

Pregled | Review



Metastaziranje endometrijskog karcinoma u jajnik ili istodobni primarni karcinomi endometrija i jajnika – prikaz bolesnice

Metastasis of endometrial cancer in ovary or synchronous primary cancers of endometrium and ovary – case report

Suzana Katalenić Simon^{1✉}, Josip Valetić², Ines Krivak Bolanča¹, Anita Škrtić^{3,4}, Josip Valetić⁵¹Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, Klinička bolnica Merkur, Zagreb²Klinika za ženske bolesti i porode, Klinička bolnica Merkur, Zagreb³Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb⁵Hrvatski zavod za hitnu medicinu, Zagreb

Descriptors

TUMORI ENDOMETRIJA – patologija;
TUMORI JAJNIKA – patologija, sekundarni;
ENDOMETRIOIDNI KARCINOM – patologija, sekundarni;
ISTOVREMENI TUMORI – patologija;
CITODIJAGNOSTIKA; PROGNOZA

Descriptors

ENDOMETRIAL NEOPLASMS – pathology;
OVARIAN NEOPLASMS – pathology, secondary;
CARCINOMA, ENDOMETRIOID – pathology, secondary;
NEOPLASMS, MULTIPLE PRIMARY – pathology;
CYTODIAGNOSIS; PROGNOSIS

SAŽETAK. Primarni karcinom endometrija najčešća je maligna neoplazma ženskoga spolnog sustava. Prvotni simptomi, kada se i dijagnosticira u početnom stadiju bolesti, jesu nepravilna i/ili produljena krvarenja u premenopauzi ili krvarenja u postmenopauzi. Ostali su simptomi boli u zdjelici ili abdomenu ili abnormalni Papanicolaouov test. Bolesnice su najčešće u postmenopausalnom razdoblju, ali ni žene generativne dobi nisu isključene. Radovi su pokazali da žene generativne dobi s dijagnosticiranim karcinomom endometrija imaju povišen rizik i od istodobne bolesti karcinoma jajnika i nasljednoga nepolipoznog karcinoma kolona. Upravo je entitet istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika velika dijagnostička zamka jer ne postoje jedinstveni histološki algoritam ni kirurški postupnik, a potrebno ga je odvojiti od primarnog karcinoma jajnika i metastatskog širenja karcinoma endometrija u jajnik radi povoljnije prognoze i mogućnosti poštenijega kirurškog zahvata u mlađih bolesnica te očuvanja fertiliteta. U radu prikazujemo bolesnicu u dobi od 49 godina, s anamnestičkim podacima o obilnijim krvarenjima i postojanju ciste na jajniku, kod koje se nakon intenzivnih i naglih boli te zbog sumnje na rupturu ciste pristupilo hitnom laparoskopskom zahvatu. Zbog intraoperativnoga citološkog nalaza sa sumnjom na maligni proces i pozitivnoga patohistološkog nalaza operacija je konvertirana u laparotomiju. Detaljnom patohistološkom analizom uz imunohistokemijsku dopunu dijagnosticirana je rasadnica (metastaza) endometrioidnog adenokarcinoma endometrija.

SUMMARY. Primary endometrial cancer is the most common malignant neoplasm of the female reproductive system. It is most commonly detected in the first stage of the disease. The most frequent initial symptoms are irregular or prolonged bleeding in premenopausal or bleeding in postmenopausal women. Other symptoms are pain in the pelvis or abdomen, or abnormal Pap smear. Patients are most often in postmenopausal period of life but women in generative age are not excluded. Different researches have shown that women of generative age with endometrial cancer have an increased risk of the synchronous disease of ovarian cancer and hereditary non-polypoid colon cancer. This is exactly corroborated by the fact that primary cancer in the reproductive system of women may occur at the same time, especially in endometrial cancer and in ovarian cancer. The entity of the synchronous primary cancer of endometrium and ovary is a large diagnostic trap because there is no unique histological algorithm or unique attitude for surgical procedure. However, it is necessary to separate this entity from primary ovarian cancer and metastatic endometrial cancer in the ovary because of its better prognosis and possibility for less aggressive surgery in younger patients with preservation of fertility. We present a 49-year-old patient with history data on abundant bleeding and the existence of ovarian cyst. After intense and severe pain, and because of the suspicion of the rupture of the cyst, the emergency laparoscopic surgery was done. Intraoperative cytological analysis raised doubt about malignant process. Intraoperative histological finding was positive for endometrioid malignant process. Operation was converted to laparotomy. Detailed histopathological analysis, complemented with immunohistochemical procedure, diagnosed metastasis of endometrioid adenocarcinoma of endometrium.

