

Razlika histološkog gradusa endometrijskog karcinoma u kiretaži i histerektomiji.

Franjić, Barbara Sabine

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:152:706186>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

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



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

Studij medicine

Barbara Sabine Franjić

**RAZLIKA HISTOLOŠKOG GRADUSA
ENDOMETRIJSKOG KARCINOMA U
KIRETAŽI I HISTEREKTOMIJI**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Barbara Sabine Franjić

**RAZLIKA HISTOLOŠKOG GRADUSA
ENDOMETRIJSKOG KARCINOMA U
KIRETAŽI I HISTEREKTOMIJI**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

Rad je ostvaren u Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu, KBC-a Osijek, na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: prof. dr. sc. Milanka Mrčela, specijalist patologije.

Rad ima 24 lista, 10 tablica i 2 slike.

Predgovor

-Fiat voluntas Tua.

Posebno hvala želim uputiti svojoj obitelji na svoj pruženoj ljubavi i razumjevanju. Hvala što su bili moj stup potpore bez kojega ništa ne bi bilo moguće. Hvala i svim prijateljima i bliskim osobama što su uvijek bili uz mene.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Milanki Mrčela na nesebičnom trudu, strpljenju i podršci. Svojim stručnim vodstvom uvelike je olakšala put i dovela do ostvarenja ovoga diplomskog rada.

Nadalje, veliko hvala dr. Jakovu Miliću, Ivani Božić i prof. dr. sc. Vesni Ilakovac na pomoći i savjetima pri izradi ovoga rada.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.2. Etiologija	1
1.3. Patologija	2
1.4. Klinički tijek.....	2
1.5. Dijagnostika.....	5
1.6. Terapija.....	6
1.7. Prognoza	6
2. Cilj.....	7
3. Ispitanici i metode.....	8
3.1. Ustroj studije.....	8
3.3. Metode.....	8
3.4. Statističke metode.....	9
4. Rezultati	10
5. Rasprava.....	15
6. Zaključak.....	18
7. Sažetak	19
8. Summary	20
9. Literatura.....	21
10. Životopis.....	24

1. Uvod

Karcinom endometrija zloćudni je tumor koji nastaje iz maligno promijenjenih stanica endometrijske sluznice.

1.1. Epidemiologija

Karcinom endometrija najčešći je karcinom ženskih spolnih organa. Prema izvješću Registra za rak Republike Hrvatske, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, rak endometrija na četvrtom je mjestu. Ispred njega nalaze se karcinom dojke na prvom mjestu, zatim karcinom rektuma i kolona te karcinom pluća. Čini 6 – 7 % svih karcinoma kod žena (1). Udio histološki potvrđenih slučajeva iznosi 79 %, udio je registriranih samo iz podataka o smrti 1 %, dok je omjer mortaliteta i incidencije 0,37 % (1, 2). Stopa incidencije u 2013. godini bila je 26,9/100 000. U 2015. godini dijagnosticirano je 597 novooboljelih žena (1). Prosječna je dob bolesnica pri dijagnosticiranju raka endometrija 55 do 65 godina. Rijetko se nalazi kod žena mlađih od 40 godina, dok je više od 85 % slučajeva kod žena starijih od 50 godina (3). Povećana učestalost raka endometrija izražena je u zemljama boljeg socioekonomskog statusa (5).

1.2. Etiologija

Uzrok nastanka karcinoma endometrija nije do kraja poznat, ali postoje nova saznanja koja određuju čimbenike rizika (3). Važan je čimbenik hormonska neravnoteža, pogotovo s obzirom na činjenicu da većina stanica endometrijskog raka sadrži estrogenske i/ili progesteronske receptore. Čimbenici rizika su: prekomjerna tjelesna težina, koja je na prvom mjestu i povećava rizik obolijevanja 10 puta, zatim sindrom policističnih jajnika i anovulacije, kasna menopauza, rana menarha, nuliparitet, estrogenski tumori gonada, nadomjesno liječenje selektivnim modulatorima estrogenskih receptora poput tamoksifena, hormonsko nadomjesno liječenje estrogenima, obiteljska predispozicija, dijabetes melitus (2, 6, 7). U svim tim slučajevima imamo stanja hiperestrogenizma, odnosno kroničnu izloženost neoponiranom estrogenu, egzogenom ili endogenom. Protektivni čimbenici smanjuju rizik nastanka karcinoma endometrija i tu ubrajamo multiparitet, korištenje peroralne hormonske kontracepcije te ranu menopauzu (2, 8).

Estrogenski je učinak na sluznicu maternice promitotički. On povećava broj mitozu, povećava broj svojih i progesteronskih receptora, dok progesteron djeluje suprotno tako što suprimira mitoze, smanjuje broj estrogenskih receptora, potiče pretvaranje estradiola u estron i

time smanjuje učinak estrogena (2). Estrogenskim produljenim djelovanjem, bez djelovanja progesterona doći će do proliferativnih promjena koje mogu rezultirati tipičnom ili atipičnom hiperplazijom ili uznapredovati u nastanak karcinoma (9, 10).

1.3. Patologija

Karcinom endometrija dijeli se na dva tipa: tip I ovisan o estrogenu i tip II neovisan o estrogenu. Estrogenski ovisan tumor javlja se u 80 % slučajeva, češće nastaje u perimenopauzi i premenopauzi povezano s nabrojanim čimbenicima rizika. Često su to dobro diferencirani tumori, većinom adenokarcinomi s pozitivnim estrogenskim i progesteronskim receptorima (ER, PR) (4). Uz karcinom se često mogu naći i znakovi atipične hiperplazije koji prethode karcinomu. Mikroskopski su to podtipovi s povoljnijom prognozom (endometrioidni), minimalnom invazijom, rijetkim metastaziranjem i recidivima.

Estrogenski neovisan tumor nema pozitivne estrogenske i progesteronske receptore. Većinom se javlja kod žena u kasnoj menopauzi. Mikroskopski su to podtipovi s lošijom prognozom (serozni, klarocelularni), dubokom infiltracijom miometrija, čestim metastazama i recidivima (3).

