

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Lazar V. Nejković

**“ZNAČAJ SENTINEL LIMFNOG ČVORA U
HIRURŠKOM LEČENJU KARCINOMA
ENDOMETRIJUMA“**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Lazar V. Nejković

**“THE SIGNIFICANCE OF SENTINEL
LYMPH NODE (SLN) IN SURGICAL
TREATMENT OF ENDOMETRIAL
CANCER“**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR - **Prof dr Vladimir Pažin**, lekar specijalista ginekologije i akušerstva, profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, Ginekološko - akušerska klinika "Narodni front"

KOMENTOR - **Doc dr sc med Srđan Dikić**, lekar specijaliste opšte hirurgije sa anesteziologijom, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, KBC "Bežanijska kosa"

ČLANOVI KOMISIJE :

1. **Prof dr Snežana Rakić**, lekar specijalista ginekologije i akušerstva, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, Ginekološko - akušerska klinika "Narodni Front"

2. **Doc dr sc med Darija Kisić - Tepavčević**, epidemiolog, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju

3. **Prof dr Dejan Oprić**, specijalista patologije, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, Institut za patologiju.

4. **Akademik Prof dr Jovan Hadži - Đokić**, lekar specijalista opšte hirurgije sa anesteziologijom, profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu – u penziji, član SANU

5. **Prof dr Srđan Đurđević**, lekar specijalista ginekologije i akušerstva, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu, "Klinika za ginekologiju i akušerstvo", KC Vojvodine

Datum odbrane

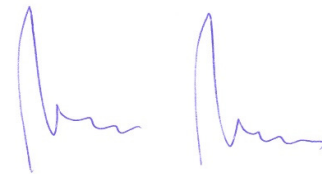
UDK BROJ

Zahvaljujem se zaposlenima u GAK "Narodni front" zbog volje, strpljenja, razumevanja, zalaganja i predusretljivosti prilikom pripreme, sakupljanja i obrade materijala za ovaj rad, kako administrativnog tako i operativnog.

Posebno se zahvaljujem na trudu i iskrenim savetima i strpljenju uz prijateljsku podršku i odvojeno vreme pri obradi i prikazu podataka.

Disertaciju posvećujem svojoj porodici kao znak zahvalnosti na razumevanju i podršci,

U Beogradu, 2016. god.

Two handwritten signatures in blue ink, positioned side-by-side. The signatures are stylized and appear to be the same person's name written twice.

ZNAČAJ SENTINEL LIMFNOG ČVORA U HIRURŠKOM LEČENJU

KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

Sažetak

Uvod: Trend porasta učestalosti obolevanja i umiranja od karcinoma endometrijuma, koji se poslednjih godina registruje širom sveta, uslovio je da ovo oboljenje postane jedan od vodećih javno-zdravstvenih problema u populaciji žena širom sveta. Preživljavanje obolelih od endometrijalnog karcinoma je skoro 90% , dok se taj procenat drastično smanjuje ukoliko su limfni čvorovi male karlice pozitivni na metastatsku bolest i iznosi oko 50% . Istraživanja su pokazala da učestalost metastaza u limfaticima iznosi oko 10% i uveliko zavisi od kliničkih, patoanatomskih i morfoloških karakteristika samog oboljenja. Međutim, limfadenektomija u tretmanu pacijentkinja obolelih od karcinoma tela materice je predmet mnogih debata na nacionalnim i međunarodnim skupovima što jasno ukazuje na činjenicu da ne postoji konzistentan stav o značaju njene uloge u terapijskom pristupu ovog oboljenja. Naime, mnogobrojna istraživanja su pokazala su da je učestalost ozbiljnih komplikacija kod pacijentkinja kod kojih je rađena sistematska limfadenektomija, značajno viša u odnosu na grupe pacijentkinja koje nisu bile podvrgnute ovoj opsežnijoj hirurškoj proceduri. Iz tog razloga, veliki broj studija je sproveden u cilju identifikacije najoptimalnijeg načina selekcije pacijentkinja kod kojih je zaista neophodno da se uradi sistematska limfadenektomija. U tom smislu, u cilju smanjenja postoperativnog morbiditeta, poslednjih godina, sve više se ispituje uloga biopsije limfnog čvora stražara - **SLN** (engl. *Sentinel node lymphadenectomy*) u proceni statusa limfnog sistema male karlice u grupi žena obolelih od karcinoma endometrijuma.

Ciljevi: (I) Određivanje stope detekcije SLN (engl. *Sentinel node lymphadenectomy*) u uzorku žena sa ranim stadijumom karcinoma endometrijuma; (II) Ispitivanje vrednosti stope lažno negativnih nalaza, senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti SLN (engl. *Sentinel node lymphadenectomy*) u proceni statusa limfnih čvorova male karlice; (III) Upoređivanje histološkog nalaza limfnih čvorova dobijenog **H&E** (*hematoxylin and eosin*) tehnikom i ostalim limfnim čvorovima dopunskom tehnikom ultrastadiranja - **IHH** (engl. *immunohistochemistry*), kada je tehnikom **H&E** (*hematoxylin and eosin*) potvrđeno odsustvo metastaza; (IV) Ispitivanje korelacije između prisustva metastaza u **SLN** (engl. *Sentinel node lymphadenectomy*) sa postoperativnim histološkim nalazom i stepenom zrelosti endometrijalnog karcinoma.

Materijal i metode: Studija preseka je izvedena na Klinici za Ginekologiju i akušerstvo "Narodni front" u Beogradu u periodu od februara 2015. do juna 2016 godine. U istraživanje su

uključene sve pacijentkinje koje su ispunjavale sledeće kriterijume: histopatološki dokazano prisustvo endometrijalnog adenokarcinoma, srednje (**G2**) i slabe diferentovanosti (**G3**), procenjenog kao stadijum **I** karcinoma tela materice po **FIGO** (engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*), kao i pisana saglasnost ispitanica za učešće u istraživanju. Kriterijumi za isključivanje pacijentkinja iz studije su sledeći: prethodno rađene operacije koje kompromituju drenažu limfe iz materice, prisustvo urođenih anomalija materice, potvrđeni drugi histološki tipovi endometrijalnog karcinoma – clear cell i seropapilarna forma, prisustvo sinhronih malignih oboljenja, alergije na kontrastno sredstvo, prisutne proširene vene na donjim ekstremitetima i trombembolijska bolest male karlice i donjih ekstremiteta. Operativni tretman u ispitivanoj grupi pacijentkinja podrazumevao je klasičnu histerektomiju sa adnektomijom sa **SLN** (engl. *Sentinel node lymphadenectomy*) limfadenektomijom i uporednom kompletnom pelvičnom limfadenektomijom. Histopatološka analiza se inicijalno radila tehnikom **H&E** za sve preparate. Dopunska histopatološka analiza je rađena tehnikom ultrastadiranja anti-cytokeratin antitelima za **SLN** (engl. *Sentinel node lymphadenectomy*) preparate i ostale limfne čvorove kod kojih nije potvrđeno postojanje metastatske bolesti tehnikom **H&E**.

Rezultati: U uzorku od 30 pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma prosečan uzrast bio je $63,1 \pm 8,4$ godine. Prosečna vrednost indeksa telesne mase, u posmatranoj kohorti ispitanica, bila je $28,9 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$. 40% ispitanica imalo je vrednosti indeksa telesne mase veće od 30. Većina (73,3%) pacijentkinja sa endometrijalnim karcinomom imala je preoperativni nalaz **G2NG2**. U posmatranom uzorku prosečna maksimalna invazija karcinoma endometrijuma bila je $11,5 \pm 8,9$ mm, dok je prosečna maksimalna veličina tumorske promene na endometrijumu iznosila $38,8 \pm 14,4$ mm. Ukupna stopa identifikacije **SLN** (engl. *Sentinel node lymphadenectomy*) bila je 93,3 %, dok je prevalencija ispitanica sa bilateralnom detekcijom limfnih čvorova stražara iznosila 83,3%. Stopa lažno negativnih nalaza bila je 0%, a negativna prediktivnu vrednost i senzitivnost su iznosile 100%. U ispitivanom uzorku pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma pozitivna prediktivna vrednost je bila 62,5%, a specifičnost je iznosila 88,0%. Prisustvo metastaza u limfaticima male karlice statistički značajno koreliralo sa mlađim uzrastom ispitanica, većom dubinom invazije, prisustvom limfo-vaskularne invazije, većim postoperativnim histološkim i nuklearnim gradusom, kao i sa prisustvom metastaza u limfnim čvorovima stražarima. Multivarijantni logistički regresioni model je pokazao da su varijable indeks telesne mase, prisustvo limo-vaskularne invazije i prisustvo metastaza u **SLN** (engl. *Sentinel node lymphadenectomy*) imale nezavisni statistički značajan prognostički značaj u proceni prisusutva metastaza u limfnim čvorovima male karlice.

Zaključak: Studija je pokazala da tehnika mapiranja limfnih čvorova stražara kod pacijentkinja sa ranim karcinomom endometrijuma predstavlja pouzdan i validan postupak koji sa visokom verovatnoćom odražava status limfnog sistema male karlice u ovoj specifičnoj grupi žena. Na ovaj način se rizik za postojanje regionalnih metastaza može individualno proceniti kod svake žene i pojedinačno odrediti potreba za kasnijom postoperativnom terapijom.

Ključne reči: endometrijum, limfni čvor stražar, stopa detekcije, senzitivnost, imunohistochemija

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: ginekologija i akušerstvo

IMPORTANCE OF SENTINEL LYMPH NODE IN SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIAL CARCINOMA

Abstract

Introduction: The growing trend of incidence of suffering and dying from endometrial carcinoma, which has been registered across the world in recent years, is the reason why this disease has become one of the major public health problems in the female population all over the globe. The survival rate of those suffering from endometrial carcinoma is almost 90%, while that percentage is drastically reduced if pelvic lymph nodes are positive to a metastatic disease and amounts to around 50%. The studies have demonstrated that the incidence of metastases in adenoids amounts to around 10% and highly depends on clinical, pathoanatomical, and morphological characteristics of the actual disease. However, lymphadenectomy in the treatment of patients suffering from the uterine cancer is the subject matter of numerous debates at national and international conferences, which clearly points to the fact that there is no consistent position concerning the importance of its role in the therapeutic approach to this disease. Namely, numerous studies have indicated that the incidence of serious complications in patients, who had been subjected to systematic lymphadenectomy, is significantly higher compared to the groups of patients who had not been subjected to this extensive surgical procedure. For this reason, a great number of studies have been conducted for the purpose of identification of the most optimal method of selection of patients who really need to be subjected to the systematic lymphadenectomy. In recent years, in these terms, for the purpose of reduction of the postoperative morbidity, the role of the *Sentinel node lymphadenectomy* - **SLN** in the assessment of the status of the pelvic lymphatic system in the group of women suffering from endometrial carcinoma has been increasingly investigated.

Objectives: (I) Determining of **SLN** (*Sentinel node lymphadenectomy*) detection rate on the sample of women in early stage of endometrial carcinoma; (II) Investigation of the value of the rate of false negative findings, sensitivity, specific, positive and negative predictive **SLN** (*Sentinel node lymphadenectomy*) value in the assessment of the status of the pelvic lymph nodes; (III) Comparison of histological findings of lymph nodes obtained using **H&E** (*hematoxylin and eosin*) technique and other lymph nodes using supplementary ultra staging technique - **IHH** (*immunohistochemistry*), when the **H&E** (*hematoxylin and eosin*) technique has confirmed the absence of metastases; (IV) Investigation of the correlation between the presence of metastases in **SLN** (*Sentinel node lymphadenectomy*) with the postoperative histological finding and the degree of advancement of endometrial carcinoma.

Materials and methods: The cross-sectional study was conducted at the Obstetrics and Gynaecology Clinic *Narodni front* in Belgrade in the period from February 2015 to June 2016. The study included all the patients who had met the following criteria: histopathologically verified presence of endometrial adenocarcinoma, of medium (**G2**) and poor differentiation (**G3**), assessed as stage **I** uterus carcinoma according to the **FIGO** (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics*), as well as written consents of the subjects for participation in the study. The criteria for exclusion of patients from the study were as follows: previously performed surgeries that compromise the drainage of lymph from the uterus, presence of congenital uterus anomalies, other confirmed histological types of endometrial carcinoma – clear cell and seropapillary form, presence of synchronous malignant diseases, allergies to the contrast dye, varicose veins present on the lower extremities and thrombotic disease of the pelvis and the lower extremities. The surgical treatment in the studied group of patients implied conventional hysterectomy with adnexectomy with **SLND** (*Sentinel lymph node dissection*) and parallel complete pelvic lymphadenectomy. Histopathological analysis had been initially made using the **H&E** technique for all the slides. The supplementary histopathological analysis was made by applying the ultra staging technique using *anti-cytokeratin* antibodies for **SLN** (*Sentinel lymph node*) slides and other lymph nodes where the existence of metastatic diseases using **H&E** technique had not been confirmed.

Results: Among the sample of 30 patients having endometrial carcinoma an average age was 63.1 ± 8.4 years. An average value of the body mass index, in the observed cohort of subjects, was $28.9 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$. 40% of subjects had had values of the body mass index in excess of 30. The majority of patients (73.3%) having endometrial carcinoma had had the **G2NG2** preoperative finding. In the observed sample an average maximum invasion of endometrial carcinoma was 11.5 ± 8.9 mm, while an average maximum size of tumour change on the endometrium was 38.8 ± 14.4 mm. The total rate of **SLN** (*Sentinel lymph node*) identification was 93.3 %, while the prevalence of the subjects having bilateral detection of *Sentinel lymph nodes* amounted to 83.3%. The rate of false negative findings was 0%, and the negative predictive value and sensitivity amounted to 100%. In the studied sample of patients having endometrial carcinoma positive predictive value was 62.5%, and specificities amounted to 88.0%. The presence of metastases in adenoids of the pelvis statistically significantly correlated with the younger age of the subjects, mostly by the depth of invasion, presence of lymph-vascular invasion, higher postoperative histological and nuclear grades, as well as with the presence of metastases in *Sentinel lymph nodes*. The multivariate logistic regression model has demonstrated that the variables: the body mass index, presence of lymphovascular invasion, and

presence of metastases in **SLN** (*Sentinel lymph node*) has an independent statistically significant prognostic importance in the assessment of the presence of metastases in pelvic lymph nodes.

Conclusion: The study has demonstrated that the **SLN** (*Sentinel lymph node*) mapping technique in patients having early endometrial carcinoma is the reliable and valid procedure, which with a high probability rate reflects the status of the pelvic lymphatic system in this specific group of women. In this way the risk of existence of regional metastases can be individually assessed in every woman and the need for later postoperative therapy can be individually determined.

Key words: endometrium, Sentinel lymph node, detection rate, sensitivity, immunohistochemistry

Scientific field: medicine

Narrow scientific field: gynaecology and obstetrics

SADRŽAJ

1.	Uvod	1
1.1.	EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA ENDOMETRIJUMA	4
1.1.1.	Učestalost karcinoma endometrijuma	4
1.1.2.	Godine starosti i karcinom endometrijuma	5
1.1.3.	Očuvanje sposobnosti rađanja – <i>fertility preservation</i>	6
1.1.4.	Faktori rizika za nastanak karcinoma endometrijuma	7
1.1.4.1.	Hormonalni uticaji	8
1.1.4.2.	Godište	9
1.1.4.3.	Dijeta i fizička aktivnost – ponašanje i životni stil	9
1.1.4.4.	Intrauterini ulošci - IUD	10
1.1.4.5.	Istorija oboljevanja od drugih sindroma i maligniteta	10
1.1.4.5.1.	HNPCC Sy - hereditarni nepolipoidni kolorektal kancer sindrom	10
1.1.4.5.2.	Cowden Sy	10
1.1.4.6.	Oboljenja dojke i jajnika	11
1.1.4.7.	Izmena epitela materice	11
1.1.4.8.	Radijacija karlice	11
1.1.4.9.	Trudnoća i menstrualni ciklusi	11
1.1.4.10.	Gojaznost	12
1.1.4.11.	Sindrom policističnih jajnika - Sy Pco	12
1.1.4.12.	Druga patološka stanja- šećerna bolest i sistemski lupus eritematodes	12

1.2.	HISTOPATOLOGIJA KARCINOMA ENDOMETRIJUMA	14
1.2.1.	Stepen zrelosti tumora - gradus	16
1.2.2.	Tipovi tumora	17
1.2.2.1.	Estrogen zavisni - TIP I	17
1.2.2.2.	Estrogen nezavisni - TIP II	18
1.2.3.	Genetika endometrijalnog karcinoma	19
1.2.3.1.	K-ras	19
1.2.3.2.	B-Raf	19
1.2.3.3.	HER2 – neu	19
1.2.3.4.	β katenin	20
1.2.3.5.	Fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K) AKT	20
1.2.3.6.	FGFR2	20
1.2.3.7.	PTEN mutacija	21
1.2.3.8.	P53	21
1.2.3.9.	Mikrosatelitska nestabilnost	22
1.2.4.	Bojenje preparata – hematoxylin&eosin	22
1.2.5.	Imunohistohemija - Pan cytokeratin AE1/AE3 (PAN CK AE1/AE3)	22
1.3.	KLINIČKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA ENDOMETRIJUMA	25
1.3.1.	Simptomi i znaci karcinoma endometrijuma	25
1.3.2.	Širenje karcinoma endometrijuma	26
1.3.3.	Udruženost endometrijalnog karcinoma sa sindromima - PTEN hamartom tumor sindromi	27
1.3.3.1.	Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom	27
1.3.3.2.	Proteus sindrom - Wiedemann sindrom	27

1.3.4.1.	Cowden sindrom	28
1.3.4.2.	Lynch sindrom (LS)	28
1.3.4.2.1.	Kriterijumi za otkrivanje i skrining	30
1.3.4.2.2.	Klinički značaj endometrijalnog karcinoma udruženog sa Lynch sindromom	32
1.3.4.2.3.	Testiranje tkiva na Lynch Sindrom i selekcija obolelih	34
1.4.	DIJAGNOSTIKA KARCINOMA ENDOMETRIJUMA	36
1.4.1.	Dijagnostičke procedure	36
1.5.	PROGNOZA KARCINOMA ENDOMETRIJUMA	40
1.5.1.	Prognostički faktori	40
1.5.2.	Verovatnoća preživljavanja obolelih od karcinoma endometrijuma	45
1.6.	KLASIFIKACIJA KARCINOMA ENDOMETRIJUMA	49
1.6.1.	FIGO klasifikacija karcinoma tela materice - istorijat	49
1.6.2.	FIGO klasifikacija endometrijalnog karcinoma	51
1.6.3.	TNM klasifikacija	54
1.7.	LEČENJE KARCINOMA ENDOMETRIJUMA	56
1.7.1.	Način lečenja karcinoma endometrijuma	56
1.7.2.	Hirurgija u lečenju karcinoma endometrijuma	56
1.7.3.	Hormonalna terapija i karcinom endometrijuma	61
1.7.4.	Radioterapija u lečenju karcinoma endometrijuma	61
1.7.5.	Hemioterapija u lečenju karcinoma endometrijuma	62

1.7.6.	Nova ispitivanja	62
1.8.	LIMFADENEKTOMIJA KOD KARCINOMA ENDOMETRIJUMA	64
1.8.1.	Opšte napomene	64
1.8.2.	Vrste limfadenektomija	68
1.8.2.1.	Paraaortalna limfadenektomija	69
1.8.2.1.1.	Granice paraaortalne limfadenektomije	69
1.8.2.2.	Limfadenektomija male karlice - ne raditi	70
1.8.2.3.	Limfadenektomija u maloj karlici - selektivna	70
1.8.2.4.	Limfadenektomija u maloj karlici - potpuna	72
1.8.3.	Broj odstranjenih čvorova	72
1.9.	CILJANA - MAPIRANA – <i>SENTINEL NODE</i> LIMFADENEKTOMIJA (SNL)	74
1.9.1.	Tehnika primene kontrasta	74
1.9.2.	Vrste kontrasta	75
1.9.2.1.	Metilensko plavo	75
1.9.2.2.	Indocian green	75
1.9.2.3.	Radioaktivni koloid	76
1.9.3.	Načini, vreme i mesto aplikacije kontrasta	77
2.	CILJ STUDIJE	85
3.	MATERIJAL I METODOLOGIJA	86
3.1.	Tip studije	86
3.1.1.	Mesto istraživanja i period istraživanja	86

3.1.2.	Baza podataka	86
3.1.2.1.	Socio-demografske karakteristike	86
3.1.2.2.	Reproduktivni faktori	87
3.1.2.3.	Faktori rizika	87
3.1.3.	Kriterijumi studije	88
3.1.4.	Preoperativna priprema	89
3.1.5.	Operativna procedura	89
3.1.5.1.	Ubrizgavanje kontrasta	89
3.1.5.2.	Operativni tretman	90
3.1.6.	Histopatološka analiza	90
3.1.7.	Statistička analiza	91
4.	REZULTATI	93
4.1.	Socio-demografske karakteristike	93
4.1.1.	Uzrast ispitanica	93
4.1.2.	Osnovne socio-demografske karakteristike	93
4.2.	Reproduktivni faktori	95
4.2.1.	Menarha	95
4.2.2.	Menopauza	96
4.2.3.	Broj porođaja	96
4.2.4.	Spontani pobačaji	97
4.2.5.	Namerni pobačaji	98
4.3.	Faktori rizika	99
4.3.1.	HRT	99
4.3.2.	Fizička aktivnost	99

4.3.3.	Diabetes mellitus	100
4.3.4.	Pušenje	100
4.3.5.	BMI	101
4.3.6.	Karcinom endometrijuma u porodici	102
4.3.7.	Karcinom kolorektuma u porodici	103
4.3.8.	Sy PCO	103
4.3.9.	Radioterapija karlice	104
4.4.	Preoperativni nalaz	104
4.4.1.	Preoperativni gradus	104
4.5.	Operativni nalaz	105
4.5.1.	Dubina invazije	105
4.5.2.	Veličina tumora	106
4.5.3.	Pozicija karcinoma u telu materice	107
4.6.	Postoperativni nalaz	108
4.6.1.	Postoperativni stadijum	108
4.6.2.	Gradus tumora	109
4.6.3.	LVI	110
4.6.4.	Histološki tip	111
4.6.5.	Stepen slaganja preoperativnog i postoperativnog histološkog gradusa	112
4.6.6.	Stepen slaganja preoperativnog i postoperativnog nuklearnog gradusa	
4.7.	Limfni čvorovi	113
4.7.1.	Deskriptivne karakteristike	114
4.7.2.	Status	115
4.7.3.	Prisustvo metastaza	116
4.7.4.	Uporedni prikaz	117

4.7.5.	Korelacija prisustva metastaza u limfaticima male karlice sa socio-demografskim I kliničkim karakteristikama	118
4.7.6.	Univarijantna I multivarijantna logistička regresiona analiza	120
5.	DISKUSIJA	123
6.	ZAKLJUČCI	133
7.	LITERATURA	137

Uvod

1. UVOD

Rezultati velikog broja istraživanja pokazali su da je karcinom endometrijuma oboljenje sa povoljnim ishodom dijagnostikovano *de novo* u 95% slučajeva, ali nakon evaluacije podataka dobijenih analizom operativnog materijala može se zaključiti da oboljenje ovog tipa, visokog rizika, ima visoku stopu smrtnosti i sklonost ka recidiviranju. Poslednjih godina se menja stav koji je davno formiran da je reč o oboljenju rezervisanom za starije osobe, jer se starosna granica pomera ka mlađim osobama koje nisu rađale, te se beleže slučajevi obolelih mladih osoba od 13 godina (1).

Znatno se povećao broj obolelih, koji je samo u SAD udvostručen u poslednjih 10 godina (2-4). Uglavnom se dijagnostikuje u 80%-90 % slučajeva kao **TIP I** endometrijalnog karcinoma u stadijumu **I** po **FIGO** (engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) klasifikaciji. Kod 5% obolelih je udružen sa Lynch sindromom, dok oboleli od Lynch sindroma imaju rizika za razvoj endometrijalnog karcinoma od 30% do 60% u životu. Uprkos visokoj prevalenciji, preporuka za hirurško lečenje bolesnika sa preoperativnom dijagnozom ranog stadijuma endometrijalnog karcinoma ostaje područje za debate i kontroverze na svetskim skupovima, sa širokim varijacijama u intraoperativnom odnosu prema regionalnim, odnosno pelvičnim limfnim čvorovima (**PLN** - engl. *pelvic lymph nodes*) (5-7).

Status limfnih čvorova je jedan od glavnih prognostičkih faktora u preživljavanju obolelih pacijentkinja i glavna determinanta o stepenu proširenja oboljenja i formiranju strategije za dalje lečenje nakon operativnog tretmana (8, 9).

Preživljavanje obolelih od endometrijalnog karcinoma je skoro 90% , dok se taj procenat drastično smanjuje ukoliko su limfni čvorovi male karlice pozitivni na metastatsku bolest i iznosi oko 50% (10). Učestalost metastaza u limfaticima iznosi oko 10% i uveliko zavisi od kliničkih, patoanatomskih i morfoloških karakteristika samog oboljenja. Preporuke

ESMO (engl. *European Society of Medical Oncology*), kao i **FIGO** u određivanju stadijuma bolesti podrazumeva u standardnom hirurškom lečenju, osim odstranjivanja materice sa jajnicima i jajovodima, odstranjivanje limfatika male karlice (**PLND** - engl. *pelvic lymph nodes dissection*) i paraaortalne regije (**PALND** - engl. *paraortic lymph node dissection*). Takva procedura podrazumeva duži rad, koji je praćen komplikacijama kako u samom radu, tako i u postoperativnom periodu, a one uključuju dužinu operativnog rada, obilna krvarenja, povrede kako urinarnog sistema, tako i velikih krvnih sudova i nerava u maloj karlici i van nje, što je sledstveno praćeno transfuzijama, dehiscencijama rana i dužim boravkom u postoperativnim intenzivnim negama. Sve to podrazumeva veći trošak za društvo, a i teži oporavak za obolelog. Preporuke **NCCN** (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) za 2016. godinu u lečenju endometrijalnog karcinoma visokog gradusa uz upotrebu *Sentinel node* biopsije limfatika (**SNLND** - engl. *sentinel lymph node dissection*) definišu tačnu proceduru koja podrazumeva odstranjivanje materice i jajnika sa jajovodima uz tačno označenu ili kompletnu limfadenektomiju. Određeni broj obolelih ima koristi u lečenju od same navedene hirurške procedure koja se sprovodi, tako što se tačno definisanim stadijumom bolesti nakon operacije, znajući status limfnih čvorova, može nastaviti sa daljim lečenjem, ukoliko ima potrebe za njim. U definitivnim rezultatima histopatološke analize operativnog materijala se dolazi do zaključka da sprovedena procedura odstranjivanja limfatika nije bila potrebna, a, kako je navedeno, sama procedura za sobom nosi određen rizik sa komplikacijama. To je osnovni razlog zašto se teži iznalaženju tačno definisanih procedura i tehnika u lečenju i analizi materijala, koje će smanjiti rizik od komplikacija, što omogućava lakši rad hirurga, brži oporavak obolelog i sledstveno manji trošak za društvo, praćeno dovoljnom količinom preciznih informacija za dalje lečenje obolelih, ukoliko je ono potrebno. Tako bi se dodatno ili izbeglo preterano lečenje, *overtreatment*, onih kojima nije potrebno, ili propustilo kod onih kojima je zaista i bilo potrebno, sa metastatskom bolešću – *subtreatment* (11).

Koncept *Limfni čvor stražar* (engl. **SLN** - *Sentinel lymph node*) se zasniva na pretpostavci da se status limfatika može proceniti na osnovu histopatološke analize odstranjenih mapiranih čvorova nekim od kontrasta. Naime, ukoliko u njima postoji metastatska bolest, znači da je bolest proširena i na ostale delove organizma, kao i suprotno, odnosno, ukoliko je nema u **SLN** čvorovima, bolest je lokoregionalnog karaktera, bez zahvatanja drugih tkiva. U tom smislu je SN limfadenektomija alternativa opsežnim procedurama odstranjivanja limfatika u maloj karlici, uz pružanje adekvatnih informacija.

Razvijanjem dopunskih tehnika u histološkoj analizi operativnog materijala, odstranjenih limfnih čvorova, uz korišćenje imunohistohemijskih procedura, ultrastadiranjem je moguće otkrivanje dodatnih metastaskih promena, detektovanjem mirkometastaza i izolovanih tumorskih ćelija. Tako se može steći sveobuhvatnija i preciznija slika o proširenju bolesti (12-17).

1.1. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

1.1.1. Učestalost karcinoma endometrijuma

U Srbiji je karcinom endometrijuma na 5. mestu od svih malignih oboljenja, a podaci Nacionalnog registra za rak u Centralnoj Srbiji za 2014. godinu, ukazuju da se svake godine registruju 722 novoobolele pacijentkinje (sa stopom incidencije od 26.7/ 100.000 u 2012. godini) i 174 umrle pacijentkinje, takođe u 2012. godini (18).

Prema izveštaju **GLOBOCAN-a** za 2012. god. karcinom endometrijuma nalazi se na 5. mestu po incidenciji od svih malignih oboljenja - posle *dojke, kolorektuma, grlića i pluća*. Svake godine se dijagnostikuje 319.605 novih slučajeva sa stopom incidencije od 8,3/100.000 žena. Prema ovim procenama, godišnje, u 76.155 obolelih pacijentkinja dodje do smrtnog ishoda (19). Prema izveštajima Međunarodne zdravstvene organizacije za 2014. god. otprilike se oko 320.000 novih slučajeva dijagnostikuje svake godine, sa smrtnim ishodom završi oko 76.000 pacijentkinja, što je u skladu sa izveštajem **GLOBOCAN-a** (20).

U SAD je endometrijalni karcinom najčešće dijagnostikovano maligno oboljenje od svih ginekoloških maligniteta sa 52.630 novodijagnostikovih slučajeva svake godine i 8.590 koji završe smrtnim ishodom, prema izveštajima za 2014. godinu (21).

U strukturi umiranja, od svih malignih bolesti ovaj tumor se nalazi na četvrtom mestu i predstavlja 6% svih karcinoma kod ženske populacije - posle pluća, dojke i kolorektalnog karcinoma (22-24).

Češći je u razvijenim zemljama zapadne Evrope u odnosu na zemlje u razvoju, gde se pojavljuje sa incidencijom 12,9/100.000 žena, a rizik za oboljevanje od endometrijalnog karcinoma je 1,6% u odnosu na 0,6%, koliko iznosi u zemljama u razvoju (25-28).

U istočnim i severnim delovima Evrope i severnoj Americi je najviša stopa oboljevanja u 2012. god. gde je endometrijalni karcinom zastupljen sa 48% od sveukupno

dijagnostikovanih endometrijalnih karcinoma u svetu, dok je u Africi i zapadnoj Aziji najniža stopa sa 41% zastupljenosti od svih endometrijalnih karcinoma u svetu (20, 26, 29).

Takođe, istraživanja koja su se bavila ispitivanjem trendova učestalosti su pokazala nagli porast novoobolelih i registrovanih slučajeva u poslednjih deset godina, tako da samo u Velikoj Britaniji se beleži porast od preko 40% u periodu 1993–2013. godine, a registruje se godišnje 7400 novobolelih, sa rizikom za oboljevanje 2-3% (20, 23, 25, 26, 30, 31), što se može dovesti kako u vezu sa porastom broja obolelih od gojaznosti, tako i sa nižom stopom rađanja.

1.1.2. Godine starosti i karcinom endometrijuma

Endometrijalni karcinom (EC - engl. *endometrial cancer*) se najčešće razvija kod pacijentkinja za vreme perimenopauze, odnosno pre, za vreme i posle menopauze, između 50 i 65 godina starosti (22).

Većina obolelih, oko 75%, se dijagnostikuje u periodu posle menopauze, nakon 55. godine, sa najvećom stopom incidencije u sedmoj deceniji života, a jako retko pre 45. godine života. U trenutku postavljanja dijagnoze pacijentkinje prosečno imaju 63 godine, dok u SAD imaju prosečno 60 godina. (20, 32-34).

Prosečne godine starosti u trenutku oboljevanja u svetu su 63 godine (31). Pacijentkinje mlađe od 40 godina čine samo oko 5% obolelih, dok dodatnih 15% čine pacijentkinje starosne dobi do 50 godina (22).

Žene bele rase su u povećanom riziku sa 2,88% za nastanak ovog oboljenja u odnosu na žene crne rase kod koji je taj rizik 1,69%. Primećeno je i da obolele pacijentkinja sa Havaja imaju višu stopu oboljevanja u odnosu na Latino i Japano-Amerikanke (30). Stopa smrtnosti je povećana kod žena crne rase (7,7/ 100.000), u odnosu na pacijentkinje bele rase (4,1/100.000). Najnižu stopu smrtnosti imaju pacijentkinje iz Azije i sa pacifičkih ostrva sa 2,8/100.000 (35).

Rano ispoljavanje simptoma, dovodi do rane dijagnostike, te se većina obolelih uglavnom dijagnostikuje u stadijumu **I** bolesti po **FIGO** klasifikaciji. Petogodišnje preživljavanje je 80%, uzeto zbirno za sve stadijume, mada se i to menja zavisno od tipa endometrijalnog karcinoma i stepena zrelosti samog tumora sa ostalim kliničkim, patoanatomskim i morfološkim karakteristikama (36).

1.1.3. Očuvanje sposobnosti rađanja – *fertility preservation*

Nekada nezamisliva stvar, kada su u pitanju maligna oboljenja, ostvariva je u slučaju endometrijalnog karcinoma. Naime, kako se godine starosti kod obolelih pomeraju ka nižim starosnim granicama, teži se očuvanju sposobnosti rađanja uz maksimalni protektivni stav prema obolelom. Bolest nije više rezervisana samo za osobe koje su završile sa reprodukcijom, već obolevaju i pacijentkinje u fazi puberteta. Sve je više prikaza slučajeva u literaturi koji se bave rađanjem i endometrijalnim karcinomom (37).

Očuvanje sposobnosti rađanja je rezervisano za određenu grupu obolelih i strogo selekcionisanih pacijentkinja koje žele da prihvate rizike od mogućeg nekontrolisanog širenja bolesti po organizmu. Bolesnice koje žele da rode i imaju partnera za takvu odluku, sa negativnom porodičnom anamnezom u odnosu na malignitete, su kandidati za opisanu procedure, jer bi kod njih sama operacija značila izlečenje. Bolest definisana i potvrđena da se po **FIGO** klasifikaciji nalazi u **I** stadijumu bolesti niskog gradusa – **G1**, su osnovni kriterijumi. To podrazumeva da je endometrijalni karcinom ograničen samo na uterus, što se može potvrditi nekom od imidžing tehnika ili histeroskopskom resekcijom obolelog mesta na materici. Naročito je potrebno obratiti pažnju na širenje bolesti u zid uterusu, na grlić i parametrija, kao i lokoregionalne limfatike (38, 39).

Obavezna je provera statusa limfatika u maloj karlici otvorenom ili laparoskopskom procedurom, bilo opsežnom ili mapiranom limfadenektomijom. Pretpostavlja se da će tako

definisana bolest odgovoriti na hormonsku terapiju, te napraviti podlogu za nastanak i razvoj trudnoće do porođaja. Kada se strogo definisani kriterijumi potvrde i odvoje oboleli koji ih ispunjavaju, pristupa se dilataciji i eksplorativnoj kiretaži (**D&C** - engl. *dilatation and curettage*) materice sa histološkom analizom dobijenog materijala. Nakon toga se uvodi tromesečna terapija progesteronskim preparatom, i potom se pristupa ponovnoj eksploraciji materične šupljine (40, 41).

Ukoliko se i tada potvrdi postojanje bolesti, dalje lečenje progesteronskim preparatom se može produžiti još 2 meseca, nakon čega se radi ponovna eksplorativna kiretaža sa histološkim pregledom dobijenog materijala. Ukoliko se bolest ne potvrdi nakon prve ili druge eksplorativne kiretaže, može se savetovati trudnoća. Sama kontrola trudnoće i porođaj se obavljaju po preporukama koje važe i za druge trudnoće visokorizičnog karaktera. U literaturi se beleže mnogi primeri uspešno iznesenih i završenih trudnoća koje su bile udružene sa endometrijalnim karcinomom (42).

1.1.4. Faktori rizika za nastanak karcinoma endometrijuma

Postoje dva osnovna tipa faktora koji dovode do karcinoma tela materice, gde se, nažalost, samo neki od njih mogu menjati. Faktori rizika kao što su uzrast, rasa ili genetska predispozicija spadaju u grupu nemodifikujućih faktora, tj. onih na koje se ne može uticati. Sa druge strane, postoji čitav niz faktora za koje su istraživanja pokazala da povećavaju rizik za nastanak karcinoma endometrijuma, a koji su podložni modifikacijama. Svi ovi faktori različito utiču na razvitak bolesti, ali se jasno moraju odvojiti oni koji povećavaju rizik ali ne dovode zasigurno do oboljevanja. Takođe, kod nekih pacijenkinja je primećeno da oboljevaju od ovog maligniteta, a da ne znaju za postojanje bilo kog faktora rizika koji dovodi do endometrijalnog karcinoma (36, 43, 44).

Faktori rizika za nastanak karcinoma tela materice su:

- 1.1.4.1. Hormonalni uticaji - Estrogen i upotreba **HRT** (engl. *hormone replacement therapy*)
- 1.1.4.2. Godište
- 1.1.4.3. Dijeta i fizička aktivnost
- 1.1.4.4. Intrauterini ulošci (**IUD** - engl. *Intrauterine devices*)
- 1.1.4.5. Porodična anamneza oboljevanja – oboljenja endometrijuma i kolorektalni karcinom u porodici
- 1.1.4.6. Oboljenje dojke ili jajnika
- 1.1.4.7. Izmenjena histologija materičnog epitela histološki verifikovana u prethodnom period
- 1.1.4.8. Radioterapija karlice
- 1.1.4.9. Trudnoća i menstrualni ciklusi – menarha, redovnost, menopauza
- 1.1.4.10. Gojaznost
- 1.1.4.11. **PCO Sy** – *sindrom policističnih jajnika*
- 1.1.4.12. Druga patološka stanja - Šećerna bolest (**DM** - lat. *diabetes mellitus*) i Sistemski lupus eritematode (**SLE** - lat. *lupus erythematosus sistemicus*)

1.1.4.1. Hormonalni uticaji

Primećeno je da nivoi hormona kod žena ili njihova suplementacija kroz primenu **HRT** kod žena dovode do mnogih oboljenja. Jedno od tih je i endometrijalni karcinom (45).

Nivo estrogena je jedan od ključnih faktora koji dovode do endometrijalnog karcinoma, naročito proizveden perifernom konverzijom u masnom tkivu nakon menopauze ili veštačkim unosom radi regulisanja nivoa hormona u periodu prestajanja menstruiranja, ili pak uticajem drugih faktora koji regulišu nivo estrogena u organizmu i preko njega indirektno utiču na nastanak oboljenja. Zaštitni faktor dugotrajnoj ekspoziciji estrogenu je progesteron nastao ovulacijom u jajničkom tkivu, koji prestaje da postoji sa godinama, te suprimirajući efekat

izostaje i ne suprotstavlja se dugotrajnom delovanju estrogena koji dovodi do endometrijalnog karcinoma (45).

Unet oralnim putem tabletama ili nastao endogeno – konverzijom u masnom tkivu, dovodi do izmena u arhitektonici epitela tela materice i sledstveno nastanku endometrijalnog karcinoma. Dugotrajni unos tableta za kontracepciju u niskim dozama ima protektivni efekat na nastanak endometrijalnog karcinoma do 50% i taj efekat ostaje u narednih 10 godina (45).

1.1.4.2. Godište

Sa godinama raste i rizik za nastana karcinoma endometrijuma, tako da je to oboljenje koje je karakteristično za grupu postmenopauzalnih pacijentkinja (46).

Pacijentkinje koje koriste antiestrogenu terapiju – npr. **Tamoksifen**, imaju povišen rizik za nastanak karcinoma endometrijuma, sa pojavom 2-3 /1000 žena godišnje.

1.1.4.3. Dijeta i fizička aktivnost – ponašanje i životni stil

Svaki definisan način ishrane koji uzrokuje povećan kalorijski unos i debljinu dovodi do povećanog rizika za nastanak endometrijalnog karcinoma. Fizička aktivnost smanjuje, dok sedenje i smanjenje fizičke aktivnosti povećavaju rizik za nastanak endometrijalnog karcinoma (47-49).

Meta analiza prospektivne studije ukazuje da žene koje se bave fizičkom aktivnošću imaju 23% umanjen rizik za pojavu maligniteta tela. U Velikoj Britaniji je dokazano da žene koje minimalno 150 minuta nedeljno vežbaju imaju umanjen rizik za oboljevanjem kod 4% obolelih. Fizički aktivne žene imaju umanjen rizik od oboljevanja za 23% do 27%.

Istraživanja su pokazala da pušenje, uz obrazloženje da pušači drugačije metabolišu estrogen, umanjuje rizik za nastanak endometrijalnog karcinoma (50).

Primećeno je i kod osoba koje konzumiraju više kafe da je smanjen rizik 29% u odnosu na one koje malo ili uopšte ne unose kofein, što se vezuje za prekursor insulina - **C peptid** koga ima u kafi (51).

1.1.4.4. Intrauterini ulošci - IUD

Ulošci za materično telo, sa ili bez porogesteronske komponente u svom sastavu kao depo doze koja lokalno deluje, suprotstavljajući se uticaju estrogena ili dovodeći do lokalne inflamacije u epitelu materičnog tela, umanjuju rizik za nastanak karcinoma materice (52).

1.1.4.5. Istorija oboljevanja od drugih sindroma i maligniteta

1.1.4.5.1. HNPCC Sy - hereditarni nepolipoidni kolorektal kancer sindrom

Primećeno je da je endometrijalni karcinom karakterističan za neke familije i da se u nekoliko generacija može pronaći, kao što je slučaj i sa kolorektalnim karcinomom, gde je udruženost kolorektalnog karcinom, ali i povećanog rizika za nastanak endometrijalnog karcinoma ustanovljena u okviru **HNPCC** sindroma, odnosno hereditarnog nepolipoidnog kolon karcinoma. Ovo oboljenje je uzrokovano genskim anomalijama gena **MLH3**, **MSH6**, **TGBR2**, **PMS1**, **PMS2**, **MSH2** i **MLH1**. Naziva se **HNPCC Sy** ili **Lynch Sy (LS)** i smatra se da pacijentkinje koje poseduju ova oštećenja u genomu imaju šanse za razvitak endometrijalnog karcinoma u 40%-60% slučajeva (53, 54).

1.1.4.5.2. Cowden Sy

Sindrom nazvan **Cowden Sy** kao posledica mutacije **PTEN**, tumor supresor gena koji podrazumeva hiperaktivnost **m - TOR** puta, koji izaziva, osim makrocefalije i multiplih hamartoma, i povećanu sklonost za nastanak tumora mozga, dojke, štitne žlezde ali i karcinoma endometrijuma. Pacijentkinje sa ovim poremećajem imaju rizik 5-10% da razviju

endometrijalni karcinom, što je višestruko u odnosu na pacijentkinje koje ga nemaju i kod kojih iznosi 2-3% (55).

1.1.4.6. Oboljenja dojke i jajnika

Pacijentkinje sa verifikovanim malignitetima dojke i jajnika imaju povećan rizik za nastanak endometrijalnog karcinoma, kao i sa porodičnom istorijom oboljevanja od endometrijalnog karcinoma ili sindroma udruženih sa karcinomom endometrijuma.

Teca i Granulosa cell tumori jajnika od 15% do 20% i *endometrioidni karcinom jajnika* do 30%, kao posledica hiperestrogenemije, mogu dovesti do izmena na materičnoj sluznici, te povećavaju rizik od obojevanja (56).

1.1.4.7. Izmena epitela materice

Svako odstupanje arhitektonike materičnog epitela od uobičajenog vodi u nastanak endometrijalnog karcinoma nakon određenog vremenskog perioda. Jednostavna hiperplazija endometrijuma u 8% slučajeva dovodi do pojave maligniteta. Za razliku od nje, kompleksna hiperplazija ima rizik da u 29% slučajeva dovede do endometrijalnog karcinoma, što je jedan od razloga za operativni tretman obolelih sa ovom histopatološkom dijagnozom pre nego što bolest progredira (57).

1.1.4.8. Radijacija karlice

Radijacija male karlice u kojoj je smešteno telo materice, u sklopu terapijskog delovanja kod drugih maligniteta, oštećenjem genetske osnove može dovesti do sekundarnog nastanka endometrijalnog karcinoma (57, 58).

1.1.4.9. Trudnoća i menstrualni ciklusi

Trudnoće i paritet smanjuju rizik od pojave karcinoma materičnog tela za 30% kod prvog porođaja i za 25% kod svakog sledećeg. Rađanje u poznim godinama smanjuje rizik od

pojave karcinoma materičnog tela. Dokazano je da rana menarha, pre 12. godine, i kasna meopauza, posle 55. godine, povećavaju rizik zbog dugogodišnjeg delovanja estrogena sa umanjnjem za 7% do 8% po svakoj godini kraćeg menstrualnog perioda (59).

