

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

**Maša Šimičević**

**Limfadenektomija u pacijentica sa zloćudnim bolestima  
maternice i jajnika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Maria Ćorića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017. /2018.

# Sadržaj

Sažetak

Summary

1.Uvod .....	1
1.1.Limfadenektomija .....	1
1.1.1. Značaj .....	1
1.1.2. Kirurške tehnike .....	2
1.1.2.1. Laparotomijska limfadenektomija .....	3
1.1.2.2. Laparoskopiska limfadenektomija .....	3
1.1.2.3. Paraaortalna limfadenektomija .....	4
1.1.2.4. Komplikacije .....	4
1.2.Zloćudne bolesti genitalnih organa u kojih je potrebno tijekom liječenja izvesti limfadenektomiju .....	5
1.2.1. Vrat maternice .....	5
1.2.2. Trup Maternice .....	6
1.2.3. Jajnici .....	7
2. Hipoteza .....	8
3. Ciljevi .....	8
4. Ispitanice i metode .....	8
5. Rezultati .....	9
6. Rasprava .....	14
7. Zaključak .....	18
8. Zahvale .....	19
9. Literatura .....	20
10. Životopis .....	24

## Sažetak

### Limfadenektomija u pacijentica sa zloćudnim bolestima maternice i jajnika

Maša Šimičević

Kada je riječ o zloćudnim bolestima maternice i jajnika, optimalan način za utvrđivanje proširenosti bolesti je upravo kirurški zahvat. Etablirani FIGO klasifikacijski sustav u direktnoj je korelaciji s prognozom, kao najvažnijom interesnom varijablom. Kliničkim metodama utvrđivanja proširenosti bolesti nedostaje osjetljivosti i stoga ostavljaju mogućnost nedetektiranih mikroskopskih metastaza koje naposljetku dovode do neuspješnog liječenja. Najvažniji nezavisni prognostički faktor upravo je zahvaćenost limfnih čvorova i to čini kirurško odstranjivanje istih bitnim dijelom procjene proširenosti bolesti. Također, limfadenektomija je pokazala i terapijski značaj u smislu citoredukcije tumora, poglavito kada je riječ o tumorima jajnika. Kroz povijest se limfadenektomija izvodila većinom laparotomijskim pristupom, što je bilo povezano s velikim rezovima, intra- i perioperacijskim komplikacijama i sličnim problemima, a zbog čega razvoj minimalno invazivne kirurgije nosi veliki značaj. Cilj ovog rada bio je usporediti laparotomijski i laparoskopski pristup radikalnom kirurškom liječenju, koje uključuje limfadenektomiju, u bolesnica sa zloćudnim bolestima maternice i jajnika. U analizu je uključeno 237 ispitanica, koje su operirane u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u razdoblju od 1.1.2016. godine do 31.12.2017. godine. Isključni parametar bio je učinjena *sampling* limfadenektomija. Ispitanice su podijeljene u grupe ovisno o kirurškom pristupu kojim su operirane. Rezultati statističke analize pokazali su statistički neznačajnu razliku između dobi i BMI-a ispitanica u laparoskopskoj i laparotomijskoj grupi. Također, statistički značajna razlika nije pronađena ni po pitanju parametara broja izvađenih zdjelčnih limfnih čvorova ukupno, s desne strane i paraaortalnih limfnih čvorova. Statistički značajna razlika pronađena je u slučaju broja izvađenih lijevostranih zdjelčnih limfnih čvorova i to u korist laparoskopije, a također je pronađena i u trajanju poslijeoperacijske hospitalizacije koja je dvostruko kraća u laparoskopskoj grupi. Rezultati su u skladu sa sličnim istraživanjima koja su se bavila ovom tematikom te na temelju njih i literature korištene u ovom radu možemo izvesti zaključak kako je laparoskopija jednako vrijedna kirurška tehnika laparotomiji, a po određenim parametrima i superiornija te je preporučljivo savladati njenu krivulju učenja i dalje ju unaprijediti.

Ključne riječi: ginekološki zloćudni tumori, limfadenektomija, laparoskopija

## Summary

### Lymphadenectomy in patients with uterine and ovarian malignancies

Maša Šimičević

When it comes to gynecological malignancies, surgical staging is the optimal way to assess the extent of disease. The established FIGO classification system is in direct correlation to prognosis which is our most important variable of interest. Clinical staging methods lack sensitivity, and therefore leave a potential for undetected microscopic metastases which ultimately lead to treatment failure. Affection of lymph nodes is the most important independent prognostic factor, thus the surgical removal of lymph nodes presents an important part of proper staging process. It has also been shown that lymphadenectomy carries a therapeutic value in terms of tumor cytoreduction. Throughout the history lymphadenectomy was primarily performed via laparotomy, and there have been problems associated with large incisions, and intra- and perioperative complications. For these reasons, development of minimally invasive surgery is potentially of great value. The aim of this retrospective research was to compare open and laparoscopic approaches to radical surgical treatment that includes lymphadenectomy, in patients with malignant diseases of uterus and ovaries. In this analysis, 237 participants were enrolled. They were all operated in the Department of Gynecology and Obstetrics, the University Hospital Center Zagreb, in the period of time between January 1, 2016 and December 31, 2017. Those participants who had only sampling lymphadenectomy done were excluded from the research. The participants were divided into separate groups, depending on the surgical approach used to operate each individual. The results of statistical data analysis showed no statistically significant difference between the groups in age and BMI. Statistically significant difference was not found either in observing parameters related to the number of pelvic lymph nodes that were dissected in total, on the right side and paraaortic lymph nodes in total. Significant difference, however, was found in the matter of the number of lymph nodes dissected on the left side, in favor of laparoscopy, and in the matter of the duration of postoperative hospitalization, which was twice shorter in the laparoscopy group. Our results are in accordance with similar research dealing with the same subject and based on our results, we can conclude that laparoscopy is equally valuable surgical technique as laparotomy, and in certain parameters even superior to it, so it is recommendable to take on this demanding learning curve in order to be able to master and further improve the technique.

Key words: gynecologic malignancies, lymphadenectomy, laparoscopy

# 1.Uvod

## 1.1. Limfadenektomija

### 1.1.1.Značaj

Limfni sustav male zdjelice transportira višak intracelularne tekućine visceralnih organa kroz male limfne kapilare u veće limfne žile i kroz limfne čvorove sve dok ne stigne do torakalnog duktusa gdje se prazni u venski sustav. Značaj limfnog sustava u ginekološkoj onkologiji je upravo u mogućnosti tumora da invadira limfatički sustav i otputuje dalje i širi se u regionalne, a zatim i distalne limfne čvorove. Limfni čvorovi od interesa u tumora maternice i jajnika su zdjelčni i paraaortalni limfni čvorovi. Oni su podijeljeni u anatomske regije sa ciljem stupnjevanja tumora i definiranja opsežnosti kirurškog zahvata, a njihova ekstrakcija također se koristi i kao terapijski zahvat ako su zahvaćeni metastazama i u cilju citoredukcije tumora.