Karcinomi endometrija makroskopski rastu žarišno u obliku polipoidne mase ili difuzno zahvaćajući cijelu površinu kavernula. Tkivo je tumora meko i prhko, dijelom nekrotično. Maternica je obično uvećana iako može biti i atrofična. Brojni čvorići u stijenci ili ograničena bijela područja koja se šire iz tumora u miometriju predstavljaju invaziju (3).

Histološki tipovi karcinoma endometrija: endometrioidni adenokarcinom najčešći je oblik, on može biti viloglandularni, sekretorni, cilijarni ili endometrioidni adenokarcinom s pločastom diferencijacijom. Zatim slijede serozni, klarocelularni, mucinozni, pločasti, miješani tip, nediferencirani i metastatski (4).

1.4. Klinički tijek

Prvi simptomi koji se pojavljuju kod pacijentica jesu abnormalna i nepravilna krvarenja te povećanje maternice (3). Krvarenja mogu biti praćena bolovima u donjem dijelu trbuha, piometrom, pronalaskom endometrijskih stanica u Papa-testu te anovulacijama u premenopauzi. Karcinom endometrija čini 25 % krvarenja u postmenopauzi. Najčešći je uzrok krvarenja hiperplazija endometrija. Ona označava promjene endometrijskih žlijezda i strome kao rezultat dugotrajne neoponirane estrogenske stimulacije (2). Prema Svjetskoj zdravstvenoj

organizaciji one se klasificiraju kao *Hyperplasia simplex* kod koje je vjerojatnost razvoja karcinoma 1 %, *Hyperplasia simplex atipica* s vjerojatnošću razvoja karcinoma 8 %, *Hyperplasia complex* i *Hyperplasia complex atipica* kod kojih je vjerojatnost razvoja karcinoma 2, odnosno 29 % (11).

Širenje je karcinoma endometrija *per continuitatem* u cervikalni kanal, vaginu i miometriju, hematogeno u jetru, kosti i pluća, limfogeno u pelvične, paraaortalne i ingvinalne limfne čvorove, transtubarno u trbušnu šupljinu i na jajnike. U uznapredovalim stadijima bolesti javljaju se i simptomi proširenosti bolesti poput bljedoće, kaheksije, boli u kostima, opstruktivne uropatije, melene, opstipacije i ostalih (2).

Prema klasifikaciji poznatoj kao FIGO (*The International Federation of Gynecology and Obstetrics*) klasifikacija iz 2009. godine, karcinomi endometrija se dijele u nekoliko stupnjeva (Tablica 1.).

Tablica 1. FIGO klasifikacija karcinoma endometrija

0	Karcinom in situ
I	Tumor ograničen na tijelo maternice Ia bez miometrijske invazije ili $s < \frac{1}{2}$ miometrijske invazije Ib tumor invadira $\geq \frac{1}{2}$ debljine miometrija
II	Tumor zahvaća stromu vrata maternice, ali se ne širi izvan uterusa
III	Tumor se širi izvan maternice, ali ne i izvan zdjelice IIIa prodor do seroze i/ili adneksa IIIb zahvaćanje vagine i/ili parametrija IIIc metastaze u pelvične i/ili paraaortalne limfne čvorove IIIc1 pozitivni pelvični limfni čvorovi IIIc2 pozitivni paraaortalni limfni čvorovi, s pelvičnim limfnim čvorovima ili bez njih
IV	Tumor invadira sluznicu mjehura i/ili crijeva ili daje udaljene metastaze IVa tumor invadira sluznicu mjehura ili crijeva IVb udaljene metastaze uključujući ingvinalne i ostale intraabdominalne limfne čvorove

Stadij proširenosti najvažniji je prediktivni faktor uz stupanj diferenciranosti tkiva (gradus). Gradus se određuje prema odnosu solidne i žljezdane komponente u tumoru, izgledu i veličini jezgara, broju i veličini nukleola i izgledu kromatina u patohistološkoj slici. Prema

odnosu između solidne i žljezdane komponente razlikujemo tri stupnja diferenciranosti tumora (Tablica 2., Slika 1 – 2.).

Tablica 2. Podjela karcinoma prema stupnju diferenciranosti stanica

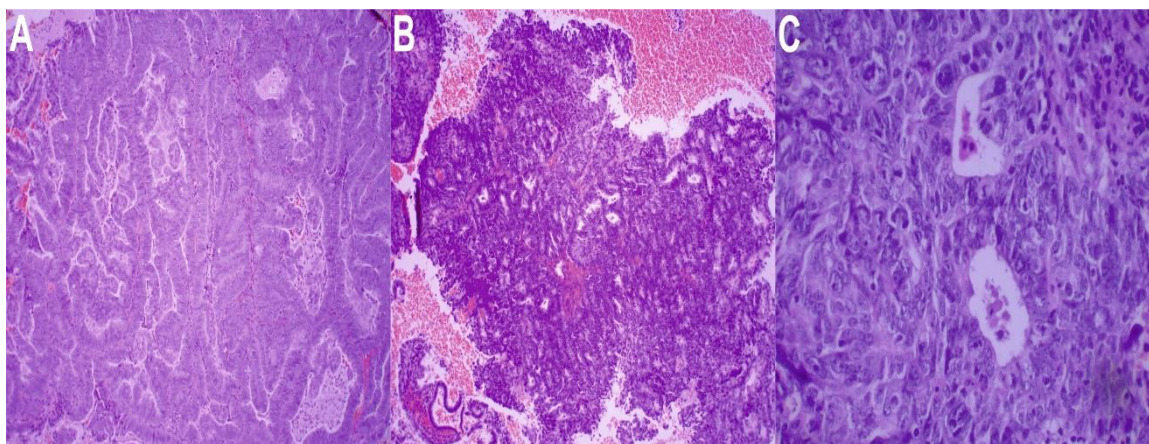
Gradus I	do 5 % neskvamoznog solidnog tkiva
Gradus II	6 – 50 % neskvamoznog solidnog tkiva
Gradus III	više od 50 % neskvamoznog solidnog tkiva

S obzirom na izgled jezgara razlikujemo također tri stupnja diferenciranosti tumora (Tablica 3).