1.1.4.10. Gojaznost

Rizik od karcinoma materičnog tela je povećan za 32% do 154% kod gojaznih osoba ukazuju meta analize sprovedene u poređenju sa zdravim osobama i normalnim **BMI** (engl. *body mass index*) (60).

1.1.4.11. Sindrom policističnih jajnika - Sy Pco

Iregularna krvarenja, neredovni ciklusi, anovulacija i duže trajanje menstrualnog ciklusa su udruženi sa povećanjem rizika od pojave karcinoma materičnog tela. Savetuju se ultrazvučne kvartalne kontrole kod osoba sa sindromom policističnih jajnika zbog dugotrajnog delovanja estrogena na materičnu sluznicu. Kod ovih pacijentkinja nije retka udruženost povišenog pritiska, dijabetesa i gojaznosti sa hiperandrogenizmom, izmenjenom perifernom insulinskom rezistencijom, anovulacijom, što vodi najpre sterilitetu i povećanju **BMI** i kasnije, ka malignoj alteraciji ćelija materične sluznice (61, 62).

Žene sa **PCO Sy** imaju povećan rizika i do 4 puta u odnosu na populaciju za nastanak endometrijalnog karcinoma (63).

1.1.4.12. Druga patološka stanja - šećerna bolest i sistemski lupus eritematodes

Endometrijalni karcinom je 4 puta češći kod osoba sa dijabetesom, koji je karakterističan za osobe sa previsokim **BMI** (63).

Kod pacijentkinja koje boluju od šećerne bolesti je povećan rizik od oboljevanja u odnosu na pacijentkinje koje ne boluju od šećerne bolesti i to 40% do 81%. **Metformin** - oralni

antidijabetik smanjuje ove simptome i umanjuje rizik od pojave karcinoma materičnog tela (65, 66).

Sistemska eritemski lupus dovodi do smanjenja rizika za pojavu endometrijalnog kancera jer se javlja u poznim godinama. Koštani prelomi koji se vode kao frakture povezane sa smanjenom količinom estrogena u organizmu, posledično dovode do smanjenja pojave endometrijalnog karcinoma, baš zbog smanjenje količine i kraćeg uticaja estrogena (67, 68).

1.2. HISTOPATOLOGIJA KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

Glandularno cistična hiperplazija se javlja u površnom sloju – epitelu tela materice usled dugotrajnog delovanja estrogena, a bez suprotstavljanja progesteronom. Ona može biti simpleks i kompleks hiperplazija, sa i bez atipije, kada se leči unosom *per os* gestagena ili njihovim lokalnim dejstvom. Javlja se usled anovulatornih ciklusa ili zbog viška estrogena, što je jako često kod gojaznih osoba sa povišenim **BMI**, a usled periferne konverzije i stvaranja estrogena u višku. Pored hiperplazije koja ne ukazuje na postojanje atipičnih ćelija, promene zadebljanja endometrijuma mogu imati i atipičnu "primesu", kada se već moraju lečiti nekom od invazivnih tehnika, jer predstavljaju prekancerozu.

Ukoliko promena nastavi da progredira, posle atipične hiperplazije (lat. *hyperplasio atypica*), nastaje karcinom koji je najpre predstavljen kao *in situ* promena - **EIN** (lat. *endometrijalna intraepitelna neoplazija*), a kasnije kreće sa prodorom u dublje slojeve endometrijuma ili ka grliću vršeći invaziju žlezda i strome. Progresija od simpleks hiperplazije (lat. *simplex hyperplasio*) bez atipije u karcinom se dešava u oko 1% pacijenata i 3% sa kompleks oblikom. Kod hiperplazije sa prisutnom atipijom je taj porcenat znatno viši i iznosi 8% kod simpleks (lat. *simplex hyperplasio atypica*) i 29% kod kompleks atipične hiperplazije (lat. *complex hyperplasio atypica*).

Karcinom endometrijuma se najčešće javlja u korpusu pravilno ili u rogovima tela materice, ali može nastati u donjem delu materice, u mestu prelasku tela materice u grlić.. Lokalizovano se manifestuje kao bolest kružno, polipoidne ekspanzivne mase koje su rasute i često krvare. Difuzno zahvatanje endometrijuma se može uočiti kao površno infiltrisane promene bez vidljivog egzofitičnog rasta sa poljima nekroze i krvavljenja. Fokusi invazije u dublje slojeve se obično pojavljuju grubo kao dobro označene sivo-bele oblasti koje su svetlije boje od okolnog nezahvaćenog miometrijuma. U određenom broju slučajeva je moguće videti i

promene sa širenjem na grlić, što utiče i na samu terapiju i vrstu primenjene hirurgije i na prognozu oboljenja.

Karcinom endometrijuma je podeljen na brojne histološke kategorije na osnovu vrste ćelija. Najčešći je endometrioidni koji čini 75% do 80% slučajeva i naziva se i tipični adenokarcinom endometrijuma (69-71).

U dobro diferenciranim oblicima adenokarcinom endometrijuma proizvodi male, okrugle *back-to-back* žlezde bez zahvatanja strome. Gradus 1 - **G1**, odnosno dobre diferencijacije endometrijalni karcinom se manifestuje jedrima sluzokože epitelnih ćelija koja su jedinstvena i ovalnog do cilindričnog oblika, sa minimalno prisutnom atipijom. Čelijske ose su normalne na pravac pružanja ćelija sa ili bez prisutnog raslojavanja.

Ako je veći stepen nuklearne atipije - **G2** i **G3**, prisutan je jedarski pleomorfizam, stepen tumorske nekroze je blag do umeren sa dezmozoplastičnom reakcijom strome uz limfocitnu infiltraciju i izmenu arhitektonike.

U skladu sa histološkim karakteristikama izdvajaju se sledeće forme:

- a) *Endometrioidni adenokarcinom, adenokarcinom trepljastih ćelija, viloglandularni, adenokarcinom sa planocelularnom diferencijacijom i sekretorni*
- b) *Mucinozni adenokarcinom*
- c) *Serozni adenokarcinom*
- d) *Clear cell*
- e) *Mešoviti adenokarcinom*
- f) *Planocelularni karcinom*
- g) *Tranziciocelularni karcinom*
- h) *Sitnoćelijski karcinom*
- i) *Nediferentovani karcinom*
- j) *Metastatski i ostali*

1.2.1. Stepen zrelosti tumora - gradus

Diferencijacija karcinoma se izražava njegovim stepenom zrelosti, a u skladu odnosa solidne i glandularne komponente, odnosno gradusom. Reč je o deskripciji tumora baziranoj na izgledu tumora pod mikroskopom. Gradus je ujedno i indikator kako će se tumor ponašati i koliko brzo širiti, a svakako i jedan od faktora u odluci kako lečiti tumor. Po **FIGO** klasifikaciji iz 1988. godine, stepen zrelosti tumora se može klasifikovati kao:

- a) *Gradus X* - (**GX**), stepen zrelosti se ne može odrediti,
- b) *Gradus 1* - (**G1**), tumor dobre diferencijacije, niskog gradusa koji se vezuje za dobru prognozu i za neagresivno ponašanje- sadrži do 5% solidne komponente,
- c) *Gradus 2* - (**G2**), tumori srednje diferencijacije sa 6-50% solidne komponente,
- d) *Gradus 3* - (**G3**), tumori loše diferencijacije, sa više od 50% solidne komponente, označeni kao tumori loše prognoze sa sklonošću za agresivnim ponašanjem,
- e) *Gradus 4* - (**G4**), tumori nediferencijovani, visokog rizika.

Potrebno je napomenuti da gradus tumora u definitivnoj histologiji može biti izmenjen čak i do 20% u smislu *up-grading*-a (engl. "*podizanje*" *gradusa*), odnosno podizanja stepena gradusa - diferencijacije na viši stepen zrelosti (72).

Sadašnja šema klasifikacije dobro korelira sa prognozom. Stopa preživljavanja od 5 godina za tumore stepena zrelosti 1 - **G1** je 89%. Gradus 2 (**G2**) i gradus 3 (**G3**) adenokarcinoma endometrijuma imaju stopu preživljavanja od 73%, odnosno 61%.

Taylor i sar. su pokušali da sistem gradiranja tumora učine podelom u dve grupe - binarni linearni sistem gradiranja, a na osnovu procenta solidne komponente tumora. Ova nastojanja su zapravo pokušaji da se lakše utvrdi tretman i predvidi ponašanje tumora nakon operativnog zahvata (73, 74).

Na osnovu stepena zrelosti, a u skladu sa **FIGO** klasifikacijom, tumori stadijuma **I** se mogu podeliti, kada je reč o endometrioidnom adenokarcinomu, u tri grupe:

- a) *Tumore niskog rizika - stadijum IA - G1 i G2*
- b) *Tumore srednjeg rizika - stadijum IA - G3, IB - G1 i G2*
- c) *Tumore visokog rizika - stadijum IB - G3 i svi neendometrioidni*

1.2.2. Tipovi tumora

Dva su osnovna kliničko - patološka oblika tumora epitela tela materice, koji se definišu kao:

- a) **Estrogen zavisni - TIP I** i
- b) **Estrogen nezavisni - TIP II**

1.2.2.1. Estrogen zavisni - TIP I

TIP I je zastupljen u oko 80% do 90% obolelih, dobro diferenciran, niskog gradusa, zavisan od estrogena, udružen sa hiperplazijom i dobre je prognoze. Ultrazvučno se uobičajeno vidi zadebljao endometrijum kao posledica dugotrajnog delovanja estrogena. Uglavnom se javlja kod gojaznih pacijentkinja. Dobri i pogodni su za lečenje, sa dobrom prognozom. Mikrosatelitska nestabilnost se nalazi kod osoba sa **Sy HNPCC** – sindromom familijarnog hereditarnog nepolipoidnog kancera kolona i mutacije **PTEN**, **PIK 3CA**, **K-RAS** i **Beta-katenin** su u genetskoj osnovi ovog tumora (75, 76).

Najčešća alteracija kod tipa I je *phosphatasa - tenzin homolog* genetska alteracija – **PTEN**. Ovaj protein je lociran na **PTEN** genu hromozoma 10q23, i ima ulogu supresora tumora, preko fosfatazne komponente koja reguliše deljenje i rast ćelija. Alteracija je prisutna u 80% karcinoma i u 55% prekancerskih lezija. Lipidna fosfataza aktivnosti **PTEN** mutacije zaustavlja rast ćelija u fazi *G1/S*, ćeliske deobe i reguliše *fosfotidinositol 3 kinazu/protein*

kinaze B (**PI3K/AKT**) put. Mutacija **PTEN** revertuje inhibiciju **PI3K** fosforilacije, vodeći u aktivaciju **AKT** i umanjuje ćelijsku progresiju, deobu i apoptozu, jednom rečju tumorigenezu. **PI3K** aktivacija mutacije je viđena kod 1/3 endometrioidnih karcinoma sa **PTEN** mutacijom. **PTEN** inhibira aktivaciju mitogen aktiviranog protein kinaze ekstracelularnog signala regulisanog kinaza puta - **MAPK/ERK**, koji je stimulisan faktorom rasta. Odsustvo funkcionalnog **PTEN** favorizuje rast ćelija i nekontrolisanu deljenje.

1.2.2.2. Estrogen nezavisni - TIP II

TIP II je zastupljen u znatno manjem broju od prethodnog **TIP I** karcinoma, a tipičan predstavnik je *sero-papilarni karcinom* endometrijskog, vrlo sličan tumoru jajovoda i janičara sa sličnim ponašanjem. Nepredvidivi, asimptomatski, invazivni, visokog gradusa, neendometrioidni - *clear cell (svetloćelijski)* i *seropapilarni karcinom endometrijskog*, sa atrofičnim endometrijskom, lošom prognozom, obično uznapredovalog stadijuma. Karakteriše se **HER 2** i **p53** mutacijom (77).

Clear cell tumor se može opisati po svojim karakteristikama kao tumor između **TIP I** i **TIP II** tumora.

Najčešća mutacija kod **TIP-a II** endometrijskog karcinoma je mutacija **P53**, tumor supresor gena lociranog na hromozomu *17p13* i prisutna je do 90% kod seroznih karcinoma. **P53** gen enkodira transkripciju faktora koji aktiviraju ekspresiju gena uključenog u odgovor na oštećenje **DNA**, koji u slučaju mutacije izostaje. Paralelno **P53** aktivira kaskadni mehanizam koji je odgovoran za apoptozu mutiranih ćelija. Istovremeno se inhibira i **P21** gen. Inaktivacija **P16** i prekomerna ekspresija **HER2-neu** gena se takođe mogu videti u okviru **TIP II** endometrijskog karcinoma. **P16**, smeštena na *9P21* genu hromozoma, inaktivacija se može videti u 45% seroznih karcinoma i kod nekih *clear cell* karcinoma.

Na osnovu epidemioloških podataka i podataka u bazama podataka, *seropapilarni karcinom* endometrijuma predstavlja 50% endometrijalnih karcinoma stadijuma **III** ili **IV** po **FIGO** klasifikaciji, skoro 40% svih endometrijalnih karcinoma završenih smrću, iako je sa incidencom u oko 10%. Zbog visoke sklonosti za limfovaskularnu invaziju, intraperitonealno i ekstrapelvično širenje i sklonost ka recidiviranju, tretman je agresivniji i najčešće se sastoji od kombinacije hirurgije, hemioterapije i radioterapije (78).

1.2.3. Genetika endometrijalnog karcinoma

1.2.3.1. K- ras

Familja **RAS** gena kodira proteine koji imaju GTP-aznu aktivnost, od kojih je jedan **Kirsten (K-ras)** protein, koji je uključen u mnoge kontrolisane puteve od kojih je jedan **RAS/RAF/MAPK/ERK** put koji reguliše deljenje, rast i apoptozu ćelija.

K-ras mutacije gena je praćena mutacijom *kodona 12*, detektovana u približno 10% - 30% endometrijalnih karcinoma (79, 80), ali i kod hiperplazije endometrijuma u manjem procentu nego u endometrijalnom karcinomu (81-83). Izuzetno retko prisutna amutacija kod **TIP II** endometrijalnog karcinoma.

1.2.3.2. B-Raf

Izuzetno retko se pokazala udruženost **B-Raf** mutacije sa endometrijalnim karcinomom. Postoje radovi autora koji ukazuju da je ta udruženost 21% (84), dok drugi ukazuju da on je minimalna i da iznosi do 2% (85-87). Konsenzus o ulozi **B-raf** mutacija u razvoju raka endometrijuma još nije ustanovljen.

1.2.3.3. HER2 - neu

HER2 - neu, nazvana i **ERB2** mutacija se susreće do 70% **TIP II** endometrijalnog karcinoma. **HER2 - neu** gen enkodira transmembranozni receptor tirozin-kinaze uključen u

ćelijsku signalizaciju i sličan je sa epidermalnim faktorom rasta. Mutacijom dolazi do nekontrolisanog rasta ćelija (88).

Prekomerna ekspresija ili amplifikacija detektovana u oko 10% -20% endometrijalnih karcinoma visokog rizika – **G2 i G3**, gena **HER2 - neu** proto-onkogen aktivira receptor (83, 89, 90).

Studije pokazuju da **HER2 - neu** prekomerna ekspresija u endometrijalnom karcinomu karakteriše kasno progresiju i diferencijaciju. **HER2 - neu** ekspresija je detektovan u približno 9% -30% **TIP-a II** endometrijalnog karcinoma (91).

Razjašnjenje uloge **HER2-neu** zahtevaju dalje proučavanje.

1.2.3.4. β katenin

β katenin mutacija na genu hromozoma *3P21*, familija proteina **E kadherin** koja se može naći do 50% kod **TIP-a I**, više nego u **TIP-u II** endometrijalnog karcinoma, gde se indentifikuje do 3%. Ovaj gen ima ulogu u dva puta tumorogeneze kod humane populacije (92).

Normlana sinteza proteina je potrebna za očuvanje arhitektonike tkiva uz adekvatnu diferencijaciju.

1.2.3.5. Fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K) AKT

Fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K) AKT put se aktivira kod mnogih humanih kancera i igra ključnu uloga u proliferaciji i preživljavanju ćelija. Mutacija je često udružena sa genetskim izmenama u okviru **HER2–neu**, **K-RAS** i **PTEN**. Učestalost **PI3K** kod endometrijalnog karcinoma je 28 % (93).

1.2.3.6. FGFR2

Promene u faktoru rasta fibroblasta receptora 2 (**FGFR2**) gena uzrokuju ćelijsku proliferaciju. *Biron et al.* su otkrili mutacije u **FGFR2** u 10% uzoraka tumora uterusa, odnosno u 16% endometrijalnog karcinoma (94).

1.2.3.7. PTEN mutacija

Fosfataza tensin homolog (PTEN) je protein identifikovan kod većine sisara i koji je kod ljudi kodiran genom **PTEN** (95)

Mutacije ovog gena su korak u razvoju mnogih kancera i jedan je od najčešće izgubljenih tumorskih supresora u humanom kanceru. Ovaj gen je identifikovan kao tumor supresor koji je mutiran u velikom broju kancera. Protein kodiran ovim genom je *fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat 3-fosfataza*. Negativno reguliše intracelularni nivo *fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat* u ćelijama i funkcioniše kao tumor supresor ili da sprečava rast ćelija i njihovu kontrolisanu deobu (96).

Tokom razvoja tumora, mutacije i delecije inaktiviraju **PTEN**-ovu enzimsku aktivnost, dovodeći do povećane ćelijske proliferacije sa sniženom ćelijskom smrću. Česta genska inaktivacija **PTEN**-a se javlja, pored endometrijalnog karcinoma, i kod glioblastoma, kancera prostate, pluća i dojke. To je mutacija koja nasleđem prenosi predispoziciju za razvoj karcinoma.

Istraživači su identifikovali više od **70** mutacija u genu **PTEN** kod ljudi sa **Cowden sindromom**, koje dovode i do razvoja benignih promena sa nekontrolisanim rastom.

Mutacije u **PTEN** genu uzrokuju nekoliko drugih poremećaja koji, kao **Cowden sindrom**, karakteriše razvoj benignih tumora koji se nazivaju hamartomi. Ovi poremećaji uključuju **Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome** i **Proteus sindrom**. Ovi poremećaji izazvani **PTEN** mutacijama se zovu **PTEN hamartom tumor sindrom** ili **PHTS**.

1.2.3.8. P53

Gen **p53** se nalazi na hromozomu *17* i važan je u sprečavanju širenja ćelija sa oštećenjem **DNK**. **p53** mutacije ili **TP53** ekspresija je dvostruko češći kod tumora bez hiperplazije kao prekursora nego kod onih sa hiperplazijom (97, 98).

S druge strane, **p53** genetski promene su uočene u 17% endometrioidnih karcinoma koje su, pre svega, visokog gradusa (99) .

Tačni mehanizmi koji uzrokuju ovu mutaciju još uvek nisu dobro poznati. Mutiran **p53** gen rezultira nefunkcionalnim proteinom koji se nakuplja u ćeliji i dovodi do razmnožavanja aberantnih ćelija. **p53** promene igraju relativno malu uloga u karcinomu endometrija.

1.2.3.9. Mikrosatelitska nestabilnost (engl. *Microsatellit instability*)

Tokom procesa replikacije dolazi do grešaka u prepisu **DNK** (*deoksiribonukleinska kiselina*) nasledne osnove. Zadatak **MMR** (engl. *mismatch repair mechanism*) mehanizama je da ta oštećenje otkloni. Međutim, u situacijama kada te popravke zakažu, dolazi do promena koje se nazivaju mikrosatelitska nestabilnost. One predstavljaju fenotipsku potvrdu da mehanizmi popravke gena ne funkcionišu kako treba. Česte su kod karcinoma debelog creva i endometrija, a mogu dovesti i do raka želuca, kancera jajnika, kancera hepatobilijarnog trakta, kancera urinarnog trakta, kancera mozga i raka kože. Pacijenti sa **Lynch sindromom** imaju oštećenja **MLH1**, **MSH2**, **MSH6** ili **PMS2** (100, 101).

1.2.4. Bojenje preparata - hematoxylin&eosin

Hematoksilinom i eozinom (**H&E**) bojenje je jedno od glavnih bojenja preparata u histologiji. Najrasprostranjenije bojenje u medicinskoj dijagnostici i često je zlatni standard. Metod bojenja podrazumeva primenu hemaluma, kompleksa formiranog od aluminijum jona i hemateina. Hemalum boji jezgra ćelija plavom bojom. Bojenja vodenim ili alkoholnim rastvorom eozina, eozinofilne strukture boji u različitim nijansama crvene, roze i narandžaste. Eozinofilne strukture se generalno sastoje od intracelularnog ili ekstracelularnog proteina (102).

1.2.5. Imunohistohemija - Pan cytokeratin AE1/AE3 (PAN CK AE1/AE3)

Imunohistohemija (**IHH** - engl. *immunohistochemistry*) je metoda u laboratorijskoj dijagnostici koja se, koristeći osnovni princip u imunologiji da se određeno antitelo veže i prepoznaje samo ciljni antigen, bavi primenom obeleženih antitela kao specifičnih reagenasa za lokalizaciju i detekciju tkivnih konstituenata. Ukoliko se govori o lokalizaciji proteina u ili na ćeliji, onda govorimo o metodi imunocitohemije.

Poslednjih godina, imunohistohemija se razvila u snažno dijagnostičko sredstvo koje pruža dodatne informacije prilikom rutinske morfološke analize tkiva. Primena imunohistohemije u proceni odgovarajućih ćelijskih markera koji definišu specifični fenotip omogućila je dobijanje važnih dijagnostičkih, prognostičkih i prediktivnih informacija neophodnih za klasifikovanje i diferenciranje pojedinih bolesti. Osim u dijagnostičke, metode imunohistohemija se koristi i u naučno-istraživačke svrhe kako bi se bolje razumela distribucija i lokalizacija biomarkera i ekspresija pojedinih proteina u različitim tkivima. Imunohistohemija je savremena metoda u medicinskoj dijagnostici u kojoj se, zahvaljujući primeni imunoloških principa, postigao veliki napredak u dijagnostici mnogih bolesti, a posebno u patohistološkoj dijagnostici i istraživanju sve učestalijih tumora.

Dva osnovna načina prikazivanja nastalog imunokompleksa su imunoenzimaska reakcija i obeležavanje antitela florescentnom materijom.

Citokeratini su familija srednjih vlakana koji su pretežno nalaze u ćelijama epitelnog porekla i mogu se podeliti u dve grupe:

- a) **kisele citokeratine** (*tip I*) i
- b) **osnovne citokeratine** (*tip II*)

Tako, citokeratin bojenje je citoplazmatično bojenje, koje će obojiti većinu karcinoma i karcinoidnih tumora. Kao što mu ime kaže, **citokeratin AE1 / AE3** je mešavina dva različita klona anti-citokeratin monoklonalna antitela, **AE1** i **AE3**. **AE1** reaguje sa većinom kiselim (*tip*

I) citokeratinima (**K10, 15, 16 i 19**), dok se **AE3** vezuje za sve poznate osnovne (tip II) citokeratine.

AE1 detektuje citokeratine visoke molekulske težine 10, 14, 15, i 16, kao i citokeratin niske molekularne težine 19. Klon **AE3** otkriva citokeratine visoke molekulske težine 1, 2, 3, 4, 5 i 6, a I citokeratine niske molekulske težine 7 i 8. Kombinacijom ova dva reagensa, jednim bojenjem sa širokim spektrom reaktivnosti za citokeratine visoke i niske molekularne težine, se dobijena opsežna histološka informacija.

AE1/AE3 citokeratnsko bojenje se poslednjih godina sve više koristi u bojenju metastaza u limfnim čvorovima u procesu ulktrastadiranja limfnih čvorova obležanih nekim od farmaka, čime se doatno detektuju dopunsko prisustvo metastatske bolesti u vidu makro, mikro metastaza i izolovanih tumorskih ćelija veličine 0,2 do 2 mm (103-105).

1.3. KLINIČKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

1.3.1. Simptomi i znaci karcinoma endometrijuma

Jedan od najranijih simptoma karcinoma endometrijuma predstavlja krvarenje iz materice. Naime, svako krvarenje kod pacijentkinja u periodu premenopauze koje je iregularno ili duže traje od 10 dana, postkoitalno krvarenje ili se pojavljuje nakon perioda izostanka u trajanju od 6 meseci, se mora osnovno ili dodatno ispitati nekom od dijagnostičkih procedura.

Kod osoba kod kojih je na redovnim kontrolama **PA** (*Papanicolaou*) citološki nalaz uredan, a ipak dolazi do krvarenja iz materice, taj simptom se ne sme zanemariti. Smatra se da se kod gotovo trećine pacijentkinja koje se javljaju zbog krvarenja u periodu perimenopauze, ultrazvukom postavljenom sumnjom na postojanje ovog oboljenja, ova dijagnoza kasnije i potvrdi (106, 107).

Kod endometrijalnog karcinoma je dobro to da se rano može otkriti, odnosno u ranim stadijumima po međunarodnim klasifikacijama, jer kao osnovni klinički znak se javlja krvarenje iz materice koje pacijentkinje ne smeju ignorisati i pripisati povratku normalnog mesečnog menstruiranja. Istraživanja su pokazala da 9 od 10 karcinoma endometrijuma prouzrokuje krvarenje. Ta manifestacija omogućava rano otkrivanje procesa u skoro 90% obolelih u ranim fazama (108).

Međutim, ukoliko bolest nije u ranom stadijumu, mogu se javiti, ali retko, i drugi simptomi kao znak već odmakle bolesti, a to su pojava slobodne tečnosti u stomaku, otežano varenje, bol u maloj karlici, bol koje se javlja postkoitalno, gubitak u telesnoj masi i dr. (106, 107).

Oko 10% endometrijalnog karcinoma se dijagnostikuje nakon dilatacije i kiretaže materičnog tela kod menopauzalnih pacijentkinja (108).

Papanikolau ćelijski razmaz može sadržati naznake atipičnih glandularnih ćelija (**AGUS** - engl. *atypical glandular cells of undetermined significance*) ili sa prisutnim nalazom **AIS** (engl. *adenocarcinoma in situ*), mada **PA** ćelijski razmaz ne dijagnostikuje postojanje endometrijalnog karcinoma i može biti potpuno normalan u preko 50% slučajeva kod kojih se kasnije potvrdi postojanje endometrijalne neoplazme (109).

U slučajevima uznapredovalog endometrijalnog karcinoma, klinička slika može ličiti na kliničku manifestaciju uznapredovalog ovarijalnog karcinoma, odnosno sa prisutnim bolom, distenzijom i osećajem pritiska u maloj karlici koji su praćeni pojavom ascitesa (109).

Svi simptomi su posledica obliteracije unutrašnjeg ušća, što dovodi do nakupljanja krvi u materičnom telu – *haematometra* i posledičnom širenju struktura, kao i napredovanju procesa. Krv, kao pogodno tle za nastanak infekcija unutar materičnog tela, se može kontaminirati bakterijama, prouzrokovati *pyometru*, te tovesti do toga da umesto krvi nastane curenje gnoja iz materičnog tela (110).

1.3.2. Širenje karcinoma endometrijuma

Širenje endometrijalnog karcinoma ide putem krvnih sudova na udaljene metastaze, preko limfnih puteva i *per continuitatem* na okolne strukture, odnosno peritoneum ili vaginalno (108). Udaljene metastatske promene mogu nastati na omentumu, jetri, plućima, kostima i mozgu (109).

Limfnim putem metastaze u ranim fazama bolesti se mogu pojaviti u limfaticima male karlice, kao i paraaortalne regije, ali ne kao pravilo, jer se u limfaticima duž velikih krvnih sudova van male karlice mogu naći meta promene i bez potvrde zahvaćenosti limfatika u maloj karlici – metastaze preskoka, mada retko (110-112).

U terminalnim fazama, prouzrokovanim retrogradnim tokom, moguća je zahvaćenost limfatika ingvinalne regije. Karcinom endometrijuma metastazira na peritoneumu, što se dešava

kod oko 2% obolelih. *Per continuitatem* karcinom endometrijuma se širi na okolne strukture. Najčešće mesto u materičnoj šupljini za nastanak malignog procesa su fundus, predeo rogova i istmični deo materice. Proces se može širiti spuštanjem na donje partije genitalnih organa, slivanjem i zahvatnjem cele materične šupljine, ali i urastanjem u dublje slojeve materice do probijanja visceralnog peritoneuma male karlice sa zahvatanjem seroze, kao i jajovoda i jajnika (113).

1.3.3. Udruženost endometrijalnog karcinoma sa sindromima - PTEN hamartom tumor sindromi

Mutacije odgovorne za ove sindrome prouzrokuje dobijeni protein koji je nefunkcionalan ili odsutan. Neispravan protein omogućava ćeliji da se podeli na nekontrolisan način i sprečava oštećene ćelije od umiranja, što može dovesti do rasta tumora (114).

1.3.3.1. Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom

Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom, genetsko oboljenje kao posledica **PTEN** mutacije u 60%, slično **Cowden sindromu**, a u okviru **PTEN hamartom tumor sindroma**, predstavljeno izmenjenom veličinom glave - makrocefalijom, prisustvom benignih tumora po telu - hamartoma i tamnih pega na penisu kod muškaraca (115, 116). Sindrom je u vezi sa razvitkom određenih vrsta karcinoma. Ostaje nejasno kako mutacije u ovom genu mogu da izazovu druge karakteristike **Banajan-Rajli-Ruvalcaba sindroma**, kao što su makrocefalija, zaostajanje u razvoju, i mišića i skeletnim abnormalnosti, kao i stanja razvijenog sindroma koja nisu praćena **PTEN** mutacijama.

1.3.3.2. Proteus sindrom - Wiedemann sindrom

Proteus sindrom poznat i kao **Wiedemann sindrom**, posledica mutacije **PTEN** na 10. hromozomu (poslednja istraživanja govore da je reč o promeni na 16. hromozomu), predstavljen je prekomernim rastom kože, kostiju, mišića, masnih tkiva, krvnih i limfnih sudova.

Progresivno stanje, koje kod normalno rođene dece dovodi do preuranjene smrti, uslovljeno je deformitetima u rastu i razvoju kože, kostiju, tumora po telu, praćeno dubokim venskim trombozama i plućnom embolijom (117).

1.3.3.3. Cowden sindrom

Cowden sindrom je genetsko oboljenja – autozomno dominantni sindrom, praćen mutacijom **PTEN** na *10. hromozomu*, koje se javlja sa nedovoljno poznatom incidencijom. Mutacija na *10. hromozomu* koja dovodi do povećane aktivnosti **m-TOR** puta je zabeležna u 80% slučajeva, dok se za ostalih 20% ne zna sa sigurnošću, ali se dovodi u vezu sa **PTEN** mutacijom na indirektan način, odnosno mutacijom dna regiona koji reguliše aktivnost **PTEN** gena (118).

Ovaj sindrom spada u bolesti opisane kao **PTEN hamartoma tumor sindrom**, sa povećanim rizikom za nastanak određenih karcinoma (119, 120) Kumulativni rizik za nastanak karcinoma endometrijuma je oko 42.9%.

1.3.3.4. Lynch sindrom (LS)

Lynch sindrom je autozomno dominantni nasledni sindrom, takođe poznat kao nasledni nepolipoidni rak debelog creva (**HNPCC Sy**) od 1985. godine, uzrokovan embrionskom mutacijom u jednom od nekoliko **DNK MMR** (engl. *mismatch repair*) gena - **MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ili EPCAM**, koji se nalazi na *2. hromozomu* i dovodi do mutacije. Predstavljen je sa dva oblika **Muir - Torre Sy** i **Turcot Sy**. Dobio je naziv po *Henry T. Lynch* profesoru na *Creighton University Medical Center*, koji ga je i otkrio 1966. (121) i čini oko 2-5% (122, 123) svih karcinoma debelog creva u svetu.

U SAD se svake godine dijagnostikuje oko 160. 000 slučajeva kolorektalnog karcinoma, za čiju pojavu je **Lynch sindrom** odgovoran u oko 2% do 7% slučajeva. Prosek

godina starosti obolelih je oko 44 godine u odnosu na one bez **LS**, kod kojih je taj prosek 64 godine.

U skorije vreme, otkriveno je da je sličan broj endometrijalnih karcinoma udružen sa **Lynch sindromom**, takođe sa prisutnim mutacijama **MMR gena**. Postignut je i značajan napredak vezan za **Lynch sindrom** udružen sa kolorektalnim karcinomom u pogledu molekularne patogeneze, rizika, genetske osnove i prevencije kao i implementacije skrininga u visoko obolelim sredinama (124).

U poslednje vreme, fokus ispitivanja **Lynch Sindrom-a** se kreće ka ispitivanju **Lynch sindrom-a** udruženog sa endometrijalnim karcinomom, jer žene sa **LS** imaju 40%-60% šansi da kao prvu manifestaciju imaju endometrijalni karcinom (125).

Sa kliničkog aspekta, potvrda da je endometrijalni karcinom u vezi sa **Lynch Sindromom**, utiče na rano otkrivanje, skrining i prevenciju drugih vrsta maligniteta (npr. kolorektalnog karcinoma) udruženih sa **LS**, više nego postavljanje same dijagnoze. Skrining bi imao za cilj da se spreči ili otkrije u ranijim fazama bolesti, što bi rezultiralo boljom prognozom i terapijom oboljenja (126). Smrtnost od kolorektalnog karcinom mnogo je veća nego od endometrijalnog karcinoma, ukazuju podaci.

Većina lekara i zdravstvenih radnika nisu svesni kliničko-patoloških karakteristika **Lynch sindroma** vezanih za endometrijalni karcinom. U okviru endometrijalnog karcinoma udruženog sa **Lynch Sindrom**, mutacija **MMR gena** pokazuje učestalost u **MSH2** genu 50%-66%, u **MLH1** od 24%-40%, a u **MSH6** od 10%-13% (127).

U poređenju sa endometrijalnim karcinomom, mutacija gena u kolorektalanom karcinomu povezanim sa **Lynch Sy** je ili slična ili nešto manja, tj. **MSH2** stopa mutacije je najviša, dok je **MLH1** mutacija druga najčešća mutacija. Iako je ukupna stopa mutacije **MSH6** relativno niska (10%-13%) (127), stopa **PMS2** mutacije je manje od 5% (128), koji ima najnižu učestalost.

Osnovna funkcija **MMR** gena je održavanje stabilnosti genoma korekcijom neusklađenosti generisane tokom replikacije *deoskiribonukleinske kiseline*. **MMR** mutacija gena dovodi do mutiranja fenotipa i mikrosatelitske nestabilnosti **MSI** (engl. *microsatellit instability*) nastale hipermetilacijom gena (129, 130). **MLH1** ili mutacijom **MMR** gena, koji dovode do razvoja **Lynch sindroma**, odnosno odgovarajućeg karcinoma koji je u vezi sa sindromom (130).

U karcinomu endometrijuma, **MSI** je veoma česta. Takođe je prisutna u 15%-25% odgovarajućih sporadičnih karcinoma (130, 131).

Na osnovu navedenih karakteristika, praktični pristup je da se pronađe udružen **Lynch sindrom** sa endometrijalnim karcinomom, a radi otkrivanja i prevencije drugih vrsta karcinoma kao što su: *kolorektalni karcinom, karcinom želuca, karcinom jajnika, karcinom tankog creva, karcinom pankreasa, karcinom uretera i bešike, karcinom žučovoda, mozga* i nekih karcinoma *kože*. U određenom procentu kod pacijenata sa dokazanim **Lynch sindromom**, moguća je i pojava karcinoma *prostate* i karcinoma *dojke*.

1.3.3.4.1. Kriterijumi za otkrivanje i skrining

1) Kriterijumi za postavljanje dijagnoze Lynch sindroma su sledeći:

- a) pojava kolorektalnog karcinoma pre 50. godine starosti,
- b) razvitak ostalih karcinoma u vezi sa **Lynch sindrom** uz kolorektalni karcinom,
- c) kolorektalni karcinom kod jednog ili više rođaka u prvom kolenu srodstva, koji imaju potvrđeno postojanje karcinoma koji su u vezi sa **Lynch sindrom**, pre 50. godine starosti,
- d) kolorektalni kancer uz pojavu karcinoma u vezi sa **Lynch sindrom** kod 2 rođaka u prvom ili drugom kolenu srodstva.

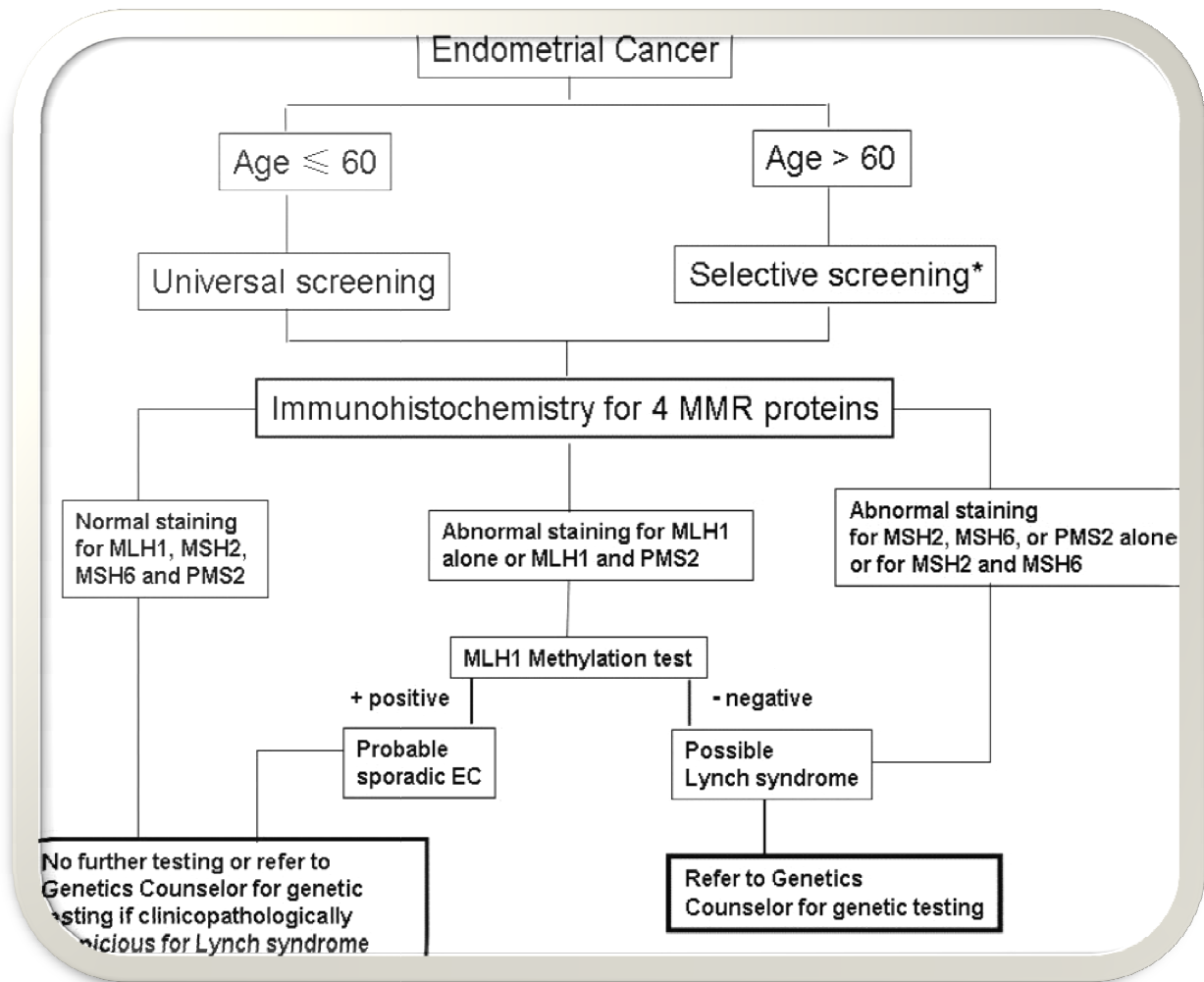
2) Skrining za otkrivanje Lynch sindroma:

- a) kolonoskopija svake 1-2 godine od 20. do 25. godine, odnosno 5 godina ranije nego što je postavljena dijagnoza u porodici,
- b) ispitivanje na *Helicobacter pylori*, ukoliko je potvrđeno postojanje **Lynch sindroma**,
- c) skrining kod žena kod kojih postoji endometrijalni kancer u vezi sa LS u porodici, što podrazumeva TVUZ (*transvaginalni ultrazvuk*) pregled svake godine, endometrijalnu biopsiju od 30. do 35 godine starosti, **Algoritam 1**.

Endometrijalni karcinom može da posluži kao detektor karcinoma kod pacijenata i potencijalno za članove njihovih porodica. Optimalno, to daje dovoljno vremena da se sprovede dijagnostika i skrining za drugi karcinom u cilju ili prevencije ili ranije dijagnoze i lakšeg lečenja u ranijim stadijumima.

Ukoliko je osoba završila sa rađanjem, preporučuje se hirurška amputacija uterusa sa jajnicima i jajovodima u cilju profilakse razvoja malignog oboljenja.

Algoritam 1. Skrining za Lynch Sy



1.3.3.4.2. Klinički značaj endometrijalnog karcinoma udruženog sa Lynch sindromom

Životni vek kod pacijentkinja obolelih od endometrijalnog karcinoma koji je povezan sa **Lynch sindromom**, zavisi od godina i mutacije specifičnog **MMR** gena.

Pacijenti sa **MSH6** mutacijom su pod većim rizikom (64%-71%) za razvoj endometrijalnog karcinoma od onih sa **MSH2** ili **MLH1** mutacijama (40%-50%) (133, 134).

Oni su, takođe, u znatno većem riziku od razvoja endometrijalnog od kolorektalnog karcinoma. Smatra se da se LS u vezi sa endometrijalnim karcinomom javlja u mlađem uzrastu nego u sporadičnim slučajevima, što je i dokazano u jednoj studiji gde prosečna starost dijagnoze za LS u vezi sa endometrijalnim karcinomom je 49 godina u poređenju sa 60 godina za karcinom endometrijuma u opštoj populaciji (135).

Treba napomenuti da je **Lynch sindrom** udružen sa endometrijalnim karcinomom ponekad praćen (sinhroni, ili metahroni) **Lynch sindromom** vezanim za rak jajnika. Zapravo, kod **Lynch sindroma** je životni rizik za rak endometrijuma 40%-60%, a za rak jajnika 9%-12% (136).

Takođe, kod pacijentaa sa dokazanim endometrijalnim karcinomom koji je udružen sa **Lynch sindromom**, rizik za nastanak drugog karcinoma je oko 25% u 10 i 50% u 15 godina od inicijalno postavljene dijagnoze endometrijalnog karcinoma (120, 121).

Ukoliko se potvrdi postojanje **Lynch sindroma** udruženog sa endometrijalnim karcinomom, oba tipa endometrijalnog karcinoma imaju jedinstvene karakteristike u opštoj populaciji (137-139).

Tip II endometrijalnog karcinoma se obično dijagnostikuje kod starijih pacijenkinja, prosečnih godina starosti od 65 do 68 (140), dok je kod karcinoma endometrijuma udruženog sa LS, prosek starosti 46,4 godine (138)

Kod pacijentkinja obolelih od endometrijalnog karcinoma udruženog sa **Lynch sindromom** se ne mogu dovesti u vezu neki od faktora rizika za nastanak ovog oboljenja. Tako često nema dokaza o prekomernoj izloženosti estrogenu, povišenom indeksu telesne mase, povišenom pritisku, dijabetesu ili dr.

Neregularna krvarenja, sa pozitivnom prodičnom anamnezom na **Lynch sindrom**, bez postojanja faktora za nastanak endometrijalnog karcinoma - indeks telesne mase, godine starosti

obolelog, pozitivna istorija oboljenjavanja, uvek treba da pobude sumnju na nastanak endometrijalnog karcinoma (138).

1.3.3.4.3. Testiranje tkiva na Lynch Sy i selekcija obolelih

Imunohistohemija za **MMR proteina**, **MSI** analize, i **MLH1** analizu metilacije na tumorskim i netumorskim tkivima.

U mnogim institucijama **MSI** analiza se vrši paralelno sa imunohistohemijom za **MLH1, MSH2, MSH6, i PMS2**.

Za endometrijalni karcinom, benigno tkivo endometrijuma i stromalnih ćelija, pored normalnog tkiva grlića i jajnika, se može koristiti kao normalna kontrola.

Ako je metilovanje prisutno, mnogo je verovatnije da pacijent ima karcinom endometrijuma, a ne **Lynch sindrom** udružen sa endometrijalnim karcinomom. Algoritmi za skrining **Lynch sindroma** povezanog sa endometrijalnim karcinomom su razvijeni (141). Učestalost u neizabranoj populaciji **Lynch sindroma** kod pacijenata sa endometrijalnim karcinomom je 2,3% (142), i približava se stopi od 3% **Lynch Sindrom-a** udruženog sa kolorektalnim karcinomom.