Zdjelčni limfni čvorovi obuhvaćaju donje zajedničke ilijačne, vanjske i unutarnje ilijačne, obturatorne, sakralne i pararektalne limfne čvorove, iako se potonje dvije grupe rijetko kad odstranjuju zbog ginekoloških zloćudnih bolesti. Tako se prema Gynecology Oncology Group (GOG) Surgical Procedures Manualu odstranjuju bilateralno limfno tkivo distalne polovice zajedničke ilijačne arterije, anteriorni i medijalni dio oko proksimalne polovine vanjske ilijačne arterije i vene te distalna polovica masnog tkiva anteriorno od obturatornog živca te također par čvorova što leže lateralno od tih struktura između krvnih žila i zdjelčnog zida.(1)

Disekcija paraaortalnih limfnih čvorova izvodi se resekcijom limfnog tkiva iznad distalne šuplje vene od nivoa donje mezenterične arterije do sredine desne zajedničke ilijačne arterije i između aorte i lijevog uretera od donje mezenterične arterije do sredinje lijeve zajedničke ilijačne arterije. (1) Većinom je gornja granica disekcije donja mezenterična arterija, međutim moguća je, pogotovo za tumore jajnika, direktna drenaža u paraaortalne limfne čvorove iznad tog nivoa zbog ipsi- i kontralateralnih veza među limfatičnim žilama pa se disekcija proširuje do visine lijeve bubrežne arterije. Za disekciju paraaortalnih limfnih čvorova karakterističan je nailazak na vaskularne anatomske anomalije, najčešće u smislu akcesornih renalnih arterija, što iziskuje oprez tijekom zahvata.(2)

Prema opsegu limfadenektomije, osim po anatomskoj razini razlikujemo i kompletno vađenje limfnih čvorova navedenih anatomskih područja, što se naziva limfadenektomija u užem smislu te *sampling* limfadenektomija, pri kojoj se odstranjuje jedan ili skupina suspektnih limfnih čvorova za koje je procijenjeno da su metastatski prema veličini i obliku, odnosno veći od 1 cm i okruglog, a ne ovalnog oblika te se pri disekciji raspadaju.(3)

### **1.1.2.Kirurške tehnike**

Limfadenektomija je sastavni dio radikalnih kirurških zahvata u pacijentica s početnim stadijima malignih ginekoloških bolesti, a izvodi se s ciljem utvrđivanja proširenosti bolesti te određivanja optimalnog liječenja.(4) U pacijentica s uznapredovalom ginekološkom zloćudnom bolesti nije potrebno raditi tijekom zahvata limfadenektomiju, ali se u smislu optimalne citoredukcije mogu odstraniti povećani i evidentno zahvaćeni limfni čvorovi. (5–7)

Radikalni kirurški zahvat u pacijentica s malignom ginekološkom bolesti može se izvesti klasičnim otvorenim laparotomijskim pristupom ili laparoskopski. Odabire se kirurški pristup koji je najpovoljniji za cjelokupni zahvat. Obzirom da su limfni čvorovi smješteni retroperitonealno, pristup reteroperitoneumu tijekom laparotomije je uglavnom transperitonejski, a prilikom laparoskopije može biti ili transperitonejski ili ekstraperitonejski pri paraaortalnoj limfadenektomiji. Transperitonejskim pristupom peritoneum se zarezuje pri početnoj abdominalnoj inciziji te nakon ulaska u abdominalnu šupljinu opet se zarezuje posteriorno kako bi se pristupilo limfnim čvorovima retroperitoneuma. Transperitonejskim pristupom dobiva se odlična pristupačnost zdjeličnim limfnim čvorovima, dok pristup paraortalnim limfnim čvorovima ovisi o konstytuciji pacijentice, ali i o iskustvu operatera. Naime, s obzirom da se oko debelog crijeva i omentuma nakuplja mnogo masnog tkiva, mobilizacija i retrakcija tih strukutra s ciljem dolaska do limfnih čvorova može biti otežana. Ekstraperitonejski pristup je bolji za vizualizaciju i pristup paraaortalnim limfnim čvorovima, međutim nemoguće je pristupiti zdjeličnim čvorovima ispod nivoa zajedničke ilijačne arterije, ako se ne osiguraju dodatna mjesta ulaska.(3) Ekstraperitonejski pristup osmišljen je da bi se izbjegle intraperitonejske priraslice koje mogu značajno utjecati na poslijeoperacijski tijek i dovesti do niza komplikacija, osobito u pacijentica u kojih će biti potrebno dodatno liječenje zračenjem.(8) Danas se većinom limfadenektomija izvodi transperitonejskim pristupom.

### **1.1.2.1.Laparotomijska limfadenektomija**

Transperitonejsku zdjeličnu limfadenektomiju na otvorenom trbuhu izvodimo na način da se započne incizijom peritoneuma duž mišića psosa, lateralno od zdjeličnih krvnih žila. Prerežu se lig.rotunda što omogućava bolju vizualizaciju obturatorne fossae i distalnog dijela vanjskih ilijačnih žila. Kombinacijom tupe i oštre disekcije pristupa se pararektalnom i paravezikalnom prostoru. Identificira se ureter duž medijalnog peritonealnog nabora te se on odmiče medijalno gdje i ostaje tijekom zahvata. Do pararektalnog prostora dolazi se otvarajući prosor između uretera medijalno i ishodišta hipogastričnih žila lateralno. Disekciju limfnih čvorova započinjemo disekcijom lateralnog limfnog tkiva uz mišić psoas pri čemu se mora paziti na vizualizaciju i izolaciju genitofemoralnog živca. Vanjska ilijačna arterija i vena povlače se medijalno da se stvori prostor te se disecira sve dok se ne prikaže vena iliaca circumflexa. Tada se uzdiže masno tkivo iznad vanjske ilijačne arterije i vene te se odvaja cijeli supstrat i povlači medijalno i disecira. Zatim slijedi disekcija unutar obturatorne fose, tako što se masno i fibrozno tkivo povlači medijalno, te se oštro i tupo disecira dok se ne vizualizira obturatorni živac koji se onda cijelim svojim tijekom u fosi oslobodi. Ako se naiđe na akcesorne krvne žile koje izvire iz vanjske ilijačne vene, može ih se kauterizirati ili *clippati* nakon što se izolirao cijeli obturatorni živac i ureter pomakao iz operacijskog polja. Posebno se pažljivo moraju odvajati čvorovi uz račvište zajedničke ilijačne arterije jer mogu biti jače prihvaćeni za hipogastrično žilje. (3)

### **1.1.2.2.Laparoskopska limfadenektomija**

Laparoskopskom zdjeličnom limfadenektomijom limfni čvorovi se odstranjuju počevši od najdubljih dijelova male zdjelice prema površnim te se po tome ova tehnika razlikuje od tehnike na otvorenom trbuhu. Laparoskopskom tehnikom postiže se bolja preglednost retroperitonejskog prostora, a pogotovo je olakšan cjelokupni pristup u malu zdjelicu što je od velikog značaja za tehničko izvođenje zahvata. Laparoskopija omogućuje precizno prepariranje limfnih čvorova bez oštećenja malih krvnih žila, što dodatno omogućuje veću preciznost zahvata, a također je značajno smanjeno intraoperacijsko krvarenje i gubitak krvi, što opet ima implikacije na poslijeoperacijski tijek i brži oporavak. Prepariranje je obično tupo pa i dodatna hemostaza nije nužna. U prepariranju struktura značajna je uloga insufliranog CO2 koji sam po sebi razmiče strukture i olakšava prepariranje krvnih žila i ostalih struktura. Limfni čvorovi se ekstrahiraju žličastim ekstraktorom ili endovrećicama te se označavaju prikladno anatomskom položaju u maloj zdjelici s kojeg su izvađeni.(9)



### **1.1.2.3. Paraaortalna limfadenektomija**

Paraaortalna limfadenektomija, kao što je već navedeno, može biti izvedena transperitonejskim ili ekstraperitonejskim pristupom.

U većine pacijentica ona se izvodi transperitonejskim putem. Bilo na otvorenom trbuhu, bilo laparoskopski napravi se najprije incizija peritoneuma kraj desne zajedničke ilijačne arterije te se produži kranijalno duž aorte do nivoa duodenuma. Identificira se aortalna bifurkacija te se incidira peritoneum iznad lijeve zajedničke ilijačne arterije. Zatim slijedi postupak retrakcije mezenterija, cekuma i sigmoida što omogućuje bolji prikaz aorte i šuplje vene te mokraćovoda. Najvažnije je prvo identificirati mokraćovode s ciljem izbjegavanja njihove ozljede, ali oni također predstavljaju lateralnu granicu limfadenektomije.. Disekcija počinje iznad desne zajedničke ilijačne arterije te se nastavlja kranijalno uzduž donje šuplje vene i aorte do mjesta prelaska lijeve bubrežne vene preko aorte. Tijekom kranijalne disekcije, svakako je potrebno identificirati i izpreparirati donju mezenteričnu arteriju (3). Laparoskopski pristup ima iste prednosti kao i pri zdjeličnoj limfadenektomiji, ali tijekom zahvata operater mora stajati iz tehničkih razloga s donje strane pacijentice.