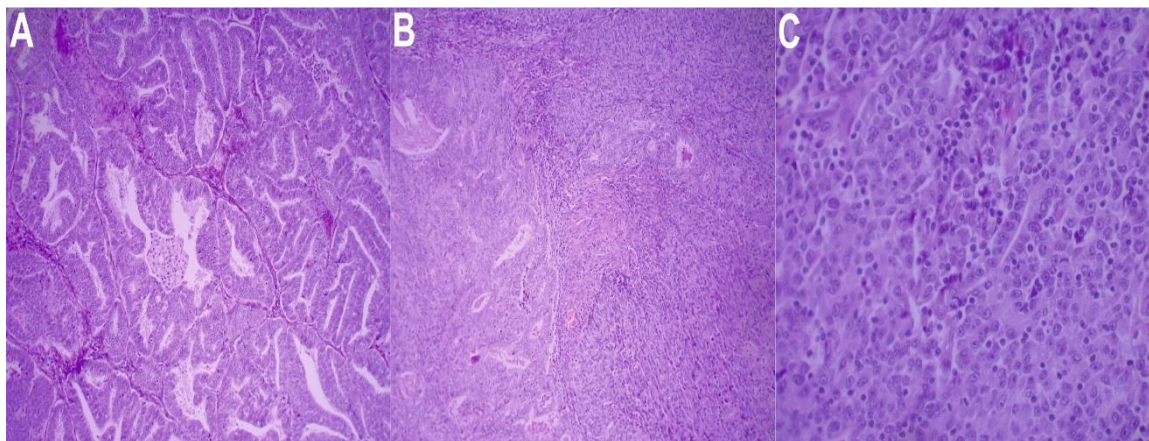
Tablica 3. Podjela karcinoma prema izgledu jezgara

Gradus I	stanice s ovalnim ili izduženim jezgrama, fino raspršenog kromatina s mjerljivim nukleolima i pokojom mitozom
Gradus II	stanice čije jezgre imaju karakteristike između gradusa I i III
Gradus III	stanice s nepravilnim, polimorfnim jezgrama, grubo zgrudanog kromatina s velikim eozinofilnim nukleolima s brojim mitozama

Gradus određen prema izgledu jezgara, ukoliko je viši od arhitekturnog, može podići razinu ukupnog histološkog gradusa za jednu vrijednost (12, 13).



Slika 1. *Adenocarcinoma endometrioides endometrii*, materijal kiretaže, hemalaun eozin (HE). A – gradus I, 100x; B – gradus II, 40x; C – gradus III, 400x (zahvaljujući prof. dr. sc. Milanki Mrčela, Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek)



Slika 2. *Adenocarcinoma endometrioides endometrii*, materijal histerektomije ispitanica, HE. A – gradus I, 40x; B – gradus II, 100x; C – gradus III, 200x (zahvaljujući prof. dr. sc. Milanki Mrčela, Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek)

1.5. Dijagnostika

Temelj je dobra anamneza, osobna i obiteljska s kojom nastojimo dobiti podatke o svim čimbenicima rizika. Zatim slijedi ginekološki pregled u spekulima, vaginalni i rektalni bimanualni pregled. Papa-test se može koristiti za dijagnostiku iako je njegova pouzdanost 50 % zbog degeneracije endometrijskih stanica, stenoze cervikalnog kanala kod nekih žena, slabe deskvacije u G1 te slabijeg razlikovanja endocervikalnih od endometrijskih stanica (2). *Uterobrush*, jedan od oblika ginekološke citološke dijagnostike, ima osjetljivost 90 do 95 %, ovisno o prisutnim fragmentima tkiva (14). Transvaginalnim ultrazvukom procjenjujemo debljinu i izgled endometrija, nazočnost endometrijske tekućine ili druge promjene. Suspektna je debljina endometrija iznad 5 mm. U najvećem broju pacijenata endometrij je deblji od 10 mm (2, 15). *Color doppler* nam služi za diferenciranje hiperplazije od neoplazije procjenom promjene otpora protoku krvi. Frakcionirana kiretaža zlatni je standard postavljanja dijagnoze. Osjetljivost metode je 95 %. Zahvat se provodi u lokalnoj anesteziji paracervikalnim blokom uz analgeziju i sedaciju. Nakon dilatacije cerviksa Hegarovim dilatatorima, kohlejom se odstrani tkivo cervikalnog kanala, a kiretom tkivo sluznice endometrija te se šalju na patohistološku obradu. Druga je metoda histološke dijagnostike histeroskopija s biopsijom (2, 16). Kod dokazane bolesti vrši se procjena uznapređovalosti uporabom MR-a i CT-a (2). Tumorski biljeg Ca 125 iznad 40 U/ml ukazuje na metastaze u limfnim čvorovima s osjetljivošću od 77,8 % i specifičnošću od 81,1 % (17).

1.6. Terapija

Osnovno liječenje je kirurško. Uz njega se primjenjuju i radioterapija, kemoterapija te hormonska terapija. Kirurški zahvat ima i dijagnostičku i terapijsku ulogu (2). Ako je moguće, prednost se daje totalnoj abdominalnoj histerektomiji s adnektomijom i peritonealnom lavezom (4). Nakon patološke procjene stadija tumora određuje se daljnja terapija, ovisno o kirurško-patološkom stupnjevanju (2). Ako je infiltriran miometrij više od jedne polovice debljine (svi stadiji iznad I. a), preporučuje se pelvična i paraaortalna limfadenektomija, kao i u slučaju slabodiferenciranog tumora, klarocelularnog i seroznog tipa tumora te u slučaju širenja primarnog tumora (4). U FIGO II. stadiju nakon histerektomije s pelvičnom i paraaortalnom limfadenektomijom zrači se zdjelica i paraaortalno područje ako su limfni čvorovi pozitivni. III. i IV. stadiji s dokazanom bolesti izvan maternice liječe se individualno kombinacijama kirurške terapije s kemoterapijom i zračenjem. U III. stadiju nakon kirurškog postupka provodi se i postoperativna radioterapija. Ako je tumor IV. stadija, proširen i inoperabilan, provodi se kombinacija perkutane iradijacije zdjelice, cijelog abdomena i brahiterapije. Ako je bolest proširena izvan zdjelice, potrebno je provesti sistemsku kemoterapiju i hormonsku terapiju. Hormonska terapija medroksiprogesteron acetatom koristi se kod pozitivnih estrogenskih i progesteronskih receptora tijekom najmanje 12 tjedana. Kemoterapija se preferira u slučajevima slabije diferenciranog tumora s niskim koncentracijama steroidnih receptora ili u visokim stadijima bolesti. Od citostatika koriste se cisplatin, taxol i adriamicin. Kod neizdrživih bolova može se provesti i palijativno zračenje (2).