Kod obolelih od endometrijalnog karcinoma starosne dobi od 60 godina, kao i prosečne starosti od 50 godina kod obolelih od endometrijalnog karcinoma udruženog sa **Lynch sindromom**, se savetuje genetsko ispitivanje. Kod starijih od 60 godina, zbog izmena u genomu usled visoke tendencije za mutacije, test se radi selektivno, a zavisno od kliničkih nalaza.

Ispitivanje započeti sa **MMR** imunohistohemijskom detekcijom, pa tek ukoliko se potvrdi **MLH**, nastaviti hipermetilacijom.

BRAF mutaciju ne raditi, jer nije usko povezana sa endometrijalnim karcinomom.

Budućnost pravovremene dijagnostike je identifikacija svih pacijenata koji imaju rizik za nastanak endometrijalnog karcinoma. Dalje razjašćenje molekularnih mehanizama i genetskih izmena je prioritet kako u dijagnostikovaju ove bolesti, tako i u terapiji.

1.4. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

1.4.1. Dijagnostičke procedure

Ne postoji efikasan skrining kojim bi se karcinom endometrijuma prevenirao, ali se u većini slučajeva dijagnostikuje lako kod žena sa vaginalnim krvarenjem, što je osnovni simptom oboljenja (143).

Ukoliko se otkrije u ranim stadijumima, endometrijalni karcinom je izlečiv. Međutim, ponekad sam razvoj bolesti ide drugim tokom, te se otkriva u kasnijim fazama, kada su prognoze lošije.

Pregledom pod spekulomom, prilikom prvog susreta, nakon detaljne lične ili porodičnom anamneze, može se isključiti da li je krvarenje iz grlića ili iz materične šupljine, sa smernicom za dalje ispitivanje. Obavezno je pažnju obratiti na godine, navike i, eventualno, nasleđe vezano za endometrijalni karcinom.

Transvaginalna ultrasonografija procenjuje debljinu endometrijuma sa postojanjem malignog procesa unutar same šupljine koja može, i ne mora imati određen stepen zahvaćenosti u dublje slojeve materice, odnosno miometrijuma. Debljina endometrijuma od 3/4 mm smanjuje verovatnoću na postojanje malignog procesa na materičnoj sluznici na 2 /1000, kada je reč o endometrijalnom karcinomu **TIP I** (144).

Istom prilikom je potrebno isključiti i postojanje drugih razloga za nastanak krvarenja, kao što su antikoagulantna zaštita, terminalna faza azotemije, hipertenzija, postojanje polipa i dr. Istim pregledom treba sagledati i adnexa, odnosno isključiti postojanje tumora na jajnicima, a zbog udruženosti sa osnovnim oboljenjem. Nalaze je poželjno dopuniti *color-dopler* pregledom sudova u materičnom zidu.

Zlatan standard prilikom pojave krvarenja kod pacijentkinja sa iregularnim krvavljenjem, odnosno krvavljenjem nakon perioda izostanka menstruacije, naročito posle 40. godine, sa familijarnom pozitivnom anamnezom na postojanje endometrijalnog karcinoma, eventualnom pozitivnom porodičnom anamnezom na sindrome kao što su **Lynch sindrom** (142) ili **Cowden sindrom** (145) je eksplorativna kiretaža. Za intervenciju koja se može izvesti u uslovima, kako lokalne tako i kratkotrajne opšte intravenske anestezije, potreban je "komplet" analiza, kako bi predložena intervencija bila sprovedena uz maksimalnu sigurnost za pacijentkinju. Osnovne laboratorijske i biohemijske analize, kao i analize urina, prethode pregledu anesteziologa, uz internističku saglasnost i predstavljaju osnov za intervenciju u uslovima bezbedne anestezije.

Dobijeni materijal se šalje na histopatološki pregled u cilju određivanja vrste i stepena zrelosti tumora u poslatom materijalu, nakon čega se donosi odluka o daljem lečenju. Novije studije predlažu da prvi korak u detekciji neoplazije endometrijuma bude transvaginalna procena endometrijalne debljine, koristeći *cutt off* na *3mm do 4mm*, nakon čega treba uraditi endometrijalnu biopsiju nekom od raspoloživ ili mikroinvazivnih tehnika (36).

U novije vreme, agresivna metoda dilatacije i kiretaže radi uzorkovanja materijala i histološke verifikacije se zamenjuje "*office*" histeroskopijom, odnosno primenom **MI** dijagnostike na područje ginekološke onkologije, gde se optikom - rigidnom ili fleksibilnom ulazi u materičnu šupljinu i kroz radni kanal instrumenta uzima ciljane biopsija materične sluznice sa suspektnih i jako malih mesta (146).

Metoda ima primenu i u peritumoralnoj aplikaciji kontrasta u okviru ciljane - kontrastne limfadenektomije nekim od kontrasta za koji se hirurzi odlučuju u svom radu (147, 148). Jednostavna, kratkotrajna, laka i sigurna za pacijentkinju sa malo opisanih komplikacija.

Fleksibilna histeroskopija sa mogućom rotacijom samog vrha fleksibilnog endoskopa može sagledati detaljno delove materične šupljine radi otkrivanja mesta porekla procesa, kako je rečeno, uz eventualnu biopsiju kroz jako uzak radni kanal od *1mm* do *2mm* posebnim klještima za biopsiju. Potrebno je da uzorci tkiva budu adekvatne veličine, kako sama histopatološka evaluacija ne bi bila otežana ili onemogućena. Fleksibilni endoskop se može brzo uvesti kroz kanal grlića, bez ili uz lokalnu anesteziju i isto tako brzo izvaditi. Tom prilikom je moguće da se, zbog kratkog vremena rada, ne uoče suspektna mesta, o čemu je potrebno voditi računa.

U histeroskopskoj proceduri resektoskopom se vrši isecanje komada tkiva, koji bi, osim ostalih, dali podatke i o eventualnoj dubini invazije samog malignog procesa u dublje slojeve endometrijuma, što bi odredilo podstadijum bolesti i uticalo na odluku o stepenu radikalnog tretmana u hirurškom lečenju ove bolesti.

Tokom rada je posebno potrebno voditi računa o intrauterinom pritisku ili koristiti gas radi distenzije materične šupljine, zbog mogućeg rasejavanja bolesti persuflacijom kroz jajovode sa sledstvenom peritonealnom diseminacijom, U novijoj literaturi ima radova da se procenat peritonealne pozitivne citologije, koji iznosi do *10%*, ne razlikuje kod pacijenata kod kojih nije, naspram studijske grupe kod koje je rađena histeroskopija rastvorom.

U slučajevima dilatacije i kiretaže, lažno negativni rezultati iznose oko *8%*, što treba imati na umu i pribegavati ciljanim biopsijama kada god je to moguće (149).

Upotreba *Pipelle* i *Vabra* sonde za endometrijalnu biopsiju predstavlja vrlo senzitivnu tehniku u detekciji endometrijalnog karcinoma *99,6%* naspram *97,1%* (150).

U slučajevima potvrde postojanja malignog procesa nakon histopatološkog pregleda poslanog materijala dobijenog endometrijalnom biopsijom, potrebno je načiniti dopunske

pregled *imidžing tehnikama* - **MRI** (engl. *Magnetic resonance imaging*) i **CT** (engl. *Computerised tomography*), kako bi se oboleli pripremili za konzilijarni pregled od strane konzilijuma za maligne bolesti, a u cilju procene preoperativnog stepena proširenja, odnosno stadijuma bolesti i donošenja odluke o daljem lečenju. Za malu karlicu preporučena je **MRI** tehnika, sa procenom veličine tumora, njegovom lokalizacijom, eventualnim širenjem, dubinom invazije i procenom debljine ednometrijuma, sa opisom ostalih struktura - limfatika male karlice, zahvaćenosti vezivnih elemenata oko uterusa - veza, infiltracije vagine, bešike i uretera ili debelog creva i limfatika paraaortalne regije, U sagledavanju abdomena, opisuju se strukture – jetra, pankreas, slezina, želudac, sa posebnim osvrtom na postojanje hidronefroze bubrega, peritonealnih metastaza, meta promena na tankom crevu.

Rendgenski (Rö) snimak pluća isključuje postojanje procesa na plućima i eventualnog plućnog izliva, a kompjuterizovana tomografija toraksa daje detaljniju informaciju kada je potrebno (151, 152).

Na taj način, a nakon pregleda, se daje preporuka na osnovu pretpostavljenog kliničkog stadijuma po međunarodnim klasifikacijama o daljem lečenju, vođena preporukama i vodičima dobre kliničke prakse. Analize mogu biti dopunjenje tumorskim markerom **Ca 125** (*cancer antigen -125*) (153, 154) ili nekim od markera (*19-9,72-4*) koji bi ukazivao na metastaze u drugim organima, kao i dopunskim pregledima, odnosno *cistoskopijom* i *kolonoskopijom* od strane specijalista odgovarajuće struke.

1.5. PROGNOZA KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

1.5.1. Prognostički faktori

U lečenju i kliničko–hirurško–patološkoj podeli endometrijalnog karcinoma na stadijume sa podstadijumima po međunarodnoj klasifikaciji, pokušava se uočavanje pravilnosti u ponašanju maligniteta tela materice. U tom smisli se i međunarodne klaisfikacije na skupovima revidiraju u stavovima. Određene karakteristike maligniteta se analiziraju u programima praćenja obolelih, kako bi se za svaki stadijum sa pratećim podstadijumom u korelaciji sa faktorim rizika omogućilo bolje preživljavanje uz adekvatan kvalitet života lečenih pacijentkinja. Na osnovu rezultata studija koju je sprovodila **GOG** (engl. *gynecology oncology group*) **33** grupa, utvrđeno je da postoje faktori koji utiču na prognozu endometrijalnog karcinoma.

Ti faktori su sledeći:

- a) starost pacijentkinje,
- b) stepen diferenciranosti tumora – gradus,
- c) histološki tip tumora,
- d) širenje na grlić i dubina invazije miometrijuma,
- e) zahvaćenost limfatika male karlice i paraaortalne regije,
- f) pozitivna peritonelana citologija,
- g) DNA ploidijska i hormonski receptori,
- h) zahvaćenost adneksa tumorom,
- i) limfovaskularna invazija kod stadijuma **I** po klasifikaciji (155,156).

Starost pacijentkinje je nezavisan prognostički faktor. Primećena je korelacija da se nepovoljan ishod povećava sa godinama starosti obolelih, dok određeni radovi sprovedeni u velikoj kohortnoj studiji ukazuju da starost obolelih ne utiče na pojavu recidiva bolesti (157).

Izrazita korelacija postoji između **stepena diferencijacije tumora i dubine invazije tumora u dublje slojeve materice - miometrijuma** sa prognozom bolesti. Veći stepen diferencijacije, sa dubljom invazijom u slojeve mišića materice, koreliraju sa nastankom metastaza u limfnim čvorovima male karlice i paraaortalne regije, na adneksama, površini same materice, pozitivnom citologijom, invazijom vagine i pojavom recidiva (158), **Tabele 1, 2, 3 i 4.**

Tabela 1. Procenat metastaza u limfaticima male karlice i paraaortalne regije u odnosu na dubinu invazije - rezultati **GOG 33** studije.

Invazija miometrijuma	Limfatici male karlice	Limfatici paraaortalno
Samo endometrijum	1%	1%
Površna	5%	3%
Srednja	6%	1%
Duboka	25%	17%

Tabela 2. Procenat metastaza u limfaticima male karlice i paraaortalne regije u odnosu na histološki gradus - rezultati **GOG 33** studije.

Histološki gradus	Limfatici male karlice	Limfatici paraaortalne regije
G1	3%	2%
G2	9%	5%
G3	18%	11%

Tabela 3. Procenat metastaza u limfaticima male karlice u skladu sa gradusom i dubinom invazije tumora - rezultati **GOG 33** studije.

Dubina invazije	G1	G2	G3
Samo endometrijum	0%	3%	0%
Unutrašnja 1/3	3%	5%	9%
Srednja 1/3	0%	9%	4%
Spoljašnja 1/3	11%	19%	34%

Tabela 4. Procenat metastaza u limfaticima paraaortalne regije u skladu sa gradusom i dubinom invazije tumora - rezultati **GOG 33** studije.

Dubina invazije	G1	G2	G3
Samo endometrijum	0%	3%	0%
Unutrašnja 1/3	1%	4%	4%
Srednja 1/3	5%	0%	0%
Spoljašnja 1/3	6%	14%	23%

Pacijentkne kod kojih postoji **zahvaćenost grlića** u okviru širenja bolesti na niže partije sa tela materice, imaju do 3 puta kraće preživljavanje u odnosu na one kod kojih isto širenje nije zabeleženo, **Tabela 5.**

Tabela 5. Procenat metastaza u limfaticima male karlice i paraaortalne regije u skladu sa širenjem oboljenja - rezultati **GOG 33** studije.

Tumor	Limfatici male karlice	Limfatici paraaortalno
Fundus	8%	4%
Istmus- grlič	16%	14%
Adnexa pozitivna	32%	20%
Adnexa negativna	8%	5%
Širenje van uterusa pozitivno	51%	23%
Širenje van uterusa negativno	7%	4%

Histološki tip tumora, takođe, utiče na prognozu oboljenja, jer tumori **TIP I** su manje agresivni, kurabilniji i nisu skloni pojavi recidiva, što se ne može tvrditi za tumore **TIP II**, koji pokazuju izrazite mutacije, nekurabilnost, stepen agresije i lošiju prognozu, kao i sklonost ka metastaziranju (157).

Papilarni serozni karcinom ima lošiju prognozu i u odsustvu duboke miometralne invazije ili postojanja metastaza u limfnim čvorovima. Svetloćelijski karcinom (*clear cell*) je jako redak i obuhvata oko 5% endometrijalnih karcinoma, ali pokazuje veliku agresivnost i novim studijama je dokazano da nema sklonost ka metastaziranju u omentum, tako da omentektomija nije preporučljiva u hirurškom stadiranju. Preživljavanje u stadijumu **I** po **FIGO**

klasifikaciji, na nivou 5 i 10 godina u odnosu na **TIP I**, je skoro 2 i više puta manje (43% za 5 i 39% za 10 godina u odnosu na 80%-90 %).

Peritonealna citologija je predmet različitih tumačenja u ginekološkoj onkologiji, jer se smatra da je ona posledica postojanja metastaza izvan male karlice, te se loša prognoza kod obolelih sa pozitivnim peritonelanom citologijom vezuje za prisustvo drugih faktora (159),

Tabela 6.

Kada je jedini dokaz vanmateričnog širenja pozitivna peritonealna citologija, uticaj na ishod nije jasan. Vrednost terapije usmerene ka ovom citološkom nalazu nije utemeljen.

Tabela 6. Procenat metastaza u limfaticima male karlice i paraaortalne regije u odnosu na nalaz peritonelane citologije - rezultati **GOG 33** studije.

Peritonelana citologija	Limfatici male karlice	Limfatici paraaortalne regije
negativna	7%	4%
pozitivna	5%	19%

DNA ploidija tumora je prisutna kod 25% obolelih. One imaju povećan rizik za nastanak recidiva i smrtni ishod, relativni rizik je 4,1 (160).

Hormonski receptori kako Estrogenski - **ER** tako i Progesteronski - **PRG** su nezavisan prognostički faktor. Dokazano je da je kod pacijentkinja sa prisustvom receptora bolje preživljavanje (161).

Naime, sa prisustvom receptora, nivo preživljavanja je 93% u odnosu na 36% kada oni nisu prisutni, odnosno njihovo prisustvo korelira sa dobrom diferencijacijom tumora - niži gradus, manja invazija u miometrijum, bez metastatskog širenja i sledstvenim boljim preživljavanjem i niskom stopom recidiva.

Limfovaskularna invazija (LVI), je nezavisan prognostički faktor i u korelaciji je sa limfogenim metastazama. Statistički je dokazana razlika u petogodišnjme preživljavanju kod tumora sa limfovaskularnom invazijom 64,5%, naspram tumora koji je nemaju 83,5%. Inače učestalost limfovaskularne invazije za stadujum **I** po **FIGO** je oko 15% i direktno je u korelaciji sa stepenom diferencijacije i dubinom invazije tumora (162). Relativni rizik za pojavu recidiva kod pacijentkinja koje nemaju zavćenost limfovaskularnog prostora, iznosi 2,4. Odnos za ukupno preživljavanje i bolest specifično preživljavanje je bio 2,8 i 7,0 (161, 162).

Nuklearni gradus je značajan prognostički faktor i pouzdani indikator prognoze.

Veličina tumora direktno utiče na pojavu metastaza u limfnim čvorovima i na adneksama, ali je dokazano i da mali tumori sa malim volumenom imaju rizik metastatskog širenja. Kod 25% pacijentkinja sa endometrijalnim karcinomom postoji **aneuploidija** i povećana sklonost za nastanak recidiva (163).

1.5.2. Verovatnoća preživljavanja obolelih od karcinoma endometrijuma

Endometrijalni adenokarcinom se najčešće dijagnostikuje u **I** stadijumu bolesti po **FIGO** klasifikaciji. Preživljavanje u prvoj postoperativnoj godini je 92%, dok je petogodišnje oko 95%. Ukoliko je bolest proširena na udaljene organe, odnosno nalazi se u uznapredovalom stadijumu po **FIGO** klasifikaciji, petogodišnje preživljavanje je oko 23%. Iz toga se može zaključiti da pacijentkinje kod kojih je rano postavljena dijagnoza, odnosno u ranijem stadijumu bolesti sa minimum prisutnih faktora koji utiču na prognozu, imaju veći procenat

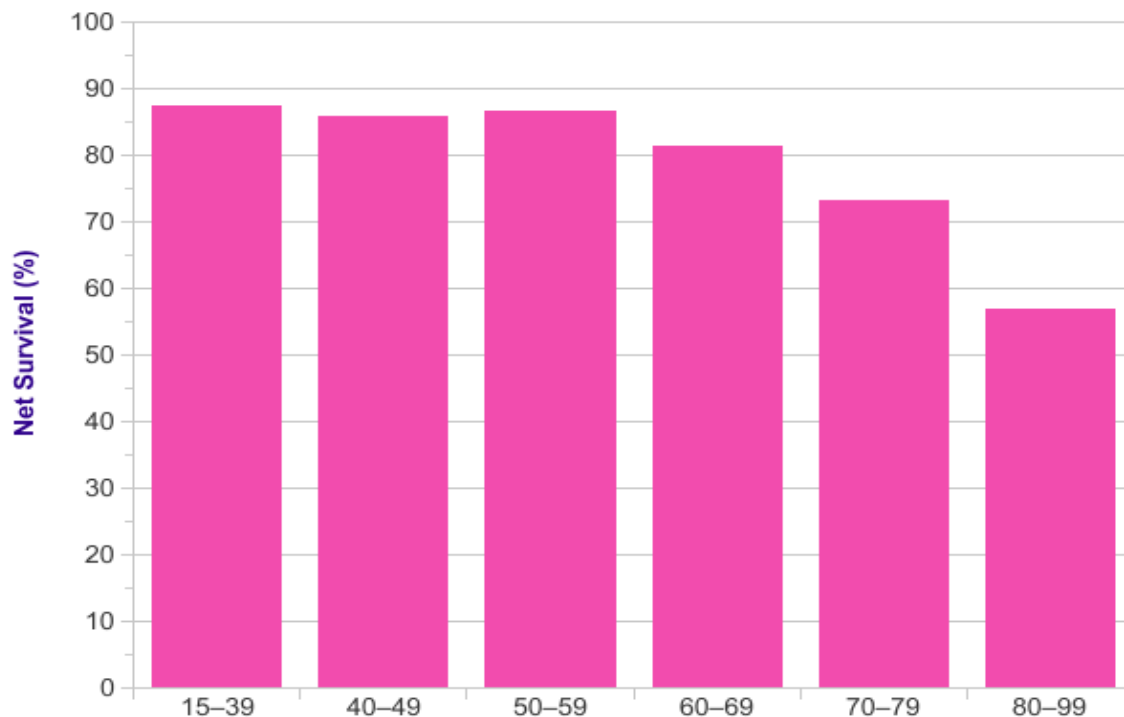
preživljavanja. Uglavnom, u naredne 3 godine postoperativnog perioda ne dolazi do pojave recidiva (164).

Preživljavanje u periodu od 20 godina svih formi endometrijalnog karcinoma je oko 80%. Za *clear cell (svetloćelijsku)* i *sero papilarnu* formu je taj procenat nešto niži i iznosi oko 62%, odnosno 53%. Ukoliko ne postoji potvrđena metastatska bolest, petogodišnje preživljavanje je od 74% do 91% (164).

Povišen nivo **BMI** je značajno udružen sa povećanjem smrtnosti kod obolelih (165, 166).

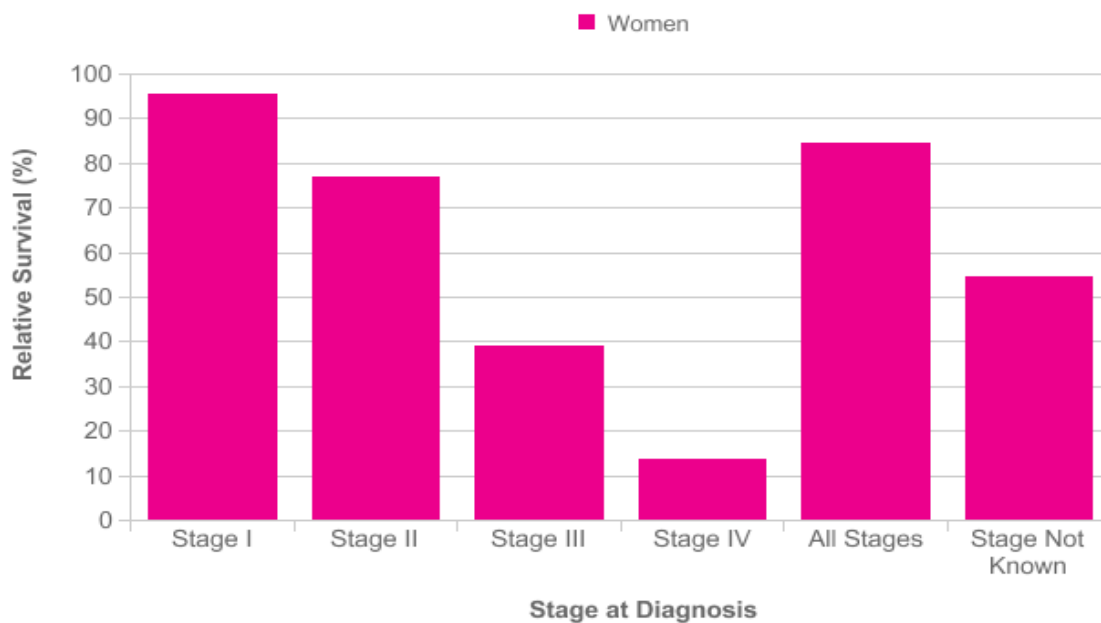
Petogodišnje preživljavanje za rak materice se obično smanjuje sa povećanjem starosti, u rasponu od 87% kod osoba starosti 15-39 godina do 57% kod osoba starosti 80-99 godina za pacijente sa dijagnozom raka materice u Engleskoj tokom 2009-2013, **Grafikon 1**.

Grafikon 1. Procenat preživljavanja u odnosu na godine starosti u Velikoj Britaniji. (Izvor: *Office for National Statistics. Cancer survival in England: adults diagnosed in 2009 to 2013, followed up to 2014. Newport: ONS; 2015. <http://ecric.org.uk/>*)



Preživljavanja za rak materice zavisi od stadijumu bolesti u vreme postavljanja dijagnoze. Većina pacijenata se dijagnostikuje u fazama **I** ili **II** po međunarodnoj klasifikaciji.

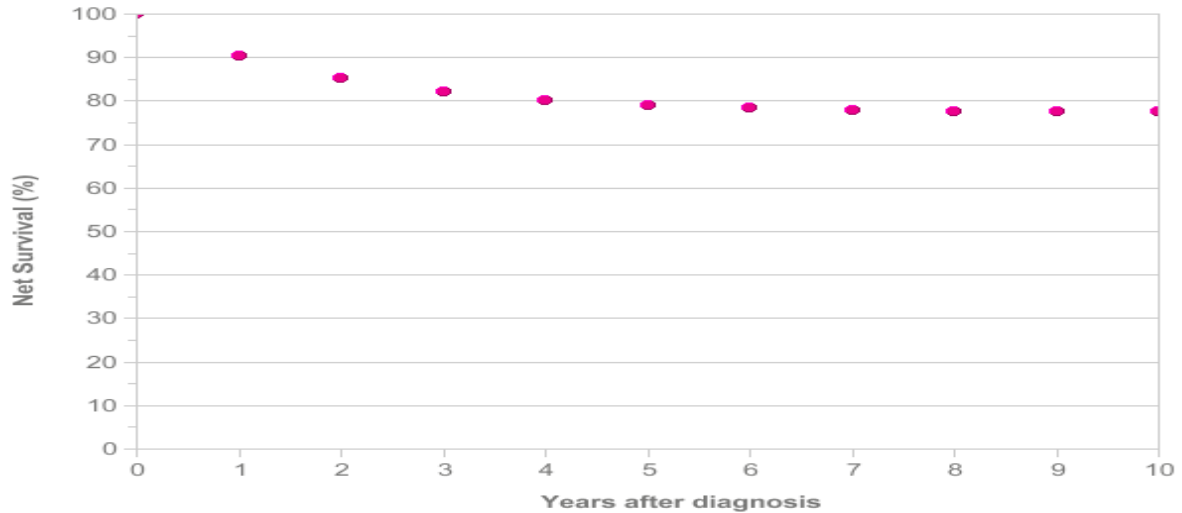
Grafikon 2. Procenat preživljavanja u odnosu na stadijum bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze u Velikoj Britaniji (Izvor : *Office for National Statistics. Cancer survival in England: adults diagnosed in 2009 to 2013, followed up to 2014.* Newport: ONS; 2015. <http://ecric.org.uk/>)



Procenat preživljavanja rapidno opada u korelaciji sa stadijumom bolesti od 95% u **I** do 14% u **IV** stadijumu oboljenja. Nedavno ažurirani podaci ukazuju da je petogodišnje preživljavanje za bolest u stadijumu **IIIC1** 57% u odnosu na stadijum **IIIC2**, gde iznosi 49%, **Grafikon 2.**

Jednogodišnje relativno preživljavanje endometrijalnog karcinoma je najviše u stadijumu **I** i **II** po **FIGO** klasifikaciji, sa 98% i 94% obolelih pacijenata, **Grafikon 3.**

Grafikon 3. Preživljavanje u odnosu na vremenski interval u Velikoj Britaniji (Izvor : *Office for National Statistics. Cancer survival in England: adults diagnosed in 2009 to 2013, followed up to 2014. Newport: ONS; 2015. <http://ecric.org.uk/>*)



Sledeća tabela pokazuje verovatnoću petogodišnjeg preživljavanja kod obolelih od karcinoma endometrijuma po stadijuma i podstadijumima bolesti:

Tabela 7. Petogodišnje preživljavanje po stadijumima bolesti (Izvor: *National Cancer Data Base, 2010*).

Stadijum	5-godišnje preživljavanje
0	90%
I-A	88%
I-B	75%
II	69%
III-A	58%
III-B	50%
III-C	47%
IV-A	17%

1.6. KLASIFIKACIJA KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

1.6.1. FIGO klasifikacija karcinoma tela materice - istorijat

Rad hirurga u korelaciji sa nalazima patologa dovode do hirurško-histopatološkog sklada koji, u slučaju endometrijalnog karcinoma, obolele svrstava u određeni stadijum, koji će opredeliti dalju terapiju, kao i prognozu za obolele pacijentkinje. Naime, preoperativnim sagledavanjem u okviru konzilijarnog pregleda i procenom stepena proširenja bolesti se pravi plan za lečenje na osnovu pretpostavljenog stadijuma bolesti. Ukoliko se odluči za operativni rad, a hirurgija kod maligniteta tela materice je osnov kurabilnosti, potrebno je pristupiti adekvatnom intraoperativnom stadiranju bolesti.

Stadiranje bolesti je hirurško-patološka procedura koja svojim radom i rezultatima dovodi do određivanja tačnog stadijuma i podstadijuma u kom se karcinom nalazi.

Tim postupcima se odstranjuje materijal i uzimaju uzorci, biopsije, radi detaljnog patohistološkog pregleda materijala i bioptata, a radi tačne odrednice koliko se bolest proširila. Određivanjem stadijuma zna se dalje lečenje, kao i, u skladu sa detaljnim opisom tumora, a u korelaciji sa prognostičkim faktorima, dalje ponašanje tumora i preživljavanje obolelih.

Kroz istoriju se menjala klasifikacija endometrijalnog karcinoma. U dalekim 1951-1961. godinama kriterijum se zasnivao na tome da li je bolest zahvatila matericu ili se proširila van nje, tako da su postojala dva osnovna stadijuma, **I** i **II**. Stadijumi su bile dalje podeljeni unutar sebe, zavisno od toga da li je pacijent bio u operabilnom stanju ili nije, odnosno da li su postojali ili nisu operativni rizici.

Posle 1962. godine, analiziraju se i uvode novi stadijumi u skladu sa zahvaćenošću grlića i lokoregionalnih struktura – sluznice bešike i rektuma.

Dalje izmene klasifikacije se odigravaju 1972. godine, te je klasifikacija podrazumevala stadijum **0** – bez sigurnog maligniteta, ali nalaz sumnjiv. Stadijum **I**

podrazumevao je bolest ograničenu na telo materice, sa podstadijumima **A** i **B**, ukoliko je telo veličine do i preko 8 cm u uzdužnoj osi. Stadijum **II** je označavao zahvaćenost tela materice i grlića, a stadijum **III** da je bolest van tela materice, ali još uvek u karlici. Stadijum **IV**, osim zahvaćenosti bešike i rektuma, je podrazumevao i širenje bolesti na udaljene organe.

U peirodu 1971. do 1984. god. se dosta radilo na određivanju faktora rizika koji su podeljeni na one koji su se ticali same materice, a drugi su se ticali histološkog gradusa tumora, dubine invazije miometrijuma, zahvaćenosti grlića, invazije limfovaskularnog prostora, kao i širenja bolesti van materice - zahvaćenost limfatika male karlice i paraaortalne regije, metastaza na adneksama, prodiranje maligniteta kroz sve slojeve materičnog zida i zahvaćenost seroze materice i konačno dokazu malignih ćelija u citološkom razmazu peritoneuma (pozitivna peritonelana citologija (168).

Nova **FIGO** klasifikacija je ove informacije 1988. god. uvrstila i postavile sledeće stadijume za karcinom endometrijuma od 1989. godine:

Stadijum I – bolest ograničena na materično telo, **IA** samo endometrijum, **IB** i **IC** sa invazijom do i preko 50%.

Stadijum II – zahvaćenost grlića materice, odnosno žlezda i strome kao podstadijumi **IIA** i **IIB**.

Stadijum III – širenje van materice, alinzadržana bolest u maloj karlici, podstadijumi **IIIA** – pozitivna peritonealna citologija i zahvaćenost seroze uterusa, **IIIB** – širenje na vaginu.

Stadium IV – širenje na rektum i bešiku u maloj karlici, kao **IVA** i potvrđenost udaljenih metastaza, odnosno metastaza u udaljenim organima, **IVB**.

Ovaj način stadiranja je otvorio put hirurgiji u određivanju stadijuma bolesti, a u skladu sa histopatološkim nalazom je definisao stavove o dodatnom lečenju (167).

1.6.2. FIGO klasifikacija endometrijalnog karcinoma

Endometrijalni karcinom se od 2009. god. i zasedanja na skupu u Argentini klasifikuje na sledeći način (168), **Tabela 8:**

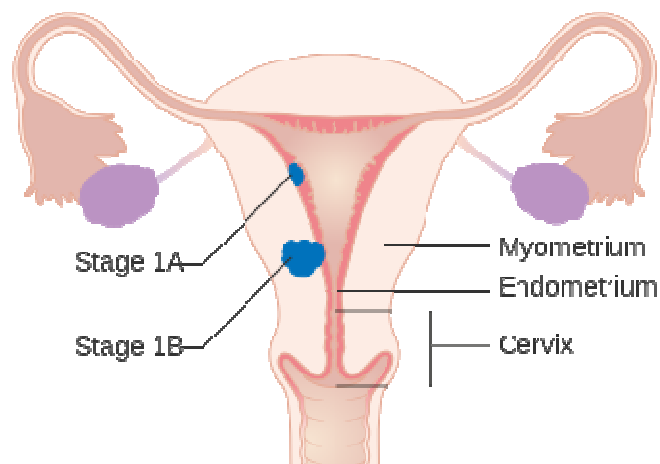
Tabela 8. FIGO klasifikacija karcinoma endometrijuma.

Stadijum	Proširenost bolesti
Ia	<i>Zahvaćenost manje od polovine zida materice-miometrijuma</i>
Ib	<i>Zahvaćenost više od polovine zida materice-miometrijuma</i>
II	<i>Zahvaćenost cervikalne strome</i>
IIIa	<i>Zahvaćenost seroze tela materice ili adneksa</i>
IIIb	<i>Zahvaćenost vagine ili parametrija</i>
IIIc1	<i>Zahvaćenost limfatika male karlice</i>
IIIc2	<i>Zahvaćenost limfatika paraaortalne regije sa ili bez male karlice</i>
IVa	<i>Zahvaćenost bešične ili rektalne mukoze</i>
IVb	<i>Udaljene metastaze, maligni asites, peritonealne metastaze</i>

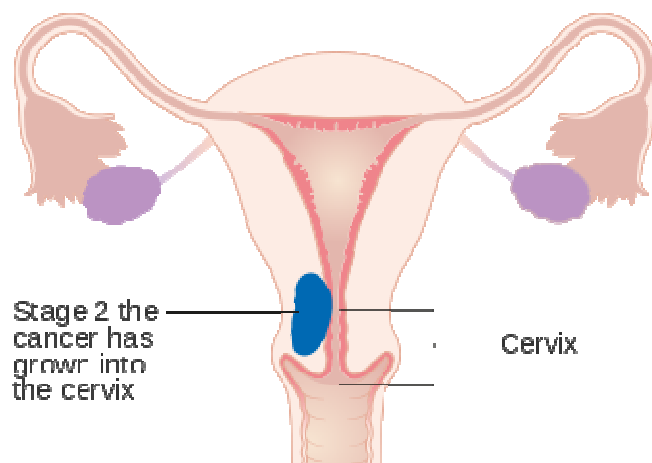
Tom prilikom je urađena izmena u stadijumu **I**, na dve umesto na tri podgrupe, odvojena je zahvaćenost strome grlića, a isključena invazija cervikalnih žlezda i detaljno podeljeno postojanje metastaza u limfnim čvorovima male karlice i paraaortalne regije, kao podstadijumi **IIIc1** i **IIIc2** (169, 170).

Ilustracije pokazuje stadijume bolesti klasifikovane po **FIGO** važećoj klasifikaciji, **Slike 1, 2, 3, 4.**

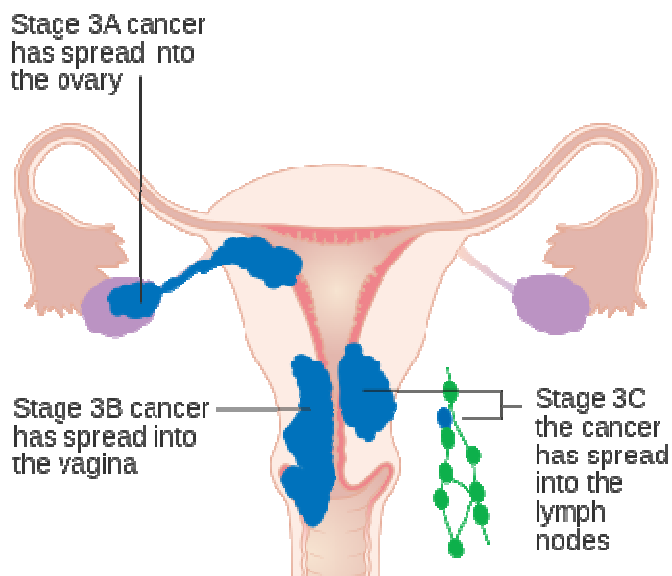
Slika 1. Stadijum I po FIGO klasifikaciji.



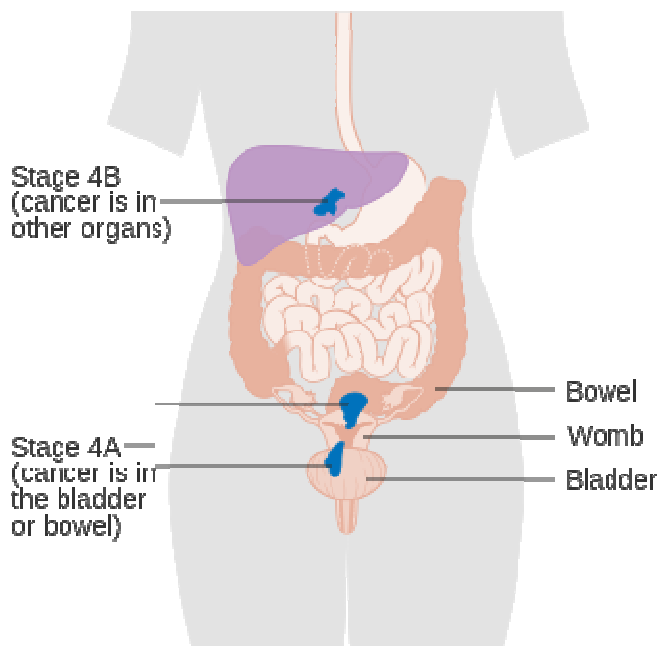
Slika 2. Stadijum II po FIGO klasifikaciji.



Slika 3. Stadijum III po FIGO klasifikaciji



Slika 4. Stadijum IV po FIGO klasifikaciji.



Preporuke **ESMO** koriste revidiranu **FIGO** klasifikaciju koja je u upotrebi od 2009. god. (171).

1.6.3. TNM Klasifikacija

TNM (*tumor/nodus/metastasis*) klasifikacija, koja opisuje, pored veličine tumora, njegovo širenje na lokalne limfne žlezde i nastanak metastaza. U sledećoj **Tabeli br. 9.** je uporedni prikaz **TNM** klasifikacije sa **FIGO** klasifikacijom.

Tabela 9. Uporedni prikaz **TNM** i **FIGO** klasifikacije.

TNM	FIGO stadijum	Hirurško - patološki nalaz
TX		<i>Tumor se ne može dokazati</i>
T0		<i>Bez evidencije primarnog tumora</i>
TIS	Ne evidentira	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	I	<i>Zahvaćenost uterusa</i>
T1a	Ia	<i>Invazija u miometrijumu do 50%</i>
T1b	Ib	<i>Invazija u miometrijumu preko 50%</i>
T2	II	<i>Zahvaćenost strome grlića</i>
T3a	IIIa	<i>Zahvaćenost seroze materice ili adnexa</i>
T3b	IIIb	<i>Zahvaćenost vagine ili parametrija</i>
	IIIc	<i>Zahvaćenost limfatika</i>
	IV	<i>Lokoregionalne ili udaljene metastaze</i>
T4	IVa	<i>Metastaza u bešici ili rektumu - mukoze</i>
Nx		<i>Regionalni limfatici nisu analizirani</i>
No		<i>Bez metastaza u limfaticima</i>

N1	IIIc1	<i>Metastaze u regionalnim limfnim žlezdama</i>
N2	IIIc2	<i>Metastaze u limfaticima paraaortalne regije sa ili bez limfatika male karlice</i>
Mo		<i>Bez udaljenih metastaza</i>
M1	IVb	<i>Udaljene metastaze - jetra, pluća, kosti, ili limfatici prepona</i>

1.7. LEČENJE KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

1.7.1. Način lečenja karcinoma endometrijuma

Lečenje endometrijalnog karcinoma može biti hirurško, hormonalno, radioterapijom, hemioterapijom, imunoterapijom, biološkom terapijom ili kombinovano. U novije vreme se sve više rade studije koje ispituju imunoterapiju u cilju podizanja spostvenih odbrambenih snaga organizma. Ispituju se i nove linije hemioterapije uz biološku terapiju. Tearapija humanim antitelima je u fazi ispitivanja i smatra se da će predstavljati revoluciju u lečenju karcinoma endometrijuma. Izbor vrste lečenja će zavisi od stadijuma bolesti i postojanja udaljenih metastaza, opšteg stanja i starosti obolele pacijentkinje i vrste tumora, odnosno njegove histologije i stepena diferencijacije. Ukratko rečeno, stadijum bolesti, analiza opšteg stanja pacijenta i fertlnosti, usklađena sa karakteristikama tumora opredeljuju lečenje karcinoma endometrijuma.

1.7.2. Hirurgija u lečenju karcinoma endometrijuma

Hirurgija u terapiji karcinoma endometrijuma je osnov lečenja i smatra se da kod adenokarcinoma tela materice u **I** stadijumu po **FIGO** klafikaciji se može postići izlečenje i do 95% (172).

Samo operativno lečenje se planira individualno i zavisi od godina starosti pacijentkinje, prisustva komorbiditeta, kao i pretpostavljenog stadijuma bolesti, odnosno da li je reč o primarnoj bolesti, metastatskoj ili recidivu nakon lečenja, koji iznosi do 5% kod bolesti niskog rizika. Ne tako retko, reč je o jako gojaznim pacijentkinjama, sa povišenim **BMI** koji prati povišen pritisak i miokardiopatije, proširenim i izmenjenim krvnim sudovima, neregulisanim nivoom šećera u krvi i izmenjenim biohemizmom. Ukoliko su ispunjeni uslovi za opštu endotrahealnu anesteziju, određuje se vrsta pristupa, odnosno hoće li se sama hirurgija raditi endoskopskim putem ili otvorenom hirurgijom, odnosno laparotomijom.

Endoskopska hirurgija se može raditi laproskopskim putem ili uz pomoć **Da Vinci** robotike. Smatra se da kod gojaznih osoba endoskopija zamenjuje vaginalni pristup i široko je prihvaćena u poslednjih 15 godina od strane mnogih autora, dok je sama robotika rezervisana za mali broj centara u razvijenim zemljama sveta zbog finansijskih uslova. Rezultati velike serije slučajeva su publikovani 2011. god. od strane *Paley*-a i ukazuju da procenat komplikacija u radu robotikom naspram laparotomije je 20% naspram 6,4%, kao i infekcijama rane i dehiscencijama (173).

Generalno se može reći da, kada je reč o endometrijalnom karcinomu stadijuma **I** po **FIGO** klasifikaciji, minimalna invazivna hirurgija u hirurškom lečenju uzima primat i otprilike oko 98 % slučajeva biva na taj način operisano, odnosno u sklopu jednodnevne hirurgije.

Publikacija od strane **GOG grupe - LAP2** studija ukazuje na slične rezultate kod pacijentkinja u dve grupe, operisane endoskopskim pristupom ili laparotomijom, u smislu perioda bez bolesti i ukupnog preživljavanja. Visoka efektivnost laparoskopskog pristupa se ogledala u kraćem boravku u bolnici, manjim gubicima krvi, nižoj učestalosti komplikacija u smislu infekcija rana, nižoj učestalosti korišćenja lekova protiv bolova, kao i boljem kvalitetu života i manjem broju komplikacije generalno.

Otvorena hirurgija može imati vaginalni ili abdominalni pristup. Ima stavova da je vaginalna nedostatna zbog neadekvatne ispekcije trbuha, nemogućnosti da se uradi limfadenektomija i uzme ispirak, ali je u novije vreme, izmenama preporuka **ESMO**, sve više zastupljena i savetuje sa konzervacija jajnika i jajovoda bez limfadenektomije i uzimanja lavata kod endometrijalnog karcinoma dobre diferenciranosti u ranom stadijumu (171).

Standard u hirurgiji endometrijalnog karcinoma za stadijum po **FIGO I** je odstranjenje materice sa jajnicima i jajovodima sa ili bez limfadenektomije, što će zavisiti od vrste, veličine i stepena diferencijacije tumora (171, 172), **Slika 5**.

Operacija se započinje za sve stadijume uzdužnim rezom koji omogućava dobru vizualizaciju i odličnu eksploraciju radi procene stepena proširenosti oboljenja uz mogućnost za uzorkovanje svih potrebnih tkiva u cilju što boljeg stadiranja bolesti . Ima autora koji pribegavaju, zbog boje eksploracije, poprečnom rezu po *Pfanennstiel*-u za slučajeve veće razdaljine bispinalne u odnosu na simfiza-umbilikus distancu. Na taj način se pribegava i umanjenju komplikacija dehiscencijca rane. Uzimanje ispirka prilikom otvaranja trbuha je predmet diskusije, a po nekima nema prognostičkog značaja. Neki od autora pribegavaju uzimanju briseva iz jajovoda i njihovu citološku analizu.