Primarni karcinom endometrija najčešća je maligna neoplazma ženskoga spolnog sustava. Nakon karcinoma jajnika i vrata maternice treći je uzrok smrti od karcinoma ženskoga reproduktivnog sustava. Vodeći su simptomi recidivirajuća, nepravilna i obilna krvarenja u premenopausalnom razdoblju ili pojava krvare-

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. Suzana Katalenić Simon, Odjel za ginekološku citologiju, Zavod za citologiju i citogenetiku, Klinička bolnica Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb, Hrvatska;
e-mail: katalenicisimon.suzana@gmail.com

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

nja u postmenopauzalnom razdoblju. Također, na karcinom endometrija posumnja se u postmenopauzalnih žena kod kojih se u Papanicolaouovu testu nađu endometrijske stanice i/ili mnoštvo histiocita endometrijskog podrijetla te kod svih onih čiji papa-test sadržava atipične endometrijske stanice. Prema histološkoj klasifikaciji, u oko 80% karcinoma endometrija dijagnosticira se endometrioidni tip adenokarcinoma. Iako se karcinom endometrija najčešće javlja u postmenopauzalnih žena, navodi iz literature upućuju na to da se više od 14% endometrijskih karcinoma pojavljuje u razdoblju premenopauze.¹⁻⁴ U dobi do 40 godina karcinom endometrija javlja se u 4% žena.^{1,2} Također, mlađe žene s endometrijskim karcinomom imaju povišen rizik od istodobnoga primarnog karcinoma jajnika.⁵ U bolesnica s metastatskim procesom endometrijskog karcinoma u jajniku može se postaviti sumnja i na postojanje istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika, osobito u mlađih žena. Kako bi se postavila točna dijagnoza i omogućio poštediti zahvat radi očuvanja fertiliteta u mlađih bolesnica, nužne su detaljna patohistološka analiza materijala i evaluacija prema histološkim kriterijima, zadanim za entitet istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika uz imunohistokemijsku dopunu. Istraživanja i radovi Dogana, Besa i Dizona sa suradnicima uspoređuju kliničkopatološke karakteristike bolesti i preživljenje bolesnica kojima je dijagnosticirana rasadnica (metastaza) karcinoma endometrija u jajniku u odnosu prema istodobnom primarnom karcinomu endometrija i jajnika (PCEO) istoga histološkog tipa. Rezultati su pokazali da entitet istodobnog PCEO-a ima mnogo povoljniju prognozu.⁵⁻⁷ U radu prikazujemo 49-godišnju bolesnicu s rupturom ciste jajnika. Intraoperativna citološka analiza postavila je sumnju na maligni proces, a intraoperativnom patohistološkom analizom dijagnosticirana je endometrioidna maligna neoplazma. Stoga je predviđeni laparoskopski zahvat konvertiran u laparotomiju. Diferencijalnodijagnostički u obzir su dolazila tri entiteta: istodobni primarni karcinom endometrija i jajnika, primarni karcinom endometrija s rasadnicom (metastazom) u jajniku i primarni karcinom jajnika s rasadnicom (metastazom) u endometriju.

Prikaz bolesnice

Četrdesetdevetogodišnja bolesnica hospitalizirana je u Klinici za ženske bolesti i porode nakon hitnog prijma zbog intenzivne boli u donjem dijelu trbuha uz jaku mučninu. Bolesnici je četiri godine prije izvedena ablacija cervikalnog polipa uredna patohistološkog nalaza. Unatrag 14 mjeseci praćena joj je cista na desnom jajniku, čiji je porast dimenzija evidentiran ultrazvučnim pokazateljima. Također, unatrag šest mjeseci bolesnica navodi obilnija menstruacijska krvare-