### **1.1.3. Komplikacije**

Komplikacije vezane izolirano uz limfadenektomiju uzrokovane su poremećajem u drenaži limfe tih prostora. Najčešća komplikacija je limfedem koji se pojavljuje u do 28% pacijentica, a pretpostavlja se da je stvarna brojka još i veća, ali je prijavljivanje te komplikacije manjkavo (10,11). Ako u liječenju slijedi radijacija, a također i što je opseg disekcije limfnih čvorova veći, veća je mogućnost za nastanak limfedema. Nešto rjeđa komplikacija je limfokela, koja se pojavljuje u 20 % (12). Od češćih komplikacija može se spomenuti i vaginalna limforeja u neposrednom poslijeoperacijskom vremenu koja većinom spontano regredira (3,13).

## **1.2.Zloćudne bolesti genitalnih organa u kojih je potrebno tijekom liječenja izvesti limfadenektomiju**

### **1.2.1.Vrat maternice**

Rak vrata maternice jedan je od najčešćih karcinoma ženskog reproduktivnog sustava. U Hrvatskoj je po učestalosti na trećem mjestu, iza raka endometrija i jajnika. Učestalost raka vrata maternice opada zadnjih desetljeća, što primarno možemo zahvaliti uspješnosti ranog otkrivanja Papanicolau probirom i liječenjem preinvazivnih ranih invazivnih lezija. Najzastupljeniji histološki tip, rak pločastih stanica, čini 75-85% svih tipova raka vrata maternice, a slijedi ga adenokarcinom, čija se stopa povisuje zadnjih godina, a što je posljedica pada udjela raka pločastih stanica. Kao mogući uzroci nastanka smatraju se česta oštećenja i infekcije cervikalnog epitela u području zone transformacije humanim papilomavirusom. Više od 85% raka vrata maternice sadrži sekvence DNK humanog papilomavirusa visokog onkogenog rizika, odnosno tipova 16, 18, 45 i 56 (14). Tako se, kao još jedna od preventivnih mjera s ciljem smanjenja učestalosti invazivnog oblika bolesti u Republici Hrvatskoj preporuča dvovalentno, četverovalentno ili devetovalentno cijepljenje protiv najčešćih podtipova HPV-a. Putevi širenja raka vrata maternice uključuju per continuitatem, limfogeni i hematogeni put, s tim da je potonji karakterističan za uznapredovale stadije. Limfogeni put sadrži čvorove prve barijere- parametrijske, obturatorne, presakralne i limfne čvorove uz unutarnju ilijačnu arteriju, te druge barijere koju čine limfni čvorovi uz zajedničku ilijačnu arteriju kao i preponski i paraaortalni limfni čvorovi (14). Liječenje invazivnog karcinoma vrata maternice ovisi o stadiju bolesti te može biti kirurško, radioterapijom, kemoterapijom i kombinacijama. Stadij bolesti određuje se Međunarodnom klasifikacijom karcinoma vrata maternice (FIGO, 1994.), koja rani invazivni rak stadija I, dijeli na stadij Ia1, koji uključuje lezije koje invadiraju cervikalnu stromu manje od 3mm u dubinu te 7mm u širinu. U slučaju tog stadija u mlađih bolesnica, a bez dokaza o limfovaskularnom zahvaćanju, moguće je učiniti samo konizaciju kao terapijski postupak jer je učestalost metastaziranja ispod 1%. Stadij Ia2 određen je dubinom stromalne invazije 3-5 mm i horizontalnim širenjem do 7 mm. Stadij Ib1 određen je dubinom invazije većom od 5 mm i širinom >7 mm ili klinički vidljivom lezijom do i uključivo 4 cm u promjeru. Ti stadiji imaju veći rizik od širenja bolesti limfnim putem i zato se u tim slučajevima preporuča radikalna histerektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom. Pacijenti stadija Ib2 te IIa liječe se ovisno o dogovoru liječničkog tima ustanove, kemoiradijacijom ili kirurški radikalnom histerektomijom sa zdjeličnom limfadenektomijom u pacijentica koje se mogu poštediti zračenja (15).

### 1.2.2. Trup maternice

Po podacima o incidenciji raka u Hrvatskoj, od strane Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2015. godinu, rak trupa maternice na 4. je mjestu raka po spolu, s incidencijom od 6%. Najčešće zastupljeni je karcinom endometrija, zatim slijede sarkomi i miješani sarkomsko-karcinomski tumori. (16)

Rak endometrija najčešći je rak trupa maternice. Incidencija mu raste, a to je vjerojatno posljedica produljenja životnog vijeka, obzirom da je najveći broj pacijentica u postmenopauzi. Predisponirajući čimbenici su pretilost i šećerna bolest. Povećana incidencija vjerojatno je posljedica i napretka dijagnostičkih metoda. Najčešći histološki tip raka endometrija je endometrioidni adenokarcinom s učestalosti od 80%. Ostali mogući tipovi su mucinozni, pločasti, miješani, serozni, papilarnoserozni, klarocelularni, nediferencirani i neklasificirani. Širenje je lokalno, limfogeno i hematogeno. Na prognozu bolesti najviše utječu gradus, odnosno histološka diferencijacija tkiva te stadij bolesti određen po FIGO klasifikaciji. (14) Stadij bolesti se određuje kirurški. Jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika je ekstrauterino širenje bolesti, pogotovo u zdjelične i paraaortalne limfne čvorove. Evaluacija limfnih čvorova nužna je za pravilan "staging", odnosno određivanje stadija bolesti. Zahvaćenost limfnih čvorova utječe na odluku o nužnosti poslijeoperacijske radioterapije i/ili kemoterapije i njenoj opširnosti (3). Limfadenektomiju je potrebno učiniti radi pravilnog stupnjevanja bolesti u slabo diferenciranih endometrioidnih tumora (gradusa II i III) u tumora kod kojih je, intraoperacijski na smrznutom preparatu, utvrđena progresija invazije u više od polovice stijenke maternice te u histoloških tipova koji imaju lošiju kliničku prognozu i lošije preživljenje, a to su serozni i klarocelularni rak endometrija.

Miješani mezodermalni Müllerovi tumori najčešći su sarkomi maternice i čine skoro polovicu svih sarkoma maternice. Građeni su od epitelne i mezenhimalne sastavnice i ovisno o tome koja je sastavnica zloćudna dijele se na adenosarkome, karcinofibrome i karcinosarkome odnosno miješane zloćudne Müllerove tumore. Također dijele se i na homologne koji sadrže elemente koji se inače nalaze u maternici i heterologne koji uz to sadrže sastavnice nekarakteristične za maternicu. Miješani mezodermalni tumori također su karakteristični za postmenopausalnu dob, a prognoza ovisi o tipu. Terapija izbora je totalna histerektomija s bilateralnom adnektomijom, no i u slučaju ovog tumora uloga limfadenektomije i njena dodatna dobit osnovnoj operaciji još je uvijek tema rasprave (17) . Trenutno se za karcinosarkome preporuča zdjelična limfadenektomija i *sampling* paraaortalna limfadenektomija te uzimanje peritonealnih ispiraka, a za pacijentice s uznapredovalom

bolešću preporuka je citoreduktivni pristup. Zadnjih godina istraživanja su pokazala znatno veći postotak petogodišnjeg preživljena u pacijentica koje su imale limfadenektomiju u svojoj terapiji od onih koje nisu (18,19). Također, pokazalo se da je limfadenektomija neovisni pozitivni prognostički faktor (20,21). Tri su razloga koja idu u prilog sistematskom provođenju zdjelične i paraaortalne limfadenektomije u pacijentica s karcinosarkomima. Upravo uz pomoć limfadenektomije možemo utvrditi točan stupanj proširenosti bolesti odnosno postojanje metastaza. Uz to, limfadenektomija pomaže redukciji tumora, a također pomaže i u izboru pacijentica kojima je nužna adjuvantna terapija (22).