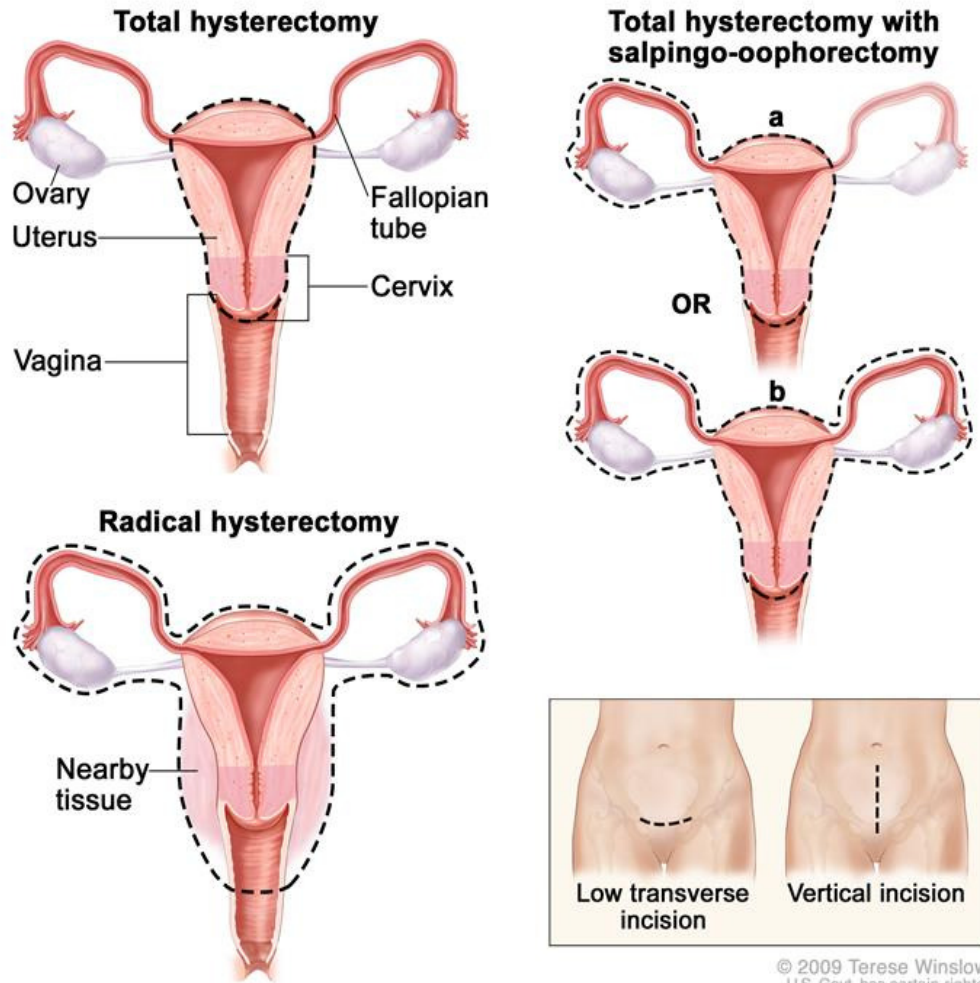
Histopatološka analiza sa detaljnim opisom materijala i razmatranjem prognostičkih faktora će opredeliti da li je pacijentkinji potrebno dodatno lečenje posle operacije.

Hirurgija u stadijumu II po **FIGO** klasifikaciji podrazmeva radikalnu histerektomiju sa adneksektomijom uz pelvičnu ili paraaortalnu limfadenektomiju, koja je neophodna radi odluke o daljem tretmanu.

Hirurgija u stadijumu III i IV po **FIGO** klasifikaciji podrazumeva hirurgiju *debulking*-a, odnosno tumorske resekcije na najmanju moguću meru, kako bi efekti dalje terapije bili mogući. Preduslov je dobra kondicija pacijenta za ovu vrstu radikalne hirurgije, kao i resektabilnost tumora.

Hirurgija endometrijalnog karcinoma TIP II se ne razlikuje od hirurgije po protokolima maligniteta jajnika, jer se **TIP II** tumora ponaša kao karcinom jajnika - *coelomska* bolest, te ga treba na isti način i lečiti (stadiranje praćeno histerektomijom sa adneksektomijom, omentektomijom infrakoličnom, *en block* resekcijama u maloj karlici...)

Slika 5. Stepen hirurškog radikaliteta u skladu sa stadijumom bolesti i vrstom reza (Izvor: *National Cancer Institute – endometrial cancer treatment*).



Posebne grupe pacijentkinja čine one kod kojih uz prisutni endometrijalni karcinom niskog stepena agresivnosti postoji želja za rađanjem ili ne postoji mogućnost zbog pratećih komorbiditeta za sprovođenje operativne procedure.

Lečenje u cilju očuvanja sposobnosti rađanja je specifično u tome što se lečenje karcinoma može odložiti i tretirati hormonalno, dok se ne ostvari trudnoća i porođaj. Takvih pacijentkinje je otprilike oko 4%, koje su mlađe od 40 godina, a imaju želju za rađanjem (174).

Tačno definisanim protokolom po preporukama **ESMO** za 2016. god. bi pacijentkinje trebalo da budu lečene.

Za očuvanje fertilitnosti su rezervisani oni pacijenti koji imaju dijagnostikovan endometrijalni karcinom niskog gradusa - **G1, T1**, u ranoj fazi – endometrijalna intraepitelna neoplazija ili u stadijumu **I** po **FIGO** klasifikaciji, koje su upoznate sa mogućim komplikacijama i žele da preuzmu rizike od konzervativnog lečenja u ovom nestandardnom tretmanu (175).

Najpre je potrebna potvrda dijagnoze metodom dilatacije i kiretaže materičnog tela sa histopatološkom analizom (176).

Materijal dobijen na ovaj način daje više informacija od materijala dobijenog *Pipelle* kiretom. Magnetnom rezonancom male karlice je potrebno proceniti položaj sa dubinom prodora u dublje slojeve materice od strane neoplazije, kao i eventualnu zahvaćenost limfatika male karlice (177).

Nakon toga, ukoliko nalazi dozvoljavaju, pristupa se oralnoj upotrebi veštačkih progesterone u dozama do 400- 600mg/na dan (**medroksiprogesteron acetat**) ili 160-320mg/dan (**megestrol acetate**) u period do 6 meseci, kada treba načiniti novu procenu proširenosti oboljenja (178). Stepem pozitivnog odgovora je do 75%, kada se pacijentkinja može odlučiti za trudnoću (179).

U okviru ispitivanja pacijentkinja treba uraditi i analizu postojanja **PRG** receptora u tumorskom materijalu, jer su oni pozitivni prediktori remisije tako da će pozitivan odgovor biti do 50%, ukoliko oni postoje (180, 181).

Ukoliko bolest opstaje, preporuka je pristupiti standardnom hirurškom lečenju za endometrijalni karcinom, niskog stepena agresivnosti.

Nakon porođaja je hirurgija, svakako, obavezna, a konzervacija jajnika u tom slučaju zavisi od genetskih predispozicija i samih karakteristika tumora, jer ima radova da prezervacija jajnika nema uticaja na ukupno preživljavanje (182, 183).

U slučajevima neresektabilnih tumora, kao i kod pacijenatkinja sa lošom kondicijom (5%-10%), spoljašnji zračni tretman sa ili bez brahiterapije je opcija u terapiji endometrijalnog karcinoma.

1.7.3. Hormonalna terapija i karcinom endometrijuma

Kod tumora kod kojih je dokazano postojanje receptora, pribegava se hormonalnoj terapiji u dužem vremenskom periodu. Za adenokarcinom, najčešći tumor materice **TIP I**, se pretpostavlja da je senzitivna na hormon. U slučaju postojanja **PRG** receptora, može se računati u 40% na odgovor na terapiju. Sama terapija gestagenima je kontraindikovana u slučaju postojanja varikoziteta, tromboflebitisa, kao i kod osoba sa kardiovaskularnim smetnjama (184).

Kandidati za primenu **Tamoksifena** ili **gestagena** su tumori **G3** stepena diferencijacije, sa barem 25% prisutnih receptora. Osim visokih doza progesterona, mogu se koristiti i *Inhibitori aromataze*, lekovi koji se koriste u terapiji maligniteta dojke sa pozitivnim receptorima (184).

1.7.4. Radioterapija u lečenju karcinoma endometrijuma

Radioterapija u lečenju endometrijalnog karcinoma može biti u slučajevima inoperabilnih tumora ili kao adjuvantna spoljašnja ili unutrašnja terapija ili kombinovana spoljašnja unutrašnja u periodu do 2 meseca od operativnog tretmana. U određenim stadijumima je potrebno radioterapiju kombinovati sa hemioterapijom radi učinkovitijeg dejstva. Svaki slučaj se razmatra za sebe i usklađuje sa preporučenim protokolima, pri čemu se

sagledava stadijum bolesti, histološka forma, stepen diferencijacije, pozicija tumora i njegova veličina sa volumenom.

U stadijumu po **FIGO** klasifikaciji **I**, za stadijum **IA**, stepena diferencijacije tumora **G1** i **G2**, ista se može izostaviti, kao i za stadijum **IB**, stepena diferencijacije **G1**. Ali kod **IA** stadijuma **G3** i stadijuma **IB G2** i **G3** i svih gradusa tumora u stadijumu **IC** radioterapija se mora ordinirati. Terapijska doza se kreće u rasponu od *45 do 50,4 Gy* frakcionirano, box tehnikom sa 4 polja ili konformalnom terapijom i intrakavitarnom terapijom u HDR ili LDR režimu. Rezultati **PORTEC** studije su ukazali da postoperativna terapija smanjuje pojavu recidiva u odnosu na samu hirurgiju, *4%* naspram *16%*, dok je 5-godišnje preživljavanje *81%* i *85%* u obe grupe, kod operisanih i zračenih pacijentkinje (185).

1.7.5. Hemioterapija u lečenju karcinoma endometrijuma

Citostatska terapija ima za cilj prvenstveno palijativnu ulogu kako bi ublažila simptome i poboljšala kvalitet života obolelih do progresije bolesti. Hemioterapija je rezervisana za uznapredovale stadijume **III** i **IV** po **FIGO** klasifikaciji, kod pojave recidiva i za vrlo agresivne forme kao što su **TIP II** tumori materičnog tela (186).

1.7.6. Nova ispitivanja

Postoji nekoliko eksperimentalnih studija za endometrijalni karcinom, koje se trenutno u različitim fazama i koje se bave istraživanjem imunološke, hormonalne, hemioterapijske i drugih vrsta terapija.

Herceptin, monoklonalno antitelo protiv **HER2** proteina, se koristi kod maligniteta sa pozitivnom mutacijom za **HER2/onkogen**, ali istraživanje u pirmeni na endometrijalni karcinom je u toku. U širokoj je pirmeni kod maligniteta dojke (187, 188).

PARP inhibitori se istražuju u okviru lečenje kancera endometrijuma sa **PTEN** mutacijama.

Olaparib je **PARP inhibitor**, koji se inače primenjuje u terapiji recidivirajućih karcinoma jajnika sa dokazanom **BRCA** mutacijom (189, 190).

Istraživanje koje je u toku je i o upotrebi metformina – antidijabetika, kod gojaznih žena sa karcinomom endometrijuma pre operacije. Rani rezultati ukazuju da terapija može biti efikasna u usporavanju proliferacije ćelija kancera (191)

Temsirolimus, inhibitor m-TOR puta je u fazi ispitivanja kao potencijalni tretman, jer može biti efikasan za malignitete sa **PTEN** mutacijama (171).

Inhibitori neoangiogeneze i inhibitori tirozin kinaze se istražuju kao potencijalni tretman za endometrijalni karcinom sa visokim vrednostima faktora rasta za vaskularni endotel - **VEGF** (engl. *vascular endotelial growth factor*).

Preliminarna istraživanja su pokazala da spirala sa progesteronskim umetkom - **Levonorgestrel IUD** postavljena za godinu dana, u kombinaciji sa 6 mesečnih inekcija hormona oslobađajućeg gonadotropina može zaustaviti ili preokrenuti napredak raka endometrijuma kod mladih žena (192).

Pemrolizumab, humano antitelo u eksperimentalnoj fazi (imunostimulator) kao podsticaj citotoksičnih T limfocita, podstiču „memoriju” u borbi protiv ćelja raka. Nudi se visoka specifičnost, dugotrajno delovanje, niska toksičnost za maksimalni efekat. Iskustva je tek potrebno da se prevedu u kliničku praksu (193).

1.8. LIMFADENEKTOMIJA KOD KARCINOMA ENDOMETRIJUMA

1.8.1. Opšte napomene

Vrednost stadiranja bilo kog maligniteta je povezana sa mogućnošću da se opiše proširenost bolesti - stadijum u trenutku operacije. Imajuću i vidu da nije moguće precizno odrediti stadijum bolesti na osnovu kliničkog pregleda uz dopunske dijagnostičke procedure, već samo pretpostaviti o kom stadijumu bolesti se radi, započeta je praksa hirurškog stadiranja i patološke analize uzoraka uz prikupljanje podataka dobijenih na taj način. Analizom dobijenih podataka i njihovom selekcijom se nastoji, u okviru kliničkih studija, iznaći najpovoljnije rešenje za ovaj malignitet. Vrednost hirurškog stadiranja, kod endometrijalnog karcinomu, je predmet sve češće rasprave na skupovima, kada je u pitanju odstranjenje limfnih čvorova i kako zahvaćenost ovih limfatika utiče na prognozu kod obolelih, što dovodi do kontroverzi (194).

Zagovornici rutinskog stadiranja ukazuju da mogućnost identifikacije neprepoznatog širenja bolesti na limfne čvorove menja postoperativnu terapiju. Ovo je najprecizniji način da se prepozna rizik za napredovanje bolesti. Hirurg mora da odredi da li ili ne veruje da procena statusa limfatika ima vrednost ili nema u daljoj terapiji za sve ili samo za određenu grupu na osnovu faktora rizika koji se mogu odrediti pre ili tokom operacije. Pacijentu je potrebno ponudi hirurško stadiranje sa uzorkovanjem limfatika uz minimalno invazivan pristup. Brži oporavak i niži rizik idu uz manje informacija o stadijumu bolesti. U slučajevima disekcije limfatika, pacijenti se moraju uputiti o mogućem riziku i potencijalnoj koristi koju imaju od same procedure. Glavni rizik je produženo vreme operacije, veća krvarenja usled povrede krvnih sudova u maloj karlici ili van nje, povrede genitofemoralnog nerva sa posledicama u skladu sa stepenom oštećenja, formiranje limfocista ili stvaranje otoka usled nakupljanja limfe, kao posledice neuspotavljanja limfne drenaže kod opsežnih limfadenektomija.

Rizici koji se odnose na disekciju limfnih čvorova su niski i prihvatljivi spram informacije koju pružaju. Neophodno je limfadenektomiju raditi u centrima od strane osoba

koje su obučene za istu i koji su opremljeni za zbrinjavanje komplikacija koje nosi ova procedura, kako u opremi tako i u kadrovima. Ključna prednost ovakvog stadiranja je da i lekar i pacijent dobiju što veći broj informacija u cilju uspešnog daljeg lečenja. U savremenim procedurama tretiranja karcinoma endometrijuma ove informacije omogućavaju manju upotrebu radijacije i zamenu pelvične radijacije eventualnom brahiterapijom vaginalnog svoda. Značaj, opseg i tehnika kod disekcije limfatika su predmet rasprave i najčešća pitanja su sledeća: kod kojih pacijenata treba raditi istu i koji bi imali korist – svi, neki ili nijedan, kao i koja je optimalna procedura koju treba uraditi – biopsija uvećanog, vidljivog čvora ili kompletna limfadenektomija pelvisa i/ili paraaortalne regije. Nedoumice postoje i kod hirurga koji izvode pelvičnu disekciju i onih koji zagovaraju paraaortalnu disekciju. Npr. jedno od značajnih pitanje je u slučaju kad se uklone paraaortalni limfni čvorovi, da li su potrebni limfni čvorovi sa obe strane i koliko visoko istu raditi – do renalne ili do donje mesenterične arterije. Generalno, veruje se da je limfadenektomija rezervisna samo za one sa povećanim rizikom od nastanka metastaza (194).

Sama drenaža limfe iz tela materice je dvojaka i smatra se da se donji delovi i grlić dreniraju u malu karlicu i ingvinume, dok se gornji delovi tela materice i sam fundusa preko ovarijalnih krvnih sudova dreniraju u paraaortalnu regiju. Mnoge studije se bave analizom stadijuma i podstadijuma endometrijalnog karcinoma uzimajući u obzir limfovaskularnu invaziju sa ili bez statusa limfatika, veličinu i mesto tumora, stepen diferencijacije i dubinu invazije u dublje slojeve tela, kako bi se pacijenti dodatno lečili posle operativnog zahvata, a u cilju postavljanja standarda za lečenje endometrijalnog karcinoma sa što manje komplikacija i što boljim kvalitetom života operisanih (195).

PORTEC 1 studija – postoperativna radioterapija endometrijalnog karcinoma je randomizirana studija koja evaluira kod operisanih pacijentkinja uticaj postoperativne spoljašnje

zračne terapije u odnosu na povratak oboljenja, ukupno preživljavanje lečenih i postradijacione komplikacije kod endometrijalnog karcinoma visokog rizika. Nakon hirurške procedure odstranjenja materice sa jajnicima i jajovodima, palpирani su limfni čvorovi i suspektni na metastaze su uzorkovani za histopatološku analizu bez odstranjivanja. Pacijenti uključeni u studiju imaju stadijum po **FIGO I**, gradus **G1**, sa invazijom miometrijuma preko 50%, gradus **G2** sa ili bez invazije i gradus **G3** sa površnom invazijom. Spoljšnja radioterapija je bila u 23 frakcije od 46Gy. Usledila je lokoregionalna kontrola pojave recidiva i ukupno preživljavanje, a nakon toga i registrovanje pojave kasnih komplikacija zračenja i preživljavanja nakon relapsa bolesti. Rezultati su ukazali da ukupno preživljavanje u periodu od 5 godina iznosi 4% naspram 14% u kontrolnoj grupi. Spoljašnje zračenje ne pruža bolje preživljavanje - u kontrolnoj grupi je 85%, a u lečenoj 81%. Pojava metastaza je uglavnom na vaginalnom svodu ili oko njega, preko 80% - 4 pacijentkinje u lečenoj i 10 u kontrolnoj grupi. Oko 75% lokalnog recidiva može se rešiti brahiterapijom, dok se hirurgijom ili u kombinaciji hirurgije sa brahiterapijom ili spoljašnjim zračenjem remisija postiže u 85%. Dvogodišnje preživljavanje nakon vaginalnog recidiva je 79%, sa pelvičnim ili udaljenim recidivom je 21%, a trogodišnje preživljavanje iznosi 69% naspram 13% sa pelvičnim ili udaljenim metastazama. Izdvojena je kohorta pacijenata - njih manje od 5%, sa pojavom recidiva u toku 5 godina – gradus - **G2** tumori sa invazijom miometrijuma manje od 50% nemaju koristi od spoljašnjeg zračenja i oni nemaju sklonost ka pojavi recidiva. Komplikacije usled zračne terapije su bile mnogostruke, kako u toku samog lečenja, tako i u kasnijem period, te se može zaključiti da je postoperativna zračna terapija *overtreatment* u ovako definisanoj grupi pacijenata. Ukupni uticaj spoljašnje radio terapije na preživljavanje u ovoj i kontrolnoj grupi ukazuje da je ukupno preživljavanje u 5-togodišnjem periodu 9% naspram 6% u kontrolnoj grupi (196).

GOG 99 je prospektivna randomizirana studija koja se bavi spoljašnjom radioterapijom kod endometrijalnog karcinoma čiji rezultati su objavljeni 2004. god. od strane

GOG grupe. Uljučeno su 392 pacijentkinje sa endometrijalnim karcinomom, stadijuma **IB, IC** ili **IIA** svih stepena zrelosti - **G1, G2 i G3**. Pacijentkinja su tretirane standardnom hirurškom procedurom odstranjenja materice sa jajnicima i jajovodima uz selektivnu limfadenektomiju. Ukoliko nema pozitivnih na metastaze limfnih čvorova, urađena je nova randomizacija na one koje su primile spoljašnju zračnu terapiju u dozi od *50,4Gy* u 28 frakcija i one koje istu nisu primile. Brahiterapija nije uključena ni u jednoj grupi, ni analiziranoj ni kontrolnoj. Pojava recidiva je 3% u lečenoj, naspram 12% u kontrolnoj grupi u period od 2 god. Pojava udaljenih metastaza u obe grupe se ne razlikuje statistički značajno. Pojava udaljenih recidiva u **GOG 99** studiji je ista kao u **PORTEC 1** studiji, gde limfadenektomija nije rađena.

Rezultati ovih studija su pokazali da operisane pacijentkinje nemaju adekvatno stadiranje u toku operacije, te se udaljene metastaze ne prepoznaju u trenutku operacije ili u okviru ranog stadijuma endometrijalnog karcinoma postoji podgrupa pacijenata sa povećanim rizikom za recidiviranje. To je grupa srednje i loše diferencijacije tumora - **G2 i G3**, sa **LVI** sa invazijom preko 50% miometrijuma kod pacijentkinja starijih od 50 godina. To je oko 1/3 pacijentkinja u okviru ranog stadijuma endometrijalnog karcinoma koja daje 2/3 recidiva. Dvogodišnje pojava recidiva je 26% za kontrolnu grupu i 6% za lečenu dodatno. Četvorogodišnje preživljavanje je isto u obe grupe, što ukazuje da terapija spoljašnjim zračenjem nema uticaja na ukupno preživljavanje - 92% naspram 86%. Svakako, treba dodati i komplikacije u toku i kasnije prouzrokovane dodatnom spoljašnjom radioterapijom - gastrointestinalne, hematološke, genitourinarne i kožne (197).

ASTECC studija je dizajnirana na 1.408 pacijenata u 85 centara u 4 zemlje da ukaže na uticaj spoljašnje radioterapije kod pacijentkinja sa ranim stadijumom endometrijalnog karcinoma srednjeg i visokog gradusa, gde su pacijentkinje podeljene u dve grupe - sa i bez limfadenektomije (198).

U ovom istraživanju je uključeno 905 pacijentkinja u toku 9 godina, od 1996. do 2005. god., stadijuma **IA**, **IB** gradus **G3**, stadijuma **IC** svih gradusa, uključujući i **TIP II** endometrijalnog karcinoma svih gradusa - **G1**, **G2** i **G3**, kod ranog stadijuma. Kod oko 60% pacijentkinja limfadenektomija nije rađena, a podeljene su u dve kohorte sa i bez dalje terapije **EBRT** (engl. *External beam radiotherapy*). U zaključku se ukazuje da spoljašnja radioterapija posle operacije nema uticaja na ukupno preživljavanje (199).

GOG 33 studija kaže da u stadijumu I je zabeleženo oko 9% metastaza u limfnim čvorovima, od čega je 25% sa invazijom spoljašnje trećine miometrijuma a 18% sa tumorom visokog gradusa G3. Stav grupe ginekologa onkologa je da je procedura odstranjenja limfatika u okviru stadiranja obavezna kod ranog stadijuma srednjeg i visokog gradusa tumora. Tako se pri laparotomiji detektuje 12% pacijenata sa postojanjem ekstrauterine bolesti, 51% ima pelvične meta promene, a 23% paraaortalne metastaze. Gde nema evidentnog peritonealnog širenja oboljenja, samo 7% i 4% imaju pozitivne pelvične, odnosno paraaortalne limfatike na prisustvo oboljenja. Pacijentkinje sa povećanim rizikom, njih oko 10%, ima LVI, tumor visokog gradusa - G3 i invaziju spoljašnje trećine miometrijuma (197).

1.8.2. Vrste limfadenektomija

Sama procedura odstranjenja limfatika može biti delimična, biopsiona, totalna ili ciljana – mapirana nekim od sredstava, kao i pelvična i paraaortalna prema mestu, odnosno regiji gde se izvodi.

U okviru hirurškog lečenja endometrijalnog karcinoma, limfadenektomija pelvična i paraaortalna se smatra delom procedure kompletnog uvida u stanje bolesti, odnosno koliko je bolest napredovala. Iz tog razloja je i limfadenektomija uvrštena u međunarodnu klasifikaciju endometrijalnog karcinoma. Kada je reč o stadijumima **II** i **III**, odstranjenje limfatika u okviru stadiranja se podrazumeva. Ista je stvar i kada je reč o **TIP II** malignitetu tela materice u okviru *seropapilarnog* i *clear cell* karcinoma. Međutim, kada je reč o ranom stadijumu, kao što je

stadijumu I po FIGO, srednjeg i niskog stepena diferencijacije, različiti su stavovi oko procedure otklanjanja limfnih čvorova. Te nesuglasice se tiču kako obimnosti, tako i lokalizacije, odnosno određivanja same granice do koje limfadenektomiju raditi.

1.8.2.1. Paraaortalna limfadenektomija

Rizik od metastaza u paraaortalnim limfnim čvorovima može biti u vezi sa prisustvom adneksalnih metastaza ili metastaza u limfaticima karlice. Paraaortalni limfni čvorovi su pozitivni na metastatsku bolest u 38% -52% slučajeva kada su pozitivni i limfatici u maloj karlici . U 20% -57% pacijenkinja sa adneksalnim metastazama, a samo kod 2% sa negativnim limfnim čvorovima male karlice (196, 197).

Mariani et al. su pokazali da 47% pacijenata sa pozitivnim limfaticima male karlice imaju pozitivne paraaortalne limfne čvorove ili će imati recidiv u paraaortalnoj regiji (200).

Takođe, oni su ukazali i na terapijski efekat paraaortalne limfadenektomije ukoliko su registrovane metastaze u limfaticima male karlice (200). I radovi drugih autora ukazuju na sve veći procenat metastaza u paraaortalnoj regiji u slučajevima kada su limfatici male karlice pozitivni (201). Petogodišnje preživljavanje bez napredovanja bolesti i ukupna stopa preživljavanja su bolji kod pacijenata u grupi kod kojih je rađena paraaortalna limfadenektomija, te se može zaključiti da ona ima terapijski efekat kod pacijenata čiji su tumori visokog rizika.

1.8.2.1.1. Granice paraaortalne limfadenektomije

Kod pacijentkinja sa pozitivnim limfnim čvorovima na metastaze u maloj karlici, paraaortalnu limfadenektomiju treba raditi iznad nivoa donje mezenterične arterije (*a.mesentericae inferior*) jer je njih 78% imalo metastaze iznad navedene regije. Istaknut je značaj odstranjenja limfatika na ishodištu gonadalnih krvnih sudova, do nivoa renalnih krvnih sudova (200).

1.8.2.2. Limfadenektomija male karlice – ne raditi

U nekim državama, uglavnom SAD, se ne izvodi. Kod oko 30%-40% pacijenata se radi procena statusa limfatika, što ukazuje da se ti pacijenti neadekvatno tretiraju (202).

Mnogi ginekolozi i nisu obučeni za tehnike limfadenektomije i istu izbegavaju iako postoji preporuka u okviru stadiranja. Većina pacijenata sa endometrijalnim karcinomom imaju karakteristike niskog rizika, što se uzima kao opravdanje kod neizvođenja adekvatnog stadiranja

Složeno stadiranje se češće radi u specijalizovanim ustanovama od strane ginekologa onkologa. Oni koji se suprotstavljaju limfadenektomiji predlažu da je mali rizik kod većine pacijenata i da istu iz tog razlooga i ne treba raditi. Odluke o tretmanu se zasnivaju na histopatološkom izveštaju operativnog materijala, ali bez statusa limfatika. Ne tako retko, u skladu sa **BMI** obolelih, se načini i vaginalni pristup u hirurškom tretmanu obolelih, što se smatra subtretmanom jer nije moguće uzeti u obzir sve parametre kao pri eksploraciji trbuha otvorenim rezom. Ovi stavovi su danas podložni izmenama.

Konačni histopatološki nalaz će navesti lekare na odluku o daljem lečenju operisanih primenom adjuvantne terapije, koja se u nekim slučajevima mogla izbeći, dok u nekim neće imati puno efekta.

1.8.2.3. Limfadenektomija u maloj karlici - selektivna

Intraoperativno palpacija i detekcija limfatika koji su uvećani u analiziranim materijalima ukazuje da je senzitivnost takve procedure oko 72% (203).

Neki hirurzi pribegavaju da intraoperativno otvore sami ili uz pomoć patologa matericu, gde neretko dolazi do oštećena tkiva, te da sagledaju mesto nastanka endometrijalnog karcinoma, kao i dubinu zahvaćenosti slojeva tela materice, nakon čega se odlučuju za dalju proceduru odsranjenja limfatika. Sam maligni proces se od okoline odvaja bojom i teksturom i

nije ga teško uočiti jer se predstavlja kao polipoidna ili ulcerativna forma. Ukoliko se odluče za limfadenektomiju, ona podrazumeva pelvičnu limfadenektomiju sa po nekoliko limfnih čvorova sa obe strane materice oko velikih krvnih sudova, ne dublje od obturatornog nerva.

Nove preporuke ukazuju na potrebu kriosekcijskog pregleda materice sa jajnicima i jajovodima po njihovom uklanjanju. U proceduri hirurškog lečenja, odstranjeni preparat se šalje na **ex tempore** (engl. *frozen section*) analizu, gde povratna informacija patologa mora da sadrži potrebne elemente – histologiju, stepen diferencijacije, lokalizaciju tumora, njegovu veličinu, dubinu invazije u miometrijum i limfovaskularnu invaziju. Na taj način bi se stepen radikaliteta odredio i procedura limfadenektomije sproveda.

U slučajevima gde kriosekcijsko ispitivanje nije moguće sprovesti, preoperativno se savetuje upotreba neke od neinvazivnih procedura u opisu samog tumora, lokalizacije i njegove invazije, kako bi se preoperativno formirao stav o potrebi uklanjanja limfatika i stepenu radikaliteta operativnog pristupa (204, 205).

Upotreba **TVUZ** ima svojih prednosti, najpre u dijagnostičkoj tačnosti u odnosu na imidžing tehnike - magnetnu rezonancu i kompjuterizovanu tomografiju koje imaju ograničenu upotrebu kada je reč o detekciji limfnih metastaza (206).

Intraoperativno određivanje metastaza u limfaticima radi disekcije od strane samog hirurga, još uvek nije sigurno i zasniva se na palpaciji i ličnoj proceni operatora, što nije pouzdan metod. Provera samog statusa limfatika po disekciji je moguća u okviru imunohistochemijskog ispitivanja u *ex tempore* proceduri.

Frumovitz et al. su utvrdili da je kombinacija intraoperativnog analize u *ex tempore* proceduri odstranjenih limfatika, za histološki gradus i dubinu invazije miometrijuma u lošoj korelaciji sa konačnim nalazom patologa (207).

Girardi et al. su utvrdili da 37% od limfnih čvorovnih sa metastazama su manji od 2mm i samo 7% veći od 2cm (207). *Eltabbakh et al.* i *Arango et al.* su pokazali visoke lažno negativne stope za intraoperativnu procenu statusa limfatika palpacijom limfnih čvorova (208).

Jedan od nedostataka ove selektivne strategije limfadenektomije je rizik od netačne intraoperativne procene patologije. Uticaj ovoga se sada može umanjiti jer se sekundarna operacija za uklanjanje limfnih čvorova može izvesti korišćenjem minimalno invazivnu tehnika sa minimalnim morbiditetom.

1.8.2.4. Limfadenektomija u maloj karlici - potpuna

Kao što samo ime kaže, potpuna disekcija limfnih čvorova u maloj karlici, bez jasno definisane grupe obolelih kod kojih se radi. Podrazumeva regiju bočno od materice, do račve *a. iliace comunis*, bočno do *m. psoas major*, niže do ingvinalnih regija i u dubinu do *n. obturatorius-a*. Sama tehnika nosi za sobom komplikacije koje su detaljno opisane u **ASTEC** studiji u poređenju sa pacijentkinjama kod kojih nije rađena (199).

Opsežna procedura sa sobom, osim komplikacija, nosi i informacije koje su detaljno prikazane u **GOG** (engl. *Gynecologic oncology group*) studiji 33.

Petogodišnje preživljavanje je od 90% sa negativnim limfnim čvorovima na metastaze, 75% sa pozitivnim limfaticima male karlice i 40% sa pozitivnim paraaortalnim limfaticima (209).

Oni koji podržavaju rutinski sistematski limfadenektomije veruju da negativna limfadenektomija omogućava minimiziranje lečenja adjuvantnom terapijom za pacijente lokoregionalno ograničenom bolešću.

1.8.3. Broj odstranjenih čvorova

Još jedno kontroverzno pitanje je broj limfnih čvorova koji mora biti uklonjen za pravilno hirurško stadiranje. *Lutman et al.* su utvrdili da je minimalni broj odstranjenih limfnih čvorova u maloj karlici 12 i nezavisan je prognostički faktor i za ukupno i preživljavanje bez

napredovanja bolesti kod pacijenata u stadijumu **I**, a i stadijumu **II** po **FIGO** klasifikaciji kod tumora visokog rizika (210).

Chan et al. su pokazali da postoji korelacija između većeg broja uklonjenih limfnih čvorova i broja čvorova sa dokazanim metastazama. Oni su zaključili da se uklanjanje od 21 do 25 čvorova smatra da značajno poveća verovatnoću otkrivanja najmanje jednog limfnog čvora sa metastazama (211).

Još uvek nije definisan broj limfnih čvorova koji je potrebno ukloniti kako bi se osiguralo pouzdano uzorkovanje, a osetljivost limfadenektomije povećala sa većim brojem. *Chan et al.* su pokazali da resekcija 21 do 25 čvorova obezbeđuje 80% verovatnoće otkrivanja najmanje 1 pozitivnog limfnog čvora na metastaze (212).

1.9. CILJANA - MAPIRANA – *SENTINEL NODE* LIMFADENEKTOMIJA (SNL)

Mapiranje limfnih čvorova datira još od sredine prošlog veka. Cilj je bio da se označe limfne žlezde koje su zahvaćene karcinomom i one da se odstrane u toku hirurške procedure, a kao alternativa sistematskoj limfadenektomiji u cilju smanjenja morbiditeta.

Tako se došlo do pretpostavke da su limfni put i čvor u koji se drenira tumor validni reprezentanti sveukupnog limfonodalnog statusa pacijenta. Koncept je prvi put opisan od strane *Gould*-a 1960. god. na karcinomu paratiroidne žlezde. Posle toga u radovima na karcinomu penisa, *Cabanass* opisuje prve rezultate 1977. godine (213).

Od tada u kliničkoj praksi se uvodi concept limfnog čvora stražara. Dalji razvoj obeleživača i njihove aplikacije, kao i primena kod karcinoma dojke, ali i kože od strane *Mortona* od 1992. god. dostižu sve širu primenu u kliničkoj praksi. Naime, *Morton i sar.* su svoje iskustvo na melanomu publikovali u seriji od 500 pacijenata. Primenu nastavljaju *Guilano i sar.* kod karcinoma dojke od 1994. godine. Prvi rezultati kod karcinoma endometrijuma sa mapiranjem limfnih čvorova su izneli *Burke i sar.* 1992. godine (214).

Današnja je primena kod karcinoma štitne žlezde, vulve, kolona, karcinoma vrata i sve više grlića i karcinoma tela materice u ginekologiji. Iskustva koja iznosi *Nadeem Abu Rustum* sa kolegama iz *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*-a ukazuju da je minimalan broj slučajeva koje je potrebno obraditi da bi se savladala tehnika odstranjivanja limfnog čvora stražara 30 pacijenata.

1.9.1. Tehnika primene kontrasta

Trentno postoje dve tehnike primene obeleživača u okviru *sentinel node* koncepta. Jedan je korišćenje radioaktivnog koloida, a drugi je korišćenje boje (metilensko plavo ili indocian zeleni) za obeležavanje puta i limfnih čvorova koji dreniraju tumor. Moguća je i kombinovana primena radi postizanja visokog stepena detekcije i manje lažno negativnih

rezultata. Primena radioaktivnog koloida je otežana u nekim centrima zbog ograničavajućeg momenta dostupnosti, dok za korišćenje plave boje, mada retko, se vezuje moguća pojava anafilaktičke reakcije nakon primene -1%.

1.9.2. Vrste kontrasta

1.9.2.1. Metilensko plavo

Isosulfan blue, blue duy ili **patent blue** su nazivi istog kontrasta plave boje. Retke su neželjene reakcije na kontrast u smislu anafilakse kod njegove primene, velika isplativost bez bojazni za oštećenima od zračenja. Ubrizgavanje se vrši pred samu operaciju dok je pacijent pod anestezijom. Stepenn detekcije, 10 minuta nakon aplikacije, prema izvorima u literaturi varira od 60% do 90%. Nema razlike u stepenu detekcije bez obzira koja vrsta plavog kontrasta se koristi.

1.9.2.2. Indocian green

Cijanin zelena (zeleno-žuta) boja koja se koristi u medicinskoj dijagnostici prilikom određivanja minutnog volumena srca, funkcija jetre i protoka krvi kroz jetru, provere anastomoza u hirurgiji creva, kao i u angiografiji oka, Ima poluživot od 150 do 180 sekundi i eliminiše se žučnim bojama preko jetre. Spektralna apsorpcija je 800 nm, vezuje se za protein plazme i ostaje u vaskularnom prostoru. Primena je intravenska, kao što je rečeno sa poluživotom od 3 do 4 minuta. Dostupan je na tržištu u okviru praha, koji se rastvara u razblaženju od 5%, kao natrijum jodid so. *Rossi* i saradnici iznose svoja iskustva u primeni *indocian green* kontrasta na 20 pacijenata u detekciji čvora stražara, aplikacijom u grlić u količična minimalnim od 1mg na pozicije 3h i 9h (215).

Naročita je primena u robotskoj hirurgiji u okviru ginekološke onkologije gde rezultati ukazuju na stepen detekcije od 88% i stepenom detekcije sa obe strane od 60%. Rezultati

Holloway-a i sar. u slučaju kombinovane primene *indocian green* i metilenskog plavog ukazuju na stepen obostrane detekcije limfnog čvora stražara od 97% (216).

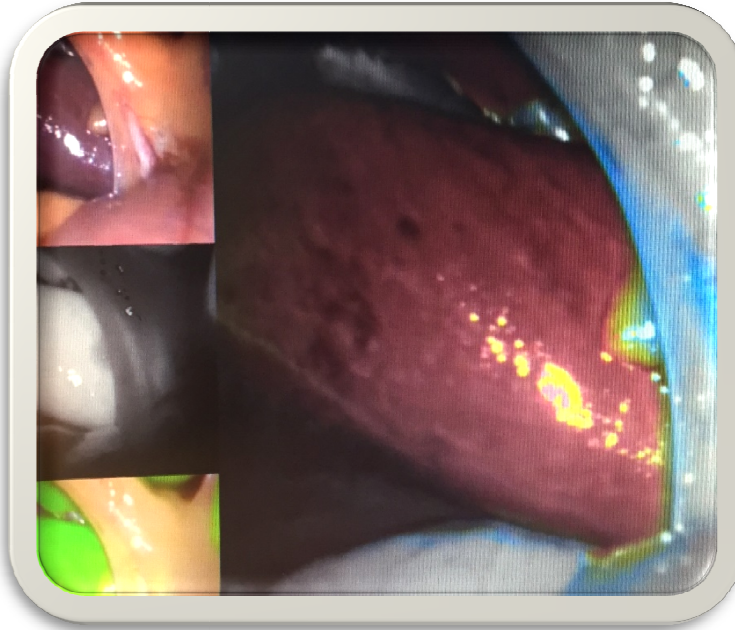
1.9.2.3. Radioaktivni koloid

Sadrži *Tehnecijum 99m (Tc - 99m)*, radioizotop koji je vezan za nanočestice ljudskog albumina ili koloidnog sumpora. Aplikacija zahteva preoperativno scintigrafiju, koja se obično radi istog dana kada i operacija. Sama aplikacija se radi 2h pre operativnog zahvata u količini od 0.1-0.5ccm. U toku rada se koristi brojač radioaktivnosti, gde se na osnovu otklona, odnosno velikog broja otkućaja u odnosu na osnovni mapira *sentinel* čvor koji se odstranjuje. *Ballester i sar.* označavaju 68% detekcije limfnog čvora stražara limfoscintigrafijom naspram 82% koliko se mapira intraoperativno (217).

Kombinovana tehnika primene plavog kontrasta i radioaktivnog koloida vode višem stepenu detekcije sa manjim lažno negativnim rezultatima, ukazuju podaci iz literature (218).

U novije vreme se razvija tehnika primenjena u robotskoj hirurgiji, koja se bazira na osnovnim fizičkim principima spektrofotometrijske analize, nazvana kolor segmentna fluorescirajuća tehnika u primeni mapiranja limfnog čvora stražara. Naime, korišćenje fluorescirajućeg kontrasta, posebnom evaluacijom i analizom se izdvajaju čvorovi intenzivnijeg bojenja, sa najvećom šansom da predstavljaju mesto širenja endometrijalnog kancera. Izgled tehnike je predstavljen, **Slika 6** (218).

Slika 6. Kolor segmentna fluorescirajuća tehnika mapiranja limfatika – robotika u *sentinel* limfadenektomiji (Izvor: Kang S et al. *Gynecol Oncol* 2011 ;123(3):522-7).



1.9.3. Načini, vreme i mesto aplikacije kontrasta

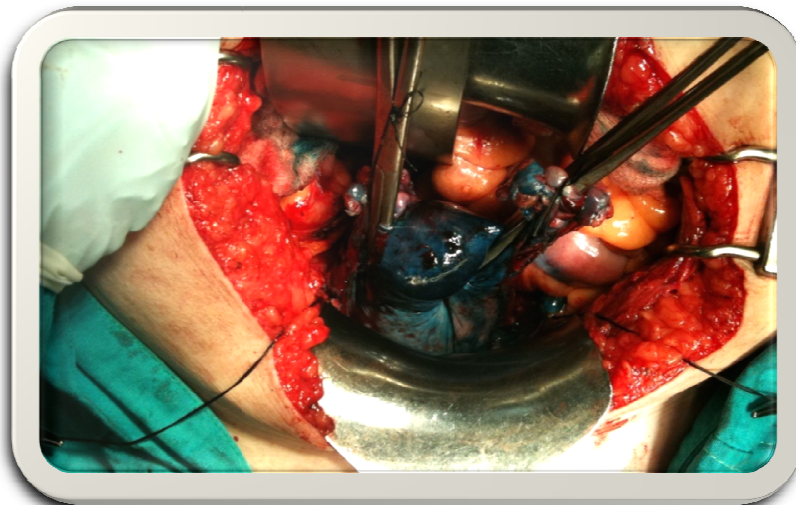
Stepen otkrivanja *sentinel* čvorova uveliko zavisi od anatomskih i tehničkih faktora, kao što su adekvatnost same aplikacije, mesto administracije, vrsta kontrasta koji se koristi i same tehnike prilikom identifikacije obeleženih limfnih čvorova. Postoje tri mesta na koja se može aplikovati kontrast.

Ukoliko se odlučimo za intraoperativno aplikovanje, ono se može uraditi administracijom leka nakon otvaranja trbuha direktno u samo telo materice. Ubrizgavanje se vrši u prednju i zadnju stranu tela materice, u tri pravca, dubinom između slojeva seroze i miometrijuma (*subserosal-myometral*) po preporukama *Burke-a i sar.* (214).

Stepen detekcije limfnog čvora stražara koristeći ovaj način aplikacije kontrasta je varirao do 45% do 92% (219).

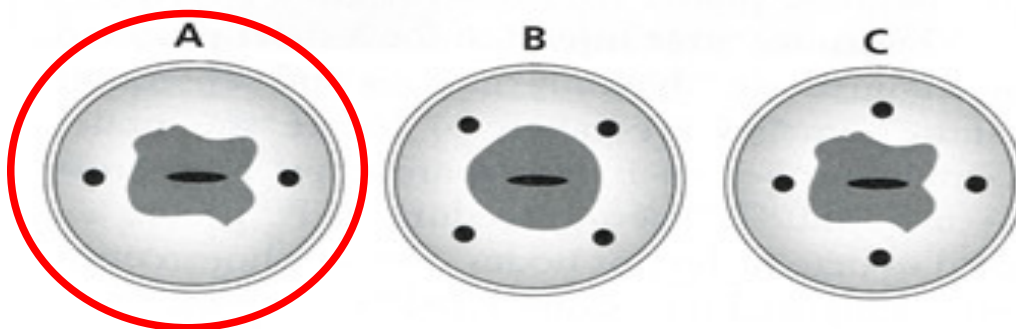
Iskustva naša u radu sa ovom vrstom aplikacije su prikazana, **Slika 7**:

Slika 7. Izgled materice prebojene kontrastom (Izvor: april, 2011. godine, GAK Narodni front).