nja. Prve simptome primijetila je tri tjedna prije u obliku povremenih tupih boli u donjem dijelu trbuha. Tjedan dana prije ultrazvučni nalaz prikazivao je hipoeogeni odjek na području desnih adneksa veličine 90 × 60 mm, a serumska vrijednost tumorskog biljega ugljikohidratnog antigena 125 (CA 125) iznosila je 46 kIU/L (referentna vrijednost < 35 kIU/L). Bolesnica je tada odbila hospitalizaciju. Na dan prijma bol se intenzivirala. Ginekološkim kliničkim pregledom nađen je neosjetljiv, malen, tvrd i gibljiv uterus uz urednu epiteliziranu porciju. Palpacijskim pregledom trbušne stijenke utvrdio se izrazito bolno osjetljiv abdomen na duboku palpaciju desno. Ultrazvučnim pregledom vizualiziralo se cistično područje na desnom jajniku veličine 58 × 28 mm. Uterus je bio uredne morfologije s debljinom endometrija od 11 mm, a u Douglasovu prostoru vidio se stupac slobodne tekućine od 26 mm. Od laboratorijskih vrijednosti uočeni su leukocitoza veličine 18,3 × 10⁹/L (referentna vrijednost 3,4 – 9,7 × 10⁹/L) s predominacijom neutrofilnih granulocita od 15,87 × 10⁹/L (ref. vrijednost 2,06 – 6,49 × 10⁹/L) te porast CA 125 na 299,0 kIU/L. Zbog perzistentne boli uz analgetsku terapiju pristupilo se hitnoj laparoskopiji. Iz Douglasova prostora aspiriralo se 150 mL tekućeg sadržaja i poslalo na intraoperativnu citološku analizu. Uklonili su se desni adneksi i poslali na intraoperativnu patohistološku analizu. Nakon obrade uzorka aspirata Douglasova prostora centrifugiranjem učinili su se citološki razmazi sedimenta i obojili May-Grünwald-Giemsinom metodom. Intraoperativnom citološkom analizom u razmazima sedimenta nađene su epitelne cilindrične stanice suspektne morfologije s jakim upalnom reakcijom, uz obilje granulocita i histiocitnih stanica. Citološki nalaz bio je suspektan na maligni proces. Istodobno su na intraoperativnu patohistološku analizu primljeni desni adneksi, stijenka šuplje tvorbe jajnika promjera 9 cm, neravne i trabekulirane unutarnje površine, prekrivena smečkastim naslagama i, odvojeno, solidan, bjelkasti komadić tkiva promjera 1 cm. Intraoperativnom patohistološkom analizom dijagnosticiran je maligni proces endometrioidnog tipa. Stoga je laparoskopski zahvat konvertiran u laparotomiju te su obavljene histerektomija, lijevostrana adneksektomija, omentektomija, limfadenektomija ilijakalno obostrano i uzeti biopsati peritoneuma parakolično obostrano. Na trajnim citološkim razmazima, obojenima standardnim bojenjem prema Papanicolaouu, u sedimentu aspirata Douglasova prostora uočene su manje papilarne nakupine epitelnih stanica, najvjerojatnije endometrijskog podrijetla, izrazito suspektne morfologije s jasno izraženom anizocitozom, vidljivim nukleolima i gruba kromatina. Prisutna je bila jaka infiltracija neutrofila, mononukleara, pigmentofaga uz reaktivno promijenjene mezotelne stanice. Pozitivnom reakcijom imunocitokemijskog