1.7. Prognoza

Prognozički su čimbenici: stadij proširenosti, dob, histološki tip tumora, gradus, prodor u miometrij, prodor u vaskularne prostore, peritonealna citologija, zahvaćenost adneksa, vrata maternice, limfnih žlijezda, intraperitonealno širenje, stanje steroidnih receptora, povećana izražajnost mutiranog p53, Her 2/neu, K-ras, PTEN, p21 i p16 gena (2, 4). Dubina invazije miometrija također je važan prognozički faktor jer je dokazano da dublji prodor u miometrij nosi veći rizik infiltracije limfnih prostora. Tako 1 % bolesnica bez miometralne invazije ima metastaze u limfnim čvorovima zdjelice, dok je kod bolesnica s invazijom miometrija do 1/3 čak 25 % limfnih čvorova maligno promijenjeno (18). Osim toga, bitan nam je gradus tumora jer slabija diferenciranost tumora nosi veći rizik za prodor u miometrij i nastanak udaljenih metastaza (2).

2. Cilj

Osnovni je cilj ovoga istraživanja ispitati podudarnost histološkog gradusa endometrioidnog karcinoma endometrija na materijalu dobivenom frakcioniranom kiretažom s histološkim gradusom karcinoma na materijalu dobivenom histerektomijom kod istih pacijentica.

U ovom će se radu ispitati i povezanost količine kiretiranog materijala s podudarnosti histoloških nalaza u uzorcima dobivenima metodom frakcionirane kiretaže i histerektomije.

3. Ispitanici i metode

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija (19).

3.2. Ispitanici

Ispitanice uključene u istraživanje bolesnice su oboljele od raka trupa maternice podvrgnute metodi frakcionirane kiretaže i histerektomije na Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC-a Osijek između 1. siječnja 2010. i 31. prosinca 2015. godine. Uključni kriteriji: žene oboljele od raka trupa maternice kojima je tkivo patohistološki pregledano koristeći prvo tkivo endometrija maternice koje je uzorkovano metodom frakcionirane kiretaže, a potom napravljena histerektomija, pri čemu je tkivo maternice ponovno mikroskopski pregledano. Isključni kriteriji: drugi oblici karcinoma endometrija osim endometrioidnog tipa karcinoma endometrija, žene s rakom trupa maternice koje imaju patohistološku dijagnozu postavljenu samo na temelju uzorka dobivenog jednom od tih dviju metoda. Istraživanje je provedeno od siječnja do svibnja 2016. godine.

3.3. Metode

Iz dostupne medicinske dokumentacije Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek prikupili su se arhivski podatci o patohistološkom nalazu tkiva maternice dobivenog metodom frakcionirane kiretaže i histerektomije. Podatci o dobi dobiveni su iz uputnice za patohistološki pregled tkiva maternice, kao i podatci o uputnim kliničkim dijagnozama. Iz podataka o godini rođenja, izračunata je dob ispitanica u trenutku uzimanja tkiva za analizu. Podatci o količini materijala dobiveni su iz opisa makroskopske procjene materijala. Patohistološki se obrađuje sav primljeni materijal dobiven metodom frakcionirane kiretaže, bez ostataka.

Analiziran je materijal tkiva maternice dobiven frakcioniranom kiretažom i histerektomijom. Korišteni materijal obrađen je standardnom histokemijskom tehnikom i uklopljen u parafinske blokove te bojan standardnim histokemijskim bojanjem (hemalaun i eozin) (20). Pacijentice su razvrstane prema dobi i prema histološkom gradusu tumora u skupine. S obzirom na količinu materijala namjenjenog za patohistološku dijagnostiku,

ispitanice su razvrstane u tri kategorije: ispitanice s oskudnim, srednje obilnim i obilnim materijalom.

3.4. Statističke metode

Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim i Shapiro-Wilksonim testom. Za utvrđivanje razlika među proporcijama između nezavisnih uzoraka upotrijebljen je χ^2 -test i McNemar-Bowkerov test za utvrđivanje razlika između zavisnih uzoraka. Za utvrđivanje razlika u skalarnim varijablama između skupina upotrijebljena je *one-way* ANOVA uz post hoc Bonferroni test. Za utvrđivanje korelacije između ordinalnih i skalarnih varijabli koristila se Spearmanova korelacija. Odabrana razina značajnosti je $\alpha = 0,05$. Statistička analiza napravljena je korištenjem statističkog programa SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) (21, 22).

4. Rezultati

Istraživanje je provedeno na 102 ispitanice s karcinomom endometrija koje su podvrgnute i frakcioniranoj kiretaži i histerektomiji od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2015. godine. Aritmetička sredina dobi ispitanica iznosi 68,9 (standardna devijacija 8,4) godine.

Najvećem broju ispitanica frakcionirana kiretaža učinjena je 2010., 2012. i 2013. godine – 60 ispitanica (58,8 %), dok je najviše ispitanica histerektomiji podvrgnuto 2012. i 2013., godine – 38 ispitanica (37,2 %) (Tablica 4.).