Druga mogućnost je aplikacija kontrasta preoperativno u sam glič na različite pozicije, koje su uvrštene u NCCN preporuke za 2016. godinu (213). Te tri mogućnosti su prikazane u daljem tekstu, **Slika 8**.

Slika 8. Preporuke za cervikalnu aplikaciju kontrasta (Izvor: *Palla VV et al. ISRN Surg 2014; 2014:841618*).



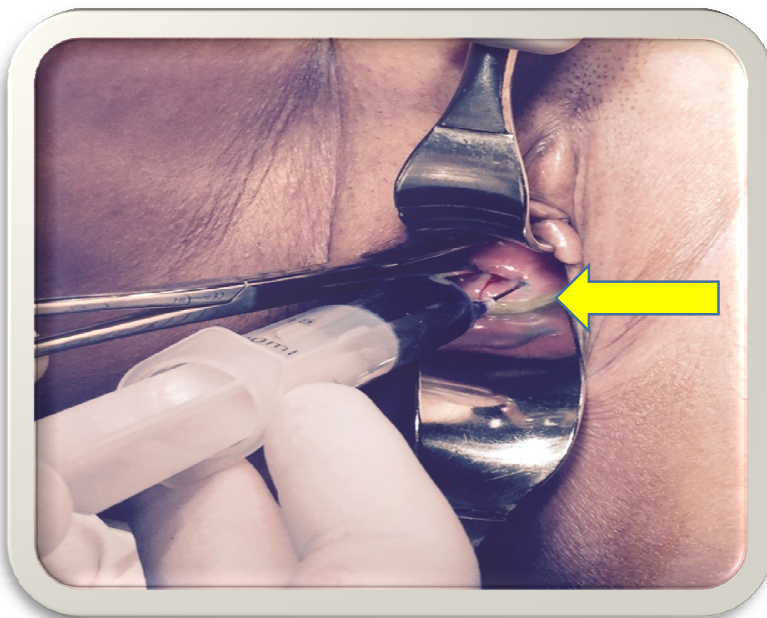
Radovi grupe autora *Khoury - Collado i sar.* ukazuju da postoji znatno veći stepen detekcije ukoliko se administracija kontrasta vrši na pozicije 3h i 9h sa površnom i dubokom administracijom do 2ccm na svako mesto, 10min. pre operacije. Koristi se igla od 20 G (*gauge*), površno na 2mm do 3mm, odnosno duboka infiltracija na 1-2cm. Stepem detekcije limfnog čvora stražara se kreće od 62% do 100%. Odnosno, od 64% do 92% u studijama koje obuhvataju veću populaciju (220). Sama tehnika je zbog dostupnosti grlića jednostavna i laka za primenu. Zamerke za primenu ubrizgavanja kontrasta u grlić je loša detekcija paraaortalnih čvorova, od 5% do 15% (221, 222). Iskustva autora sa cervikalnom aplikacijom kontrasta u evaluaciji čvora stražara kod endometrijalnog karcinoma su prikazana u sledećoj tabeli, **Tabela 10.**

Studija	Veličina uzorka	Tip hirurgije	Kontrast	Broj mesta aplikacije	Ukupna stopa detekcije	Obostrana detekcija	SLNPP	Senzitivnost	Negativna prediktivna vrednost	Stopa lažno negativnih
Holub et al	12	laparoscopy	Blue dye	4	83%	81%	2,5	NR	NR	NR
Gargiulo et al	11	laparoscopy	Blue dye +Tc 99	4	100%	5%	1NR	100%	100%	0%
Pelosi et al	16	laparoscopy	Blue dye + Tc 99	4	94%	56%	1,6	100%	100%	0%
Barranger et al	17	laparoscopy	Blue dye + Tc 99	2	94%	63%	22,6	100%	100%	0%
Holub at al	25	laparoscopy	Blue dye	4	84%	81%	2,1	100%	100%	0%
Lelievre at al	12	laparotomy + laparoscopy	Blue dye + Tc 99	4	91%	25%	3	100%	100%	0%
Bats at al	43	laparotomy + laparoscopy	Blue dye +Tc 99	4	70%	53%	2,9	100%	100%	0%
Perrone et al	23	laparoscopy	Tc 99	NR	70%	38%	1,7	100%	100%	0%
Mais et al	34	laparotomy + laparoscopy	Blue dye	4	62%	NR	NR	100%	100%	0%

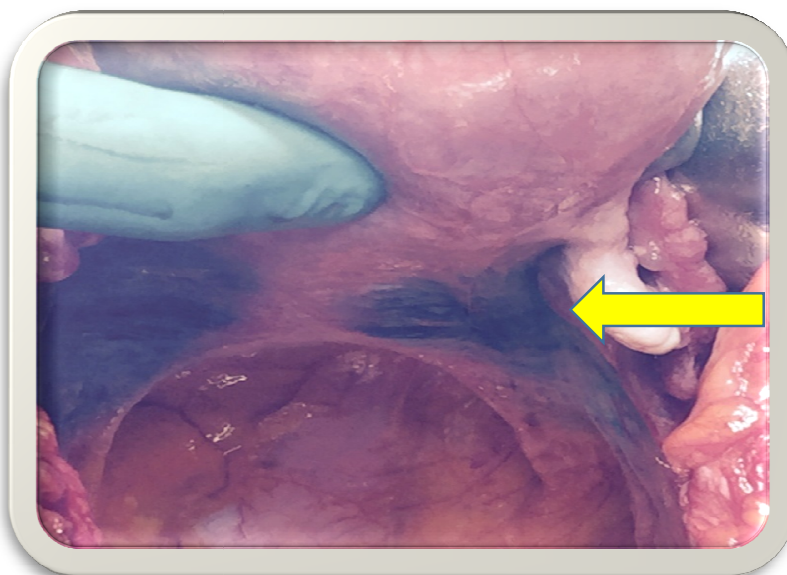
Tabela 10. Pregled rezultata studija koje su koristile grlić za ubrizgavanje kontrasta (Izvor: *Howe J, Gotlieb W H. Chapter Sentinel Node Evaluation in Endometrial Cancer in Rajaram S, Chitrathara K, Maheshwari A. Uterine Cancer: Diagnosis andf treatment, Springer India, 2015, chapter 15.Studies using hysteroscopic injection, str 185.*)

Naša iskustva sa cervikalnom aplikacijom kontrasta metilenskog plavog su prikazana na **Slikama 9, 10 i 11**.

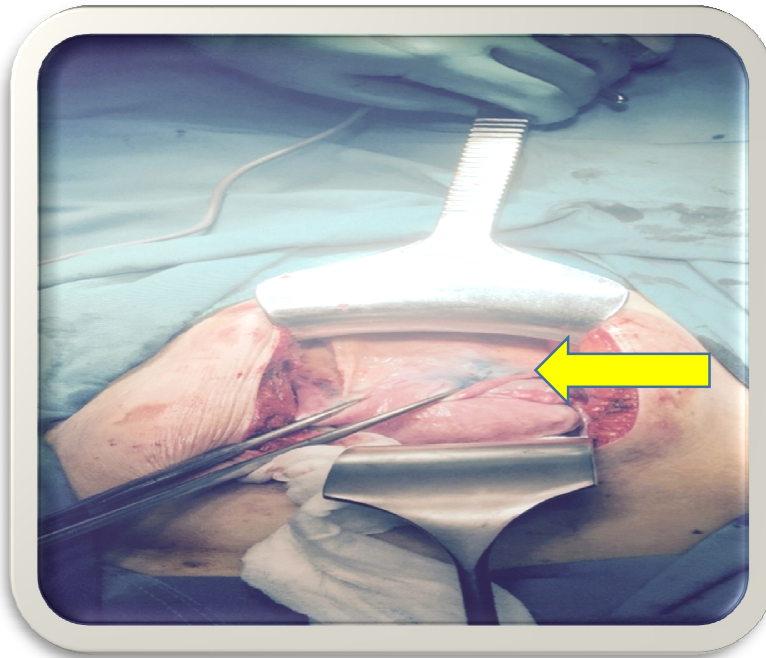
Slika 9. Cervikalna aplikacija kontrasta metilensko plavo na pozicije 3h i 9h sa površnom i dubokom infiltracijom (Izvor: januar, 2016. godine, GAK Narodni front).



Slika 10. Širenje aplikovanog kontrasta limfnim putevima u parametrija (Izvor: januar, 2016. godine, GAK Narodni front).

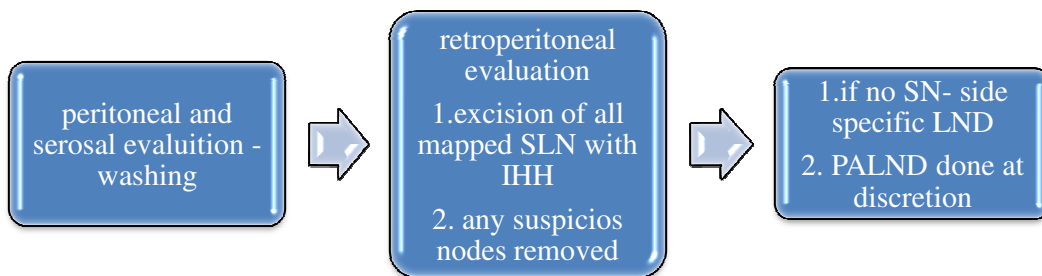


Slika 11. Širenje kontrasta duž ligg.rotundum – retrogradna limfna drenaža (Izvor: *mart, 2016. godine, GAK Narodni front*).



Preporuke od strane NCCN kod hirurškog stadiranja (213) su prikazane, **Algoritam 2:**

Algoritam 2. Izvor : *NCCN Guidelines Version 2.2016 Endometrial carcinoma.*



U skorije vreme *Burke i sar.* navode da postoje velike razlike u distribuciji metilenskog plavog nakon aplikacije u samo telo. Radovi koji potiču od grupe autora iz *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*-a ukazuju da je većina otkrivenih plavih čvorova u maloj karlici, dok se oko 4% nalazilo u predelu račve same aorte i oko 6% u predelu račvanja zajedničke bedrene arterije.

Treća mogućnost je preoperativno peritumorsko aplikovanje kontrasta pomoću histeroskopa. Nakon ulaska u materičnu šupljinu, vizualizuje se tumor i njegova pozicija, te nakon uspostavljanja odgovarajućeg intrakavitarnog pritiksa vrši se peritumorska infiltracija kontrastom u udaljenosti od 2mm, u sva četiri kvadranta - pozicije 12h, 3h, 6h i 9h. Ukoliko je tumor zahvatio celu šupljinu, onda se radi infiltracija zidova materice - fundus, bočni, prednji i zadnji zidovi (223). Stepem detekcije je postignut u različitim studijama u rasponu od 33% do 100% (218).

Sledećom tabelom su prikazani rezultati studija koje su rađene od strane različitih autora korišćenjem različitih kontrasta u histeroskopskoj infiltraciji, **Tabela 11.**

Studija	Veličina uzorka	Tip hirurgije	Kontrast	Ukupna stopa detekcije	Obostrana detekcija	SLNPP	Senzitivnost	Negativna prediktivna vrednost	Stopa lažno negativnih
Niikura et al	28	laparotomy	Tc 99	82%	50%	3,1	100%	100%	0%
Ferisis et al	10	laparotomy	Tc 99	70%	20%	1,7	100%	100%	0%
Raspagliesi et al	18	laparoscopy	Blue dye + Tc 99	94%	56%	3	NR	NR	NR
Maccauro et al	26	laparoscopy	Blue dye + Tc 99	100%	18%	2,5	100%	100%	0%
Gien at al	3	laparotomy	Blue dye	0%	0%	0	NR	NR	NR
Delaloye at al	60	Laparotomy + laparoscopy	Blue dye + Tc 99	50%	45%	3,7	89%	98%	11%
Perrone at al	17	laparotomy	Tc 99	65%	27%	1,3	100%	100%	0%
Feranec et al	21	laparotomy	Blue dye + Tc 99	81%	NR	2	100%	100%	0%
Robova et al	24	laparotomy	Blue dye +Tc 99	50%	NR	2,2	100%	100%	0%
Rossi et al	12	robotic	Ind green	33%	50%	2,5	/	/	/

Tabela 11. Pregled rezultata studija koje su koristile različite kontraste u histeroskopskoj infiltraciji (Izvor: *Howe J, Gotlieb W H. Chapter Sentinel Node Evaluation in Endometrial Cancer in Rajaram S, Chitrathara K, Maheshwari A. Uterine Cancer: Diagnosis andf treatment, Springer India, 2015, chapter 15.Studies using hysteroscopic injection, str 184.*)

Cilj

2. CILJ STUDIJE

Cilj disertacije je sledeći:

- 1) utvrditi incidenciju metastaza u **SLN** i uporediti je sa učestalošću metastaza u svim limfnim čvorovima **H&E** tehnikom,
- 2) utvrditi incidenciju metastaza u **SLN** i ostalim limfnim čvorovima dopunskom tehnikom ultrastadiranja - **IHH**, kada je tehnikom **H&E** potvrđeno odsustvo metastaza u istim,
- 3) uporediti prisustvo **SLN** nodalnih metastaza sa postoperativnim histološkim nalazom i stepenom zrelosti endometrijalnog karcinoma,
- 4) uporediti tačnost kliničkog u odnosu na hirurški stadijum bolesti srednjeg i visokog rizika i odrediti faktore na osnovu kojih se odlučuje za limfadenektomiju.

Materijal i metodologija

3. MATERIJAL I METODOLOGIJA

3.1. Tip studije

Istraživanje će biti dizajnirano po tipu kliničke studije preseka.

3.1.1. Mesto istraživanja i period istraživanja

Ciljnu grupu u ovom istraživanju činile su sve pacijentkinje – njih 30, kojima je u vremenskom periodu od **februara 2015. god. do juna 2016. god.** postavljena dijagnoza endometrijalnog adenokarcinoma, srednje (**G2**) i slabe histološke diferentovanosti (**G3**), pretpostavljenog kliničkog stadijuma **I** po **FIGO** klasifikaciji na Konzilijumu za ginekološke maligne bolesti, koje su lečene na **Klinici za ginekologiju i akušerstvo „Narodni front“ u Beogradu**. Sve pacijentkinje su ispunile kriterijume za uključivanje u studiju. Sprovođenje studije je odobreno od strane Etičkog odbora **Klinike za ginekologiju i akušerstvo „Narodni front“** i Etičkog odbora **Medicinskog fakulteta - Univerziteta u Beogradu**.

3.1.2. Baza podataka

Anamnestički podaci o:

3.1.2.1. Socio-demografskim karakteristikama:

- a)** uzrast,
- b)** mesto stanovanja – grad/selo,
- c)** stepen školske sprema – osnovna škola, srednja stručna sprema, viša i visoka škola,
- d)** zaposlenost ili penzija,
- e)** bračnom stanju – udata, neudata, razvedena ili udovica;

3.1.2.2. Reproktivnim faktorima:

- a) porođajima – ukupan broj,
- b) načinu porođaja,
- c) spontanim pobačajima – ukupan broj,
- d) namernim pobačajima – ukupan broj,
- e) lečenom sterilitetu,
- f) menarhi,
- g) redovnosti ciklusa poslednjih godinu dana,
- h) menopauzi;

3.1.2.3. Faktorima rizika:

- a) upotrebi hormonske terapije,
- b) fizičkoj aktivnosti,
- c) postojanju *diabetes mellitus*-a,
- d) pušenju,
- e) gojaznosti,
- f) porodičnom oboljevanju od maligniteta endometrijuma u porodici,
- g) porodičnom oboljevanju od maligniteta kolorektuma – **HNPCC Sy**,
- h) postojanju **PCO Sy**,
- i) radioterapiji male karlice;

su delom preuzeti iz istorija bolesti lečenih pacijentkinja, a delom uzeti iz formulara koje su pacijentkinje same popunjavale i svojim potpisom potvrdile prilikom hospitalizacije.

Informacije o histološkoj formi sa stepenom nukleranog i histološkog gradusa su preuzete iz histopatoloških nalaza kiretmana materične šupljine, koje su pacijentkinje priložile prilikom prezentacije ginekološkom konzilijumu za maligne bolesti.

3.1.3. Kriterijumi studije

Kriterijumi za uključivanje ispitanica u studiju su: histopatološki dokazano prisustvo endometrijalnog adenokarcinoma srednje (**G2**) i slabe histološke diferenciranosti (**G3**), procenjenog kao stadijum **I** karcinoma tela materice po **FIGO**, kao i pisana saglasnost ispitanica za učešće u istraživanju. Histološka analiza materijala - kiretmana materične šupljine dobijenog eksplorativnom kiretažom u uslovima kratkotrajne intravenske anestezije, sa određivanjem stepena nuklearne i histološke diferencijacije tumora je obavljena delom na **Klinici za ginekologiju i akušerstvo „Narodni front“**, a delom u bolničkim centrima u Srbiji odakle su pacijentkinje dolazile sa postavljenom histološkom dijagnozom.

Ostali kriterijumi za isključivanje pacijentkinja iz studije su bili sledeći:

- a) prethodno rađene operacije koje kompromituju drenažu limfe iz materice - *konizacija, miomektomija, Carski rez, metroplastika,*
- b) prisustvo urođenih anomalija materice,
- c) potvrđeni drugi histološki tipovi endometrijalnog karcinoma - *clear cell i seropapilarna forma ,*
- d) klinički pretpostavljen stadijum **II** i viši stadijumi karcinoma tela materice, klasifikovani po **FIGO** klasifikaciji,
- e) prisustvo sinhronih malignih oboljenja,
- f) alergije na kontrastno sredstvo metilensko plavo,
- g) prisutne proširene vene na donjim ekstremitetima,
- h) trombembolijska bolest male karlice i donjih ekstremiteta.

3.1.4. Preoperativna priprema

Preoperativna priprema podrazumevala je sledeće: krvna grupa i *Rh* faktor, kompletno biohemijsko i laboratorijsko ispitivanje sa faktorima koagulacije, mikrobiološko ispitivanje grlića, analize urina i urinokulture, rendgenski snimak pluća, **UZ** (*ultrazvuk*) pregled abdomena, **MR** male karlice, **TVUZ** male karlice, kolposkopski pregled i **PA** citološki nalaz, **EKG (elektrokardiogram)**, pregled anesteziologa uz saglasnost interniste na opštu endotrahealnu anesteziju.

Ukoliko je bilo prisutno neko internističko oboljenje hroničnog tipa, tražena je saglasnost specijaliste odgovarajuće specijalnosti za navedenu proceduru operativnog tretmana.

Dan i samo jutro pred operaciju, sve pacijentkinje su primile adekvatnu antibiotsku i antikoagulantnu profilaksu u sklopu pripreme za operaciju, uz duboku klizmu. Predeo reza obrijan i okupan rastvorom jodne pene za kožu.

3.1.5. Operativna procedura

3.1.5.1. Ubrizgavanje kontrasta

Sama procedura počinje uvođenjem pacijentkinje u **OET** (*opštu endotrahealnu*) anesteziju, sa postavljanjem pacijentkinja u položaj za vaginalni operativni pristup.

Vagina nakon pripreme po kautelama asepsa i antisepsa se ekartira, grlić prihvati zupčastom hvataljkom na poziciju 12h i povuče put spolja i lateralno.

Kontralateralnim postavljanjem grlića vučenjem put spolja i u stranu se grlić postavi za ubrizgavanje kontrasta. Kontrast metilensko plavo, na pozicije 3 i 9h sa dubokom i površnom infiltracijom se ubrizga u količinama od po 1,5 do 2ccm³.

Pacijentkinja se nakon toga pripremi i postavi za abdominalni operativni pristup stavljanjem u litotomni položaj.

3.1.5.2. Operativni tretman

Operativni tretman u ispitivanoj grupi pacijentkinja podrazumevao je, nakon pripreme operativnog polja po kautelama asepsa i antisepsa i otvaranja trbuha po anatomskim slojevima, klasičnu histerektomiju sa adneksotomijom sa *Sentinel node* limfadenektomijom i uporednom kompletnom pelvičnom limfadenektomijom, u periodu od 10-15 minuta nakon aplikacije kontrastnog sredstva - *Methyl blu* (*metilensko plavo*) u grlić pacijentkinje, na uobičajen način. Odstranjena materica sa jajnicima i jajovodima su poslani na histopatološku analizu, označeni kao **preparat 1**, uobičajenom tehnikom **H&E**. Odstranjeni limfni čvorovi prebojeni kontrastom sa leve i desne strane su poslani na histopatološku analizu uobičajenom tehnikom **H&E** označeni kao **preparat 2** i **preparat 3**, odvojeno sa leve i desne strane. Osim prebojenih limfnih čvorova, ostali limfni čvorovi u maloj karlici su poslani nakon hirurškog odstranjivanja na histopatološku analizu uobičajenom tehnikom **H&E**, separatno sa leve i desne strane, označeni kao **preparat 4** i **preparat 5**.

3.1.6. Histopatološka analiza

Histopatološka analiza je inicijalno rađena tehnikom **H&E** za sve preparate, matericu sa jajnicima i jajovodima, kao i za limfne žlezde, kako prebojene kontrastnim sredstvom *Methyl blu*, tako i ostale *pelvične limfne noduse* odstranjene uporednom sistematskom limfadenektomijom u okviru službe **Patološke anatomije sa prosekturom na Klinici „Narodni front“ u Beogradu**. Pločice su pregledane od strane iskusnih patologa u ginekološkoj patologiji na mikroskopu *Olympus BX41*. Detaljan opis preparata materice sa jajnicima i jajovodima je podrazumevao, pored makroskopskog, i mikrosposki opis tumora, histološku klasifikaciju, dubinu invazije u dublje slojeve materice, veličinu tumora, stepen zrelosti, odnosno histološki i nuklearni gradus, prisutnost limfovaskularne invazije, kao i postojanje patoloških supstrata na jajnicima i jajovodima, metastaza u izbrojanim po strani

limfnim čvorovima, kako obeleženim kontrastom - SNLN, tako i u neobeleženim PLN, uz defitivno određivanje stadijuma i podstadijuma bolesti po FIGO klasifikaciji.

Dopunska histopatološka analiza imunohistohemijom je rađena na **Institutu za patologiju, Medicinskog fakulteta Univeziteta u Beogradu**, tehnikom ultrastadiranja na aparatu **Autostainer Link 48**, *anti-cytokeratin* antitelima **PAN CK- AE1/AE3** za preparate **SNLN** i ostale limfne čvorove - **PLN** kod kojih nije potvrđeno postojanje metastatske bolesti tehnikom **H&E**, a da bi se uočile metastatske promene – mikro i makro, kao i izolovane tumorske ćelije veličine od 0,2 do 2mm, koje se uobičajenim histološkim tehnikama bojenja preparata ne mogu potvrditi.

Sve pacijentkinje sa urađenim postoperativnim histopatološkim rezultatima su upućene na ponovni pregled Konzilijumu za maligne bolesti, a radi odluke o eventualnom daljem dodatnom lečenju.

3.1.7. Statistička analiza

Deskriptivna analiza uključuje odgovarajuće mere centralne tendencije i varijabiliteta vođena skalama merenja, odnosno tipom raspodele samih podataka. U okviru analitičke statistike, od parametarskih testova korišćen je T-test i ANOVA test, a od neparametarskih testova Kruskal-Volisov test, Men-Vitnjev U test, Fišerov test i χ^2 test. Analiza povezanosti je procenjivana u zavisnosti od prirode posmatranih varijabli na osnovu koeficijenata korelacije Pirsonovog ili Spirmanovom testa korelacije ranga. Efektivnost procedure **SNLN**, odnosno definitivnog histopatološkog nalaza posle operacije prema **IHH** histopatološkom nalazu posle operacije biće analizirana izračunavanjem senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednost, kao i izračunavanjem stope lažno negativnih. Senzitivnost se definiše kao proporcija pacijentkinja kod kojih je bar jedan **SLN** metastaza pozitivan u odnosu na ukupan broj pacijentkinja kod kojih je bar jedan **non-SLN** metastaza pozitivan.

Specifičnost se definiše kao proporcija pacijentkinja kod kojih su svi **SLN** metastaza negativni u odnosu na ukupan broj pacijentkinja kod kojih su svi **non-SLN** metastaza negativni. Pozitivna prediktivna vrednost izražava verovatnoću da osobe kod kojih je bar jedan **SLN** metastaza pozitivan imaju i bar jedan **non-SLN** metastaza pozitivan. Negativna prediktivna vrednost izražava verovatnoću da osobe kod kojih su svi **SLN** metastaza negativni imaju i sve **non-SLN** metastaza negativne. Stopa lažno negativnih izračunava se kao proporcija osoba kod kojih su svi **SLN** metastaza negativni, a bar jedan **non-SLN** metastaza pozitivan u odnosu na sve osobe kod kojih je bar jedan **non-SLN** metastaza pozitivan. Ispitivanje prediktivne vrednosti parametara histološkog i kliničkog nalaza u proceni statusa sentinel limfnih čvorova vršena je pomoću metoda regresione analize. Značajnost analiza je definisana verovatnoćom nulte hipoteze $\leq 0,05$.

Rezultati

4. REZULTATI

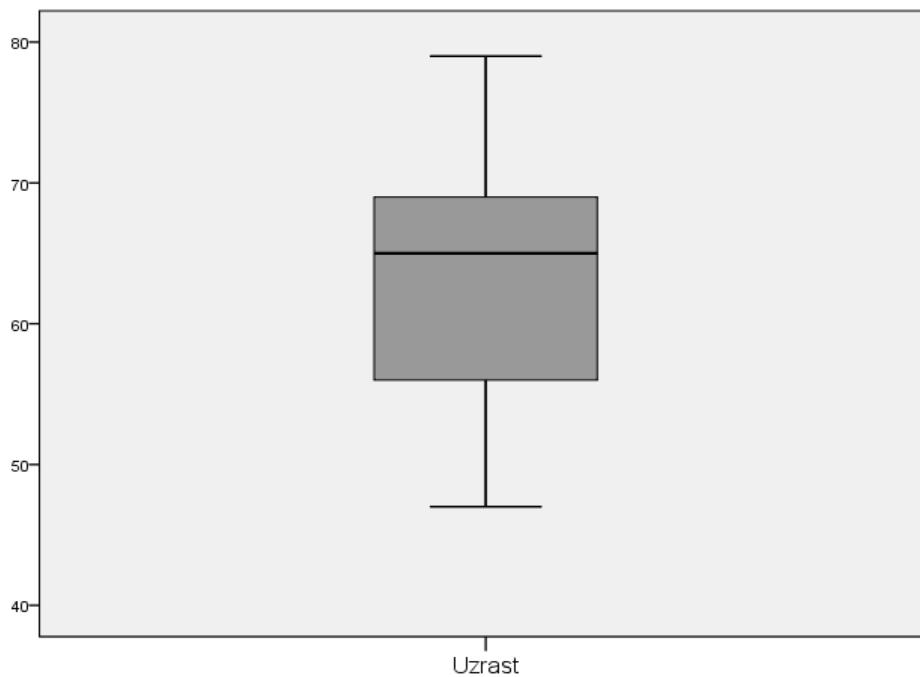
4.1. Socio-demografske karakteristike

4.1.1. Socio - demografske karakteristike - prosečan uzrast ispitanica

U studiju je uključeno **30** pacijentkinja sa dijagnozom karcinoma endometrijuma.

Prosečan uzrast ispitanica u istraživanju prikazan je na **Grafikonu 4**.

Grafikon 4. Prosečan uzrast ispitanica u istraživanju



Prosečan uzrast ispitanica sa karcinomom endometrijuma, koje su uključene u studiju, bila je $63,1 \pm 8,4$ godine. Medijana uzrasta iznosila je 65 godina. Najmlađa ispitanica imala je 47, a najstarija 79 godina.

4.1.2. Socio - demografske karakteristike - osnovne

Distribucija učestalosti osnovnih socio-demografskih karakteristika pacijentkinja prikazana je na **Tabeli 12**.

Tabela 12. Distribucija učestalosti socio-demografskih karakteristika pacijentkinja

Varijabla	Vrednost No (%)
Mesto stanovanja,	
Grad	28 (93,3)
Selo	2 (6,6)
Obrazovanje (godine)	
Osnovna škola (1-8)	6 (20,0)
Srednja škola (9-12)	20 (66,7)
Visoka škola (>12)	4 (13,3)
Bračni status	
Neudate	6 (20,0)
Udate	18 (60,0)
Udovice	5 (16,7)
Razvedene	1 (3,3)
Zaposlenost	
Zaposlene	2 (6,7)
Nezaposlene	6 (20,0)
U penziji	22 (73,3)

Većina pacijentkinja je živela u gradskoj sredini i imala srednji stepen školske spreme. Analiza bračnog statusa pokazala je da je 60% ispitanica živelo u bračnoj zajednici. Najveći broj (73,3%) ispitanica bio je u penziji.

4.2. Reproductivni faktori

4.2.1. Reproductivni faktori - menarha

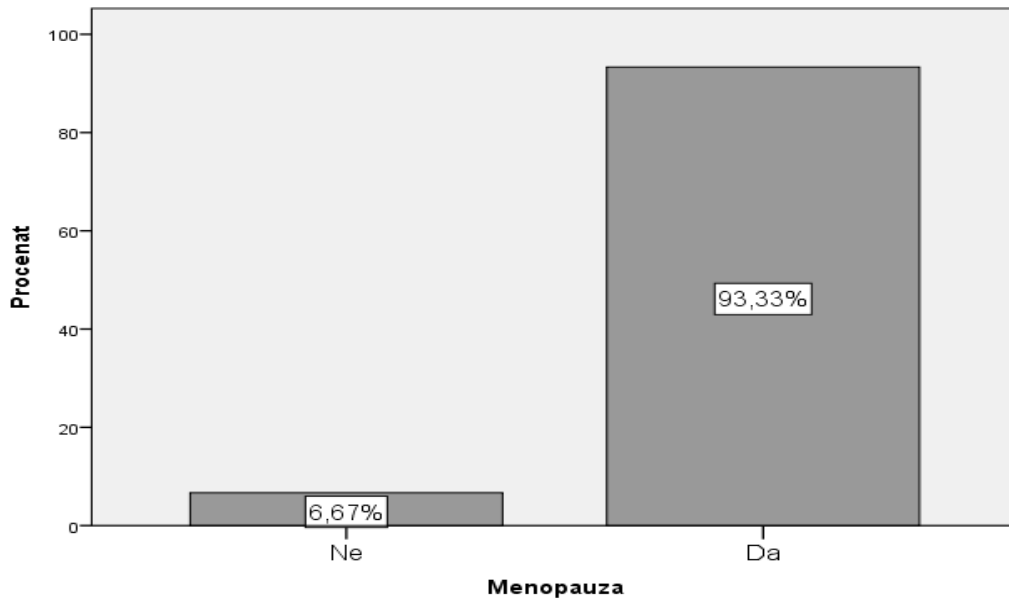
U ispitivanom uzorku žena sa endometrijalnim karcinomom prosečan uzrast prilikom nastupanja menarhe bio je $14,0 \pm 2,0$ godina. Medijana je iznosila 14 godina. Minimalna vrednost je bila 10, a maksimalna 18 godina, **Grafikon 5**.

Grafikon 5. Prosečan uzrast prilikom nastupanja menarhe



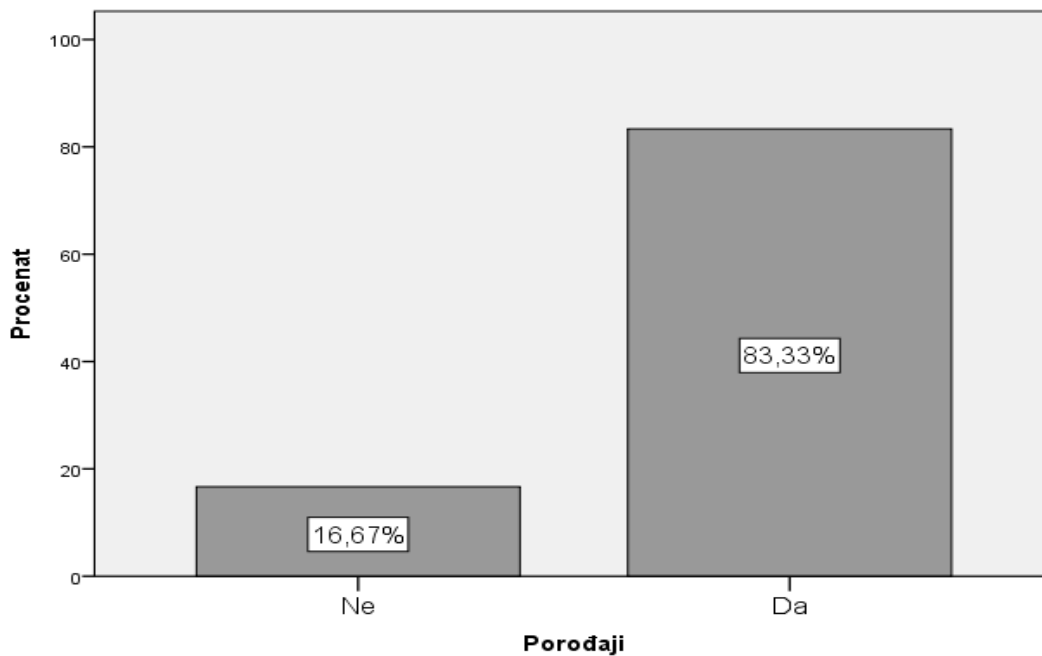
4.2.2. Reproductivni faktori - menopauza

Grafikon 6. Distribucija pacijentkinja u odnosu na prisustvo menopauze



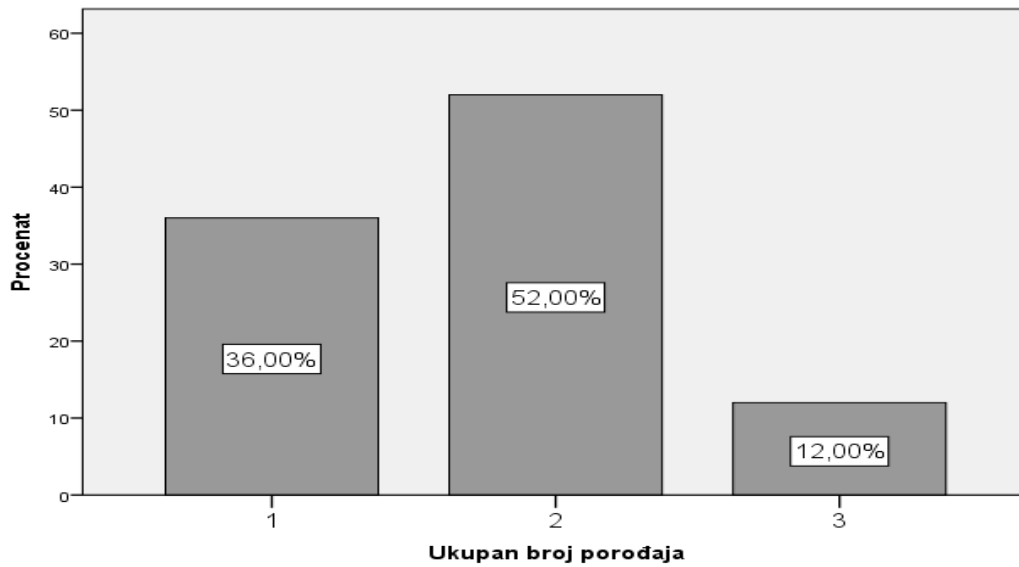
4.2.3. Reproductivni faktori - broj porođaja

Grafikon 7. Distribucija pacijentkinja u odnosu na porođaje



Najveći broj žena (25, odnosno 83,3%) obuhvaćenih istraživanjem je imalo pozitivnu anamnezu rađanja, dok njih 5 (16,7%) nije rađalo.

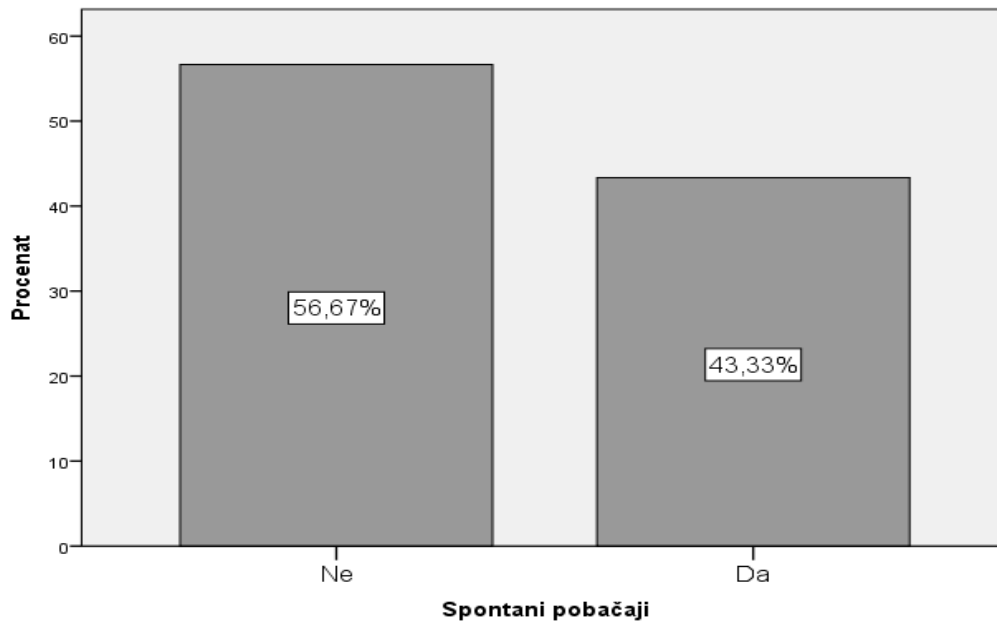
Grafikon 8. Distribucija pacijentkinja u odnosu na broj porođaja



U subkohorti žena koje su rađale, nešto više od polovine je rodilo dvoje dece.

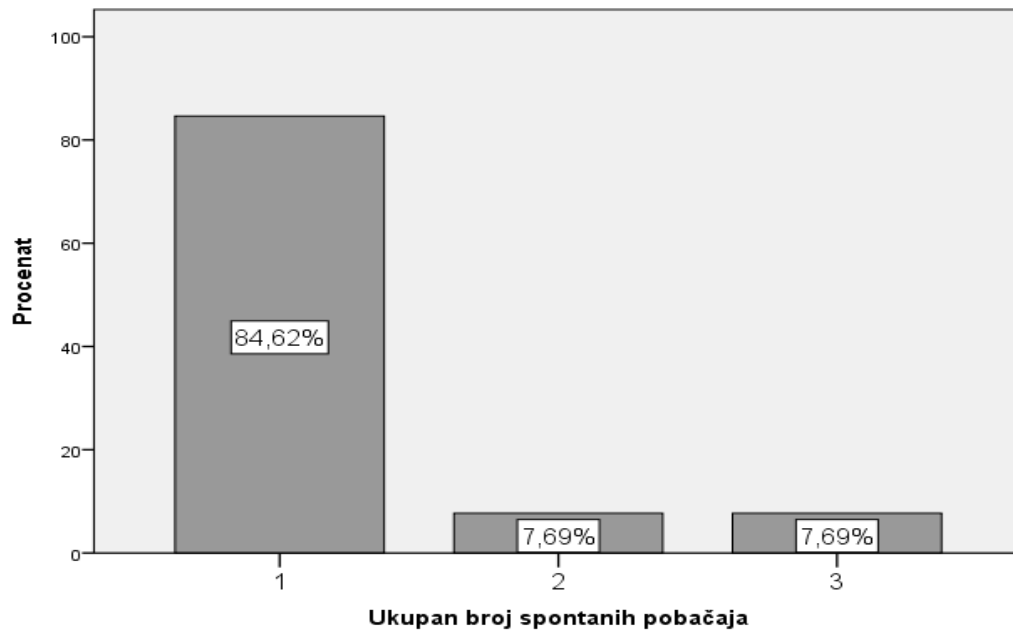
4.2.4. Reproductivni faktori - spontani pobačaji

Grafikon 9. Distribucija pacijentkinja u odnosu na spontane pobačaje



U posmatranom uzorku, 43,3% žena je imalo spontane pobačaje, **Grafikon 9.**

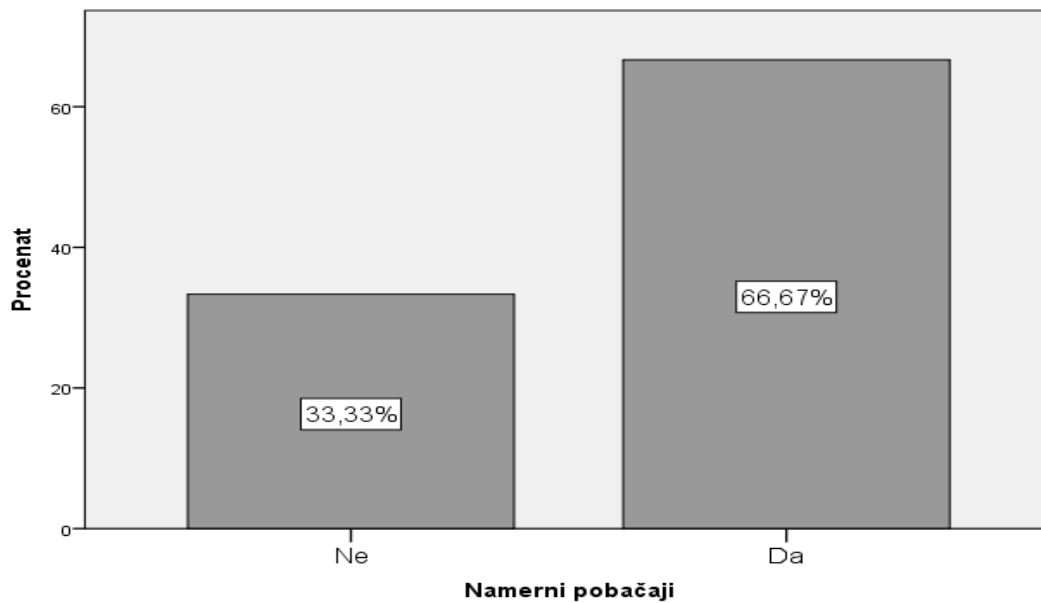
Grafikon 10. Distribucija pacijentkinja u odnosu na broj spontanih pobačaja



U podgrupi žena koja je imala spontane pobačaje, većina (84,6%) je imala jedan spontani pobačaj, **Grafikon 10**.

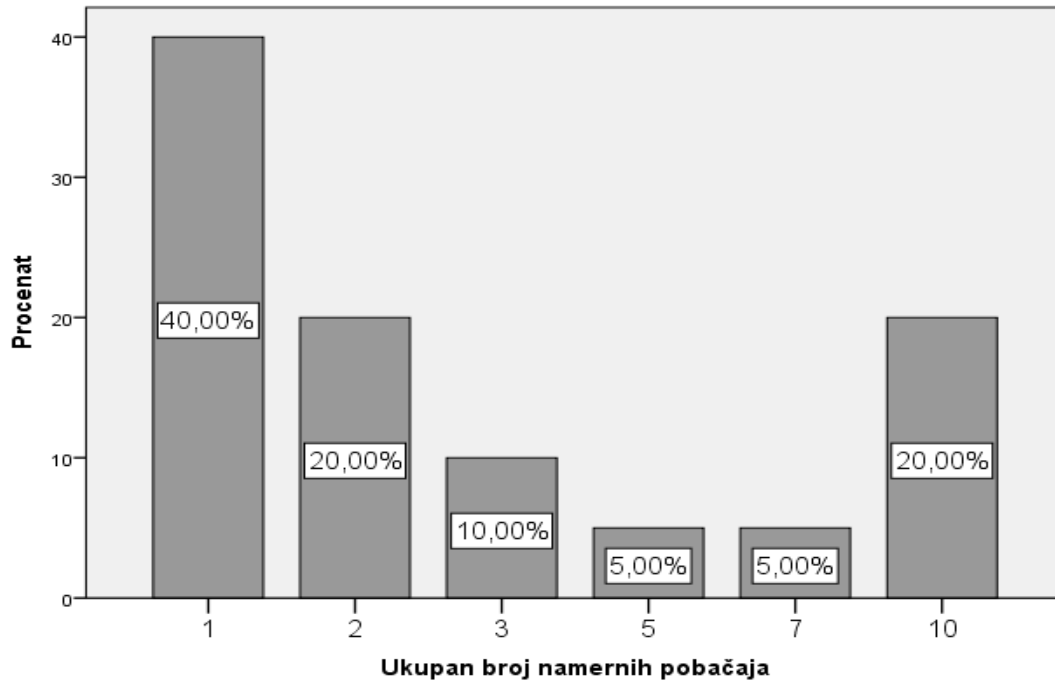
4.2.5. Reproktivni faktori – namerni pobačaji

Grafikon 11. Distribucija pacijentkinja u odnosu na namerne pobačaje



Većina pacijntkinja (66,7%) u studiji imalo je namerne pobačaje, **Grafikon 11**.