bojenja protutijelima na epitelni antigen (EA) (Dako-Cytomation, Danska) dokazalo se epitelno podrijetlo suspektih stanica i postavila dijagnoza adenokarcinoma. Na trajnim patohistološkim preparatima učinjeno je imunohistokemijsko bojenje protutijelima danskog proizvođača (DakoCytomation, Danska) na estrogen, progesteron i vimentin (klon V9; 1100 Dako). U 70% tumorskih stanica nađena je ekspresija estrogena (intenziteta bojenja ++/+++), a u njih oko 40% nađena je i ekspresija progesterona (intenziteta +++). Također, tumorske su stanice bile pozitivne na vimentin, dok su stromalne stanice uz tumor bile pozitivne na CD10 (CALLA). Limfangioinvazija nije bila prisutna. Konačna dijagnoza odgovarala je metastazi endometrioidnog adenokarcinoma endometrija. Postoperativno su izrezani i analizirani naknadni trajni rezovi maternice veličine $9 \times 5 \times 4$ cm. Na prerezu je endometrij bio zadebljan do 1 cm na površini promjera 4 cm, a histološki se našlo tumorsko tkivo građeno od pseudožljezdanih formacija i solidnih nakupina obloženih atipičnim cilindričnim epitelnim stanicama endometrioidnog tipa. Prisutne su bile i limfangioinvazije te početna infiltracija miometrija tumorom. Debljina miometrija iznosila je 1,9 cm, a dubina infiltracije tumorom do 0,3 cm. Endometrij izvan tumora pokazivao je znakove jednostavne hiperplazije. Seroza maternice bila je bez tumorskog tkiva. Postoperativno su analizirani i trajni rezovi lijevog jajnika, obostrano jajovoda, omentuma, ilijakalnih limfnih čvorova i bioptata peritoneuma parakolično u kojima nisu nađene tumorske stanice. Bolesnica je liječena kemoterapijom prema TC protokolu. Danas, dvije godine nakon liječenja bolesnica se redovito kontrolira. Nalazi serumskih tumorskih biljega CA 125 i ugljikohidratnog antigena CA 19,9 u granicama su referentnih vrijednosti. Ultrazvučni pregled abdomena pokazuje da nema fokalnih promjena ni povećanih limfnih čvorova.

Rasprava

Na temelju etiopatogeneze i molekularne analize karcinom endometrija dijeli se u dvije skupine. Tip I kojemu pripada tipičan endometrioidni adenokarcinom nastaje iz atipične endometrijske hiperplazije, ovisan je o estrogenu i povezan s ekspresijom estrogenskih i progesteronskih receptora. Na molekularnoj razini događaju se gubitak ekspresije receptora i akumulacija mutacije TP53 te promjena gena K-Ras, PTEN i β -katenin. Karcinomi endometrija tipa I većinom su nižeg stupnja, s dobrom prognozom. Nasuprot tomu, najčešći karcinom endometrija tipa II jest serozni karcinom, neovisan o estrogenu, koji se obično javlja u atrofičnom endometriju. Povezan je s lezijom kojoj prethode mutacija TP53 i molekularne promjene što uključuju cikline: ciklin E i p16.⁸ Primarni karcinom jajnika pokazuje mutaciju gena K-Ras i ekspre-

siju gena PAX-8.⁵ Karcinom endometrija najčešće se dijagnosticira u I. stadiju proširenosti bolesti, određenom prema klasifikaciji FIGO-a (franc. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*), kada je promjena još ograničena na maternicu. Razni autori ističu incidenciju metastaziranja karcinoma endometrija u jajnik u prvome kliničkom stadiju od 1,7 do 11%.^{9–12} Mannel i suradnici navode incidenciju od 8% rasadnica (metastaza) u adneksu u drugome kliničkom stadiju bolesti (FIGO II).¹³ Razni autori pokazuju različite rizične faktore koji su odgovorni za metastaziranje karcinoma endometrija u jajnik. Zhao i suradnici u svojem radu upozoravaju na nezavisne rizične faktore, a to su: parametralne metastaze, prisutnost tumorskih stanica u ispirku peritoneuma te dubina invazije tumora u miometriju. U istraživanju koje je provedeno na 764 bolesnice s endometrijskim karcinomom, u njih 23 metastatski je proces zahvatio jajnik (3,01%). Raspon dobi bolesnica s metastatskim procesom u jajniku bio je 32 – 78 godina (medijan 52 godine). Također, 256 bolesnica bilo je u premenopausalnom razdoblju, a od toga u njih 7 karcinom je metastazirao u jajnik.¹⁴ Dva su predložena mehanizma širenja karcinoma endometrija u jajnik: direktno putem Fallopijeve tube ili mišićnim slojem miometrija. Tumorske stanice nasaduju se na površinu jajnika te je tada citološka dijagnostika ispirka peritoneuma pozitivna na maligni proces, ali analiza limfnih čvorova zdjelice nije. Nasuprot tomu, pri drugom mehanizmu širenja, koji uključuje limfogenu širenje, tumorske stanice nasele unutarnji dio jajnika pa je posljedično citologija ispirka peritoneuma negativna, a analiza limfnih čvorova pozitivna. Modares i suradnici u istraživanju na uzorku od 210 bolesnica s endometrioidnim tipom endometrijskog karcinoma ističu pojavnost metastaziranja u jajnik u njih 8,1% (17 žena). Od toga su u 1,2% bolesnica metastaze bile prisutne u jajniku iako je veličina invazije miometrija bila manja od $\frac{1}{2}$ njegove dubine. Pri invaziji većoj od $\frac{1}{2}$ debljine miometrija metastaze su bile prisutne u 13,3% bolesnica. Kod dobro diferenciranog karcinoma endometrija incidencija je bila 0,0%, dok je u srednjem i slabom stupnju diferenciranosti tumorskih stanica iznosila 12,6 i 16%. Iz tog istraživanja proizlazi zaključak da su histološki gradus i debljina invazije miometrija rizični faktori za metastaziranje.¹⁵ Bolesnice s endometrijskim karcinomom i metastazom u jajniku imaju mnogo lošiju prognozu. U naše bolesnice radilo se o dobro diferenciranom endometrioidnom karcinomu, s pozitivnim peritonealnim ispirkom, negativnim limfnim čvorovima i dubinom invazije u miometriju $\leq \frac{1}{2}$ njegove dubine. U radu smo upozorili na mogućnost postojanja još jednog entiteta: istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika (PCEO). Prema literaturnim podacima, istodobni PCEO češći je u mlađih žena. Radovi Patricije Jamison, Ane Rodriguez i Tarineeje Manchana pokazuju