### 1.2.3. Jajnici

Rak jajnika drugi je po učestalosti tumor ženskog reproduktivnog sustava u Hrvatskoj, a u svijetu je svake godine 200,000 novih slučajeva raka jajnika što čini 4% svih zloćudnih tumora dijagnosticiranih u žena. Rak jajnika je uzrok smrti u gotovo 50% svih pacijentica koje imaju letalni ishod, a boluju od nekog raka ženskih spolnih organa. Dakle vodeći je uzrok smrtnosti u žena s genitalnim rakom, a uzrok toga je većinom kasno pojavljivanje simptoma što ima za posljedicu kasno otkrivanje u uznapredovalim stadijima bolesti. Kako su tumori jajnika vrlo heterogena skupina, Svjetska zdravstvena organizacija svrstava ih u čak 11 skupina, od kojih tumori podrijetlom iz pokrovnog epitela, spolnih stanica i specijalizirane strome jajnika čine preko 90% te su time najvažnije vrste raka jajnika. Dijagnoza i pravilan *staging* postavljaju se operacijski, a stadiji se određuju po FIGO klasifikaciji. Kirurški oblik liječenja uključuje histerektomiju s adneksektomijom, omentektomiju, zdjeličnu i abdominalnu kompletnu peritonektomiju. U stadiju bolesti Ia, pri čemu je tumor ograničen samo na jajnik i ispirak zdjelišta je negativan, potrebno je učiniti zdjeličnu i paraaortalnu limfadenektomiju (14). U takvom ranom stadiju raka, što možemo pretpostaviti na temelju ultrazvučne dijagnostike i drugih *imaging* metoda te tumorskih biljega, moguće je po nekim preporukama učiniti samo *sampling* limfnih čvorova retroperitoneuma s namjerom točnog *staginga* uz izbjegavanje sistematske, kompletne zdjelične i paraaortalne limfadenektomije, obzirom da je nepoznato povisuje li limfadenektomija utjecaj na preživljenje pacijentica u odnosu na dodatne rizike i komplikacije koje za sobom povlači kompletna limfadenektomija (23–25). U stadiju IA, u pacijentica koje žele zadržati reproduktivnu sposobnost, moguće je učiniti samo jednostranu adneksektomiju s peritonektomijom zdjelice uz limfadenektomiju. U 75% pacijentica s rakom pokrovnog epitela, dijagnosticiran je u stadiju II ili višem, a tada limfadenektomija nema toliku prognostičku vrijednost niti vrijednost u usmjeravanju daljnjeg

liječenja. U takvim slučajevima uznapredovalog raka, operacijski modus djelovanja i cilj je citoredukcijska operacija, tj. uklanjanje što je više moguće tumorskih masa te je time nužno ukloniti i sve sumnjive limfne čvorove. Optimalnom citoredukcijom se smatra ostatni tumor makroskopski manji od 2 cm. Adjuvantna kemoterapija indicirana je u stadijima Ic ili više. Međutim, ako se pokaže da limfni čvorovi nisu zahvaćeni, a pacijentici je dijagnosticiran rani karcinom pokrovnog epitela, specijalizirane strome ili spolnih stanica, kod nekih je moguće nastaviti samo s pažljivom opservacijom i poštediti pacijentice adjuvantne kemoterapije (3).

## **2. Hipoteza**

Laparoskopija je kao kirurška tehnika bolja metoda od laparotomije u radikalnom kirurškom liječenju pacijentica s malignim zloćudnim bolestima.

## **3. Ciljevi**

Cilj ovog diplomskog rada bio je usporediti dvije skupine pacijentica s malignim bolestima maternice i jajnika, podijeljenih ovisno o kirurškoj tehnici korištenoj pri provođenju radikalnog kirurškog liječenja - laparoskopiji ili laparotomiji. Usporedbom se prvenstveno htjelo ustvrditi odnos u broju ekstirpiranih limfnih čvorova, broja hospitalnih dana te intraoperacijskih i poslijeoperacijskih komplikacija između te dvije skupine. Ti parametri uzeti su kao parametri bitni za prosuđivanje o prednosti jedne operacijske tehnike nad drugom i stoga prigodni za testiranje pretpostavljene hipoteze.

## **4. Ispitanice i metode**

Ispitanice u ovom radu čine pacijentice oboljele od zloćudnih bolesti maternice i jajnika, liječene radikalnim kirurškim zahvatom, koji uključuje limfadenektomiju, u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u razdoblju od dvije godine, od 1.1.2016, pa zaključno s 31.12.2017. godine. Navedene karakteristike ujedno su i uključni parametri. Pacijentice su identificirane preko operacijskih knjiga Klinike, a daljnji podatci prikupljeni su preko medicinske dokumentacije u BIS-u. Ukupan broj tako prikupljenih pacijentica bio je 242. Isključni parametar bio je učinjena *sampling* limfadenektomija umjesto kompletne te je tako finalni broj ispitanica 237. Ispitanice su svrstane u tri skupine, ovisno o tome kojim su

pristupom operirane, laparotomijom ili laparoskopijom, te u slučaju da se tijekom laparoskopskog zahvata moralo konvertirati u laparotomijski pristup, pacijentice su svrstane u treću skupinu. Skupine su međusobno uspoređivane po dobi, BMI-u, ekscidiranim zdjeličnim limfnim čvorovima zasebno s desne strane i s lijeve strane, ukupno zdjeličnim, paraaortalnim te ukupno ekscidiranim limfnim čvorovima. Promatran je i broj zahvaćenosti tumorom u svim tim skupinama. Promatrane su još i razlike zastupljenosti PHD dijagnoza, učestalost intraoperacijskih i poslijeoperacijskih komplikacija te vrijeme hospitalizacije. Statistička obrada podataka učinjena je u programu SPSS Statistics, dok je priprema i unos podataka učinjen u Microsoft Excel programu. Normalnost distribucije podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk testovima, te je u radu korištena neparametrijska statistika obzirom da sve relevantne varijable nisu bile normalno distribuirane. Korišteni su hi-kvadrat, Fisherov egzaktni test te Mann-Whitney U test, ovisno o vrsti podataka, a za utvrđivanje statističkog značaja uzeta je vrijednost  $p < 0.05$ .

## 5. Rezultati

U predanalizi podataka Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk testovima ustvrđena je nenormalna distribucija podataka. Prikaz rezultata testa vidi se u Tablici 1:

Tablica 1. Analiza distribucije podataka, Kolmogorov-Smirnov test, Shapiro-Wilk test

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dob	,078	237	,001	,984	237	,009
BMI	,058	235	,056	,959	235	,000
Izvađeni zdj.lim.čv. D	,089	223	,000	,982	223	,006
Zahvaćeni zdj.lim.č.D	,521	235	,000	,283	235	,000
Izvađeni zdj.lim.čv.L	,100	223	,000	,950	223	,000
Zahvaćeni zdj.lim.č. L	,529	235	,000	,250	235	,000
Izvađeni zdj.ukupno	,075	237	,002	,984	237	,010
Zahvaćeni zdj.ukupno	,495	237	,000	,323	237	,000
Izvađeni paraaortalni	,516	237	,000	,308	237	,000
Zahvaćeni paraaortalni	,525	237	,000	,095	237	,000
Ukupno izvađeni	,095	237	,000	,965	237	,000
Ukupno zahvaćeni	,487	237	,000	,355	237	,000
Postop boravak	,217	233	,000	,876	233	,000

a. Lilliefors Significance Correction

U daljnjoj statističkoj obradi koja je slijedila korištena je neparametrijska statistika. Na području uzorka svih ispitanica, medijan dobi iznosio je 57 godina, s interkvartilnim rasponom od 16.5 godina (u daljnjem tekstu interkvartilni raspon u zagradama). Medijan BMI-a iznosio je 28,04 (8,26). Laparotomijskom tehnikom operirano je 167 ispitanica, laparoskopskom 65, a konverzija je učinjena u 5 ispitanica. U laparotomijskoj skupini medijan dobi iznosio je 58 (17) god, laparoskopskoj 56 (16,5) god, a u konverzijskoj 62 (11) god. Medijan vrijednosti BMI-a je u laparotomijskoj iznosio 27,64 (7,74), u laparoskopskoj 28,46 (9,43), a u konverzijskoj 35,06 (16,54). Ukupno je za 2 ispitanice nedostajao podatak o BMI-u u medicinskoj dokumentaciji, za jednu iz laparotomijske i jednu iz laparoskopske grupe. Rezultati su pokazali da nema statistički značajne razlike između laparotomijske i laparoskopske skupine pacijentica po parametrima dobi i BMI-a. Osim navedenog opisa skupine ispitanica u kojih je učinjena konverzija, daljnja statistička obrada za tu skupinu nije rađena zbog malog uzorka ispitanica (kako je prethodno navedeno, ukupno samo 5 ispitanica u skupini). Što se tiče razloga konverzije, u dvije ispitanice kod kojih je učinjena konverzija iz laparoskopskog u laparotomijski zahvat razlog konverzije nije naveden u medicinskoj dokumentaciji. U jedne pacijentice razlog je bio tehnički kvar opreme, u jedne nemogućnost odstranjivanja preparata kroz rodnicu te u jedne otežana vizualizacija zbog napuhanosti crijeva.