Grafikon 12. Distribucija pacijentkinja u odnosu na broj namernih pobačaja



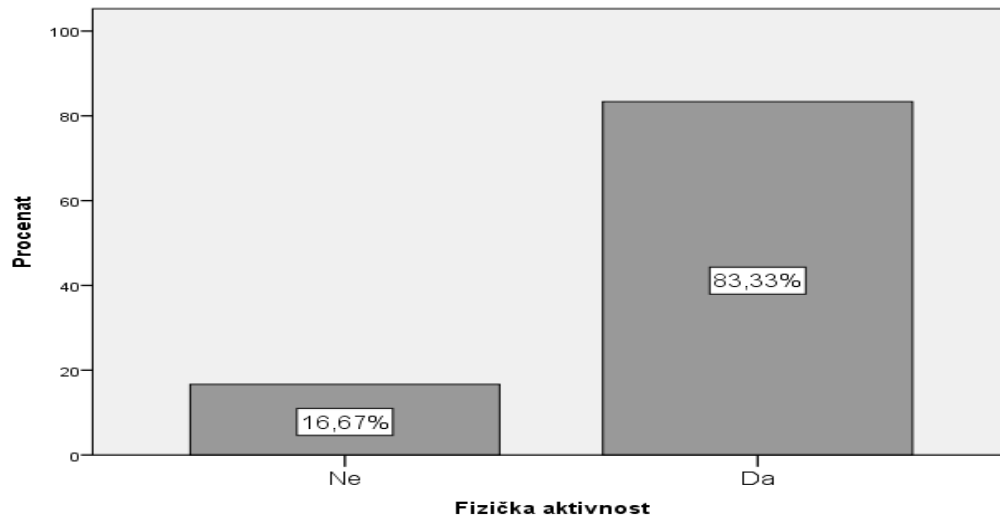
4.3. Faktori rizika

4.3.1. Faktori rizika - HRT

Nijedna pacijentkinja nije koristila **HRT** tokom svog života.

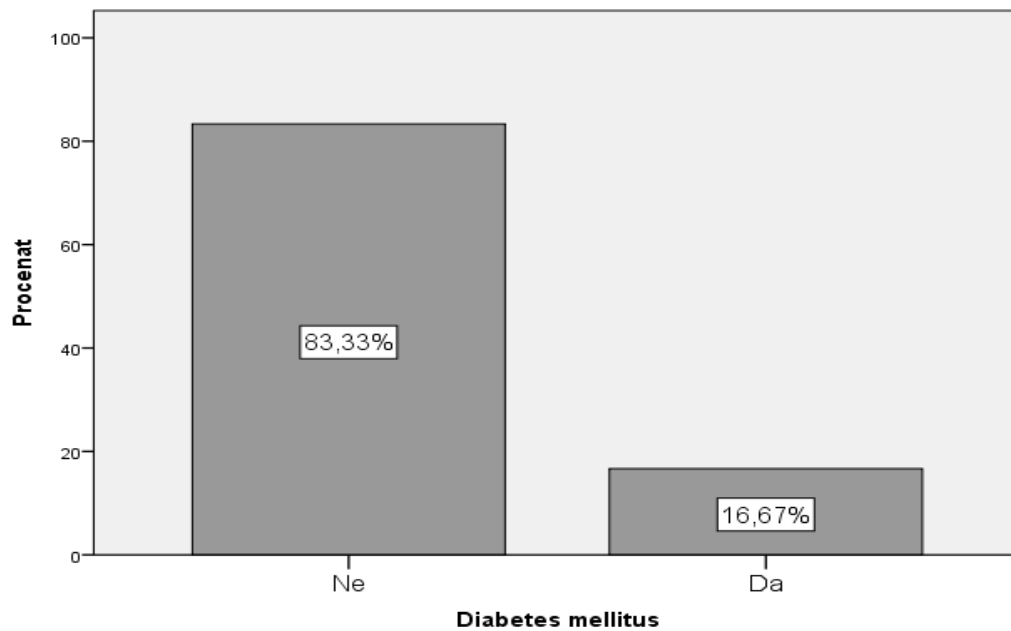
4.3.2. Faktori rizika - fizička aktivnost

Grafikon 13. Distribucija pacijentkinja u odnosu na fizičku aktivnost



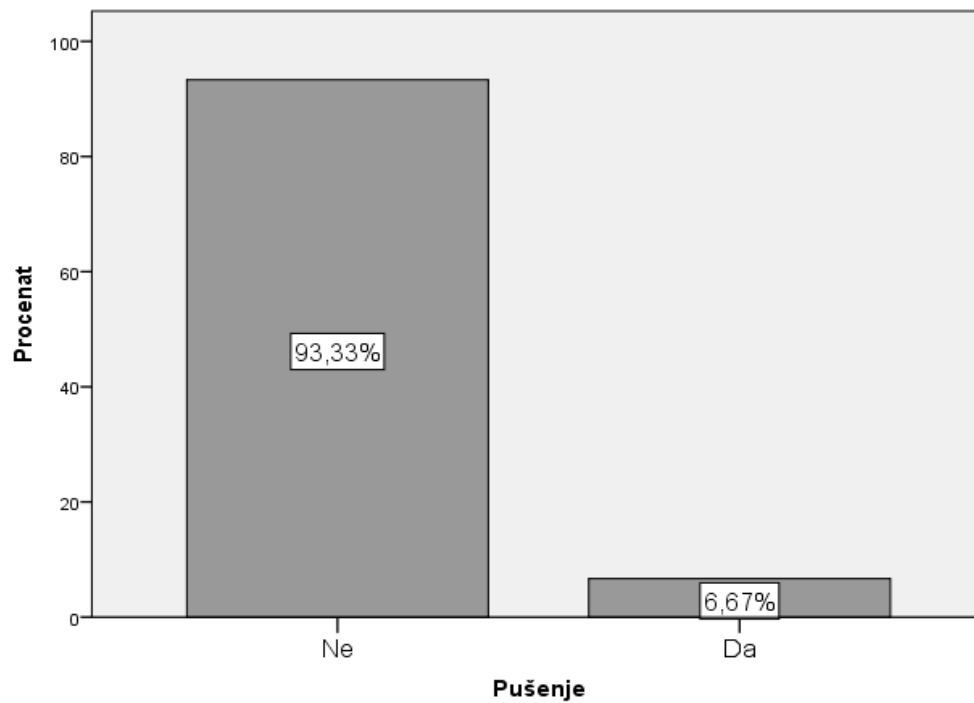
4.3.3. Faktori rizika – diabetes mellitus

Grafikon 14. Distribucija pacijentkinja u odnosu na prisustvo *diabetesa mellitus-a*



4.3.4. Faktori rizika - pušenje

Grafikon 15. Distribucija pacijentkinja u odnosu na pušački status



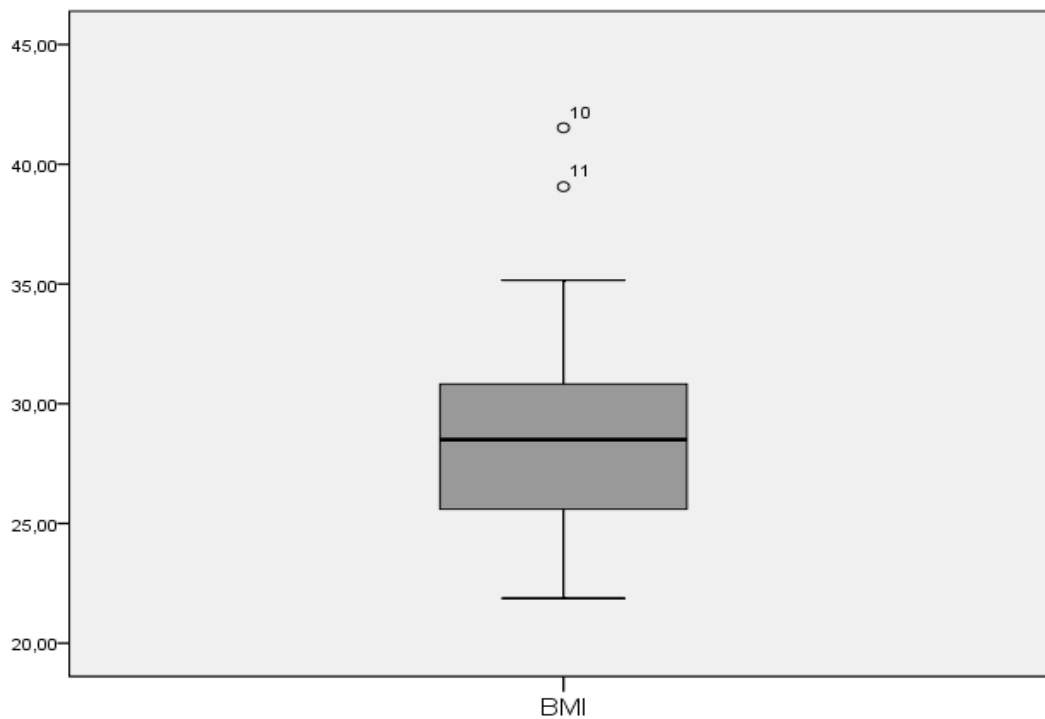
Većina pacijentkinja (93,3%) sa endometrijalnim karcinomom u našem istraživanju nije pušila, **Grafikon 15**.

4.3.5. Faktori rizika - BMI

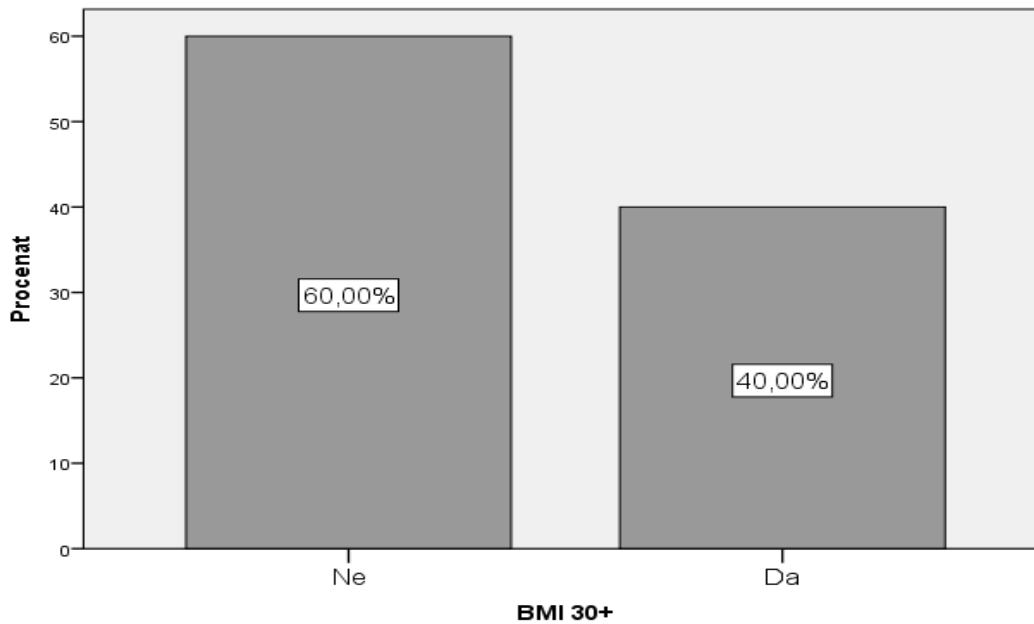
Prosečna vrednost indeksa telesne mase, u posmatranoj kohorti ispitanica, prikazana je na **Grafikonu16**.

Prosečna vrednost indeksa telesne mase bila je $28,9 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$. Medijana je iznosila 28,5. Minimalna vrednost **BMI** bila je 21,9, a maksimalna 41,5.

Grafikon 16. Prosečna vrednost indeksa telesne mase - **BMI**



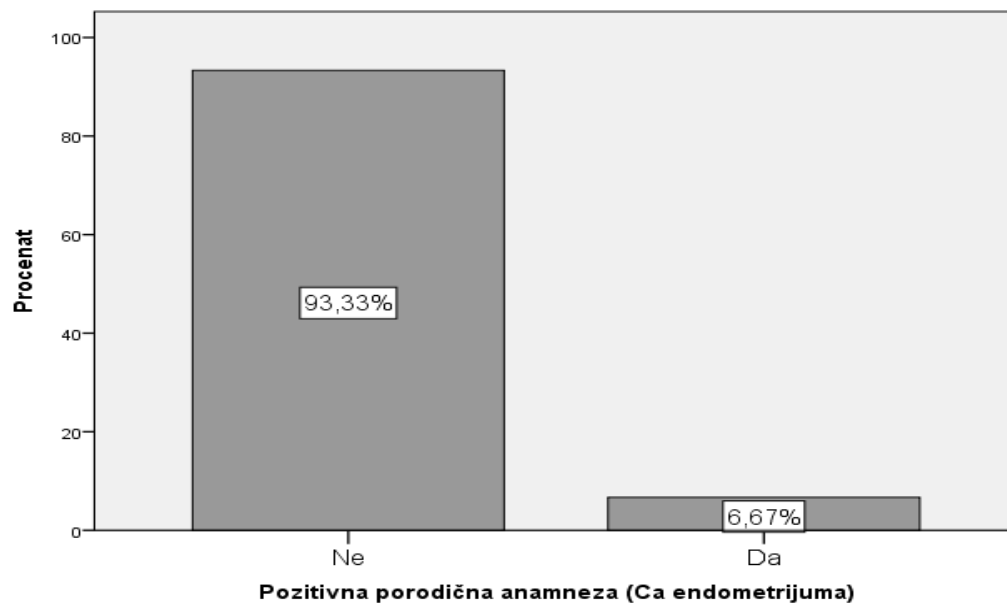
Grafikon 17. Distribucija pacijentkinja u odnosu na vrednosti BMI 30+



Što se tiče BMI, 40% ispitanica imalo je vrednosti indeksa telesne mase veće od 30.

4.3.6. Faktori rizika - karcinom endometrijuma u porodičnoj anamnezi

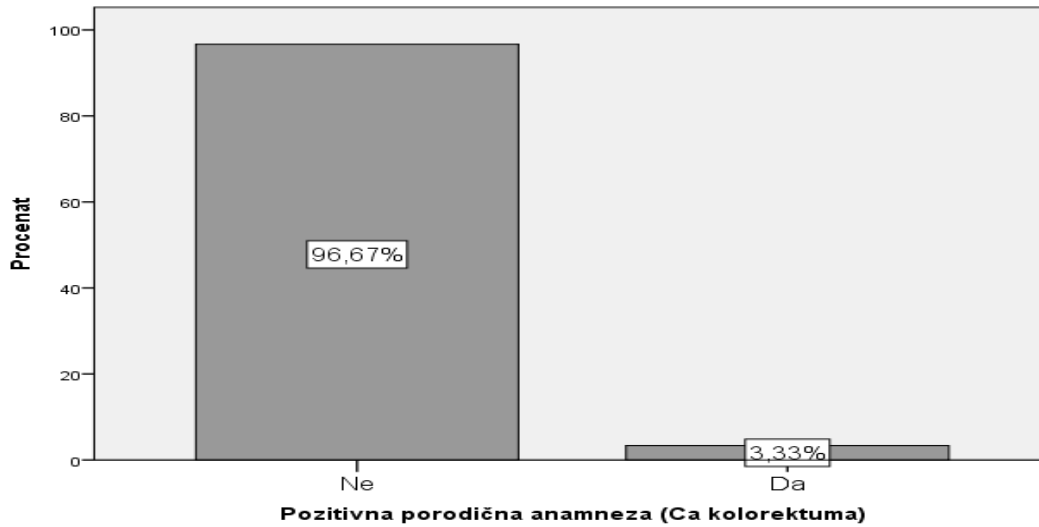
Grafikon 18. Distribucija pacijentkinja u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu Ca endometrijuma



4.3.7. Faktori rizika - karcinom kolorektuma u porodičnoj anamnezi

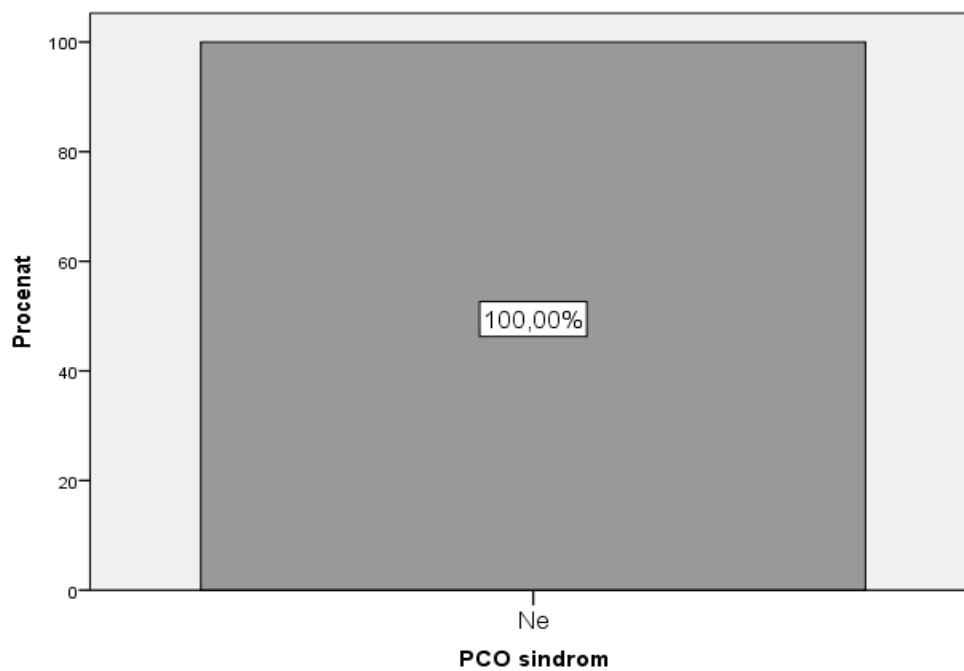
Grafikon 19. Distribucija pacijentkinja u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu

Ca kolorektuma



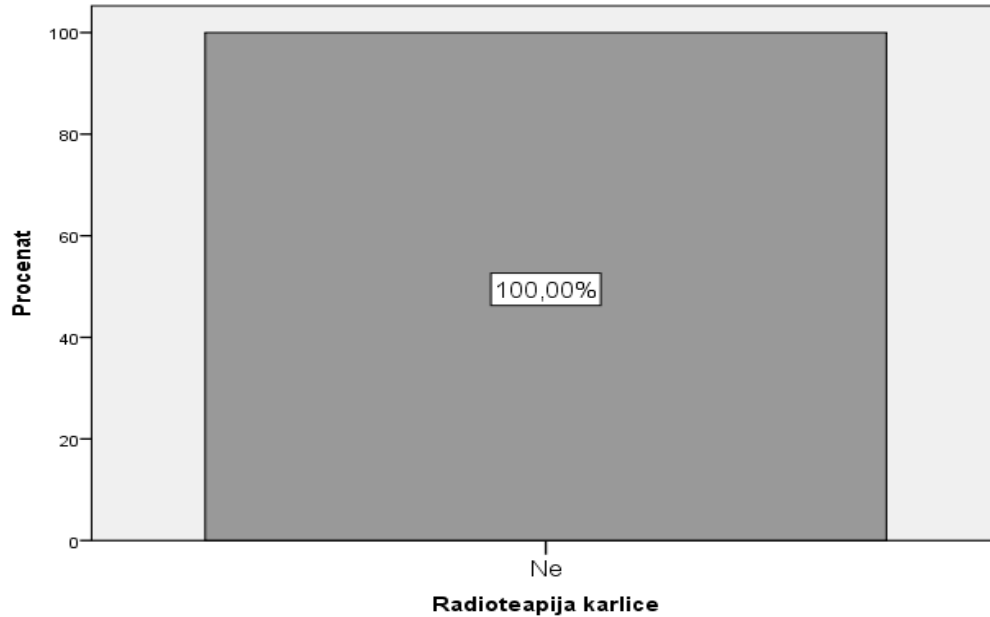
4.3.8. Faktori rizika - Sy PCO

Grafikon 20. Distribucija pacijentkinja u odnosu na PCO Sy u ličnoj anamnezi



4.3.9. Faktori rizika – radioterapija karlice

Grafikon 21. Distribucija pacijentkinja u odnosu na radioterapiju karlice u ličnoj anamnezi

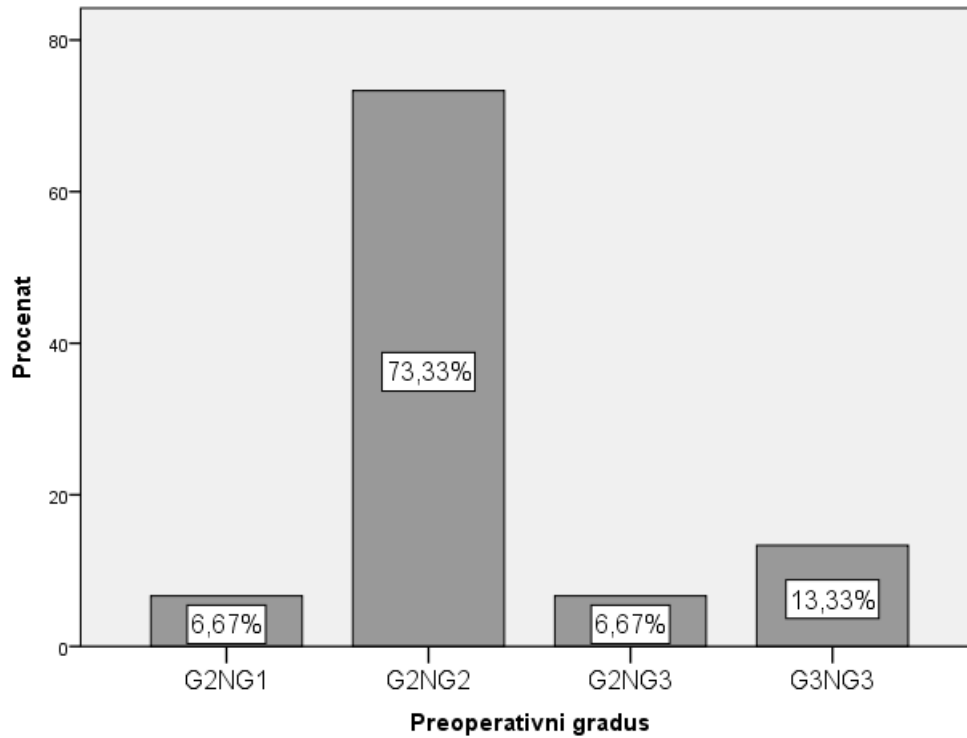


4.4. Preoperativni nalaz

4.4.1. Preoperativni nalaz - preoperativni gradus

Većina (73,3%) pacijentkinja sa endometrijalnim karcinomom u našem istraživanju imala je preoperativni gradus **G2NG2**, **Grafikon 22**.

Grafikon 22. Distribucija pacijentkinja u odnosu na preoperativni gradus

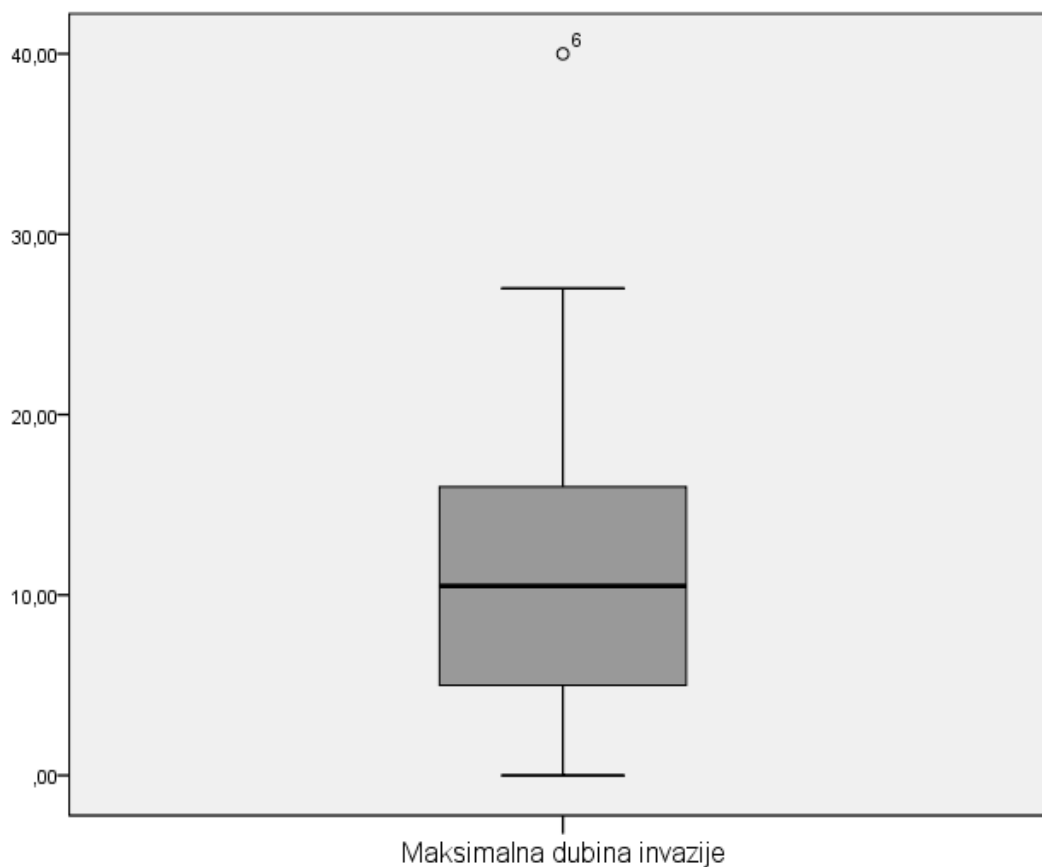


4.5. Operativni nalaz

4.5.1. Operativni nalaz - dubina invazije

U posmatranom uzorku prosečna maksimalna invazija *Ca endometrijuma* bila je $11,5 \pm 8,9$ mm. Medijana je iznosila 10,5 mm. Minimalna vrednos ove varijable bila je 0 (kod 3 pacijentkinje nije registrovano prisusutvo invazije), maksimalna 40 mm, **Grafikon 23**.

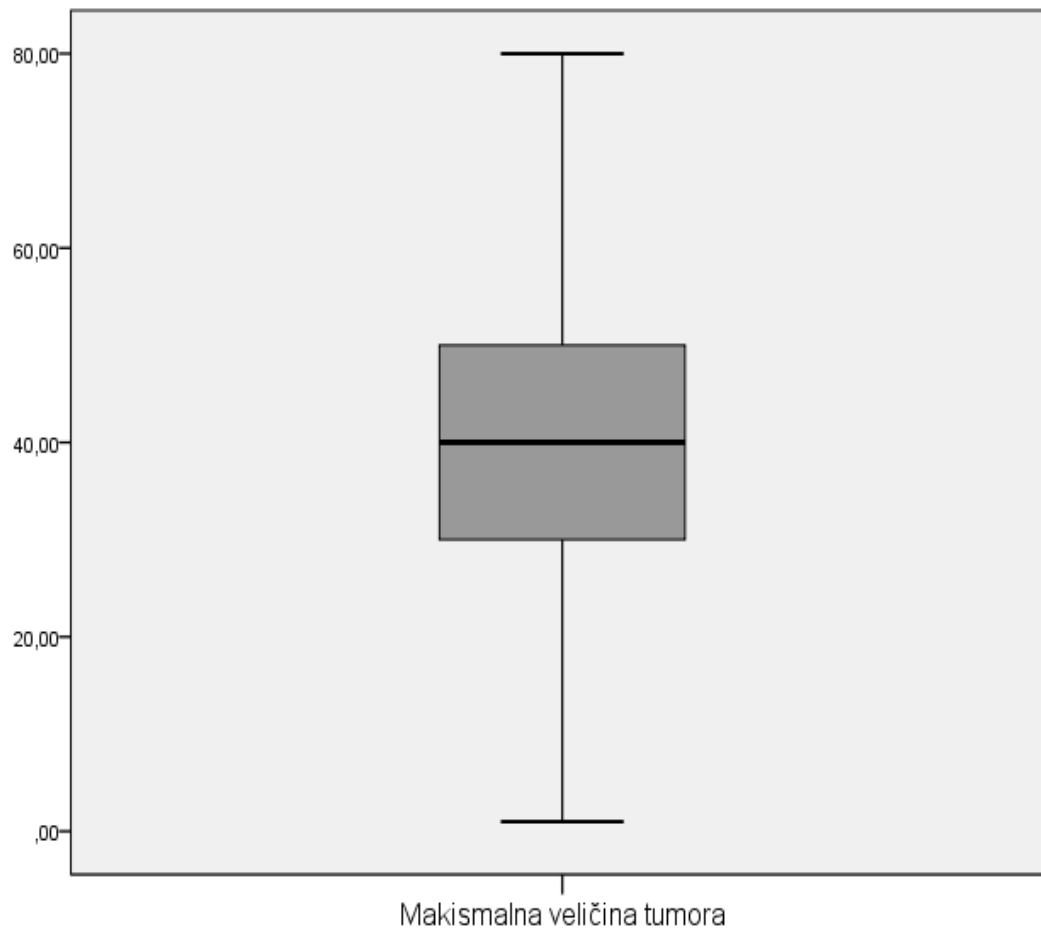
Grafikon 23. Prosečna maksimalna dubina invazije *Ca endometrijuma*



4.5.2. Operativni nalaz - veličina tumora

Prosečna maksimalna veličina tumorske promene na endometrijumu u posmatranom uzorku ispitanica bila je $38,8 \pm 14,4$ mm. Medijana je iznosila 40mm. Minimalna vrednost bila je 1mm, a maksimalna 80mm. Prosečna maksimalna veličina tumorske promene na endometrijumu prikazana je na **Grafikonu 24**.

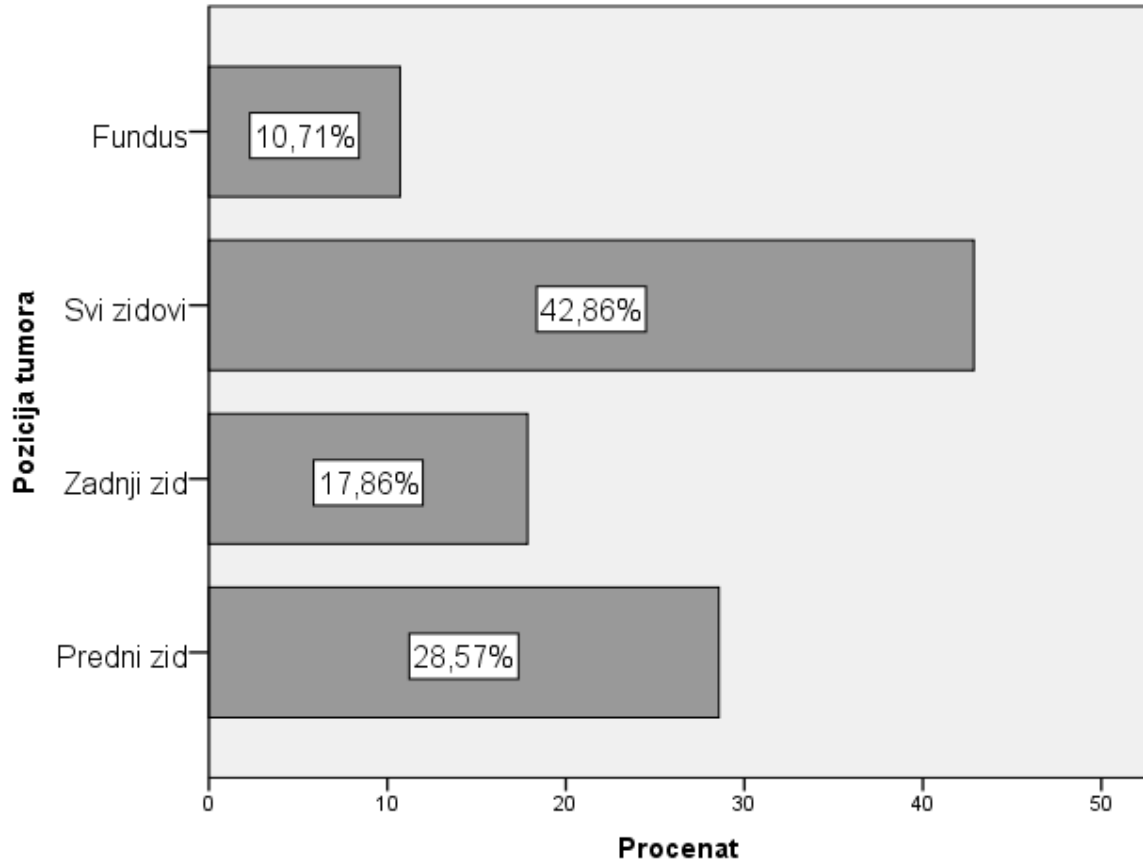
Grafikon 24. Prosečna maksimalna veličina tumora



4.5.3. Operativni nalaz – pozicija karcinoma u telu materice

Kod najvećeg broja pacijentkinja *Ca endometrijum*-a bio je pozicioniran na svim zidovima materice.

Grafikon 25. Pozicija *Ca endometrijuma* u ispitivanom uzorku pacijentkinja

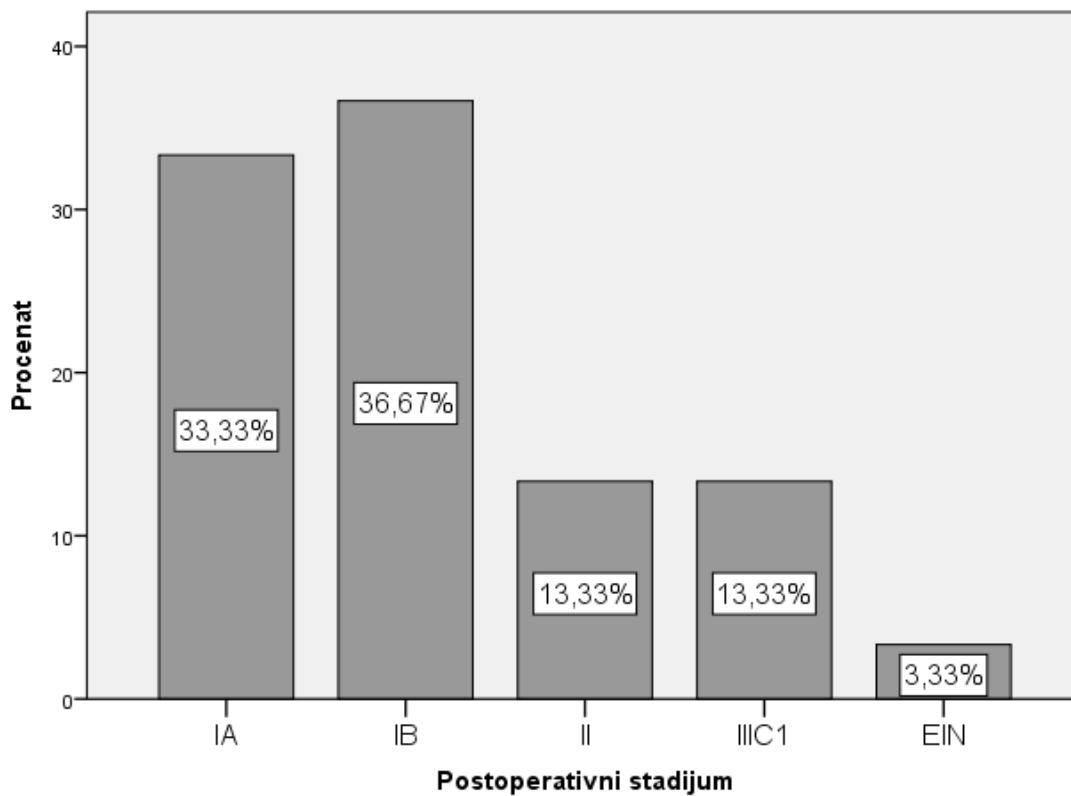


4.6. Postoperativni nalaz

4.6.1. Postoperativni nalaz – postoperativni stadijum

Kod većine (36,7%) pacijentkinja sa endometrijalnim karcinomom u našem istraživanju postoperativno je registrovan stadijum **IB**, rezultati su prikazani na **Grafikonu 26**.

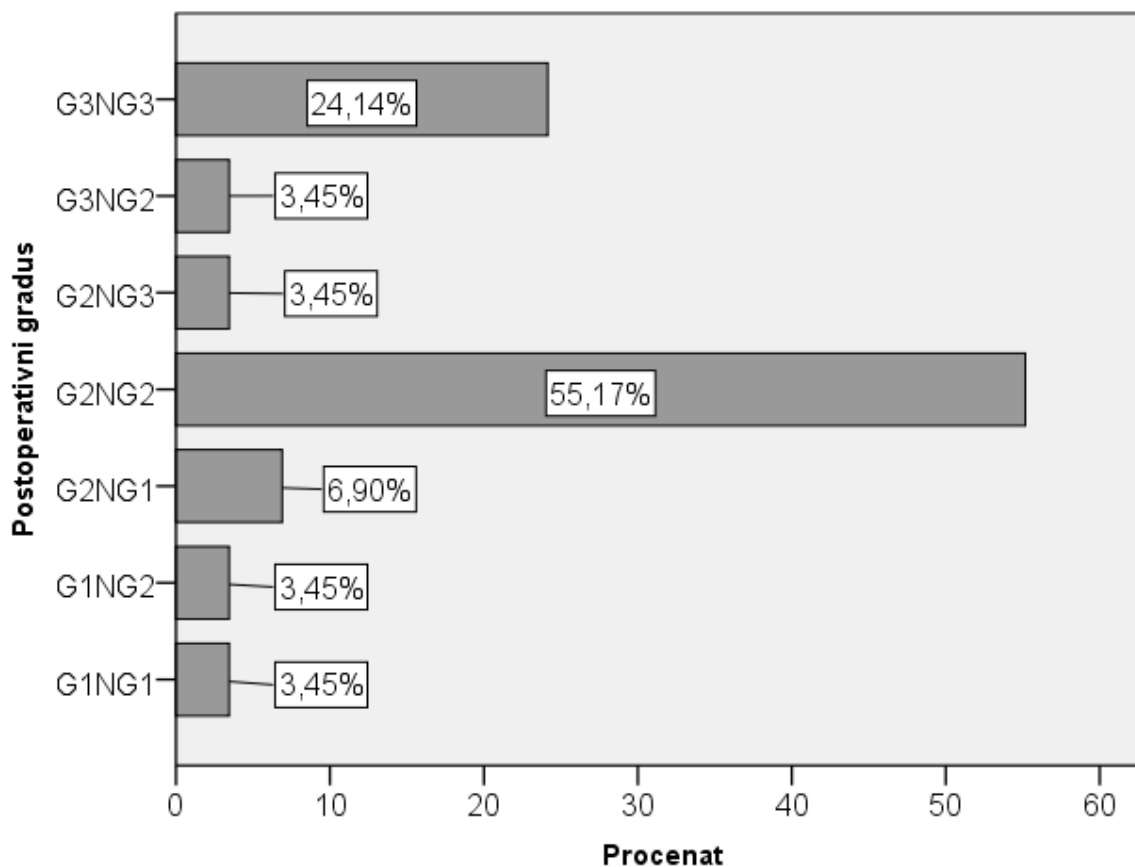
Grafikon 26. Distribucija pacijentkinja u odnosu na postoperativni stadijum



4.6.2. Postoperativni nalaz - gradus tumora

Većina (55,2%) pacijentkinja sa endometrijalnim karcinomom u našem istraživanju imala je postoperativni gradus **G2NG2**, što je prikazano na **Grafikonu 27**.

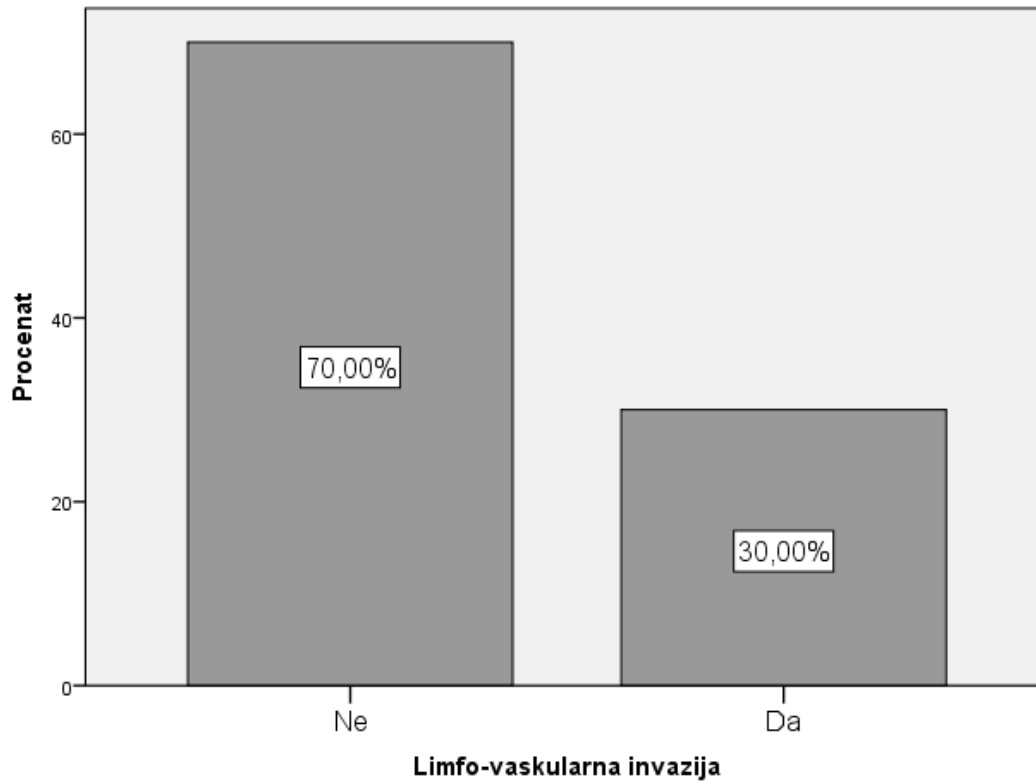
Grafikon 27. Distribucija pacijentkinja u odnosu na postoperativni stepen zrelosti tumora



4.6.3. Postoperativni nalaz – LVI

U ispitivanom uzorku žena sa karcinomom endometrijuma kod 30% je u operativnom preparatu, materica, detektovano prisustvo limfo-vaskularne invazije, **Grafikon 28.**

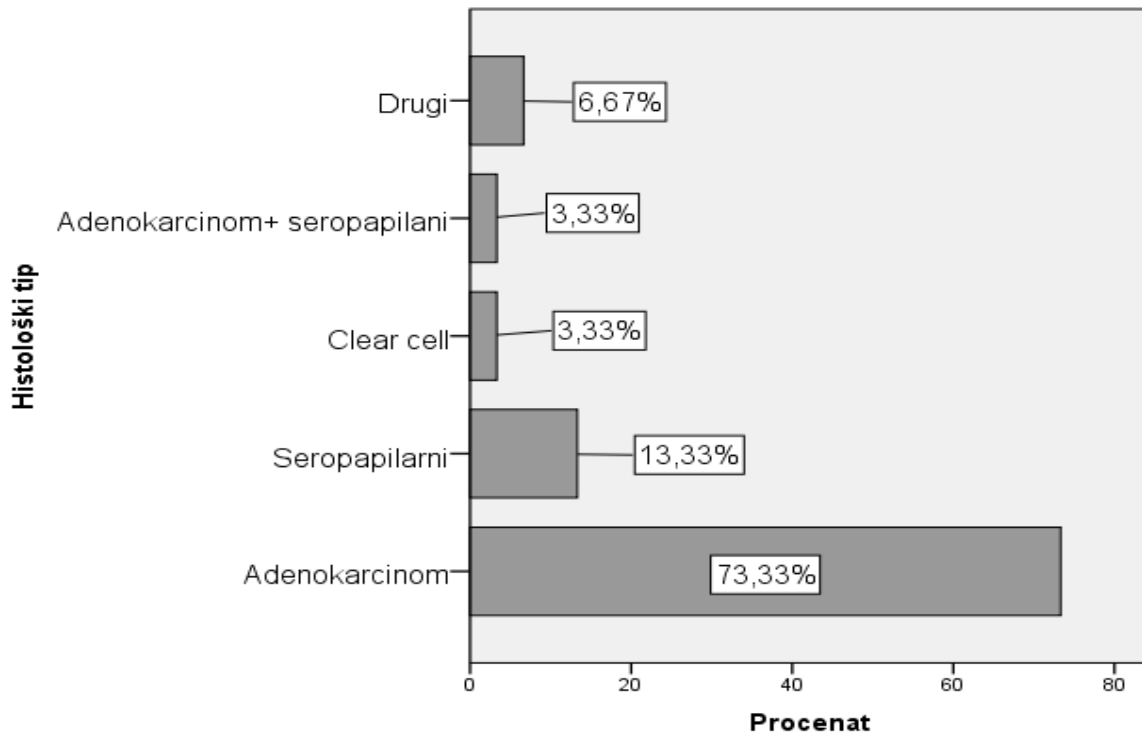
Grafikon 28. Distribucija pacijentkinja u odnosu na distribuciju limfo-vaskularne invazije



4.6.4. Postoperativni nalaz – histološki tip

Kod najvećeg broja žena u našem istraživanju histološki tip malignog tumora tela materice bio je adenokarcinom. Distribucija pacijentkinja u odnosu na histološki tip karcinoma endometrijuma prikazana je na **Grafikonu 29**.