da je 10% žena s dijagnozom endometrijskog karcinoma bilo mlađe od 50 godina te da je u takvih bolesnica rizik od istodobnog javljanja PCEO-a viši od 11 do 29%.^{16–18} S obzirom na histološki tip, u više od 70% bolesnica dijagnosticiran je endometrioidni adenokarcinom, i to u oba sijela, i u endometriju i u jajniku,¹⁹ s monoklonskim podrijetlom.²⁰ Ulbright i Roth prvi su predložili skup histoloških kriterija za razlikovanje istodobnog PCEO-a od metastatskog procesa. Ti kriteriji obuhvaćaju: stanični tip tumora, histološki gradus, prisutnost vaskularne invazije u jajniku ili u maternici. Kod jajnika u histološke kriterije ulaze: veličina tumora, njegov oblik (difuzni/solitarni, multinodularni), prisutnost endometrioze, bilateralnost tumora, zahvaćenost hilusa ili površine jajnika. Kod maternice oni uključuju i prisutnost hiperplazije endometrija te dubinu invazije miometrija. Histološki kriteriji obuhvaćaju i prisutnost zdjelčnih ili abdominalnih rasadnica (metastaza) i njihovu lokalizaciju u jajovodu.²¹ Zaino i suradnici upotrijebili su taj skup histoloških kriterija u svojoj prospektivnoj kliničkopatološkoj studiji na 74 bolesnice s istodobnim PCEO-om. Upozorili su na nekoliko neočekivanih rezultata: 90% tumora u jajniku i u endometriju bilo je endometrioidnoga staničnog tipa (što valja očekivati s obzirom na to da je to najučestaliji karcinom endometrija, ali ne i jajnika gdje je serozni karcinom vodeći). Tumori su bili dobre diferenciranosti, histološkoga gradusa I (u 51% bolesnica). Trećina bolesnica imala je metastatsku proširenost u zdjelicu ili abdomen, ali incidencija vraćanja bolesti u 5 godina iznosila je samo 15%. Rizik od vraćanja bolesti povisuje se s histološkim gradusom tumora. Nadalje, u 8% bolesnica jajnici su imali multinodularnu konfiguraciju, ali je bilateralno zahvaćanje jajnika, tj. i vaskularna i tubarna invazija, bilo prisutno u njih 1 – 19%. U 70% bolesnica nađene su endometrijska hiperplazija s površnom invazijom miometrija ili bez nje te s rijetkom vaskularnom invazijom. Endometrioza jajnika nađena je u 31% bolesnica. Ova zapažanja upućivala su na istodobno razvijanje karcinoma u oba sijela.²² Premda su Scully i suradnici proširili skup histoloških kriterija, upozoravaju da nema apsolutnih kirurških ili histoloških parametara za istodobni primarni karcinom endometrija i jajnika. Proširenim patološkim kriterijima obuhvatili su: histološku različitost tumora, odsutnost invazije miometrija, odsutnost invazije vaskularnih prostora endometrija, prisutnost atipične hiperplazije i odsutnost drugih evidentnih dokaza širenja endometrijskog tumora. Nadalje, uključili su: prisutnost unilateralnog tumora jajnika (u 80 – 90% bolesnica), lokalizaciju u parenhimu jajnika, odsutnost vaskularne invazije, površinske rasadnice, odsutnost evidentnih dokaza širenja tumora jajnika i prisutnost endometrioze jajnika.^{23,24} Prognoza i preživljenje bolesnica s istodobnim karcinomom endometrija i jajnika povoljniji su nego pri metastatskom