Tablica 4. Udio ispitanica podvrgnutih frakcioniranoj kiretaži i histerektomiji prema godini operacije

Godina	Broj (%) ispitanica s kiretažom	Broj (%) ispitanica s histerektomijom
2010.	20 (19,6)	17 (16,7)
2011.	17 (16,7)	17 (16,7)
2012.	20 (19,6)	19 (18,6)
2013.	20 (19,6)	19 (18,6)
2014.	14 (13,7)	15 (14,7)
2015.	11 (10,8)	15 (14,7)
Ukupno	102 (100,00)	102 (100,00)

Najveći broj ispitanica imao je gradus II endometrioidnog karcinoma endometrija, 48 pacijentica u nalazu frakcionirane kiretaže i 51 ispitanica u nalazu histerektomije (47,1 % u frakcioniranoj kiretaži i 50 % u histerektomiji) (Tablica 5.).

Tablica 5. Udio pojedinih gradusa tumora u uzorku dobivenom frakcioniranom kiretažom i histerektomijom

Gradus tumora	Broj (%) ispitanica	
	Frakcionirana kiretaža	Histerektomija
1	42 (41,2)	34 (33,3)
2	48 (47,1)	51 (50)
3	12 (11,8)	17 (16,7)
Ukupno	102 (100,00)	102 (100,00)

Količina materijala dobivenog metodom frakcionirane kiretaže određena je kao oskudna, srednje obilna i obilna te su prema tome ispitanice podijeljene u tri skupine. Najveći dio ispitanica imale su srednje obilan materijal dobiven frakcioniranom kiretažom (40,2 %) (Tablica 6).

Tablica 6. Udio ispitanica s obzirom na količinu materijala dobivenog metodom frakcionirane kiretaže

Količina materijala	Broj (%) ispitanica
Oskudan	29 (28,4)
Srednje obilan	41 (40,2)
Obilan	32 (31,4)
Ukupno	102 (100,00)

Nije utvrđeno značajno odstupanje gradusa u uzorku dobivenom frakcioniranom kiretažom i histerektomijom ovisno o količini materijala frakcionirane kiretaže (Tablica 7).

Tablica 7. Odstupanje gradusa utvrđenog analizom uzorka dobivenog frakcioniranom kiretažom i histerektomijom ovisno o količini materijala

Razlika u gradusu	Količina materijala			Ukupno	p*
	Oskudna	Srednje obilna	Obilna		
Ne postoji	16	27	23	66	= 0,370
1 gradus razlike	11	14	8	33	
2 gradusa razlike	2	0	1	3	
Ukupno	29	41	32	102	

* χ^2 test

Nije utvrđena značajna razlika u dobi ispitanica ovisno o gradusu utvrđenom analizom uzorka dobivenog kiretažom ($p = 0,073$, ANOVA) niti histerektomijom ($p = 0,072$, ANOVA). Postojala je značajna razlika u dobi ovisno o kliničkoj dijagnozi ($p = 0,024$, ANOVA). Post hoc Bonferroni test nije pokazao između kojih je skupina postojala razlika u srednjoj dobi.

U ispitivanje uvrštene kliničke dijagnoze s kojima su bolesnice upućene na frakcioniranu kiretažu obuhvaćaju metroragiju u postmenopauzi, hiperplaziju endometrija, polip i ostalo (strano tijelo, sumnja na tumor, prolaps uterusa, hematometra).

Od ukupnih 102 ispitanice, najveći broj ispitanica upućen je s kliničkom dijagnozom metroragije u postmenopauzi, 68 ispitanica (66,7 %) (Tablica 8).

Tablica 8. Podvrgnuti frakcioniranoj kiretaži s obzirom na uputnu kliničku dijagnozu

Uputna klinička dijagnoza	Broj (%) ispitanica
Metroragija u postmenopauzi	68 (66,7)
Hiperplazija	17 (16,7)
Polip	5 (4,9)
Ostalo	12 (11,8)
Ukupno	102 (100,00)

Između gradusa tumora utvrđenih frakcioniranom kiretažom i histerektomijom utvrđena je podudarnost (pozitivna korelacija) (Spearman $\rho = 0,515$, $p < 0,001$). McNemar-Bowkerovim testom utvrđeno je da nije postojala značajna razlika u gradusu tumora ovisno o metodi (McNemar-Bowker, $p = 0,231$) (Tablica 9.).

Tablica 9. Podudarnost histološkog gradusa endometrijskog karcinoma dijagnosticiranog na temelju uzorka dobivenog frakcioniranom kiretažom u odnosu na uzorak dobiven histerektomijom

Gradus kiretaža	Gradus histerektomija			Ukupno	p*
	1	2	3		
1	24	16	2	42	= 0,231
2	9	33	6	48	
3	1	2	9	12	
Ukupno	34	51	17	102	

* McNemar-Bowkerov test

Najvećem broju ispitanica u istoj su godini učinjene frakcionirana kiretaža i histerektomija, 84 ispitanice (82,4 %) (Tablica 10).

Tablica 10. Vremenska razlika između provođenja frakcionirane kiretaže i histerektomije

Broj godina	Broj (%) ispitanica
Unutar 12 mjeseci	84 (82,4)
1 godina	17 (16,7)
2 godine	1 (1)
Ukupno	102 (100,00)

5. Rasprava

U provedenom istraživanju ispitani su podatci pacijentica oboljelih od endometrioidnog karcinoma endometrija tijekom šestogodišnjeg razdoblja, od 1. siječnja 2010. godine, zaključno s 31. prosincem 2015. godine. Analizirani su materijali dobiveni metodom frakcionirane kiretaže i histerektomije ispitanica. U literaturi se aritmetička sredina dobi žena oboljelih od karcinoma endometrija kreće od 60 (standardna devijacija 14 godina) do 64 godine (standardna devijacija 11 godina), ovisno o izvoru, dok je u ovom istraživanju ona bila viša (23, 24).

Ispitanicama s karcinomom endometrija prema nuklearnom i arhitekturnom gradusu tumora određen je histološki gradus I, II ili III te su prema tome one podijeljene u tri skupine.