Neoplazmu trupa maternice imalo je 156 ispitanica, vrata maternice 41, a jajnika 38, dok su 2 ispitanice imale i neoplazmu trupa maternice i jajnika. U ispitanica s neoplazmom trupa maternice medijan dobi je iznosio 61(12) god te BMI 29,39 (7,23), s neoplazmom vrata maternice 44 (17,5) god te BMI od 23,67 (7,91), a s neoplazmom jajnika 45,5 (16,5) god te BMI od 24,35 (6,51). Medijan trajanja poslijeoperacijske hospitalizacije nije se razlikovao unutar skupina ispitanica s neoplazmama trupa maternice i vrata maternice i iznosio je 8 (3) dana, dok se od skupine ispitanica s neoplazmom jajnika razlikovao samo po interkvartilnom rasponu 8 (0,5). U dvije ispitanice s dvije neoplazme, medijan trajanja poslijeoperacijske hospitalizacije iznosio je 14 (0)dana. Što se tiče PHD-a, u laparotomijskoj grupi s preko 5% učestalosti zastupljeni su redosljedom: adenocarcinoma endometrioides endometrii (40,7%), adenocarcinoma serosum ovarii (7,1%), adenocarcinoma mixtum endometrii (6,6%), carcinosarcoma uteri (5,4%), adenocarcinoma cervicis (5,4%), carcinoma planocellulare cervicis (5,4%). U laparoskopskoj skupini s preko 5% učestalosti zastupljeni su: adenocarcinoma endometrioides endometrii (60,0%), carcinoma planocellulare cervicis (9,2%) i adenocarcinoma mixtum endometrii (6,2%).

PHD dijagnoze svrstane su u dobroćudne i zloćudne, a potonja grupa zatim u epitelijalne, mezenhimalne i miješane. Fisherovim egzaktnim testom pokazalo se da nema statistički značajne razlike između broja laparoskopskih i laparotomijskih zahvata ovisno o tipu tumora tijela maternice ( $p = 0,157$ ), vrata maternice ( $p = 0,576$ ) i jajnika ( $p = 0,092$ ).

Ukupno 24 od 232 ispitanice su imale barem jednu intraoperacijsku ili poslijeoperacijsku komplikaciju, odnosno njih 10,35%. Šesnaest (16) pacijentica imalo je intraoperacijske komplikacije (6.9%), a 9 poslijeoperacijske (3.9%). Četiri pacijentice su imale ozljedu krvnih žila (1.7%) - obturatorne vene, vanjske ilijačne vene i unutarnje ilijačne vene te u jedne ispitanice lezija vanjske ilijačne arterije. Dvije ispitanice imale su leziju obturatornog živca (0,9%). Dvije pacijentice imale su leziju tankog crijeva, jedna leziju debelog crijeva i jedna rektuma (1,7%). Lezija mokraćnog mjehura dogodila se u 5 slučajeva s učestalošću od 2,2%. Jedna je pacijentica imala laceraciju rodnice. Poslijeoperacijski tri pacijentice imale su infekciju operacijske rane, dvije pacijentice imale su poslijeoperacijsko krvarenje, dvije dehiscenciju rane, jedna crijevnu opstrukciju (ileus) i jedna alergijsku kožnu reakciju. Podijeljeno po skupinama ovisno o kirurškoj tehnici, u laparoskopskoj skupini je komplikacije imalo 7 ispitanica, odnosno 10,8% , a u laparotomijskoj skupini 17 odnosno 10,2%, što se nije pokazalo statistički značajnom razlikom ( $\chi^2 = 0,018$  s jednim stupnjem slobode  $p = 0.8946$ ) (Tablica 2).

Tablica 2. Kontingencijska tablica komplikacija

		LAP	LPSC	Ukupno
komplikacije	ne	150	58	208
	da	17	7	24
ukupno		167	65	232

Statističko testiranje navedenih grupa ovisno o kirurškom pristupu, po varijablama dob, BMI, izvađeni i zahvaćeni limfni čvorovi (zdjelični lijevo, desno, ukupno, paraaortalni i svi ukupno) te poslijeoperacijski boravak, učinjeno Mann-Whitney U testom prikazano je u Tablici 3. Dvije skupine statistički se značajno razlikuju jedino po duljini trajanja poslijeoperacijskog boravka (Slika 1) te granično statistički značajno po broju izvađenih limfnih čvorova na lijevoj strani (Slika 2).



Tablica 3. Tablica vrijednosti uspoređivanih parametara po LAP/LPSC skupinama

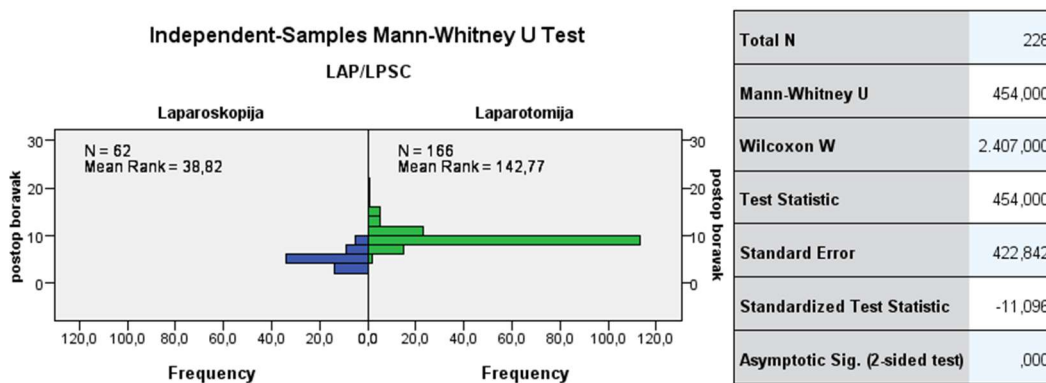
Varijabla \ Operacija	LAP				LPSC				Statistička značajnost
	N	C	25. P	75. P.	N	C	25. P	75. P.	
Dob	167	58,00	47,00	64,00	65	56,00	48,00	64,50	0.542
BMI	166	27,64	24,22	31,96	64	28,46	23,96	33,40	0.444
Broj izvađenih zdjeličnih limfnih čvorova desno	165	8,00	5,00	11,50	53	8,00	5,00	11,00	0.616
Broj zahvaćenih zdjeličnih limfnih čvorova desno	167	,00	,00	,00	63	,00	,00	,00	0.288
Broj izvađenih zdjeličnih limfnih čvorova lijevo	165	7,00	4,00	9,00	53	8,00	5,00	11,00	0.045
Broj zahvaćenih limfnih čvorova lijevo	167	,00	,00	,00	63	,00	,00	,00	0.618
Broj ukupno izvađenih zdjeličnih limfnih čvorova	167	15,00	10,00	21,00	65	17,00	12,00	22,00	0,153
Broj ukupno zahvaćenih zdjeličnih limfnih čvorova	167	,00	,00	,00	65	,00	,00	,00	0,291
Broj izvađenih paraaortalnih limfnih čvorova	167	,00	,00	,00	65	,00	,00	,00	0.604
Broj zahvaćenih paraaortalnih limfnih čvorova	167	,00	,00	,00	65	,00	,00	,00	0.694
Broj ukupno izvađenih limfnih čvorova	167	16,00	10,00	22,00	65	17,00	12,00	23,50	0.258
Broj ukupno zahvaćenih limfnih čvorova	167	,00	,00	,00	65	,00	,00	,00	0.306
Trajanje poslijeoperacijskog boravka	166	8,00	8,00	9,00	62	4,00	4,00	5,00	0.000