obliku karcinoma endometrija.⁶ U naše bolesnice promjena na jajniku bila je unilateralna, nodularna, endometrioidnog tipa. Ali tumorske su stanice infiltrirale kapsulu jajnika te su se nalazile i na njezinoj površini. Zbog toga pozitivan nalaz citologije ispirka peritoneuma ne iznenađuje. Limfangioinvazija u tkivu jajnika nije bila prisutna. Tumorske stanice pokazivale su izrazitu pozitivnost na imunohistokemijsku ekspresiju estrogena i progesterona. U tkivu maternice endometrija je bio zadebljan, s tumorskim tkivom endometrioidnog tipa, dubinom invazije miometrija upravo na granici ½ njegove debljine, uz limfangioinvaziju i znakove jednostavne hiperplazije endometrija izvan tumorskog tkiva. Limfni čvorovi bili su negativni. Naša bolesnica nije zadovoljavala skup histoloških kriterija prema Ulbrightu, Rothu i Scullyju, pa smo odbacili mogućnost postojanja istodobnog karcinoma endometrija i jajnika. Uz nedavne malobrojne studije najveće značenje pri budućem razvoju dokazivanja ovog entiteta i njegovu razlikovanje od metastatskog procesa imat će molekularne analize. Dogan i suradnici pokazali su važnost genskog dokazivanja na temelju činjenice da su endometrijske i ovarijske tumorske stanice neobično slične u promjeni broja kopija promijenjenih gena uz jednak repertoar somatskih supsekventnih mutacija. Također, dokazali su usku povezanost istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika s pojavom nasljednoga nepolipoznog karcinoma kolona.⁵ Dosadašnje molekularne analize provedene su na manjem broju bolesnica rabeći multiple polimorfne markere DNK,^{25,26} obrasce inaktivacije x-kromosoma, mutacije gena PTEN, p53 ili K-Ras, detekciju humanog papiloma virusa^{27,28} ili gubitak alela 17q.²⁹ Susan Ramus i suradnici također upućuju na gensku analizu koja bi bila snažno oruđe u kliničkoj praksi za razlikovanje istodobnoga primarnog tumora endometrija i jajnika od primarnog tumora s rasadnicama.³⁰

Zaključak

Brojni autori i brojne studije ističu entitet istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika pri kojem su prognoza i preživljenje bolesnica povoljniji nego u metastatskom procesu endometrijskog karcinoma. Usprkos nastojanjima da se odrede histološki parametri koji bi se jedinstveno pratili ni histološki, a ni kirurški kriteriji još nisu izjednačeni. Stoga je radi postavljanja točne dijagnoze i određivanja kliničkog stadija proširenosti bolesti važna detaljna patohistološka analiza, upotpunjena citološkim nalazom i imunocitokemijskom analizom. Velik je oprez nadasve potreban kod mladih bolesnica u kojih se fertilitet može sačuvati ako se postavi dijagnoza istodobnog PCEO-a. U budućnosti će genska ispitivanja i određivanje molekularnih karakteristika primarnog tumora endometrija i jajnika uvelike unaprijediti dokazivanje i

tog entiteta i ostalih malignoma te tako pomoći pri postavljanju tih nejednostavnih dijagnoza.