U literaturi je gradus I opisan kao najčešći nalaz (55 %), dok je udio gradusa I u ovom istraživanju nešto niži. Viši postotak gradusa I u literaturi može se povezati s boljom zdravstvenom edukacijom stanovništva i redovitijim ginekološkim pregledima koji omogućuju ranije dijagnosticiranje karcinoma. U analiziranim je uzorcima najveći dio ispitanica imao gradus II, što nije u skladu s podacima u literaturi koji navode gradus II rjeđe (27 %). Gradus III najrjeđi je i u ispitanim uzorcima i u literaturi (18 %) (13). Niska učestalost gradusa III može se povezati sa saznanjima da je potrebno višegodišnje razdoblje da bi se tumor razvio i progredirao do visokog stupnja, osobito ako se osoba nalazi u stanju neoponiranog hiperestrinizma. Zbog ranog iskazivanja simptoma, poput nepravilnog krvarenja, tumori se češće dijagnosticiraju u nižim stadijima (2, 9).

U literaturi se navodi nepodudarnost histološkog gradusa u materijalu dobivenom frakcioniranom kiretažom i histerektomijom u 16 do 40 % slučajeva, što se djelomično pokušava objasniti nedovoljnom količinom materijala dobivenog frakcioniranom kiretažom (13). Razlika histološkog gradusa u materijalu frakcionirane kiretaže i histerektomije može predstavljati problem ako se odluka o proširenosti kirurškog zahvata temelji na nalazu frakcionirane kiretaže (25). Nalaz frakcionirane kiretaže preporučuje se koristiti kao jedan od pokazatelja histološkog gradusa koji se očekuje histerektomijom. Ako se odluka o proširenosti kirurškog zahvata bude temeljila samo na histološkom gradusu tumora na materijalu frakcionirane kiretaže, neke će pacijentice dobiti neprimjeren tretman, dok će se drugima priuštiti nepotreban morbiditet (26). Prema navodima literature, frakcionirana kiretaža pouzdana je dijagnostička metoda za određivanje endometrijskog karcinoma, ali ne može sa sigurnošću odrediti točan histološki gradus tumora (27).

U ovom istraživanju dva korištena statistička testa za procjenu podudarnosti histoloških gradusa raka trupa maternice, ovisno o metodi kojom je tkivo dobiveno, daju rezultat različit od navoda literature. Naime, McNemar-Bowkerovim testom, pokazano je da nema značajne razlike u gradusu tumora ovisno o metodi, što je potkrijepljeno također pozitivnom korelacijom između gradusa tumora utvrđenog na tkivu dobivenom frakcioniranom kiretažom s onim dobivenima histerektomijom.

U uzorku gradusa III dobivenog frakcioniranom kiretažom bila je najveća podudarnost s nalazom histerektomije, što je u skladu s podacima iz literature (90,4 %). Možemo pretpostaviti da je to zbog jače atipije stanica u višem stadiju tumora, točnijeg i lakšeg određivanja gradusa, kao i veće površine tumora zbog koje je manja vjerojatnost da će tumorsko tkivo izostati u uzorku kiretaže (28). Podudarnost u ispitanom uzorku nešto je niža nego u literaturi, ali pretpostavlja se da je uzrok tomu manji broj ispitanica s gradusom III u ovom istraživanju. Sukladno podacima iz literature koji navode manju podudarnost nižih histoloških gradusa tumora (gradus I 74,0 %, gradus II 75,3 % do 59 %, ovisno o izvoru), u dvjema nabrojanim metodama, kao i u analiziranim uzorcima gradusa I na materijalu frakcionirane kiretaže niži je stupanj podudarnosti s uzorcima histerektomije. Preporučuje se kirurško stupnjevanje za točnije određivanje gradusa (29 – 31). Na ispitanim uzorcima podudarnost histoloških gradusa tumora nešto je niža nego u literaturi.

Količina materijala dobivenog frakcioniranom kiretažom označena je kao oskudan, srednje obilan i obilan materijal te su pacijentice prema količini materijala podijeljene u tri skupine. Podatak o količini dobiven je makroskopskom procjenom prikupljenog materijala. Većina ispitanica imala je srednje obilnu količinu materijala dobivenog frakcioniranom kiretažom.

Prema nekim navodima iz literature smatra se da manja količina materijala korelira s manjom podudarnošću histoloških gradusa karcinoma u materijalima dobivenim frakcioniranom kiretažom i histerektomijom (13). U ovom istraživanju nije dokazano statistički značajno odstupanje gradusa u uzorku dobivenom frakcioniranom kiretažom i histerektomijom ovisno o količini materijala frakcionirane kiretaže. Taj nalaz može se pripisati činjenici da procjena količine materijala nema strogo određeni sustav klasificiranja, već se temelji na subjektivnoj makroskopskoj procjeni dobivenog materijala. Prema dosadašnjim istraživanjima, vidljiv je problem procjene primjerenosti materijala s kojim se susreću specijalisti koji se bave ginekološkom patologijom (32). Neka istraživanja povezuju atrofiju endometrija s oskudnijom ili neadekvatnijom količinom materijala dobivenog frakcioniranom kiretažom, ali se navodi

kako nije utvrđena povezanost manje količine materijala kiretaže s višom životnom dobi bolesnica i postmenopauzalnim stanjem (33).

Prema navodima literature, abnormalno krvarenje u postmenopauzi prvi je simptom karcinoma endometrija i najčešća klinička dijagnoza s kojom se pacijentice javljaju liječniku za pregled te se upućuju na frakcioniranu kiretažu. 66 % karcinoma endometrija otkrije se zbog tog simptoma (34, 35). Potrebno je naglasiti činjenicu kako, iako je najčešći prvi simptom karcinoma endometrija krvarenje, sama pojava nepravilnog krvarenja ne mora nužno indicirati postojanje endometrijskog karcinoma jer su hiperplazija i atrofija endometrija češći uzroci nepravilnog krvarenja (36).