U manjem broju ispitanica (tablica 3) nedostaju određeni podaci. S obzirom na mali postotak nedostajućih podataka, odlučeno je ne isključiti te ispitanice iz istraživanja, a rezultat toga jest da broj ispitanica ovisno o promatranom parametru varira (za laparoskopsku grupu to je 53-65 ispitanica, a laparotomijsku 165-167). Za BMI podatke je nedostatak prethodno već spomenut u tekstu. Što se tiče broja ispitanica za koje postoji podatak o broju izvađenih i zahvaćenih zdjeličnih limfnih čvorova ovisno o stranama, može se primijetiti da za veći broj ispitanica postoji podatak o broju zahvaćenih, nego o broju izvađenih limfnih čvorova, a najviše ispitanica ima podatak o ukupno izvađenom broju zdjeličnih limfnih čvorova. Situacija je uslijedila iz nepodudaranja numeriranja i označavanja preparata između ginekološkog i

patološkog nalaza, a veći broj ispitanica za podatak o zahvaćenosti su slučajevi gdje nijedan limfni čvor nije pozitivan te stoga saznanje o strani limfnog čvora nije nužno.

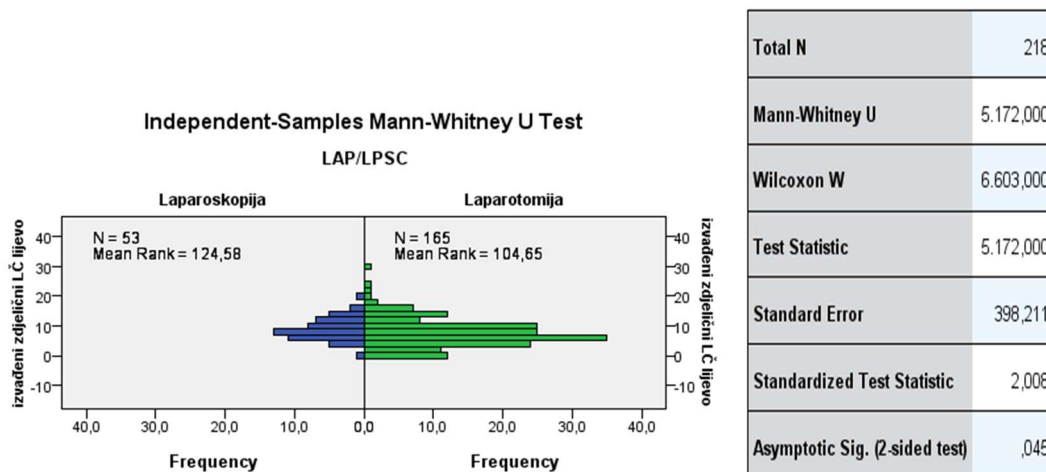
U 22 ispitanice od ukupno 232 ispitanice je učinjena i paraaortalna limfadenektomija, uz vrijednost medijana 8,5 te interkvartilnog raspona 7.

Slika 1.



Grafički prikaz Mann-Whitney U testa za poslijeoperacijski boravak

Slika 2.



Grafički prikaz Mann-Whitney U testa za lijevostrane limfne čvorova

## 6. Rasprava

Od uvođenja laparoskopske tehnike u ginekološku kirurgiju 1980-tih godina, velik broj radova bavi se istraživanjem rezultata operacijskih zahvata provedenih tom minimalno invazivnom tehnikom te usporedbom iste s laparotomijskim pristupom po različitim parametrima. S obzirom na manju invazivnost koju pretpostavlja, tehnika za sobom povlači očekivanja boljih rezultata barem u smislu manjih poslijeoperacijskih komplikacija, bržeg oporavka i kraćeg trajanja poslijeoperacijske hospitalizacije, manjeg gubitka krvi i sličnog. Međutim, jedna od osnovnih boljki bilo je pitanje učinkovitosti, odnosno tehničke mogućnosti postizanja dovoljne radikalnosti zahvata, što je bio i primarni interes ovog retrospektivnog istraživanja. Po pitanju limfadenektomije, najbolji indikator radikalnosti upravo je broj izvađenih limfnih čvorova. Dok je u većini radova uzorak ispitanica biran po određenoj patohistološkoj dijagnozi ili sijelu tumora, u ovoj analizi nije učinjena raščlamba broja izvađenih limfnih čvorova ovisno o vrsti tumora, već su promatrane u cjelini ispitanice sa zloćudnim bolestima vrata i trupa maternice te jajnika. Neovisno o vrsti tumora, mnoge su studije do danas pokazale laparoskopiju kao jednako vrijednu metodu operacijskog pristupa uslijed nedostatka statistički značajne razlike u broju izvađenih limfnih čvorova u odnosu na otvoreni pristup. Najbolji primjer toga za tumor vrata maternice je možda meta-analiza Cao i sur. objavljena 2015.godine (26). Rezultati naše studije doprinose tom rastućem opusu, sa statistički neznačajnom razlikom između ta dva pristupa u odnosu na ukupan broj izvađenih limfnih čvorova. Također, ne postoji razlika u ukupnom broju izvađenih zdjelčnih i paraaortalnih limfnih čvorova. Jedina statistički značajna razlika postoji u broju zdjelčnih limfnih čvorova ekstripiranih s lijeve strane u obje skupine, gdje se pokazalo da je značajno više limfnih čvorova ekstripirano laparoskopski (slika 1). Taj podatak otvara novo pitanje uzroka te razlike vezane uz stranu zdjelice iz koje se limfni čvorovi ekstripiraju. Lijevostrana limfadenektomija tehnički je zahtjevnija za izvođenje zbog otežanog anatomskeg pristupa kojeg uzrokuje fiksiranost sigme na zid zdjelice i težeg identificiranja uretera i spuštanja u obturatornu fosu. Moguće je da je upravo zbog bolje vizualizacije željenog područja koje pruža laparoskop lakše prebroditi navedeno što rezultira većim brojem izvađenih limfnih čvorova. Također, pri izvođenju laparotomijskog zahvata operater stoji s lijeve strane pacijentice, pri čemu je otežan pristup, manipulacija i vizualizacija iste strane u slučaju da se ne premjesti pri početku izvođenja lijevostrane limfadenektomije. Međutim, mi u ovom istraživanju nemamo taj podatak. Kada govorimo o samom broju izvađenih zdjelčnih limfnih čvorova, ova studija zadovoljava prosječni broj izvađenih čvorova po operaciji, s medijanom

od 17 za laparoskopske, odnosno 15 za laparotomijske slučajeve, u usporedbi s brojevima iz sličnih istraživanja (27–30). Međutim, treba uzeti u obzir da su u većini istraživanja podaci izraženi parametrijskom statistikom, odnosno aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, dok je u ovom istraživanju korištena neparametrijska statistika. Pri raspravljanju rezultata po parametru ekstirpiranih paraaortalnih limfnih čvorova, otežavajući je faktor što su u ovom istraživanju paraaortalnu limfadenektomiju imale samo 22 ispitanice, što je značajno manje u odnosu na 232 sa zdjeličnom limfadenektomijom. Također, prosječan broj izvađenih paraaortalnih limfnih čvorova značajno varira u različitim studijama, od minimalnog prosjeka od 3,7 (31) pa do 26.2 odnosno 31.1, ovisno o kirurškom pristupu (32), što nije neočekivano s obzirom da se još nije postigao dogovor o opširnosti paraaortalne limfadenektomije za ginekološke malignitete. U ovom istraživanju, gledano izolirano skupinu učinjenih paraaortalnih limfadenektomija, medijan od 8,5 čvorova je zadovoljavajući, pogotovo kad se uzme u obzir podatak o niskoj zahvaćenosti metastazama izvađenih limfnih čvorova, kako paraaortalnih tako i zdjeličnih. Ono što također utječe na broj limfnih čvorova izvađenih laparoskopski je i iskustvo operatera, odnosno krivulja učenja. To je prikazano u radu Dottino i sur. (31) gdje se prosječni broj izvađenih zdjeličnih limfnih čvorova u roku od nešto više od 2 godine popeo s 4,5 do 19,1. Upravo tu strmu krivulju učenja mnogi autori smatraju odgovornom za i dalje vodeći broj operacija učinjenih laparotomijskim putem.