Grafikonu 29. Distribucija pacijentkinja u odnosu na histološki tip karcinoma endometrijuma



4.6.5. Stepen slaganja preoperativnog i postoperativnog histološkog gradusa

Tabela 13. Stepen slaganja preoperativnog i postoperativnog nalaza histološkog gradusa endometrijalnog karcinoma u ispitivanom uzorku žena

HISTOLOŠKI GRADUS		Postoperativni histološki gradus			Ukupno
		G1	G2	G3	
Preoperativni histološki gradus	G2	2	20	4	26
		7,7%	76,9%	15,4%	100,0%
	G3	0	0	4	4
		0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		2	20	8	30
		6,7%	66,7%	26,7%	100,0%

Od ukupno 26 pacijentkinja sa preoperativnim histološkim nalazom **G2** endometrijalnog karcinoma, kod njih 20 tj. 76,9% je i postoperativno potvrđen ovaj nalaz, dok je kod 2 žene (7,7%) postoperativno uvrđen histološki **G1**, a kod 4 pacijentkinje (15,4%) **G3**. Od ukupno 4 žene sa preoperativnim histološkim nalazom **G3** endometrijalnog karcinoma, kod sve 4 je i postoperativno potvrđen ovaj gradus. Vrednost Kappa koeficijenta od 0,483 (**p=0,001**) ukazuje na statistički značajan i jak stepen slaganja preoperativnog i postoperativnog nalaza histološkog gradusa u uzorku ispitanica sa ranim stadijumom endometrijalnog karcinoma, **Tabela 13**.

4.6.6. Step en slaganja preoperativnog i postoperativnog nuklearnog gradusa

Tabela 14. Step en slaganja preoperativnog i postoperativnog nalaza nuklearnog gradusa endometrijalnog karcinoma u ispitivanom uzorku žena

NUKLEARNI GRADUS		Postoperativni nuklearni gradus			Ukupno
		G1	G2	G3	
Preoperativni nuklearni gradus	G1	1	0	1	2
		50,0%	0,0%	50,0%	100,0%
	G2	2	17	3	22
		9,1%	77,3%	13,6%	100,0%
	G3	0	2	4	6
		0,0%	33,3%	66,7%	100,0%
Ukupno		3	19	8	30
		10,0%	63,3%	26,7%	100,0%

Od ukupno 30 pacijentkinja sa preoperativnim nuklearnim nalazom **G2** endometrijalnog karcinoma, kod njih 17 tj. 77,3% je i postoperativno potvrđen ovaj nalaz, dok je kod 2 (9,1%) postoperativno uvrđen nuklearni nalaz **G1**, a kod 3 (13,6%) je potvrđen nuklearni nalaz **G3**. Od ukupno 2 žene sa preoperativnim nuklearnim nalazom **G1** endometrijalnog karcinoma, kod jedne (50,0%) je postoperativno potvrđen **G1**, a kod druge **G3**. Od ukupno 6 žena sa preoperativnim nuklearnim nalazom **G3** endometrijalnog karcinoma, kod 2 (33,3%) je i postoperativno potvrđen ovaj gradus, dok je kod 4 (66,7%) potvrđen nuklearni nalaz **G3**. Vrednost Kappa koeficijenta od 0,439 (**p=0,002**) ukazuje na statistički visoko značajan i dobar stepen slaganja preoperativnog i postoperativnog nalaza nuklearnog gradusa u uzorku ispitanica sa ranim stadijumom endometrijalnog karcinoma,

Tabela 14.

4.7. Limfni čvorovi

4.7.1. Limfni čvorovi - deskriptivne karakteristike

Tabela 15. Deskriptivne karakteristike nalaza limfnih čvorova

Varijabla	Vrednost
Ukupna proporcija pacijentkinja kod kojih su detektovani SLN	28/30 (93,3%)
Bilateralna detekcija SLN	25/30 (83,3%)
Unilateralna detekcija SLN	3/30 (10,0%)
Ukupna proporcija pacijentkinja kod kojih nisu detektovani SLN	2/30 (6,7%)
Ukupan broj detektovanih SLN	184
Medijana broja detektovanih SLN po pacijentkinji (raspon vrednosti)	6 (0-15)
Ukupan broj uklonjenih non-SLN	360
Medijana broja uklonjenih non-SLN po pacijentkinji (raspon vrednosti)	10 (2-26)

SLN-sentinel limfni čvor (engl. *Sentinel lymph node*)

U ukupnom uzorku od 30 pacijentkinja sa ranim karcinomom endometrija koje su uključene u naše istraživanje, kod njih 28 su detektovani limfni čvorovi stražari. To znači da je ukupna stopa detekcije **SLN** iznosila 93,3%. Ukupna prevalencija ispitanica kod kojih su se bilateralno vizuelizovali **SLN** bila je 83,3%, dok je detekcija ovih limfnih čvorova bila jednostrana kod njih 10,0%. Kod dve pacijentkinje (6,7%) nisu se detektovali **SLN**. Ukupan broj detektovanih **SLN** u posmatranom uzorku žena bio je 164. Medijana broja detektovanih limfnih čvorova po pacijentkinji bila je 6. Makimalan broj **SLN** po pacijentkinji iznosio je 15. Deskriptivna analiza uklonjenih **non-SLN** pokazala je da je u celokupnom uzorku ispitanica ukupan broj uklonjenih **non-SLN** bio 360. Medijana broja uklonjenih **non-SLN** po pacijentkinji iznosila je 10. Minimalan broj uklonjenih **non-SLN** po pacijentkinji bio je 2, a maksimalan broj iznosio je 26, **Tabela 15**.

4.7.2. Limfni čvorovi - status

Tabela 16. Distribucija statusa limfnih čvorova kod pacijentkinja sa karcinomom endometrija

SLN	Non-SLN		Ukupno	Prediktivne vrednosti
	Pozitivni	Negativni		
Pozitivni	5	3	8	PPV=62,5%
Negativni	0	22	22	NPV=100%
Ukupno	5	25	30	
Validnost	Senzitivnost=100%	Specifičnost=88,0%		

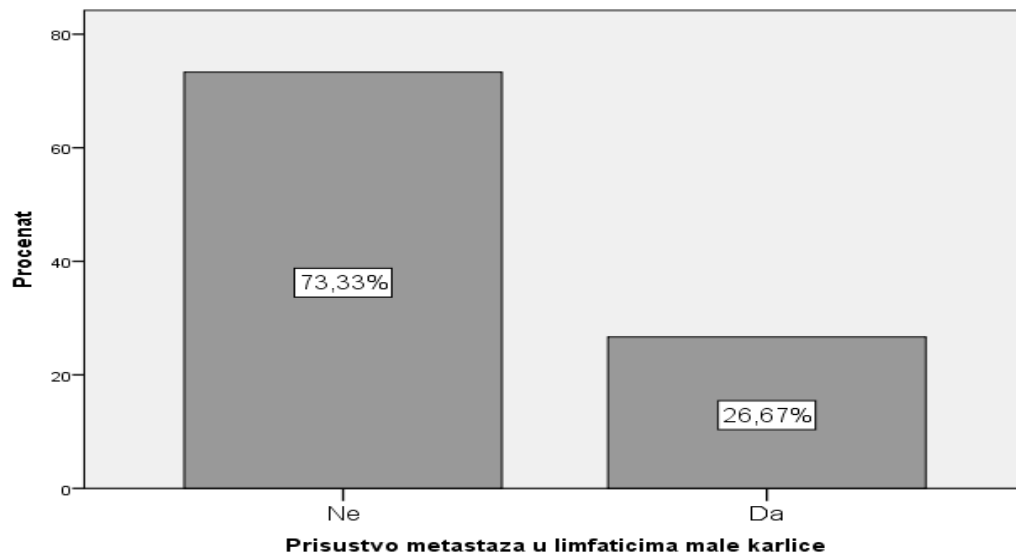
SLN - Sentinel limfni čvor, PPV-pozitivna prediktivna vrednost, NPV-negativna prediktivna vrednost

U ukupnom uzorku ispitanica sa ranim karcinomom endometrija kod 8 je registrovano prisustvo metastaza u **SLN** i to kod 3 žene klasičnom histološkim **H&E** tehnikom, a kod 5 dopunskom tehnikom ultrastadiranja - **IHH**, kada je tehnikom **H&E** potvrđeno odsustvo metastaza u istim. Od ukupnog broja ispitanica kod kojih je bar jedan **SLN** bio pozitivan, kod 5 je registrovano prisustvo metastaza i u **non-SLN**, dok kod 3 ispitanice nije uočeno prisustvo metaza u ostalim analiziranim limfnim čvorovima male karlice. Na osnovu ovih podataka se zaključuje da je u ispitivanom uzorku pozitivna prediktivna vrednost **SLN** nalaza iznosila 62,5%, odnosno da je broj lažno pozitivnih iznosio 37,5%. Kod 22 pacijentkinje nije registrovano prisustvo metastaza u **SLN**, što je takođe potvrđeno i u **non-SLN**, ukazujući na negativnu prediktivnu vrednost statusa **SLN** od 100%. Od ukupno 5 pacijentkinja kod koji je potvrđeno prisustvo metastaza u bar jednom limfnom čvoru male karlice, kod svih 5 su i u **SLN** detektovane tumorske ćelije, što znači da je senzitivnost **SLN** u detekciji metastaza limfatika male karlice bila 100%. Od ukupno 25 ispitanica kod kojih nisu registrovane metastaze u limfnim čvorovima male karlice, kod njih 22 nalaz **SLN** je takođe bio negativan. Međutim, kod 3 pacijentkinje nalaza **SLN** je ukazivao na prisustvo metastaza dok je nalaz limfatika male karlice bio negativan. Ovi podaci ukazuju na specifičnost **SLN** u detekciji metastaza limfatika male karlice od 62,5%, **Tabela 16**.

4.7.3. Limfni čvorovi - prisustvo metastaza

U ukupnom uzorku pacijentkinja sa ranim karcinomom endometrija, proporcija ispitanica sa prisustvom metastaza u limfnim čvorovima bila je 26,67%, **Grafikon 30**.

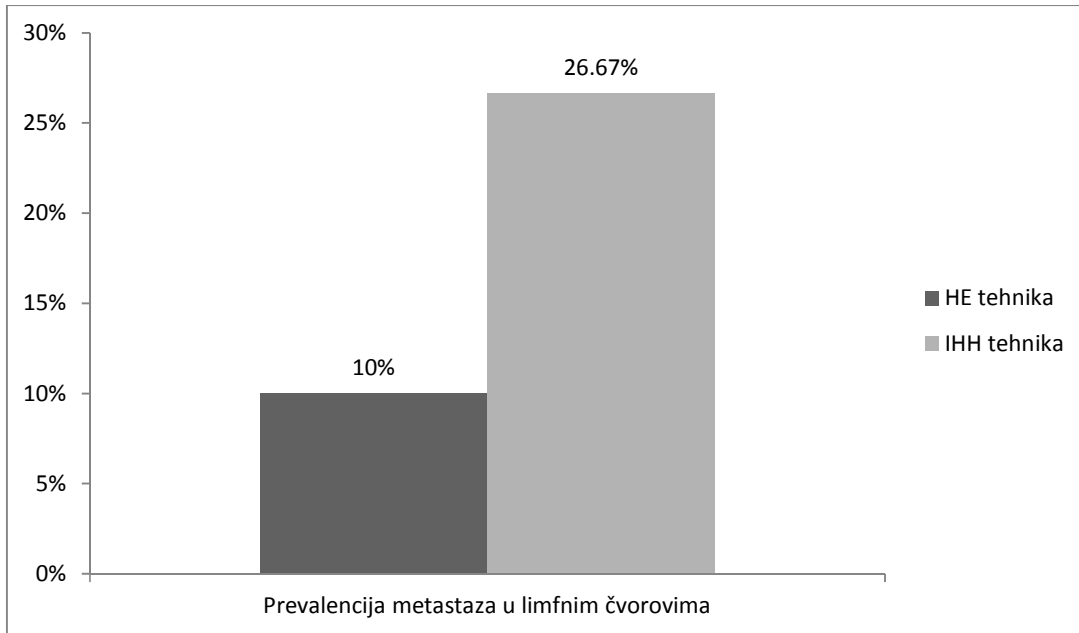
Grafikon 30. Distribucija pacijentkinja sa ranim karcinomom endometrijuma u odnosu na prisustvo metastaza u limfaticima male karlice



4.7.4. Limfni čvorovi - uporedni prikaz

Na osnovu podataka prikazanih na **Grafikonu 31**, vidi se da se primenom dopunske tehnike ultrastadiranja - **IHH** u grupi ispitanica gde je tehnikom **H&E** ustanovljeno odsustvo metastaza, povećala prevalencija ispitanica sa metastazama u ispitivanim limfnim čvorovima sa 10% na 26,67%. Prikazan je uporedni nalaz prevalencije pacijentkinja kod kojih je registrovano prisustvo metastaza u limfnim čvorovima klasičnom histološkim **H&E** tehnikom, kao i dopunskom tehnikom ultrastadiranja - **IHH**, koja se primenjivala kada je tehnikom **H&E** potvrđeno odsustvo metastaza u ispitivanim limfnim čvorovima, **Grafikon 31**.

Grafikon 31. Uporedni prikaz prevalencije pacijentkinja kod kojih je registrovano prisustvo metastaza u limfnim čvorovima klasičnom **H&E** tehnikom, kao i dopunskom tehnikom ultrastadiranja – **IHH**.



4.7.5. Limfni čvorovi - korelacija prisustva metastaza u limfaticima male karlice sa socio-demografskim i kliničkim karakteristikama

Na **Tabeli 17.** prikazana je korelacija između prisustva metastaza u limfaticima male karlice i različitih ispitivanih socio-demografskih i kliničkih karakteristika.

Tabela 17. Korelacija između prisustva metastaza u limfaticima male karlice i različitih ispitivanih socio-demografskih i kliničkih karakteristika

Varijabla	Spirmanov koeficijent korelacije ranga (ρ)	p
Uzrast	0,362	0,049
Pušački status	0,161	0,395
Indeks telesne mase	0,544	0,002
Pozitivna porodična anamneza (Ca endometrija)	0,161	0,395
Pozitivna porodična anamneza (Ca kolona)	0,112	0,556
Dubina invazije	0,533	0,002
Veličina tumora	0,234	0,240
Pozicija tumora	0,119	0,547
Histološki tip	-0,348	0,060
Limfo-vaskularna invazija	0,533	0,002
Preoperativni histološki gradus	0,207	0,171
Preoperativni nuklearni gradus	0,135	0,276
Postoperativni histološki gradus	0,377	0,044
Postoperativni nuklearni gradus	0,348	0,048
Prisustvo metastaza u SLN	0,539	0,001

Na osnovu podataka prikazanih na **Tabeli 17.** uočava se da je prisustvo metastaza u limfaticima male karlice statistički značajno koreliralo sa mlađim uzrastom ispitanica, većom dubinom invazije, prisustvom limfo-vaskularne invazije, većim postoperativnim histološkim i nuklearnim gradusom, kao i sa prisustvom metastaza u limfnim čvorovima stražarima.

U cilju ispitivanja faktora koje imaju nezavisnu prognostičku vrednost u proceni statusa limfatika male karlice kod žena sa ranim karcinomom endometrija sprovedena je i logistička regresiona analiza.

4.7.6. Limfni čvorovi - univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza

Na **Tabeli 18.** prikazani su rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize, sprovedene u cilju sagledavanja faktora koji imaju nezavisnu prognostičku vrednost u predviđanju prisustva metastaza u limfnim čvorovima male karlice u grupi pacijentkinja sa ranim karcinomom endometrijuma. U nekorigovane univarijantne jednačine unošena je jedna po jedna varijabla iz grupa socio-demografskih karakteristika ispitanica (uzrast, mesto stanovanja, stepen školske spreme, zaposlenost, bračno stanje), reproduktivnih faktora (porođaji, spontani pobačaji, mamerni pobačaj, lečeni sterilitet, menarha, redovnost menstrualnog ciklusa, menopauza), faktora rizika (upotreba HRT, fizička aktivnost, pušački status, indeks telesne mase, porodična anamneza (endometrijum), porodična anamneza (kolorektum), PCO Sy, radioterapija karlice), preoperativnih karakteristika (preoperativni stadijum, preoperativni histološki gradus, preoperativni nuklearni), operativni nalaz (dubina invazije, veličina tumora, pozicija tumora), kao i postoperativnih karakteristika (postoperativni stadijum, postoperativni histološki gradus, postoperativni nuklearni gradus, prisustvo limfovaskularne invazije, histološki tip tumora).

Sve varijable koje su u nekorigovanom modelu pokazale nivo značajnosti od minimum 0,1 dalje su ušle u multivarijantni korigovani model. Nakon kontrole svih faktora koji mogu potencijano da predstavljaju prediktore prisustva metastaza u ispitivanim limfaticima, u model je dodata varijabla koja se odnosi na status **SLN** u odnosu na prisustvo metastaza. Na taj način se procenjivao nezavisni uticaj **SLN** u predikciji statusa **non-SLN** male karlice.

Tabela 18. Rezultati logističke regresione analize u predviđanju prisustva metastaza u limfnim čvorovima male karlice u grupi pacijentkinja sa ranim karcinomom endometrijuma.

Varijable	Nekorigovani modeli		Korigovani model	
	OR	p	OR	p
Uzrast	0,888	0,069	0,017	0,497
Indeks telesne mase	1,561	0,011	1,017	0,047
Dubina invazije tumora	1,112	0,021	1,055	0,784
Veličina tumora	1,032	0,094	0,879	0,282
Limfovaskularna invazija	13,500	0,008	1,282	0,037
Histološki tip	0,529	0,081	1,002	0,694
Postoperativni histološki gradus	1,055	0,077	1,017	0,997
Postoperativni nuklearni gradus	1,012	0,092	0,977	0,994
Prisustvo metastaza u SLN	21,000	0,014	7,611	0,017

U univarijantnim jednačinama sledeće varijable su pokazale nivo značajnosti od 0,1: uzrast, indeks telesne mase, dubina invazije tumora, veličina tumora, limfovaskularna invazija, histološki tip, postoperativni histološki gradus, postoperativni nuklearni gradus. Sve ove varijable su u cilju kontrole međusobne interakcije i prisustva *konafunding* varijable dalje unesene u korigovani multivarijantni model. Ova analiza je pokazala da su varijable indeks telesne mase, prisustvo limfo-vaskularne invazije i prisustvo metastaza u **SLN** imale nezavisni statistički značajan prognostički značaj u proceni prisustva metastaza u limfnim čvorovima male karlice. Naime, uočeno je da je sa svakom jedinicom indeksa telesne mase, rizik za prisustvo metastaza rastao za 1,7%. Takođe, žene sa karcinomom endometrijuma koje su imale registrovano prisustvo limfo-vaskularne invazije, imale su 1,282 puta veći rizik za prisustvo metastaza u limfaticima male karlice u odnosu na ispitanice bez prisustva limfo-vaskularne invazije. Nakon kontrole svih navedenih faktora, uočeno je prisustvo metastaza u limfnim čvorovima stražarima imalo nezavisnu prediktivnu vrednost u proceni prisustva

metastaza u limfaticima male karlice. Rezultati ove analize su pokazali da su žene koje su imale pozitivan bar jedan **SLN** imale 7,611 veću šansu da imaju pozitivan bar jedan **non-SLN**.

Diskusija

5. DISKUSIJA

Rapidan trend porasta stopa incidencije i mortaliteta karcinoma endometrija, pomeranje početka bolesti ka sve mlađim uzrasnim grupama, kao i sve veća prevelencija obolevanja u generativnom periodu, doveli su do toga da je ovo maligno oboljenje postalo jedan od vodećih javno-zdravstvenih problema u populaciji žena širom sveta. Kao i za većinu drugih malignih bolesti, posebna sfera interesovanja odnosi se na identifikaciju najefektivnijeg, najvalidnijeg i najpouzdanijeg načina lečenja ove grupe pacijentkinja. Opšte je poznata činjenica da je modalitet lečenja karcinoma endometrija uslovljen stadijumom bolesti, životnom dobi bolesnice, kao i njenim opštim stanjem. Prema standardizovanim kriterijumima dobre kliničke prakse, hirurško stadiranje endometrijalnog karcinoma tipa I podrazumeva odstranjenje materice sa jajnicima i jajovodima i analizu pelvičnog ispirka. Takođe, prema važećim preporukama NCCN za 2016. godinu ustanovljene su indikacije za odstranjenje limfnih čvorova kod ove lokalizacije karcinoma (224-227).

U onkologiji je dobro poznata činjenica da je status limfnih čvorova glavni prognostički faktor na kome se u najvećoj meri bazira definitivna odluka o potrebi dodatnog postoperativnog lečenja (228). Procenjeno je da su metastaze u limfnim čvorovima karlice prisutne kod oko 10% obolelih žena, a metastaze u paraaortalnim limfnim čvorovima kod oko 6% bolesnica u kliničkom stadijumu I, po FIGO klasifikaciji. Studije koje su se bavile ovakvom vrstom ispitivanja pokazale su da je stopa recidiva kod njih šest puta veća u odnosu na bolesnice sa negativnim limfnim čvorovima (229). Takođe, univarijantna regresiona analiza u ovom istraživanju je pokazala da je pozitivna peritoneumska citologija, istovremeno sa pozitivnim pelvičkim limfnim čvorovima bila u direktno proporcionalnom odnosu sa visokom stopom recidiva i smanjenim ukupnim preživljavanjem pacijentkinja sa ovim malignim oboljenjem (229). U grupi ispitanica sa ranim karcinomom endometrija je, takođe, pokazano da je petogodišnje preživljavanje kod žena bez prisustva metastaza u

limfnim čvorovima oko 90%, dok je u podgrupi ispitanica sa pozitivnim nalazom tumorskih ćelija u limfaticima male karlice ova vrednost bila oko 75%. Rezultati ove studije su istakli da je u podgrupi žena sa pozitivnim limfnim čvorovima paraaortalne regije petogodišnje preživljavanje bilo najniže i iznosilo je oko 38% (230). Ovakva vrsta ispitivanja pokazala je i da je ukupna stopa remisije kod pacijentkinja sa pozitivnim limfnim čvorovima male karlice oko 45%, a kod žena sa pozitivnim limfnim čvorovima paraaortalne regije ova stopa je dostizala vrednosti od čak 65%. Dobijeni rezultati su bili značajno viši u poređenju sa podgrupom žena koje nisu imale pozitivne limfne čvorove, a kod kojih je stopa remisije iznosila oko 8%. Poslednjih godina naročito se ističe značaj statusa limfnih čvorova u paraaortalnoj regiji za koje je pokazano da su u statistički visoko značajnoj korelaciji sa lošijom prognozom i većim letalitetom. *Garg i sar.* su svojoj studiji pokazali značaj prisustva tumorskih ćelija u limfaticama paraaortalne regije. Naime, u grupi od 2.559 ispitanica sa karcinomom tela materice stadijuma **IIIC** po **FIGO** klasifikaciji, uočeno je da su žene sa pozitivnim limfnim čvorovima u ovoj regiji imale za 40% veću šansu za smrtni ishod u odnosu na one pacijentkinje koje nisu imale ovakav nalaz. To je dovelo do toga da je **FIGO** modifikovao svoju klasifikaciju u kome je stadijum **IIIC** podelio na dve subgrupe u zavisnosti od nalaza limfnih čvorova male karlice i paraaortalne regije (231).

Međutim, limfadenektomija u tretmanu pacijentkinja obolelih od karcinoma tela materice je predmet mnogih debata na nacionalnim i međunarodnim skupovima, što jasno ukazuje na činjenicu da ne postoji konzistentan stav o značaju njene uloge u terapijskom pristupu ovog oboljenja (224, 232). Sistematska limfadenektomija podrazumeva odstranjenje svih limfnih čvorova određene regije i može se izvoditi u maloj karlici i paraaortalnoj regiji i predstavlja proceduru koja sa sobom nosi određene komplikacije, kako u samom radu, tako i u postoperativnom periodu. Mnogobrojna istraživanja koja su se bavila ovom problematikom pokazala su da je učestalost ozbiljnih komplikacija kod pacijentkinja kod kojih je rađena

sistematska limfadenektomija, u okviru hirurškog tretmana karcinoma tela materice, značajno viša u odnosu na grupe pacijentkinja koje nisu bile podvrgnute ovoj opsežnijoj hirurškoj proceduri. Naime, nastanak postoperativnog ileusa je komplikacija koja se javlja češće u grupi kod koje rađeno odstranjivanje limfnih čvorova (3%-1%). Ista je situacija i sa nastankom dubokih venskih tromboza (1%-0,1%), limfocistama (1%-0,3%) i dehiscencijom rane (1%-0,3%). Različito je trajanje same operativne procedure (180min-120min), vreme provedeno u hospitalnim uslovima (6 dana -5 dana), dok je gubitak krvi podjednak (199). Takođe je uočeno da je rizik za nastanak komplikacija u ovoj grupi ispitanica višestruko veći u odnosu na žene kod kojih je primenjen isti hirurški pristup, ali koje imaju neku drugu lokalizaciju maligne bolesti. Rezultati ovih ispitivanja, takođe, su istakli da je u kohorti žena sa endometrijalnim karcinomom rizik za nastanak postoperativnih komplikacija u direktno proporcionalnom odnosu sa brojem odstranjenih limfnih čvorova (233). Imajući u vidu činjenicu da ove komplikacije ne samo da utiču na pogoršanje kvaliteta života pacijentkinja, povećanje dužine i troškova lečenja, nego i povećavaju verovatnoću smrtnog ishoda, jasno je da se moraju precizno definisati kriterijumi preoperativnog profila žena kod kojih je neophodno da se uradi ovakva vrsta intervencije.

Uzburkanost naučnih i stručnih krugova kada je u pitanju potreba za sistematskom limfadenektomijom u grupi žena obolelih od karcinoma endometrijuma je još više povećana kada su objavljeni rezultati dve randomizirane kliničke studije i jedne *metaanalize* (234, 235). Ovakve vrste studija predstavljaju tipove istraživanja koje pružaju najveći nivo dokaza o uzročno-posledičnoj povezanosti i od njih se očekivalo da će da pruže jasne i precizne odgovore na sporna pitanja u ovoj oblasti. Međutim, rezultati navedenih istraživanja bili su neočekivani, jer su pokazali da limfadenektomija male karlice ne produžava period bez bolesti, kao ni ukupno preživljavanje. Ipak, mnogi autori su istakli višestruke ograničenja u metodološkom pristupu u ovim studijama koji su se, pre svega, odnosili na odsustvo

randomizacije za postoperativnu adjuvantnu terapiju i odsusutvo izvođenja paraaortalne limfadenektomije, što znatno može da utiče na mogućnost generalizacije dobijenih nalaza.

Sledeće značajno hirurško pitanje koje je u vezi sa limfadenektomijom kod pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma odnosi se na minimalan broj limfnih čvorova koji treba da bude uklonjen (236, 237). Imajući u vidu činjenicu da sa brojem izvađenih limfnih nodusa senzitivnost limfadenektomije proporcionalno raste, ali zajedno sa njom i verovatnoća komplikacija, otvorilo se novo sporno pitanje u ovoj oblasti. *Chan i sar.* su u svom istraživanju sprovedli logističku regresionu analizu koja je pokazala da resekcija 21-25 limfnih čvorova obezbeđuje verovatnoću od 80% da će bar jedan limfni čvor biti pozitivan u grupi ispitanica sa prisutnim metastazama. U studiji izvedenoj na *Mayo* klinici pokazano je da zadovoljavajuće dijagnostičke performanse limfadenektomije pruža resekcija najmanje 22 limfna čvora male karlice, kao i 10 limfnih čvorova praaortalne regije (236). *Cragun i sar.* (238) su pokazali da je minimalan broj limfnih čvorova koji treba biti izvađen 11, a *Lutman i sar.* su istakli da je granična vrednost koja daje zadovoljavajuće rezultate 12 izvađenih limfnih nodusa (239). U našem istraživanju medijana uklonjenih limfnih čvorova po pacijentu bila je 10.

Sledeće pitanje u vezi sa tehničkim poteškoćama u izvođenju opsežne hirurške resekcije u ovoj grupi ispitanica odnosi se na značajnu zastupljenost prekomerne telesne težine kod ovih pacijentkinja, koji je odavno prepoznat kao jednog od najznačajnijih modifikujućih faktora za nastanak karcinoma endometrijuma. Istraživanja su pokazala da je u grupi ispitanice koje su imale 25 i više kilograma viška, rizik za nastanak malignih tumora tela materice povećan više od 9 puta, u poređenju sa pacijentkinja čiji se indeks telesne mase nalazio u normalnim vrednostima. Uočeno je da gojaznost predstavlja faktor rizika nezavisno od menopauzalnog statusa ispitanica. U novije vreme sprovedeno je nekoliko istraživanja sa ciljem ispitivanja prediktivne vrednosti distribucije telesnog masnog tkiva u proceni rizika za

nastanak karcinoma tela materice (239, 240). Rezultati ovakvih ispitivanja pokazali su pozitivan nezavisni efekat visokog odnosa supskapularnog i masnog tkiva regije tricepsa, što predstavlja jedan od ključnih parametara za upoređivanje centralne i periferne gojaznosti. Takođe, neki autori koji su se bavili ovom sferom istraživanja istakli suda kod žena sa visokim odnosom obima struka i kukova ili onih sa više masnog tkiva u gornjim delovima tela postoji statistički visoko značajno povećanje rizika za nastanak ove maligne bolesti. Distribucija ispitanica u odnosu na indeks telesne mase i u našem uzorku ispitanica ukazala je na značajnu prevalenciju žena (od čak 40%) sa vrednostima ovog indeksa preko 30, koji ukazuju na gojaznost. Mnogi autori su istakli da uz sve druge mogućnosti intraoperativnih i postoperativnih komplikacija, koje se mogu javiti kod pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma kod kojih se radi i limfadenektomija, gojazna kontitucija većine obolelih žena još više otežava ovakvu vrstu opsežne intervencije. Porast broja spornih pitanja u vezi efektivnosti, kao i ukupnog značaja i korisnosti sistematske limfadenektomije u kohorti žena sa karcinomom endometrijuma dovela je brojnih stručnih nedoumica. Prema istraživanju sprovedenim od strane **SGO** oko 66% ginekoloških onkologa rutinski primenjuje limfadenektomije kod pacijentkinja stadijuma **II**, a njih 90% to radi u grupi žena sa stadijumom **III** (235).

Imajući u vidu sve navedeno, jasno zbog čega su višestruki pokušaji napravljeni u sagledavanju najoptimalnijeg načina selekcije pacijentkinja kod kojih je zaista neophodno da se uradi sistematska limfadenektomija. U tom smislu, u cilju smanjenja postoperativnog morbiditeta, poslednjih godina, sve više se ispituje uloga biopsije limfnog čvora stražara **SLN** u proceni statusa limfnog sistema male karlice u grupi žena obolelih od karcinoma endometrijuma. U idealnom hipotetičkom modelu, **SLN** predstavlja reprezentativni marker statusa limfnog sistema. Posebno značajnu ulogu u povećanju validnosti, preciznosti i pouzdanosti ovakvog hirurškog pristupa imao je razvoj novih sofisticiranih tehnika u

histopatologiji koje su značajno povećale mogućnost dopunske indentifikacije izolovanih tumorskih ćelija u limfnim čvorovima. Koristi se tehnika **H&E**, kao uobičajeni način analize materijala, a kao dopunske – tehnike ultrastadiranja, tehnika **IHH** - *anticytokeratin antitela* (**AE1/AE3**) i tehnika **RT-PCR**- *reverse transcriptase polymerase chain reaction*. Rezultati studija koje su se bavila ovakvim ispitivanjima pokazali su da ukoliko se pristupi dodatnom ultrastadiranju **SLN** kod kojih nije potvrđeno prisustvo metastatskih promena, detektovaće se dopunskih 3% limfnih čvorova sa prisustvom tumorskih ćelija (241).

Imajući u vidu da **SLN** koncept jasno ukazuje na mogućnost identifikacije pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma kod kojih se može izbeći sistemska limfadenektomija, koja sa sobom nosi značajan rizik za nastanak postoperativnih komplikacija, istraživanja koja se bave procenjivanjem efektivnosti ovog metoda postala su nezaobilazan deo svih savremenih istraživanja u ovoj grupi žena. Ovakva vrsta ispitivanja pružaju saznanja koja omogućavaju da se ovom tehnikom intraoperativno utvrdi stadijum bolesti i konsektivno proceni potreba sa sistematskom limfadenektomijom i kasnijom primenom postoperativne adjuvantne (zračne i/ili hemio) terapije. Takođe, identifikacija histoloških i kliničkih parametara koje imaju nezavisnu prediktivnu vrednost u detekciji statusa limfnih čvorova stražara pružaju veliku praktičnu vrednost u kreiranju preopartivnog profila žena sa karcinomom endometrijuma koje bi imale najviše koristi od ovakve vrste intervencije. Imajući i vidu sve navedeno, primarni cilj našeg istraživanja, takođe, se odnosio na ispitivanje parametara validnosti i prediktivnosti ovakvog hirurškog pristupa u grupi žena sa ranim oblikom karcinoma endometrijuma.

Ukupna stopa identifikacije **SLN** u našem uzorku pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma, bila je 93,3%, dok je prevalencija ispitanica sa bilateralnom detekcijom limfnih čvorova stražara iznosila 83,3%. Rezultati drugih istraživanja koja su analizirala stopu detekcije **SLN** u ovoj specifičnoj grupi pacijentkinja sa ginekološkim malignitetom pokazala

su širok raspon kretanja ovih stopa, koja su se nalazila u opsegu od 45% do čak 96% (242, 243). Ovakva diskrepanca u dobijenim nalazima stope identifikacije **SLN** je dovela do različitih nedoumica i pitanja u stručnim i naučnim krugovima, koja su još više doprinela kontroverzama kada je u pitanju ova oblast. Međutim, poslednjih godina uspostavljanje sve uniformnijih hirurških smernica u načinu izvođenja ove intrevencije, kao i primena sve savremenijih kontrastnih sredstava, dovelo je do konzistentnijih rezultata kada je u pitanju stopa identifikacije **SLN**. Naime, poslednjih godina većina ovih istraživanja je pokazala da su vrednosti stope detekcije **SLN** veće od 80% (244, 245), što je u skladu sa nalazima dobijenim u našem uzorku ispitanica. U istraživanju *Hasanzadeh i sar.* je identifikovana idealna i poželjna stopa detekcije od 100%, koja ovaj hirurški pristup nedvosmisleno svrstava u najoptimalniju terapijsku opciju (218). Takođe, dva novija istraživanja koja su proučavala ovu oblast su pokazala ukupnu stopu identifikacije limfnih čvorova stražara od 96%, a bilateralnu stopu detekcije od 88% (244, 245). Sa druge strane, neki drugi autori su pokazali da ove stope mogu imati i nešto niže vrednosti od očekivanih i poželjnih. Naime, u studiji *Desai i sar.* je pokazana zadovoljavajuća ukupna stopa detekcije **SLN** od 86%, ali je obostrana identifikacija limfnih čvorova stražara bila registrovana kod samo 56% pacijentkinja (246). Takođe, analiza ovih pokazatelja u **SENTI-ENDO** studiji je takođe pokazala dobru ukupnu stopu detekcije **SLN** od 89%, sa nižom bilateralnom stopom identifikacije od 69% (243). Imajući u vidu da od stope identifikacije limfnih čvorova stražara direktno zavisi i prevalencija žena kod kojih će se na ovaj način procenjivati status limfnog sistema male karlice, jasno je da visoka vrednost ove stope osnovni preduslov za primenu ovog hirurškog pristupa u rutinskoj praksi. Poslednjih godina identifikovani su mnogobrojni, heterogeni faktori koji mogu da utiču na vrednosti stope detekcije **SLN**. Kao najvažniji faktori koji mogu da imaju najveći doprinos u mogućnosti identifikacije limfnih čvorova stražara izdvojeni su: mesto ubrizgavanja kontrastnih sredstva, vrsta kontrastnog sredstva, kao i vreme između momenta ubrizgavanja

kontrasta i hirurške intervencije (242). Kada je u pitanju mapiranje limfnih čvorova stražara tumora koji se nalaze u središnjoj liniji tela (engl. *midline tumors*), gde pripada i karcinom tela materice, posebno je važno istaći i vrednosti bilateralne stope identifikacije limfnih čvorova stražara (247, 248). Naime, imajući u vidu lokalizaciju tela materice, očekuje se da će limfna drenaža iz ovako pozicioniranog tumora biti podjednaka na obe strane, tj. da će detekcija **SLN** biti obostrana. Međutim, i pored ovakve anatomski potkrepljene hipoteze, rezultati mnogobrojnih studija u ovoj grupi pacijentkinja, pokazali su da je kod nekih ispitanica identifikacija **SLN** moguća samo sa jedne strane. Takođe, ovakva vrsta analize u našem istraživanju pokazala je da su limfni čvorovi stražari bili vidljivi samo sa jedne strane kod 10,0%. Većina autora se slaže sa činjenicom da se strana tela kod koje nisu bili detektibilni **SLN** mora smatrati kao visoko rizična za postojanje metastaza i da njeno zanemarivanje može dovesti do potcenjivanja prevalencije pozitivnih limfnih čvorova male karlice. U skladu sa ovim zapažanjima, *Haupsy i sar.* su predložili da se detekcija limfnih čvorova stražara posmatra prema svakom hemipelvisu kao posebnoj nezavisnoj jedinici posmatranja. Prema ovakvom metodološkom pristupu, u slučaju unilateralne detekcije **SLN**, kontralateralni hemipelvis bi trebalo obavezno da bude podvrgnut kompletnoj limfadenektomiji, bez obzira na nalaz **SLN** na strani na kojoj je identifikacija bila moguća (249).

Sledeće značajno sporno pitanje za koje je uočeno da može značajno da utiče na stopu identifikacije **SLN** jeste injekciono mesto kontrasta za vreme postupka mapiranja **SLN**, kao i vrsta aplikovanog kontrastnog sredstva (227, 250). Naime, do danas ne postoji konsenzus o ovim pitanjima, kada se radi o kohorti pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma. U našem istraživanju je primenjena cervikalna injekciona tehnika, za koju se prethodna istraživanja pokazala da pokazuje najviši nivo pouzadnosti, kao i da je tehnički najlakše izvodljiva (227). Rezultati *metaanalize*, koja je obuhvatila 26 studija koje su se

bavile analizom validnosti detekcije **SLN** u grupi žena sa karcinomom endometrijuma, su pokazali da cervikalni način ubrizgavanja kontrasta prilikom mapiranja limfnih čvorova stražara pokazuje više vrednosti, kako ukupne, tako i bilateralne stope detekcije (218). Međutim, sa druge strane neki autori su kritikovali ovakav hirurški pristup prilikom **SLN** mapiranja ističući da cervikalno ubrizgavanje kontrastnog sredstva ne može da validno odražava limfnu drenažu tela materice, što se naročito može da odrazi na nisku stopu detekcije limfnih čvorova u paraaortalnoj regiji, koja ne odgovara realnosti (218, 227). Na ovakav način se povećava verovatnoća lažno negativnih nalaza i propuštenih slučajeva sa prisustvom metastaza u limfnim čvorovima male karlice.

Stopa lažno negativnih je istaknuta kao najvažnija ishodna varijabla procene efektivnosti i validnosti tehnike mapiranja limfnih čvorova stražara. Prema definiciji, stopa lažno negativnih nalaza se definiše kao proporcija broja pacijentkinja sa negativnim nalazom **SLN** i bar jednim pozitivnim **non-SLN** u ukupnom broju pacijentkinja koje su imale bar jedan pozitivan **non-SLN**. U tom smislu, lažno negativni nalazi dovode do pogrešnog zaključka da se potcenjuje potreba za daljim postoperativnim lečenjem, što direktno dovodi do lošije prognoze i veće verovatnoće smrtnog ishoda (242). Iz tog razloga, određivanje prihvatljivog nivoa stope lažno negativnih je ključna tačka u sagledavanju efektivnosti ovog hirurškog pristupa. Rezultati analize u našem uzorku pacijentkinja sa ranim karcinomom tela materice su pokazali da nismo imali ispitanice sa negativnim statusom limfnih čvorova stražara, a kod kojih je bar jedan **non-SLN** bio pozitivan ukazujući da odsustvo lažno negativnih rezultata. Znači, naša studija je pokazala stopu lažno negativnih od 0%, a negativnu prediktivnu vrednost i senzitivnost od 100%. Negativna prediktivna vrednost od 100% ukazuje da je kod svih pacijentkinja kod koji su **SLN** bili negativni, takođe potvrđeno i odsustvo metastaza u **non-SLN**. Senzitivnost od 100% ukazuje da su kod svih pacijentkinja koje su imale bar jedan **non-SLN** pozitivan i **SLN** takođe bili pozitivni. Idenični rezultati

dobijeni su i u drugim istraživanjima koja su se bavila ovom problematikom poslednjih godina (242, 250), ističući veliki prediktivni značaj *sentinel* mapiranja u identifikaciji pacijentkinja kod kojih nije potrebna kompletna limfadenektomija male karlice. Ipak, bez obzira na ovako ohrabrujuće rezultate o izuzetnim performansama **SLN** tehnike, treba istaći i činjenicu da se svi ovi rezultati moraju tumačiti sa oprezom zbog malih uzoraka u većini istraživanja i malom stopom incidencije metastaza u **SLN** u grupi žena sa ranim karcinomom endometrijuma. Naime, imajući u vidu činjenicu da su sve ove kalkulacije zasnovane na malim absolutnim brojevima, male fluktuacije mogu dovesti do velikih promena u dobijenim nalazima (242).

Primena senzitivnih patohistoloških pristupa (kao što je imunohistohemija) u eksploraciji statusa **SLN** je osnova procene efektivnosti ovog hirurškog pristupa. U našem istraživanju kod više od polovine pacijentkinja kod kojih su identifikovane tumorske ćelije u **SLN**, klasičnim histološkim pristupom to nije uočeno. Dobijeni rezultati su u skladu sa nalazima prethodnih istraživanja koja su pokazala da se stopa okultnih metastaza u **SLN** može da kreće i do 15%. Verovatnoća detekcije tumorskih ćelija u **SLN** se povećava metodom serijske patohistološke analize različitim tehnikama, od kojih se imunohistohemija pokazala kao zlatni standard (218, 242). Međutim, još uvek nije u potpunosti jasno kakav progostički značaj ima nalaz mikrometastaza u limfnim čvorovima-stražarima (240, 242). Naime, iako su rezultati prvobitnih istraživanja koja su proučavala ovu problematiku ukazivala na odsustvo statistički značajne prediktivne vrednosti mikrometastaza u **SLN**, nalazi studija slučajeva i kontrola, koje su nedavno objavljene, ukazale su da je uklanjanje ovih okultnih metastaza povezano sa značajnim povećanjem ukupnog preživljavanja u ovoj grupi pacijentkinja (249).

Naša studija je pokazala da tehnika mapiranja limfnih čvorova stražara kod pacijentkinja sa ranim karcinomom endometrijuma predstavlja pouzdan i validan postupak

koji sa visokom verovatnoćom odražava status limfnog sistema male karlice u ovoj specifičnoj grupi žena. Na ovaj način se rizik za postojanje regionalnih metastaza može individualno proceniti kod svake žene i pojedinačno odrediti potreba za kasnijom postoperativnom terapijom.

Zaključci

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu sprovedene studije na uzorku od **30** pacijentkinja kod kojih je histopatološki dokazano prisustvo endometrijalnog adenokarcinoma, srednje (**G2**) i slabe diferentovanosti (**G3**), procenjenog kao stadijum **I** karcinoma tela materice po **FIGO**, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Prosečan uzrast ispitanica sa karcinomom endometrijuma, koji su uključene u studiju, bila je $63,1 \pm 8,4$ godine. Najmlađa ispitanica imala je 47, a najstarija 79 godina.
2. Većina pacijentkinja (66,7%) je imala srednji stepen školske spreme, živela u bračnoj zajednici (60,0%) i gradskoj sredini (93,3%).
3. Prosečan uzrast prilikom nastupanja menarhe bio je $14,0 \pm 2,0$ godina.
4. U menopauzi je bilo 93,3% ispitanica.
5. Prosečna vrednost indeksa telesne mase bila je $28,9 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$. Minimalna vrednost **BMI** bila je 21,9, a maksimalna 41,5. Vrednosti indeksa telesne mase veće od 30 imalo je 40% ispitanica.
6. Većina (73,3%) pacijentkinja sa endometrijalnim karcinomom u našem istraživanju imala je preoperativni histološki I nuklearni gradus **G2NG2**.
7. Prosečna maksimalna invazija karcinoma endometrijuma bila je $11,5 \pm 8,9 \text{ mm}$. Maksimalna vrednost invazije karcinoma endometrijuma u posmatranom uzorku žena bila je 40mm.
8. Prosečna maksimalna veličina tumorske promene na endometrijumu u posmatranom uzorku ispitanica bila je $38,8 \pm 14,4 \text{ mm}$. Minimalna vrednost bila je 1mm, a maksimalna 80mm.
9. Kod najvećeg broja pacijentkinja karcinoma endometrijuma bio je pozicioniran na svim zidovima materice.