Uputne kliničke dijagnoze u provedenom istraživanju uključuju metroragiju u postmenopauzi, hiperplaziju endometrija, polip i ostalo (strano tijelo, sumnja na tumor, prolaps uterusa, piometra). Najveći je broj ispitanica upućen s kliničkom dijagnozom metroragije u postmenopauzi što je u skladu s navodima literature.

Analizom podataka nije utvrđena statistički značajna razlika u dobi ispitanica ovisno o gradusu utvrđenom analizom uzorka dobivenog kiretažom niti histerektomijom. To se može objasniti navodima literature koji određuju postmenopauzalnu dob kao ciljanu za otkrivanje endometrijskog karcinoma (24). Prema navodima literature, postoji povezanost između dobi bolesnica i određivanja gradusa endometrioidnog karcinoma endometrija, ali ovisno o povišenom indeksu tjelesne težine. Pretilost se povezuje s ranijom dobi dijagnosticiranja endometrioidnog karcinoma, što korelira s već otprije poznatim činjenicama da je rizični faktor nastanka karcinoma endometrija stanje hiperestrinizma. Masno tkivo kao organ ima sposobnost pretvaranja androgena u estrogene (37).

U provedenom istraživanju utvrđena je značajna razlika u dobi ispitanica ovisno o kliničkoj dijagnozi, ali nije utvrđeno između kojih je skupina postojala razlika. Mogući je uzrok tomu nedovoljan broj ispitanica s određenim kliničkim dijagnozama.

6. Zaključak

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti da je frakcionirana kiretaža dobra dijagnostička metoda za utvrđivanje postojanja karcinoma endometrija, ali se ne treba promatrati kao definitivna dijagnostika određivanja točnog gradusa endometrijskog karcinoma.

Postoji statistički značajna podudarnost gradusa karcinoma endometrija u uzorcima dobivenim metodom frakcionirane kiretaže i histerektomije. Podudarnost je veća u višem gradu tumora (III), a manja u nižem gradu tumora (I, II).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u odstupanju gradusa ovisno o količini materijala frakcionirane kiretaže u uzorku dobivenom frakcioniranom kiretažom i histerektomijom.

7. Sažetak

Cilj istraživanja: Ispitati podudarnost histološkog gradusa endometrioidnog karcinoma endometrija u uzorcima dobivenim metodom frakcionirane kiretaže s uzorcima dobivenim histerektomijom. Ispitati utječe li količina materijala dobivenog frakcioniranom kiretažom na podudarnost histoloških gradusa u dvjema nabrojnim metodama.

Nacrt studije: Presječna studija.

Materijal i metode: U istraživanje su uključene 102 bolesnice oboljele od endometrioidnog karcinoma endometrija koje su podvrgnute metodama frakcionirane kiretaže i histerektomije. Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su arhivski podatci o patohistološkom nalazu tkiva maternice dobivenog metodom frakcionirane kiretaže i histerektomijom. Iz uputnice za patohistološki pregled tkiva dobiveni su podatci o dobi i uputnim kliničkim dijagnozama. Izračunata je dob ispitanica u trenutku uzimanja tkiva za analizu. Podatci o količini materijala dobiveni su iz opisa makroskopske procjene prikupljenog materijala.

Rezultati: Najveći broj ispitanica imao je gradus II endometrioidnog karcinoma endometrija (47,1 % i 50 %). Najveći dio ispitanica imao je srednje obilan materijal dobiven frakcioniranom kiretažom (40,2 %). Nije uočena statistički značajna razlika između histološkog gradusa utvrđenog nakon frakcionirane kiretaže i nakon histerektomije. Nije uočena statistički značajna razlika u histološkom gradusu između uzoraka dobivenih frakcioniranom kiretažom i histerektomijom s obzirom na količinu kiretiranog materijala.

Zaključak: Podudarnost gradusa karcinoma endometrija u uzorcima dobivenima metodom frakcionirane kiretaže i histerektomije statistički je značajna. Podudarnost je veća u višem gradusu tumora (III), a manja u nižem gradusu tumora (I, II). Količina materijala nije utjecala na odstupanje gradusa u uzorku dobivenom frakcioniranom kiretažom i histerektomijom.

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

8. Summary

The difference in histological grade of endometrial carcinoma in curettage and hysterectomy

Objectives: To determine compatibility rate between histological grade of endometrial carcinoma in curettage and hysterectomy. To determine how quantity of material, given by the method of fractional hysterectomy, affects the compatibility between histological grades in the two methods.

Study design: The study was structured as a cross-sectional study.

Material and methods: The study involved 102 patients with endometrioid endometrial cancer who underwent methods of fractional curettage and hysterectomy. Data regarding the pathohistological status of uterus tissue was obtained from the available medical records. Information on age and advisable clinical diagnoses were obtained from referrals for pathohistological tissue examination. The age of the subjects was determined at the time when the tissue samples were taken for analysis. Data on the amount of material was obtained from the description of macroscopic evaluation of the given material.

Results: Most subjects had grade II endometrioid endometrial cancer (47.1 % and 50 %). Most of the respondents had a medium deficient material obtained by fractional curettage (40.2 %). There was no statistically significant difference between the histological grade determined after the fractional curettage and hysterectomy. There was no statistically significant deviation in histological grade in the sample obtained by fractional curettage and hysterectomy depending on the amount of material in fractional curettage.

Conclusion: The concordance in the grade of endometrial cancer in samples obtained by the fractional curettage and hysterectomy is statistically significant. The correspondence is higher in higher tumor grade (III), and lower in lower tumor grade (I, II). The amount of material did not affect the grade deviation in the sample obtained by fractional curettage and hysterectomy.