Statistički značajna razlika u ovom istraživanju pronađena je i u trajanju poslijeoperacijske hospitalizacije, koja se pokazala dvostruko kraćom u ispitanica operiranih laparoskopskom tehnikom. To je jedna od glavnih prednosti laparoskopskog pristupa koja je potvrđena u mnogim sličnim istraživanjima, a posredno daje i pretpostaviti brži oporavak ispitanica što proizlazi iz manje traume tkiva i cijelog organizma te potencijalno manjeg broja ozbiljnijih poslijeoperacijskih komplikacija. Također, kraće vrijeme poslijeoperacijske hospitalizacije utječe i na zadovoljstvo kvalitetom života, koje mi u ovom istraživanju nismo promatrali. Određene studije pokazuju veću kvalitetu života u prvih nekoliko poslijeoperacijskih tjedana u ispitanica operiranih laparoskopski, u odnosu na pacijentice operirane laparotomijski. Međutim, ta razlika nestaje nakon 6 mjeseci (33). Potrebno je naglasiti kako kraće vrijeme poslijeoperacijske hospitalizacije i brže postizanje određene kvalitete života omogućuje i raniju mogućnost primjene adjuvantne terapije u pacijentica u kojih je ona potrebna. Ono što također nije zanemarivo, pogotovo za financijski opterećene zdravstvene sustave, jest i to da iz kraćeg trajanja poslijeoperacijske hospitalizacije proizlazi i manji trošak za sustav. Treba napomenuti da u ovom istraživanju u 4 ispitanice od 232 nema podatka o trajanju

hospitalizacije, zato što su zbog komplikacija, ne nužno povezanih uz učinjeni operacijski zahvat premještene u drugu ustanovu. Za razliku od trajanja poslijeoperacijske hospitalizacije, za učestalost komplikacija nije pronađena statistički značajna razlika među grupama. Ipak, dobro je napomenuti da je u laparoskopskoj grupi samo jedna ispitanica imala poslijeoperacijsku komplikaciju i to u obliku poslijeoperacijskog krvarenja, dok su u laparotomijskoj skupini ispitanice, osim poslijeoperacijskog krvarenja, imale i komplikacije vezane za cijeljenje rane poput infekcija rane, dehiscencije te alergijskih reakcija. U jedne ispitanice utvđen je i poslijeoperacijski ileus i to u ispitanice kojoj je rađena samo zdjelčna limfadenektomija. Naime, u većini radova je povećana učestalost ileusa u pacijentica u kojih je učinjena paraaortalna limfadenektomija (34). Većina navedenih komplikacija povezana je s opsežnosti i radikalitetom samog zahvata. Međutim, tipične komplikacije vezane specifično za limfadenektomiju su limfedem, limfokela i limforeja. U ovom istraživanju nema nijedne zabilježene komplikacije te vrste. S obzirom da je za limfedem pretpostavljena učestalost od čak 28% (10,11) moguće je da njegov izostanak u komplikacijama ukazuje na manjkavost studije po pitanju detaljnosti i trajanja poslijeoperacijskog praćenja. Iako u ovom istraživanju nije pokazana statistički značajna razlika u komplikacijama, mnoga dosadašnja istraživanja došla su do zaključka da razlike ima te se ona mora validirati jer se laparoskopija pokazala u tom pogledu sigurnijom metodom (26,35). Iako su rijetke, najopasnije među njima su vaskularne lezije. Bez obzira što laparoskopija pruža bolju vizualizaciju pojedinog prostora zahvaćenog vidnim poljem teleskopa, opća i šira vizualizacija prostora male zdjelice je otežana te je time i teže obuzdati veća i obilna intraabdominalna krvarenja (36). Na učestalost komplikacija i njihovu težinu pri laparoskopiji utječe i iskustvo operatera i upravo stoga određeni autori upozoravaju na varijabilnost navedene sigurnosti i naglašavaju iskustvo operatera kao bitnu varijablu za prosuđivanje o odabiru metode zahvata (37,38).

Postoje karakteristične kontraindikacije za izvođenje radikalnog zahvata laparoskopijom. To je prvenstveno teža kardiorespiracijska bolest, koja se može pogoršati zbog potiskivanja ošita pneumoperitoneumom, Trendelenburgovim položajem i smanjenjem venskog dotoka. Druga bitna kontraindikacija jest pretilost stoga što otežava uvođenje troakara u trbušnu šupljinu i manipulaciju pomoćnim instrumentima zbog debljine trbušne stijenke. U novije vrijeme ona je dosta relativna, a neki autori tvrde da bi upravo pretile pacijentice mogle imati najviše koristi od laparoskopske tehnike. Ileus, dehiscencija i infekcija rane i sl. komplikacije znatno se češće događaju u pretilih pacijentica, a laparoskopija je upravo ono što bi moglo pomoći kod smanjenja učestalosti navedenih komplikacija (27,33).

U svome radu Pellegrino i sur. (29) ne pronalaze statistički značajne razlike u raznim parametrima evaluacije operacijskih ishoda između grupa pretilih i nepretilih ispitanica, osim u duljem trajanju operacije u skupini pretilih. No pri detaljnijoj analizi, ustvrdili su značajan pad u trajanju operacijskog zahvata tijekom vremena, odnosno s rastom iskustva operatera, što je još jedan indikator kako se sa usavršavanjem tehnike operatera potencijalno može nadvladati velik broj prepreka. U ovom istraživanju nema statistički značajne razlike u BMI-u ispitanica laparoskopske i laparotomijske skupine, što ide u prilog navedenim tvrdnjama. Međutim, otežana tehnička izvedivost radikalnog zahvata laparoskopijom u pretilih pacijentica kao činjenica i dalje stoji i treba se uzimati u obzir.

Na kraju treba spomenuti posebno dugu krivulju učenja, ali i tehnološke specifičnosti laparoskopije kao kirurške tehnike što ima za posljedicu još uvijek veliku rezerviranost kirurga koji se bave radikalnim zahvatima u ginekologiji. Naime, spomenuto svakako ima svoje implikacije koje se i očituju u nesrazmjeru broja ispitanica ovog dvogodišnjeg istraživanja po skupinama pri čemu je još uvijek broj pacijentica operiranih laparoskopski gotovo 3 puta manji od pacijentica operiranih na klasičan način.

Vrijeme trajanja operacije, intraoperacijski gubitak krvi, pad hematokrita i petogodišnje preživljenje ispitanica varijable su koje su često ispitivane u sličnim usporednim istraživanjima. Ti parametri nisu bili uspoređivani u ovom radu te svojim nedostajanjem čine moguću manjkavost rada, ali isto tako ostavljaju mjesta za nastavak istraživanja. No naša su subjektivna mišljenja da bi se potvrdili rezultati drugih studija u kojima ti parametri ne nalaze statistički značajne razlike ili pak statistički značajno govore u prilog laparoskopskom kirurškom pristupu (32,37,39).

## **7. Zaključak**

Sve je više istraživanja koja potvrđuju ne samo adekvatnost laparoskopije kao kirurške tehnike u liječenju malignih bolesti već i znatan broj njenih prednosti. Ovo retrospektivno istraživanje doprinosi tom rastućem opusu svojim rezultatima, s obzirom da se iz rezultata može zaključiti da je laparoskopija jednako vrijedna laparotomiji po učinkovitosti broja izvađenih limfnih čvorova i učestalosti komplikacija s obzirom na dobivenu statistički neznačajnu razliku, a superiornija po pitanju trajanja poslijeoperacijskog boravka i parametru broja izvađenih ljevostranih zdjeličnih limfnih čvorova, gdje je pronađena statistički značajna razlika među navedenim grupama. Nadamo se kako su i ovi rezultati vrijedan razlog za svladavanje nezahvalne krivulje učenja laparoskopske tehnike te motivacija za njeno daljnje unaprijeđivanje i poboljšanje njenih trenutnih ograničenja.