10. Kod većine (36,7%) pacijentkinja postoperativno je registrovan stadijum **IB**. Takođe, kod najveći broj žena (55,2%) sa endometrijalnim karcinomom u našem istraživanju imala je postoperativni histološki I nuklearni gradus **G2NG2**.
11. Kod 30% ispitanica je u operativnom preparatu detektovano prisustvo limfovaskularne invazije.
12. Patohistološka analiza endometrijalnog karcinoma pokazala je da je kod najvećeg broja žena (73,3%) potvrđen adenokarcinom.
13. Vrednost Kappa koeficijenta od 0,483 ukazuje na statistički značajan i jak stepen slaganja preoperativnog i postoperativnog nalaza histološkog gradusa u uzorku ispitanica sa ranim stadijumom endometrijalnog karcinoma.
14. Vrednost Kappa koeficijenta od 0,439 ukazuje na statistički visoko značajan i dobar stepen slaganja preoperativnog i postoperativnog nalaza nuklearnog gradusa u uzorku ispitanica sa ranim stadijumom endometrijalnog karcinoma.
15. **SLN** su intraoperativno bili uočljivi kod 93,3% pacijentkinja. Bilateralna detekcija je registrovana kod 83,3%, a unilateralna kod njih 10,0%.
16. Ukupan broj detektovanih **SLN** u kompletnom uzorku ispitanica bio je 184.
17. Medijana broja detektovanih **SLN** po pacijentkinji bila je 6. Maximalan broj **SLN** reistrovanih kod jedne ispitanice bio je 15.
18. Ukupan broj **non-SLN**, koji su izvađeni tokom operativnog postupka u kompletnom uzorku ispitanica bio je 360. Prosečan broj **non-SLN** po pacijentkinji bio je 10. Minimalan broj bio je 2, a maksimalan broj bio je 26.
19. Stopa lažno negativnih **SLN** u posmatranom uzorku bila je 0.
20. Analiza validnosti detekcije **SLN** kao indikatora tumorske zahvaćenosti limfnog sistema pokazala je da u našem uzorku žena sa ranim stadijumom endometrijalnog karcinoma, senzitivnost bila 100%, a specifičnost 88,0%.

21. Analiza prediktivnih vrednosti **SLN** nalaza, pokazala je da je negativna prediktivna vrednost bila *100%*, a pozitivna prediktivna vrednost iznosila je *62,5%*.
22. Primenom dopunske tehnike ultrastadiranja - **IHH** u grupi ispitanica gde je tehnikom **H&E** ustanovljeno odsustvo metastaza, povećala se prevalencija ispitanica sa metastazama u ispitivanim limfnim čvorovima sa *10%* na *26,67%*.
23. Prisustvo metastaza u limfaticima male karlice statistički značajno je koreliralo sa mlađim uzrastom ispitanica, većom dubinom invazije, prisustvom limfo-vaskularne invazije, većim postoperativnim histološkim i nuklearnim gradusom, kao i sa prisustvom metastaza u limfnim čvorovima stražarima.
24. Vrednosti indeksa telesne mase, prisustvo limo-vaskularne invazije, kao i prisustvo metastaza u **SLN** imali su nezavisnu statistički značajnu prediktivnu vrednost u proceni prisusutva metastaza u limfnim čvorovima male karlice.

Naša studija je pokazala visok stepen validnosti statusa limfnih čvorova stražara kao indikatora zahvaćenosti limfnog sistema male karlice kod žena sa ranim stadijumom endometrijalnog karcinoma. Naima, odsustvo lažno negativnih rezultata i apsolutna senzitivnost i negativna prediktivna vrednost, zabeleženi u našem istraživanju, ukazuju na visok stepen pouzdanosti negativnog nalaza **SLN** koji sa visokom verovatnoćom ukazuje na odsusutvo tumorskih ćelija i u ostalim limfnim čvorovima male karlice. Sa druge strane, nivo specifičnosti od *88,0%* i pozitivne prediktivne vrednosti od *62,5%* ukazuje na mogućnost postojanja „lažno pozitivnih rezultata“ i verovatnoće da će se kod nešto više od trećine žena uraditi bespotrebna sistemska limfadenektomija sa većom mogućnošću postoperativnih komplikacija. Ipak, ovakvi rezultati ukazuju na visoku efektivnost primenjenog operativnog pristupa kod žena sa ranim stadijumom endometrijalnog carcinoma, jer sa maksimalnom

sigurnošću detektuje one pacijentkinje kod kojih je opsežna limfadenektomija neophodna, a za više od polovine smanjuju veovatnoću bespotrebnih intervencija. Ovakva vrsta saznanja omogućava da se *sentinel* tehnikom intraoperativno uvrđi stadijum bolesti i kasnijom primenom postoperativne adjuvantne (zračne i/ili hemio) terapije. Takođe, identifikacija histoloških i kliničkih parametara koje imaju nezavisnu prediktivnu vrednost u detekciji statusa limfnih čvorova stražara ima veliku praktičnu vrednost u kreiranju preoperativnog profila žena sa karcinomom endometrijuma koje potencijano imaju najviše koristi od ovakve vrste intervencije.

Literatura

7. LITERATURA

1. Kim SM, Shin SJ, Bae GJ, Kwon KY, Rhe JH. Endometrial adenocarcinoma in a 13-year-old girl, *Obstet Gynecol Sci* 2016; 59(2): 152–56.
2. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Villella J, Herzog T, Abu Shahin F; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol.* 2014 ;134(2):385-92.
3. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Herzog TJ, Shahin FA; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014 ;134 (2):393-402.
4. Silverberg E., Lubera J. Cancer staistics, 1987. *Ca Cancer J Clin*, 1987;37:2-19.
5. Mehaseb MK, Latimer JA. Controversies in the management of endometrial carcinoma: an update. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:676032.
6. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Frigerio L, Mariani A. Management of endometrial cancer: issues and controversies. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(1):6-12.
7. Press JZ, Gotlieb WH. Controversies in the treatment of early stage endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:578490.
8. Koskas M, Fournier M, Vanderstraeten A, Walker F, Timmerman D, Vergote I, Amant F. Evaluation of models to predict lymph node metastasis in endometrial cancer: A multicentre study. *Eur J Cancer* 2016;61:52-60.

9. Wright JD, Huang Y, Burke WM, Tergas AI, Hou JY, Hu JC, Neugut AI, Ananth CV, Hershman DL. Influence of lymphadenectomy on survival for early-stage endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127(1):109-18.
10. Wright JD, Huang Y, Burke WM, Tergas AI, Hou JY, Hu JC, Neugut AI, Ananth CV, Hershman DL. Influence of lymphadenectomy on survival for early-stage endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127(1):109-18.
11. Dowdy SC. Improving oncologic outcomes for women with endometrial cancer: realigning our sights. *Gynecol Oncol* 2014;133(2):370-4.
12. Khoury-Collado F, St Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: An Update. *Oncologist* pii: theoncologist.2015-0473.
13. Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, Perotto S, Lorusso D, Raspagliesi F. A critical assessment on the role of sentinel node mapping in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2015;26(4):252-4.
14. Farghali MM, Allam IS, Abdelazim IA, El-Kady OS, Rashed AR, Gareer WY, Sweed MS. Accuracy of Sentinel Node in Detecting Lymph Node Metastasis in Primary Endometrial Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(15):6691-6.
15. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C; Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015;138(2):478-85.
16. Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, Brouwers AH, van Dam GM, Hoekstra HJ. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(4):466-73.

17. Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M, Kawai M. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):139-44.
18. Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2011. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije Dr Milan Jovanović-Batut, 2014.
19. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
20. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer World Cancer Report, 2014.
21. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Villella J, Herzog T, Abu Shahin F; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):385-92.
22. Soliman PT, Lu KH. Neoplastic Diseases of the Uterus. In LentzGM; Lobo RA; Gershenson DM, Katz VL *Comprehensive Gynecology* (6th ed.).Mosby, 2013. ISBN 978-0-323-06986-1.
23. Ma J, Ledbetter N, Glenn L. Testing women with endometrial cancer for lynch syndrome: should we test all? *J Adv Pract Oncol* 2013; 4(5): 322-30.
24. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2015. Posećeno: 26.08.2015.

25. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD010681.
26. Hoffman, BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD. Endometrial Cancer”. *Williams Gynecology* (2nd ed.). McGraw-Hill, 2012 p. 823.
27. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Vilella J, Herzog T, Abu Shahin F; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014 ;134(2):385-92.
28. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 15;8:CD003915.
29. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. National Cancer Institute. Posećeno: Avgust 2015.
30. Reinbolt RE, Hays JL. The Role of PARP Inhibitors in the Treatment of Gynecologic Malignancies. *Front Oncol* 2013; 3:237.
31. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi33-8.
32. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003916.
33. Reinbolt RE, Hays JL. The Role of PARP Inhibitors in the Treatment of Gynecologic Malignancies. *Front Oncol* 2013; 3:237.

34. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Burke TW, Lu KH. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3):575-80.
35. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: endometrial cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
36. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366(9484): 491-505.
37. Adam C, ElNaggar, Sheri L. Spunt, William Smith, Morgan Depas, and Joseph T. Santoso. Endometrial cancer in a 15-year-old girl: A complication of Cowden Syndrome. *Gynecol Oncol Case Rep* 2013; 3: 18–19.
38. Sironi S, Taccagni G, Garancini P, Belloni C, DelMaschio A. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:565–569.
39. Vasconcelos C, Felix A, Cunha TM. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and histopathologic evaluation. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:65–70.
40. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004;95:133–138.
41. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007;25:2798–2803.

42. Nejkovic L, Pazin V, Filimonovic D. Atypical polypoid adenomyoma mixed with endometrioid carcinoma: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(1):101-3.
43. Popiela A, Gabryś MS, Pańszczyk M. Environmental factors and risk for endometrial cancer development. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24(3-4): 209-13.
44. Tinelli A, Vergara D, Martignago R, Leo G, Malvasi A, Tinelli R. Hormonal carcinogenesis and socio-biological development factors in endometrial cancer: a clinical review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(11): 1101-13.
45. Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365(9470): 1543-51.
46. George SM, Ballard R, Shikany JM, Crane TE, Neuhaus ML. A prospective analysis of diet quality and endometrial cancer among 84,415 postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Ann Epidemiol* 2015: S1047-2797(15)00217-3.
47. Anderson AS, Key TJ, Norat T, Scoccianti C, Cecchini M, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, Leitzmann M, Powers H, Wiseman M, Romieu I. European code against cancer 4th edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015: S1877-7821(15)00071-5.
48. Leitzmann M, Powers H, Anderson AS, Scoccianti C, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Cecchini M, Espina C, Key TJ, Norat T, Wiseman M, Romieu I. European Code against Cancer 4th edition: Physical activity and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015: S1877-7821(15)00076-4.
49. Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van Leeuwen FE; Task Force Physical Activity and Cancer. Physical activity and endometrial cancer risk, a

- systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(4): 639-48.
50. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121(6):501-508.e3.
51. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Gallus S, Negri E, La Vecchia C, Tavani A. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2):130-5.
52. Benschushan A, Paltiel O, Rojansky N, Brzezinski A, Laufer N. IUD use and the risk of endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105(2):166-9.
53. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:919-932.
54. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009; 16(1):14-22.
55. Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA. Cowden syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(8):577-83.
56. Mansell H, Hertig At. Granulosatheca cell tumors and endometrial carcinoma; a study of their relationship and a survey of 80 cases. *Obstet Gynecol* 1955; 6(4): 385-94.
57. Matsuo K, Ramzan AA, Gualtieri MR, Mhawech-Fauceglia P, Machida H, Moeini A, Dancz CE, Ueda Y, Roman LD. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2015; pii:S0090-8258(15)30092-5.
58. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 122-129.

59. Dossus L1, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Chabbert-Buffet N, Boeing H, Schütze M, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Krogh V, Tumino R, Vineis P, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Onland-Moret NC, Peeters PH, Dumeaux V, Redondo ML, Duell E, Sanchez-Cantalejo E, Arriola L, Chirlaque MD, Ardanaz E, Manjer J, Borgquist S, Lukanova A, Lundin E, Khaw KT, Wareham N, Key T, Chajes V, Rinaldi S, Slimani N, Mouw T, Gallo V, Riboli E. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010;127(2):442-51.
60. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371(9612):569-78.
61. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol* 2015; 136(1):99-103.
62. Tokmak A, Kokanali MK, Guzel AI, Kara A, Topcu HO, Cavkaytar S. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial cancer: a mini-review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(17):7011-4.
63. Schmandt RE1, Iglesias DA, Co NN, Lu KH. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(6):518-25.
64. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50(7):1365-74.
65. Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, Balen AH, Crosbie EJ. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. *Hum Reprod Update* 2014; 20(6):853-68.

66. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, Moadel A, Kaur G, Frimer M, Conroy E, Goldberg GL, Einstein MH. Metformin use and endometrial cancer survival. *Gynecol Oncol* 2014; 132(1):236-40.
67. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Feb;26(1):1-12.
68. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Foulkes WD, Gordon C, Clarke AE. Breast, ovarian, and endometrial malignancies in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2011;104(9):1478-81.
69. Fanning J, Evans MC, Peters AJ et al: Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: Clinical and pathologic profiles. *Gynecol Oncol* 1989, 32: 288– 291.
70. Ambros RA, Kurman RJ: Combined assessment of vascular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrial adenocarcinoma of the uterine corpus. *Cancer* 1992; 9: 1424– 1430.
71. Hernandez E: Pathological findings and prognosis from uterine malignancy. *Curr Opinion Obstet Gynecol* 1993; 5: 480– 485.
72. Daniel AG, Peters WA 3rd. Accuracy of office and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71(4):612-4.
73. Lax SF1, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24(9):1201-8.
74. Sagae S, Saito T, Satoh M, Ikeda T, Kimura S, Mori M, Sato N, Kudo R. The reproducibility of a binary tumor grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma, compared with FIGO system and nuclear grading. *Oncology* 2004;67(5-6):344-50.

75. Quehenberger F, Vasen H F A, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005;42:491-496.
76. Risinger JJ, Hayes AK, Berchuck A, Barrett JC. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res* 1997; 57:4736-8.
77. Santin AD, Bellone S, Siegel ER, Palmieri M, Thomas M, Cannon MJ, Kay HH, Roman JJ, Burnett A, Pecorelli S. Racial differences in the overexpression of epidermal growth factor type II receptor (HER2/neu): a major prognostic indicator in uterine serous papillary cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:813-8.
78. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2): 218.e1–218.e6.
79. B. Engelsen, L. A. Aksten, and H. B. Salvesen, “Biologic markers in endometrial cancer treatment,” *APMIS*, vol. 117, no. 10, pp. 693–707, 2009.
80. Alomari A, Abi-Raad R, Buza N, Hui P. Frequent KRAS mutation in complex mucinous epithelial lesions of the endometrium. *Mod Pathol* 2013; 6: 18-25.
81. Sasaki H, Nishii H, Takahashi H, et al.. Mutation of the Ki-ras protooncogene in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer Research* 1993; 53: 1906–1910.
82. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Tsao JL, Shibata DK. Early mutational activation of the c-Ki-ras oncogene in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 1604–1607.
83. Doll A, Abal M, Rigau M et al.. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J Ster Bio Mol Bio* 2008; 108: 221–229.

84. Feng YZ, Shiozawa T, Miyamoto T, et al.. BRAF mutation in endometrial carcinoma and hyperplasia: correlation with KRAS and p53 mutations and mismatch repair protein expression. *Clin Cancer Res* 2005; 11:6133–6138.
85. Salvesen HB, Kumar R, Stefansson I et al. Low frequency of BRAF and CDKN2A mutations in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2005; 155:. 930–934.
86. Kawaguchi M, Yanokura M, Banno K et al.. Analysis of a correlation between the BRAF V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer. *Int J Oncol* 2009; 34: 1541–1547.
87. Mizumoto Y, Kyo S, Mori N, et al. Activation of ERK1/2 occurs independently of KRAS or BRAF status in endometrial cancer and is associated with favorable prognosis. *Cancer Sci* 2007; 98:652–658,
88. English DP, Roque DM, Carrara L, Lopez S, Bellone S, Cocco E, Bortolomai I, Schwartz PE, Rutherford T, Santin AD. HER2/neu gene amplification determines the sensitivity of uterine serous carcinoma cell lines to AZD8055, a novel dual mTORC1/2 inhibitor. *Gynecol Oncol* 2013, 131(3):753-8.
89. Ioffe OB, Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Correlation of proliferation indices, apoptosis, and related oncogene expression (bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in proliferative, hyperplastic, and malignant endometrium. *Human Pathol* 1998; 29:1150–1159.
90. Williams JA, Wang ZR, Parrish RS, Hazlett LJ, Smith ST, Young SR. Fluorescence in situ hybridization analysis of HER-2/neu, c-myc, and p53 in endometrial cancer. *Exp Mol Pathol* 1999; 67:135–143.
91. Slomovitz BM, Broaddus RR, Burke TW. Her-2/neu overexpression and amplification in uterine papillary serous carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3126–3132.

92. Ashihara K, Saito T, Mizumoto H, Nishimura M, Tanaka R, Kudo R. Mutation of beta-catenin gene in endometrial cancer but not in associated hyperplasia. *Med Electron Microsc* 2002, 35(1):9-15.
93. Byron SA, Pollock PM. FGFR2 as a molecular target in endometrial cancer. *Future Oncol* 2009; 5:27–32.
94. Byron SA, Gartside MG, Wellens CL et al. Inhibition of activated fibroblast growth factor receptor 2 in endometrial cancer cells induces cell death despite PTEN abrogation. *Cancer Res* 2008; 68: 6902–6907.
95. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML, Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DH, Tavtigian SV (Apr 1997). Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nature Genetics* 15 (4): 356–62.
96. Chu EC, Tarnawski AS. PTEN regulatory functions in tumor suppression and cell biology". *Medical Science Monitor* 2004; 10 (10): RA235–41.
97. Koul A, Willén R, Bendahl PO, Nilbert M, Borg A. Distinct sets of gene alterations in endometrial carcinoma implicate alternate modes of tumorigenesis. *Cancer* 2012; 94: 2369–2379.
98. Kaku T, Kamura T, Hirakawa T. Endometrial carcinoma associated with hyperplasia—immunohistochemical study of angiogenesis and p53 expression. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 51–55.
99. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJC, Ellenson LH. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000; 88: 814–824.

100. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994;368(6468):258–261.
101. Esteller M, Levine R, Baylin SB, et al. MLH1 promoter hypermethylation is associated with the microsatellite instability phenotype in sporadic endometrial carcinomas. *Oncogene* 1998;17(18):2413–2417.
102. Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *CSH Protoc* 2008;2008:pdb.prot4986.
103. Lerwill MF. Current practical applications of diagnostic immunohistochemistry in breast pathology. *Am J Surg Pathol*. 2004 Aug;28(8):1076-91.
104. Sawicki S, Kobierski J, Liro M, Wojtylak S, Lass P, Wydra D. Micrometastases in sentinel lymph node in endometrial cancer patients. *Ginekol Pol* 2015;86(4):262-7.
105. Lopes LA, Nicolau SM, Baracat FF, Baracat EC, Gonçalves WJ, Santos HV, Lopes RG, Lippi UG. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(5):1113-7.
106. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Kundt G, Friese K. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer* 2001;37(1):64-71.
107. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002; 99(4):663-70.
108. Chen LM, McGonigle KF, Berek JS. Endometrial cancer: recent developments in evaluation and treatment. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(12):1665-70.

109. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. Endometrial Cancer. Williams Gynecology (2nd ed.). McGraw-Hill, 2012.
110. Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, Ditri AM, Smith JR, Ghaem-Maghani S. Endometrial cancer. *BMJ* 2011; 343:d3954.
111. Kurra V, Krajewski KM, Jagannathan J, Giardino A, Berlin S, Ramaiya N. Typical and atypical metastatic sites of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer Imaging* 2013;13:113-22.
112. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, Mishima M, Yokota H, Nagano H, Ozaki Y, Murakami A, Ueda K, Taketani Y. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997;75(12):1836-41.
113. Takeshima N, Hirai Y, Yano K, Tanaka N, Yamauchi K, Hasumi K. Ovarian metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70(2):183-7.
114. Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome". *J Med Gen* 2004; 41 (5): 323–6.
115. Buisson P, Leclair MD, Jacquemont S; et al. Cutaneous lipoma in children: 5 cases with Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome. *J. Pediatr. Surg* 2006; 41 (9): 1601–3.
116. Gujrati M, Thomas C, Zelby A, Jensen E, Lee JM . Bannayan–Zonana syndrome: a rare autosomal dominant syndrome with multiple lipomas and hemangiomas: a case report and review of literature. *Surg Neurol* 1998; 50 (2): 164–8.
117. Freedberg, et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. (6th ed.). McGraw-Hill, 2003.

118. Ni Y; Zbuk KM; Sadler T; et al. Germline Mutations and Variants in the Succinate Dehydrogenase Genes in Cowden and Cowden-like Syndromes. *Am J Hum Genet* 2008; 83 (2): 261–8.
119. Eng C . Genetics of Cowden syndrome: through the looking glass of oncology. *Int. J Oncol* 1998; 12 (3): 701–10. .
120. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000, 37 (11): 828–30.
121. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ . "Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Archives of Internal Medicine* 1996; 117 (2): 206–12.
122. Aaltonen L, Johns L, Jarvinen H, Mecklin JP, Houlston R: Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. *Clin Cancer Res* 2007, 13: 356-361.
123. Lynch HT, de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003, 348: 919-932.
124. Geiersbach KB, Samowitz WS: Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011, 135: 1269-1277.
125. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, Bandipalliam P, Chen LM, Allen B, Conrad P, Terdiman J, Sun C, Daniels M, Burke T, Gershenson DM, Lynch H, Lynch P, Broaddus RR: Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005, 105: 569-574.
126. Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kawaguchi M, Nomura H, Hirasawa A, Susumu N, Aoki D: Endometrial cancer as a familial tumor: pathology and molecular carcinogenesis (review). *Curr Genomics* 2009, 10: 127-132.

127. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, Guimbaud R, Buecher B, Bignon YJ, Caron O, Colas C, Nogues C, Lejeune-Dumoulin S, Olivier-Faivre L, Polycarpe-Osaer F, Nguyen TD, Desseigne F, Saurin JC, Berthet P, Leroux D, Duffour J, Manouvrier S, Frebourg T, Sobol H, Lasset C, Bonaiti-Pellie C: Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305: 2304-2310.
128. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, Hampel H, Green J, Potter JD, Lindblom A, Lagerstedt K, Thibodeau SN, Lindor NM, Young J, Winship I, Dowty JG, White DM, Hopper JL, Baglietto L, Jenkins MA, de la Chapelle A: The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008, 135: 419-428.
129. Peltomaki P: Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21: 1174-1179.
130. Peltomaki P, Vasen H: Mutations associated with HNPCC predisposition – Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. *Dis Markers* 2004, 20: 269-276.
131. Peltomaki P: Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol.* 2003, 21: 1174-1179.
132. Kathleen M. Schmeler, Henry T. Lynch, Lee-may Chen, Mark F. Munsell, Pamela T. Soliman, Mary Beth Clark,, Molly S. Daniels, Kristin G. White, B.S., Stephanie G. Boyd-Rogers, R.N., Peggy G. Conrad, M.S., Kathleen Y. Yang, M.D., Mary M. Rubin, Ph.D., Charlotte C. Sun, Dr.P.H., Brian M. Slomovitz, M.D., David M. Gershenson, M.D., and Karen H. Lu, M.D. Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynecologic Cancers in the Lynch Syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:261-269.
133. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, Sandkuijl L, Moller P, Genuardi M, Van Houwelingen H, Tops C, Van Puijenbroek

- M, Verkuijlen P, Kenter G, Van Mil A, Meijers-Heijboer H, Tan GB, Breuning MH, Fodde R, Wijnen JT, Brocker-Vriends AH, Vasen H: Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004, 127: 17-25.
134. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, Liu B, Kinzler KW, Vogelstein B: Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997, 6: 105-110.
135. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ: Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer*. 1995, 64: 430-433
136. Lu KH, Broaddus RR: Gynecologic Cancers in Lynch Syndrome/HNPCC. *Fam Cancer* 2005, 4: 249-254.
137. Carcangiu ML, Radice P, Casalini P, Bertario L, Merola M, Sala P: Lynch syndrome-related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types. *Int J Surg Pathol* 2010; 18: 21-26.
138. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF, White KG, Luthra R, Lu KH: Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 87-94.
139. South SA, Hutton M, Farrell C, Mhaweche-Fauceglia P, Rodabaugh KJ: Uterine carcinosarcoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 543-545.
140. Garg K, Shih K, Barakat R, Zhou Q, Iasonos A, Soslow RA: Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of

- DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol* 2009, 33: 1869-1877.
141. Weissman SM, Burt R, Church J, Erdman S, Hampel H, Holter S, Jasperson K, Kalady MF, Haidle JL, Lynch HT, Palaniappan S, Wise PE, Senter L: Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National Society of Genetic Counselors and the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer joint practice guideline. *J Genet Couns* 2012, 21: 484-493.
 142. Hampel H, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, Comeras I, LaJeunesse J, Nakagawa H, Westman JA, Prior TW, Clendenning M, de la Chapelle A, Frankel W, Penzone P, Cohn DE, Copeland L, Eaton L, Fowler J, Lombardi J, Dunn P, Bell J, Reid G, Lewandowski G, Vaccarello L: Comment on: Screening for Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) among Endometrial Cancer Patients. *Cancer Res* 2007, 67: 9603-10.
 143. Vergote I, Amant F, Timmerman D. Should we screen for endometrial cancer? *Lancet Oncol* 2011;12:4-5.
 144. Timmerman A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:160-167.
 145. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009;18(1):13-27.
 146. Tripodi A, De Salvo C, Ermio C, Manuzio D, Romeo G, Vadalà P. Importance of office hysteroscopy screening to diagnose endometrial carcinoma in menopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32(3):303-6.

147. Solima E, Martinelli F, Ditto A, Maccauro M, Carcangiu M, Mariani L, Kusamura S, Fontanelli R, Grijuela B, Raspagliesi F. Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer. *Gynecol Oncol* 2012 ;126(3):419-23..
148. Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, Fontanelli R, Vecchione F, Maccauro M, Solima E. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):435-9.
149. Clark TJ, Volt D, Gupta JK, et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *J Am Med Assoc* 2002; 288:1610-1621.
150. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6:vi33-8.
151. Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000; 95(5):692-6.
152. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):486-92.
153. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1328-34.
154. Sebastianelli A, Renaud MC, Grégoire J, Roy M, Plante M. Preoperative CA 125 tumour marker in endometrial cancer: correlation with advanced stage disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32(9):856-60.

155. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34(5):776-83.
156. Fakiris AJ, Randall ME. Endometrial carcinoma: the current role of adjuvant radiation. *J Obstet Gynaecol* 2009;29:81–9.
157. Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 79(1):79-85.
158. Kodama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53(1):23-30.
159. Yazigi R, Piver MS, Blumenson L. Malignant peritoneal cytology as prognostic indicator in stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 62(3):359-62.
160. Terada K. DNA aneuploidy is associated with increased mortality for stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 483–487.
161. Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71(4 Suppl):1467-70.
162. Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, Pras E, Boezen HM, van der Zee AG, Nijman HW. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3):799-80.
163. Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF, Kerns BJ, Bentley R, Rodriguez GC, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Bast RC Jr, Berchuck A. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer* 1994; 73(9):2380-5.
164. Kwon JS; Improving survival after endometrial cancer: the big picture. *J Gynecol Oncol* 2015;26(3):227-31.

165. Parker VL, Sanderson P, Raw D, et al; Do we understand the pathophysiology of endometrial cancer? *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36(5):595-8.
166. Secord AA, Hasselblad V, Von Gruenigen VE, et al; Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015; pii: S0090-8258(15)30167-0.
167. Haltia UM, Bützow R, Leminen A, Loukovaara MJ. FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *Gynecol Oncol* 2014;25(1):30-5.
168. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics* 2012;32(1):241-54.
169. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–104.
170. Haltia UM, Bützow R, Leminen A, Loukovaara MJ. FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *Gynecol Oncol* 2014;25(1):30-5.
171. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(1):16-41.
172. Humber C1, Tierney J, Symonds P, Collingwood M, Kirwan J, Williams C, Green J. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003915.

173. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 9:CD006655.
174. Lee NK, Cheung MK, Shin JY et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 655–662.
175. Duska LR, Garrett A, Rueda BR et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 388–393.
176. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1258–1265.
177. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212: 711–718.
178. Minig L, Franchi D, Boveri S et al. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol* 2011; 22: 643–649.
179. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 266.e1–266.e12.
180. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod* 2007; 22: 1953–1958.

181. Park JY, Kim DY, Kim JH et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013; 49: 868–874.
182. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1258–1265.
183. Sun C, Chen G, Yang Z et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100: 782–787.
184. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update* 2015; 21(2):155-73.
185. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, Lee N. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19(20):4048-53.
186. Humber C, Tierney J, Symonds P, Collingwood M, Kirwan J, Williams C, Green J. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003915.
187. G E Konecny, L Santos, B Winterhof, M Hatmal, G L Keeney, A Mariani, M Jones, C Neuper, B Thomas, L Muderspach, D Riehle, H-J Wang, S Dowdy, K C Podratz and M F PressBrith. HER2 gene amplification and EGFR expression in a large cohort of surgically staged patients with nonendometrioid (type II) endometrial cancer. *J Can* 2009; 100: 89–95.

188. Karim S El-Sahwi, Peter E Schwartz, and Alessandro D Santin. Development of targeted therapy in uterine serous carcinoma, a biologically aggressive variant of endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(1): 41–49.
189. Reinbolt RE, Hays JL. The Role of PARP Inhibitors in the Treatment of Gynecologic Malignancies. *Front Oncol* 2013;3:237.
190. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol* 2014;25(1):32-40.
191. Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, Balen AH, Crosbie EJ. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indication. *Hum Reprod Update*. 2014 Nov-Dec;20(6):853-68. doi: 10.1093/humupd/dmu037. Epub 2014 Jul 10.
192. Minig L, Franchi D, Boveri S, Casadio C, Bocciolone L, Sideri M. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol* 2011;22(3):643-9.
193. Mehnert JM, Panda A, Zhong H, Hirshfield K, Damare S, Lane K, Sokol L, Stein MN, Rodriguez-Rodriguez L, Kaufman HL, Ali S, Ross JS, Pavlick DC, Bhanot G, White EP, DiPaola RS, Lovell A, Cheng J, Ganesan S. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. *J Clin Invest* 2016 pii: 84940.
194. Panici PV, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomised clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707-16.

195. Franchi M, Ghezzi F, Riva C, Miglierina M, Buttarelli M, Bolis P. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2001;78(4):232-7.
196. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375(9717):816-23.
197. Creutzberg CL. GOG-99: ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol* 2004;92(3):740-3.
198. Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011:814649.
199. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet Oncol* 2009;373:125-36.
200. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008; 109(1):11-8.
201. Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC, Montz FJ. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(5):664-72.
202. Partridge EE, Shingleton HM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on endometrial cancer. *J Surg Oncol* 1996; 61(2):111-23.

203. Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS, DeCesare SL, Fiorica JV, Drake J. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 2000; 95(4):553-6.
204. Lax SF1, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24(9):1201-8.
205. Alkushi A, Abdul-Rahman ZH, Lim P, Schulzer M, Coldman A, Kalloger SE, Miller D, Gilks CB. Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am J Surg Pathol* 2005;29(3):295-304.
206. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):486-92.
207. Frumovitz M, Slomovitz BM, Singh DK, Broaddus RR, Abrams J, Sun CC, Bevers M, Bodurka DC. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J Am Coll Surg*. 2004 Sep;199(3):388-93.
208. Eltabbakh GH. Intraoperative clinical evaluation of lymph nodes in women with gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1177-81.
209. Bernardini MQ, May T, Khalifa MA, Bland AE, Nofech-Mozes S, Berchuck A, Covens A, Havrilesky L. Evaluation of two management strategies for preoperative grade 1 endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2009;114(1):7-15.
210. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Soper JT. Pelvic lymph node count is an important prognostic

- variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology
Gynecol Oncol 2006 ;102(1):92-7.
211. Chan JK, Urban R, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Walker JL, Kapp DS, Osann K. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. Cancer 2007;109(12):2454-60.
 212. Case AS, Rocconi RP, Straughn JM Jr, Conner M, Novak L, Wang W, Huh WK. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. Obstet Gynecol 2006 ;108(6):1375-9.
 213. Palla VV, Karaolani G, Moris D, Antsaklis A. Sentinel lymph node biopsy in uterine cervical cancer patients: ready for clinical use? A review of the literature. ISRN Surg 2014; 2014:841618.
 214. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. Gynecol Oncol 1996; 62(2):169-73.
 215. Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study. Gynecol Oncol 2012;124(1):78-82.
 216. Holloway RW, Bravo RA, Rakowski JA, James JA, Jeppson CN, Ingersoll SB, Ahmad S. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. Gynecol Oncol 2012;126(1):25-9.

217. Ballester M, Rouzier R, Coutant C, Kerrou K, Daraï E. Limits of lymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in women with endometrial cancer. 2009; 112: 348-352.
218. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011 ;123(3):522-7.
219. Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J* 1999; 92(2):204-8.
220. Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR. Lymphatic mapping in endometrial cancer: a literature review of current techniques and results. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(6):1163-8.
221. Khoury-Collado F1, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, Leitao MM, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011;122(2):251-4.
222. How J, Lau S, Press J, Ferenczy A, Pelmus M, Stern J, Probst S, Brin S, Drummond N, Gotlieb W. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2012; 127(2):332-7.
223. Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of 99mTc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Euro J Nucl Med Molec Imag* 2005; 32: 569-574.
224. Coronado PJ, Fasero M, Baquedano TL, Maria A, Maestre M, Casado A, Vidart JA and Herraiz MA. Impact of the Lymphadenectomy in High-Risk Histologic Types of

- Endometrial Cancer A Matched-Pair Study. *Int J Gynecol Cancer*, 2014;24(4):703-12.
225. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, Cho KR, Cohn D, Crispens MA, Dupont N, Eifel PJ, Fader AN, Fisher CM, Gaffney DK, George S, Han E, Huh WK, Lurain JR 3rd, Martin L, Mutch D, Remmenga SW, Reynolds RK, Small W Jr, Teng N, Tillmanns T, Valea FA, McMillian N, Hughes M. Uterine neoplasms, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(2):248-80.
226. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C; Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol*. 2015;138:478-85.
227. Ballester M, Dubernaud G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, Querleu D, Golfier F, Leblanc E, Rouzier R, Daraï E. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel- node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective mulitcentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011; 12: 469-76.
228. Bonneau C, Bricou A, Barranger E. Current position of the sentinel lymph node procedure in endometrial cancer. *Bull Cancer* 2011; 98:133-45.
229. Nelson G, Randall M, Sutton G, Moore D, Hurteau J, Look K. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1999; 75(2): 211-4.
230. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991;78(1):63-9.

231. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):103-4.
232. Marnitz S, Köhler C. Current therapy of patients with endometrial carcinoma - a critical review. *Strahlenther Onkol*, 2012;188:12-20.
233. Dietl J. Is Lymphadenectomy Justified in Endometrial Cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:507-10.
234. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, Lybeert ML, Slot A, Lutgens LC, Stenfert Kroese MC, Beerman H, van Lent M; postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1234-41.
235. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, Greer MJ, Sharma S, Schmeler KM, Ramirez PT, Levenback CF, Ramondetta LM. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2010;119(2):291-4.
236. Bakkum-Gamez JN, Mariani A, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA, Gostout BS, Stanhope CR, Wilson TO, Podratz KC. The impact of surgical guidelines and periodic quality assessment on the staging of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123(1):58-64.
237. Chan JK, Urban R, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Walker JL, Kapp DS, Osann K. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. *Cancer* 2007 ;109(12):2454-60.

238. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3668-75.
239. Seamon LG, Fowler JM, Cohn DE. Lymphadenectomy for endometrial cancer: the controversy. *Gynecol Oncol* 2010;117(1):6-8.
240. Modesitt SC1, van Nagell JR J. The impact of obesity on the incidence and treatment of gynecologic cancers: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60(10):683-92.
241. Abu-Rustum N R. The increasing credibility of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer . *Ann of Surgical Oncology*, 2013;20:353-54.
242. Delpech Y, Coutant C, Darai E, Barranger E. Sentinel lymph node evaluation in endometrial cancer and the importance of micrometastases. *Surg Oncol* 2008;17(3):237-45.
243. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, Querleu D, Golfier F, Leblanc E, Rouzier R, Darai E. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12(5):469-76.
244. Papadia A, Imboden S, Siegenthaler F, Gasparri ML, Mohr S, Lanz S, Mueller MD. Laparoscopic Indocyanine Green Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; DOI 10.1245/s10434-016-5090-x
245. Plante M, Touhami O, Trinh XB, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Gregoire J. Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2015;137(3):443-7.

246. Desai PH, Hughes P, Tobias DH, Tchabo N, Heller PB, Dise C, Slomovitz BM. Accuracy of robotic sentinel lymph node detection (RSLND) for patients with endometrial cancer (EC). *Gynecol Oncol* 2014;135(2):196-200.
247. Hassanzade M, Attaran M, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 2013;130(1):237-45.
248. Tehranian S, Treglia G, Krag DN, Dabbagh Kakhki VR, Zakavi SR, Sadeghi R, Keshtgar M. Sentinel node mapping in anal canal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22(3):321-8.
249. Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M, Kawai M. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):139-44.
250. Kadkhodayan S, Shiravani Z, Hasanzadeh M, Sharifi N, Yousefi Z, Fattahi A, Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in endometrial cancer-a feasibility study using cervical injection of radiotracer and blue dye. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2014;17(2):55-8.

Skraćenice

Skraćenice:

- **FIGO** - engl. International Federation of Gynecology and Obstetrics
- **ESMO** - engl. European Society of Medical Oncology
- **SGO** - engl. Society of Gynecologic Oncology
- **PLND** - engl. Pelvic lymph nodes dissection
- **PLN** - engl. Pelvic lymph nodes
- **PALND** - engl. Paraaortic lymph nodes dissection
- **PALN** - eng. Paraaortic lymph nodes
- **SNLND** - engl. Sentinel lymph node dissection
- **SLN** - engl. Sentinel Lymph nodes
- **non-SLN** - engl. ne sentinel limfni čvor
- **NCCN** - engl. National Comprehensive Cancer Network
- **GOG** - engl. Gynecology Oncology Group
- **EC** - engl. Endometrial cancer
- **G** - Gradus / Stepen zrelosti tumora
- **HP** - Histopatološki nalaz
- **D&C** - Dilatacija i kiretaža/ engl. dilatation and curettage
- **TVUZ** - transvaginalni ultrazvuk
- **UZ** - *ultrazvuk*
- **PA** - Papanicolaou
- **HRT** - engl. Hormone replacement therapy
- **IUD** - engl. Intrauterine devices
- **HNPCC Sy** - Hereditarni nepolipoidni kolorektal kancer sindrom
- **LS** - Lynch sindrom
- **MLH3** - Mutacija L homolog 3

- **MSH6** - Mutacija S homolog 6
- **TGBR2** - engl. Transforming growth factor beta receptor II
- **PMS1** - Mutacija S homolog 1
- **PMS2** - Mutacija S homolog 2
- **MSH2** - Mutacija S homolog 2
- **MLH1** - Mutacija L homolog 1
- **PTEN** - Fosfataza tenzin homolog mutacija
- **BMI** - engl. Body mass index
- **Sy PCO** - Sindrom policističnih jajnika
- **DM** - Diabetes mellitus
- **SLE** - Lupus erythematosus sistemicus
- **DNA** - Deoksiribonukleinska kiselina
- **PHTS** - PTEN hamartom tumor sindrom
- **MMR** - engl. Mismatch repair
- **EIN** - Endometrijalna intraepitelna neoplazija
- **H&E** - Hematoksilin i eozinom
- **IHH** - engl. Immunohistochemistry / imunohistohemija
- **PAN CK AE1/AE3** - Pan cytokeratin AE1/AE3
- **AGUS** - engl. Atypical glandular cells of undetermined significance
- **Frossen section / engl.** - ex tempore
- **AIS** - engl. Adenocarcinoma in situ
- **MSI** - engl. Microsatellite instability
- **MI** - engl. Minimally invasive
- **Ca 125** - Cancer antigen 125
- **CT** - engl. Computerised tomography

- **MRI** - engl. Magnetic resonance imaging
- **LVI** - Limfovaskularna invazija
- **TNM** - Tumor/ Nodus/ Metastasis
- **PRG** – Progesterone
- **ER** – Estrogen
- **VEGF** - engl. Vascular endotelial growth factor
- **EBRT** - engl. External beam radiotherapy
- **EKG** – elektrokardiogram
- **OET** anesteziju - opštu endotrahealnu anesteziju
- **PPV** - Pozitivna prediktivna vrednost
- **NPV**- Negativna prediktivna vrednost

Biografija

Prim. mr sci. med. dr Lazar Nejković rođen je u Kruševcu 18.02.1971 godine. Živi i radi u Beogradu na Ginekološko akušerskoj klinici "Narodni front", Kraljice Natalije 62. U braku, otac dvoje dece.

Osnovnu školu je pohađao u rodnom mestu i završio 1985 godine.

Srednju obrazovanje, prirodni smer u VIII Beogradskoj gimnaziji, završio je sa odličnim uspehom 1989 godine.

Diplomirao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 1996 godine, sa prosečnom ocenom 9,63. Nagrađivan tokom svih godina studiranja za odličan uspeh i postignute rezultate.

Magistarske studije iz oblasti "Klinička i primenjena anatomija" je pohađao u peirodu 1997-2000 godine i uspešno završio radom "Rekonstruktivni operativni zahvati urođenih anomalija ženskih genitalnih organa i njihov značaj za kvalitet života pacijenata", mentor Prof dr Sava Perović.

Redovan pripravnički staž je obavio na Kliničkom centru Srbije, 1996 godine.

Specijalizaciju iz oblasti "Ginekologija i akušerstvo" je završio 2002 godine.

Naziv *Primarijus* mu je dodeljen od strane Ministarstva zdravlja 2014 godine.

Školske 2013/2014 godine upisao je užu specijalizaciju iz oblasti "Onkologija", koju je uspešno završio 2015 godine svečanom odbranom rada pod nazivom "Značaj pelvične limfadenektomije kod ranog stadijuma endometrijalnog adenokarcinoma", mentor Doc dr Vesna Plešinac.

Na mestu šefa odseka onkološke hirurgije u okviru odeljenja "Preoperativne pripreme" Ginekološko akušerske klinike "Narodni front" u Beogradu.

Odlukom Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu, mu je izdata saglasnost na predlog teme doktorske disertacije 2014 godine i za mentora je određen Prof dr Vladimir Pažin.

Aktivno učestvuje preko 10 godina u radu konzilijuma za maligne bolesti ženskog reproduktivnog sistema.

Autor je i koautor velikog broja radova koji su proistekli iz ličnog i neposrednog rada sa pacijentima, kako u ambulanti i savetovalištu za onkologiju, tako na odeljenju i u operacionoj sali. Presentovao je svoje radove na domaćim skupovima sa međunarodnim učešćem. Objavio je preko 55 sažetaka i radova u celini u domaćim i inostranim časopisima, od čega 14 sa CC, SCI i MEDLINE liste.

Aktivan je u radu udruženja iz oblasti ginekologija i akušerstvo, a u nekim i na vodećim funkcijama - European Society of Gynecological Oncology, Udruženje ginekologa Onkologa Srbije, Ginekološko akušerska sekcija Srpskog lekarskog društva. Poznavalac je engleskog jezika.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani **Prim mr sc med dr Lazar Nejković**
broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Značaj sentinel limfnog čvora u hirurškom lečenju karcinoma endometrijuma”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 04.07.2016 god



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Lazar Nejković

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada **“Značaj sentinel limfnog čvora u hirurškom lečenju karcinoma endometrijuma”**

Mentor **Prof dr Vladimir Pažin**

Potpisani **Prim mr sci med dr Lazar Nejković**

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 04.07.2016 god.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Značaj sentinel limfnog čvora u hirurškom lečenju karcinoma endometrijuma”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda



U Beogradu, 04.07.2016 god

1. **Autorstvo** - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.