Keywords: endometrioid endometrial cancer; fractional curettage; hysterectomy; histological grade

9. Literatura

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., Bilten 38, Zagreb, 2015.
2. Šimunić V. Ginekologija. 2.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
3. Damjanov I, Jukić S i Nola M. Patologija. 3.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
4. Munstedt K, Grant P, Woeckhaus J, Roth G, Tinnenberg HR. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J Surg Oncol.* 2004;2:24.
5. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
6. Liu L, Segara A, Hagemann AR. Obesity Education Strategies for Cancer Prevention in Women's Health. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2015;4:249-58.
7. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* 2013;78:782-5.
8. Carlson MJ, Thiel KW, Yang S, Leslie KK. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer. *Discov Med.* 2012;76:215-22.
9. Binkowska M, Woron J. Progestogens in menopausal hormone therapy. *Prz Menopauzalny.* 2015;14:134-43.
10. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e8.
11. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO classification for endometrial Hyperplasia. *Geburthilfe Frauenheilkd.* 2015;75(2):135-6.
12. Kurman RJ, Norris HJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4.izd. New York: Springer Science + Business Media; 1994.
13. Helpman L, Kupets R, Covens A, Saad RS, Khalifa MA, Ismiil N, i sur. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2014;110:609-15.
14. Fujiwara H, Takahashi M, Miyamoto M, Nakamura K, Kaneta Y, Hanaoka T, i sur. Evaluation of endometrial cytology: cytohistological correlations in 1,441 cancer patients. *Oncology.* 2015;88:86-94.
15. Alcazar JL, Pineda L, Caparros M, Utrilla-Layna J, Juez L, Minguez JA, i sur. Transvaginal/transrectal ultrasound for preoperative identification of high-risk cases in

- well- or moderately differentiated endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:120-4.
16. Li X, Yang X, Yang Y, Ye H, Ye M. Value of hysteroscopy and dilatation and curettage in diagnosis of endometrial cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2015;50:120-4.
 17. Kurihara T, Mizinuma H, Obara M, Andoh K, Ibuki Y, Nishimura T. Determination of a normal level of serum Ca 125 in postmenopausal women as a tool for preoperative evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998;69:192-196.
 18. Roguz S, Krowiranda KW, Michalski T, Bienkiewicz A. Histological grading of endometrial carcinoma. Clinical and patomorphological analysis. *Ginekol Pol.* 2015;86:340-5.
 19. Kolčić I, Vorko Jović A. *Epidemiologija.* 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
 20. Cardiff RD, Miller CH, Munn RJ. Manual hematoxylin and eosin staining of mouse tissue section. *CSH Protoc.* 2014;6:655-8.
 21. Marušić M. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 4.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
 22. Peacock J, Peacock P. *Oxford Handbook of Medical Statistics – ISE.* 3. izd. Oxford: Oxford University Press; 2010.
 23. Metin MR, Aydin H, Akcay Y, Duymus M, Turkyilmaz E, Avcu S. Differentiation between endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia with transvaginal sonographic elastography. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97:425-31.
 24. Tejerizo-Garcia A, Alvarez-Conejo C, Munoz-Hernando L, Guillnn-Gamez C, Seoane-Ruiz JM, Pnrez-Sagaseta C, i sur. Tumor recurrence and tumor-related mortality in endometrial cancer: Analysis in 276 patients. *Indian J Cancer.* 2015;52:682-4.
 25. Kirby TO, Leath CA, Kilgore LC. Surgical staging in endometrial cancer. *Oncology.* 2006;20:45-50.
 26. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, i sur. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;95:463-8.
 27. Wang X, Huang Z, Di W, Lin Q. Comparison of D&C and hysterectomy pathologic findings in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;272:136-41.
 28. Thanachaiwiwat A, Thirapakawong C, Leelaphatanadit C, Chuangsuwanich T. Accuracy of preoperative curettage in determining tumor type and grade in endometrial cancer. *J Med Assoc Thai.* 2011;94:766-71.

29. Wang XY, Pan ZM, Chen XD, Lu WG, Xie X. Accuracy of tumor grade by preoperative curettage and associated clinicopathologic factors in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Chin Med J*. 2009;122:1843-6.
30. Sato S, Itamochi H, Shimada M, Fujii S, Naniwa J, Uegaki K, i sur. Preoperative and intraoperative assessments of depth of myometrial invasion in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:884-7.
31. Wang X, Zhang H, Di W, Li W. Clinical factors affecting the diagnostic accuracy of assessing dilation and curettage vs frozen section specimens for histologic grade and depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:194.e1-10.
32. McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol*. 2006;59:801-12.
33. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *BJOG*. 2000;107:1312-4.
34. Bohiltea RE, Sajin M, Furtunescu F, Bohiltea LC, Mihart A, Baros A, Anca AF. Clinical and pathohistological correlations in endometrial pathology. *J Med Life*. 2015;8:522-62.
35. Stubert J, Gerber B. Current Issues in the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76:170-5.
36. Vaidya S, Lakhey M, Vaidya S, Sharma PK, Hirachand S, Lama S, i sur. Histopathological pattern of abnormal uterine bleeding in endometrial biopsies. *Nepal Med Coll J*. 2014;15:74-7.
37. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, Moadel A, Kaur G, Levitt J, i sur. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;124:300-6.

10. Životopis

Barbara Sabine Franjić
Medicinski fakultet Osijek
J.Huttlera 4, 31000 Osijek
barbara.sabrine.franjic@mefos.hr

Datum i mjesto rođenja:
10.9.1991., Munchen, SR Njemačka
Kućna adresa:
Ante Starčevića 23, 31222 Bizovac
tel: +385989130628
barbaraf99@gmail.com

OBRAZOVANJE:

od 2010.: Studij Medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku
od 2006. do 2010.: I. gimnazija u Osijeku
od 1998. do 2006.: Osnovna škola Bratoljuba Klaića u Bizovcu

AKTIVNOSTI:

2016.: Sudjelovanje na Međunarodnom medicinskom znanstvenom kongresu IMSC, Ohrid, Makedonija (predavanje)
2015.: Certifikat za jednotjednu stručnu praksu na Odjelu pedijatrije, Klinika Munchen GmbH, Munchen, Njemačka
2015.: Certifikat za dvotjednu stručnu praksu na Odjelu anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine, AKH, Beč, Austrija
2011. do 2014.: Demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost, Medicinski fakultet Osijek
2010., 2013.: Sudjelovanje na Tjednu mozga (radionica, predavanje)