## 8. Zahvale

U prvom redu želim zahvaliti svome mentoru, doc.dr.sc. Mariu Ćoriću, koji je strpljivo odgovarao na sve moje upite i nedoumice i stavio na raspolaganje svoje znanje i vrijeme i tako mi pomogao i vodio me u izradi ovog diplomskog rada.

Hvala dr.sc. Mariu Šekeriji i dr.sc. Josipu Jurasu, na njihovoj volji i vremenu koje su uložili pomažući mi oko statističke obrade.

Hvala djelatnicima na odjelu I.ginekološke kirurgije u Klinici za ženske bolesti i porode, što su me lijepo prihvatili i bili iznimno srdačni za vrijeme izrađivanja ovog rada.

Hvala mojim prijateljima i kolegama, koji su mi bili nezamjenjiva podrška i pomoć tokom ovih studijskih godina.

Veliko hvala mome Filipu, partneru u ovom iskustvu, na podršci, ljubavi i izdržavanju svih mojih nedaća koje sa sobom nosi studij medicine.

Hvala najdražem Pavlu, koji će mi uvijek biti najveća motivacija u svemu što radim, na neizmornoj ljubavi kojoj me naučio i koju mi pruža.

Od srca najveće i neizmerno hvala mojoj obitelji, posebno mojim roditeljima Ivu i Heleni, boljih roditelja svijet nije vidio i bez vas ništa od ovoga ne bi bilo moguće.



## 9. Literatura

1. Whitney C, Spirtos N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. 2010;
2. Klemm P, Fr R, Christhardt K, Schneider A. Vascular anomalies in the paraaortic region diagnosed by laparoscopy in patients with gynaecologic malignancies. 2005;96:278–82.
3. Fowler JM, Backes FJ. Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in gynecologic cancers. UpToDate. 2016;
4. Koh W, Greer BE. Impact of Surgical Staging in Women with Locally Advanced Cervical Cancer. 1999;442:436–42.
5. Kilgore L, Partridge E, Alvarez R, Austin J, Shingleton H, Noojin F 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. 1995.
6. Cosin J, Fowler J, Chen M, Paley P, Carson L, Twigg L. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. 1998;
7. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical Versus Radiographic Determination of Para-aortic Lymph Node Metastases Before Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Carcinoma. 2008;(March):1954–63.
8. Weiser E, Bundy B, Hoskins W, Heller P, RR W, DiSaia P, et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). 1989;
9. Kobal B, Cvjetičanin B, Omahen A. Laparoscopic Pelvic Lymphadenectomy. In: Endoscopic Surgery in Gynecology. 2007.
10. Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Tanaka M, Kashimura M. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix — clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. 2006;(December 1997):294–7.
11. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment

- including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2010;119(1):60–4.
12. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Slama J, Weinberger V, Dusek L, et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;137(2):291–8.
  13. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, Bogani G, Robba C, Serati M, et al. Lymphoceles , Lymphorrhoea , and Lymphedema after Laparoscopic and Open Endometrial Cancer Staging. 2012;259–67.
  14. Šimunić V. *Ginekologija.* 2001.
  15. Ware RA, Jr JRVN. Radical Hysterectomy with Pelvic Lymphadenectomy : Indications , Technique , and Complications. 2010;2010.
  16. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. 2016;(40).
  17. Vorgias G, Fotiou S. The role of lymphadenectomy in uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumours): a critical literature review. 2010;
  18. Garg G, Shah J, Kumar S, Bryant C, Munkarah A, Morris R. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes. 2010;
  19. Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol.* 2008;
  20. Garg G, Kruger M, Christensen C, Deppe G, Toy E. Stage III uterine carcinosarcoma: 2009 international federation of gynecology and obstetrics staging system and prognostic determinants. *Int J Gynecol cal Cancer.*
  21. Bansal N, Herzog T, Seshan V. Uterine carcinosarcomas and grade 3 endometrioid cancers: evidence for distinct tumor behavior. *Obstet Gynecol.*
  22. Kanthan R, Senger J. ( Malignant Mixed Mullerian Tumours ): A Review with Special Emphasis on the Controversies in Management. 2011;2011.
  23. Trimbos J. Lymphadenectomy in ovarian cancer: standard of care or unnecessary risk.

- Curr Opin Oncol. 2011;
24. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer*. 2006;
  25. Smits A, Bryant A, Ad L, Galaal K. Lymph node dissection ( lymphadenectomy ) for presumed early stage epithelial ovarian cancer ( Protocol ). 2016;(1).
  26. Cao T, Feng Y, Huang Q, Wan T, Liu J. Prognostic and Safety Roles in Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy in Cervical Cancer : 2015;25(12):990–8.
  27. Haggag H, Rody A, Solomayer E. Laparoscopic and laparotomic approaches for endometrial cancer treatment : a comprehensive review. 2012;167–72.
  28. Kong TW, Lee KM, Cheong JY, Kim WY, Chang S, Yoo S, et al. Comparison of laparoscopic versus conventional open surgical staging procedure for endometrial cancer. 2010;21(2):106–11.
  29. Pellegrino A, Signorelli M, Fruscio R, Villa A, Buda A, Beretta P, et al. Feasibility and morbidity of total laparoscopic radical hysterectomy with or without pelvic lymphadenectomy in obese women with stage I endometrial cancer. 2009;655–60.
  30. Protopapas A, Jardon K, Bourdel N, Botchorishvili R, Rabischong B, Mage G, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy in the treatment of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(4):712–22.
  31. Dottino PR, Tobias DH, Beddoe A, Golden AL, Cohen CJ. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 1999;73(3):383–8.
  32. Tanaka T, Terai Y, Hayashi S, Aoki D, Miki M, Kobayashi E, et al. Comparison Between Laparoscopy and Laparotomy in Systematic Para-Aortic Lymphadenectomy for Patients with Endometrial Cancer : 2017;33(3):105–10.
  33. Fowler JM, Cohn DE, Mannel RS. Role of Minimally Invasive Surgery in Gynecologic Malignancies [Internet]. Ninth Edit. *Clinical Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc.; 2016. 631-649.e9 p.
  34. Fagotti A, Fanfani F, Ercoli A, Giordano MA, Sallustio G, Scambia G. Postoperative ileus after para-aortic lymphadenectomy : A prospective study. 2007;104:46–51.

35. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Recurrence and Survival After Random Assignment to Laparoscopy Versus Laparotomy for Comprehensive Surgical Staging of Uterine Cancer : Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. 2015;30(7).
36. Papadia A, Remorgida V, Salom EM, Ragni N. Laparoscopic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy in Gynecologic Oncology. 2004;11(3):297–306.
37. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Fusco A, Malzoni C. Total laparoscopic radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: Our experience. Ann Surg Oncol. 2009;16(5):1316–23.
38. Malzoni M, Malzoni C, Perone C, Rotondi M, Reich H. Total laparoscopic radical hysterectomy (type III) and pelvic lymphadenectomy. Eur J Gynaecol Oncol. 2004;
39. Xiao M, Zhang Z. Total Laparoscopic Versus Laparotomic Radical Hysterectomy and Lymphadenectomy in Cervical Cancer. 2015;94(30):1–6.

## 10. Životopis

Rođena sam 5.kolovoza 1993. u Zadru, gdje sam i započela svoje obrazovanje u Osnovnoj školi Šimuna Kožičića Benje, a 2012.godine maturirala s odličnim uspjehom u Gimnaziji Jurja Barakovića, prirodoslovno-matematički smjer. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem u akademskoj godini 2012./2013. U akademskoj godini 2017./2018. radim kao demonstrator na Katedri za pedijatriju. Tijekom studija aktivno sudjelujem u aktivnostima Studentskih sekcija za pedijatriju i kirurgiju i pasivno na raznim tečajevima poput "Suvremeni principi rekonstrukcijske kirurgije glave i vrata" ili CROSS kongresa studenata.

Služim se engleskim, njemačkim i francuskim jezikom, te imam vozačku dozvolu B kategorije.