LITERATURA

1. Zivanovic O, Carter J, Kauff ND, Barakat RR. A review of the challenges faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):504–9.
2. Lee NK, Cheung MK, Shin JY i sur. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstetr Gynecol* 2007;109(3):655–62.
3. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):388–93.
4. Tran BN, Connell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Characteristics and outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. *Am J Clin Oncol* 2000;23(5):476–80.
5. Dogan A, Schultheis B, Rezniczek G i sur. Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer in Young Women: Case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2017;37(3):969–78.
6. Bese T, Sal V, Kahramanoglu I i sur. Synchronous Primary Cancer of the Endometrium and Ovary with the same Histopathologic Type versus Endometrial Cancer with Ovarian Metastasis: a Single Institution Review of 72 Cases. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(2):394–406.
7. Dizon DS, Birrer MJ. Making a Difference: Distinguishing Two Primaries From Metastasis in Synchronous Tumors of the Ovary and Uterus. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):dju442.
8. Lax SF. Pathology of Endometrial Carcinoma. U: Hedrick Ellenson L (ur.). *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma*. New York: Springer International Publishing; 2017, str. 75–96.
9. Sakuragi N, Tanaka T, Satoh C i sur. Extracorporeal spread and its prognostic impact in stage I and II (FIGO) endometrial carcinoma. *Asia-Oceania J Obstetr Gynaecol* 1991;17:193–201.
10. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT i sur. Surgical staging in endometrial cancer: clinical pathological findings of a prospective study. *Obstetr Gynecol* 1984;63(6):825–32.
11. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60(Supl. 8):2035–41.
12. Gerner O, Bergman M, Segal S. Ovarian metastasis in women with clinical stage I endometrial carcinoma. *Acta Obstetr Gynecol Scand* 2004;83(2):208–10.
13. Mannel RS, Berman ML, Walker JL, Manetta A, DiSaia PJ. Management of endometrial cancer with suspected cervical involvement. *Obstetr Gynecol* 1990;75:1016–22.
14. Zhao Q, Wu Y. Analysis of Risk Factors and Prognosis for Ovarian Metastasis in Patients with Endometrial carcinoma. *Gynecol Obstetr* 2013;3:152. DOI:10.4172/2161-0932.1000152.
15. Modaress MG, Cheraghi F, Zamani N. Ovarian Metastasis in Endometrioid Type Endometrial Cancer. *Int J Fertil Steril* 2011;5(3):148–51.
16. Jamison PM, Altekruze SF, Chang JT i sur. Site-specific factors for cancer of the corpus uteri from SEER registries: collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer* 2014;120(23):3836–45.
17. Rodriguez AM, Schmeler KK, Kuo YF. Disparities in endometrial cancer outcome between non-Hispanic women. *Gynecol Oncol* 2014;135(3):525–33.
18. Manchana T, Sirisabya N. Clinicopathologic variables and survival comparison of patients with synchronous endometrial and ovarian cancer versus primary endometrial cancer with ovarian metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9(3):403–7.
19. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstetr Gynecol* 2005;106(4):693–9.
20. Anglesio MS, Wang YK, Maassen M i sur. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: evidence of clonality. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):dju428.
21. Ulbright TM, Roth LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol* 1985;16:28–34.
22. Zaino R, Whitney C, Brady MF i sur. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas – a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001;83:355–62.
23. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR i sur. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004;(94):456–62.
24. Chen L, Zhao Q, LV X. Characteristics and prognosis of coexisting adnexa malignancy with endometrial cancer: a single institution review of 51 cases. *Arch Gynecol Obstetr* 2011;283:1133–7.
25. Shenson DL, Gallion HH, Powell DE, Pieretti M. Loss of heterozygosity and genomic instability in synchronous endometrioid tumors of the ovary and endometrium. *Cancer* 1995;76:650–7.
26. Emmert-Buck MR, Chuaqui R, Zhuang Z, Nogales F, Liotta L, Merino M. Molecular analysis of synchronous uterine and ovarian endometrioid tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16:143–8.
27. Fujita M, Enomoto T, Wada H, Inoue M, Okudaira Y, Shroyer K. Application of clonal analysis. Differential diagnosis for synchronous primary ovarian and endometrial cancers and metastatic cancer. *Am J Clin Pathol* 1996;105:350–9.
28. Lin WM, Forgacs E, Warshal DP i sur. Loss of heterozygosity and mutational analysis of the PTEN/MMAC1 gene in synchronous endometrial and ovarian carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998;4(11):2577–83.
29. Caduff RF, Svoboda-Newman SM, Bartos RE, Ferguson AW, Frank TS. Comparative analysis of histologic homologues of endometrial and ovarian carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22(3):319–26.
30. Ramus SJ, Elmasry K, Luo Z i sur. Predicting clinical outcome in patients diagnosed with synchronous ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:5840–8.