Bladder and bowel symptoms in cervical and endometrial cancer survivors. *Psychooncology.* 2014;23(6):672-8.
13. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105(2):103-4.
14. Sénéchal C, Cottreau E, de Pauw A, Elan C, Dagousset I, i sur. Environmental and genetic risk factors for endometrial carcinoma. *Bull Cancer.* 2015;102(3):256-69.
15. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.

16. Ellenson LH, Ronnett BM, Soslow RA, Zaino RJ. Endometrial Carcinoma. U: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, urednik. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6. izd. New York: Springer – Verlag; 2011. str. 394 - 441.
17. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;70(2):209-62.
18. Ilić-Forko J, Babić D. Korpus uterusa. U: Jukić S i sur. Patologija ženskog spolnog sustava. 3. izd. Zagreb: AGM; 1999 str. 107-30.
19. Chen JL, Trost DC, Wilkinson EJ. Endometrial papillary adenocarcinomas: two clinicopathological types. *Int J Gynecol Pathol.* 1985;4(4):279-88.
20. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I.A clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer.* 1982;49(8):1511-23.
21. Low SE, Nicol A. Ciliated cell variant of endometrioid adenocarcinoma: a rare tumour. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1341-2.
22. Landry D, Mai KT, Senterman MK, i sur. Endometrioid adenocarcinoma of the uterus with aminimal deviation invasive pattern. *Histopathology* 2003;42(1):77-82.
23. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, Advani H. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1991;68(10):2293-302.
24. Jeffrey JF, Krepart GV, Lotocki RJ. Papillary serous adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 670– 74.
25. Gallion HH, Van Nagell JR, Powell DF. Stage I serous papillary carcinoma of the endometrium. *Cancer* 1989;63:2224– 8.
26. Shakir KA, Tobón H. Primary clear cell carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 20 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1991;10(1):67-78.
27. Prat J. Ovarian carcinomas, including secondary tumors: diagnostically challenging areas. *Mod Pathol.* 2005;2:99-111.
28. Pritzker J, Anselmo MT, Veridiano NP, Tancer ML. Squamous cell carcinoma of the endometrium: A case report. *J Reprod Med* 1992;37:194– 8.
29. Mahapatra QS, Ajay M, Kavita S. Endometrioid carcinoma infiltrating atypical leiomyoma: a mimicker og malignant mixed Mullerian tumor. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57(2):317-9.



30. Abeler VM, Kjørstad KE, Nesland JM. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Cancer. Arch Pathol Lab Med.* 1991;68: 98– 105.
31. Sawicki V, Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Cendrowski K. Color Doppler assesment of blood flow in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(3): 279 – 84.
32. McKenney JK, Longacre TA. Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol.* 2009;16(1):1-22.
33. Stance M, Vrdoljak VD, Turić M. Kirurška onkologija. Zagreb: Medicinska Naklada; 2011.
34. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
35. Haller H, Krašević M, Stanković T, Kovač D, i sur. Analiza prognostičkih čimbenika i načina liječenja u bolesnica s rakom endometrija u prvom FIGO stadiju. *Gynaecol Perinatol.* 2004;13(4):149-54.
36. Herbolsheimer M, Rotte K. Cancer of the endometrium. U: Vahrson HW, urednik. Radiation oncology of gynecological cancers. Berlin: Springer Verlag; 1997. str. 241– 296.
37. Koyama T, Tamai K, Togashi K. Staging of carcinoma of the uterine cervix and endometrium. *Eur Radiol.* 2007;17(8):2009-19.
38. Eljuga D, Dranžaćić A, i sur. Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1998.
39. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.

## 10. ŽIVOTOPIS

Ivana Mihajlović, studentica 3. godine  
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku  
Medicinski fakultet Osijek  
Preddiplomski studij sestrinstva  
Cara Hadrijana 10E

Datum i mjesto rođenja:  
13.10.1993. Glina  
Kućna adresa:  
Blatuša 10, 44 410 Gvozd  
E-mail: ivanamihajlovic13@hotmail.com

### OBRAZOVANJE:

2000.- 2008. Osnovna škola Gvozd

2008.- 2012. Medicinska škola Karlovac

2012.- 2015. Medicinski fakultet Osijek, Studij sestrinstva

