

Očuvanje plodnosti liječenih od preinvazivnih lezija i raka endometrija

Vukičević, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:351172>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Vukičević

**Očuvanje plodnosti liječenih od preinvazivnih
lezija i raka endometrija**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Vukičević

**Očuvanje plodnosti liječenih od preinvazivnih
lezija i raka endometrija**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za ginekološku onkologiju u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Gorana Vujića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor: doc. dr. sc. Goran Vujić

POPIS KRATICA

PTEN – prema engl. *phosphatase and tensin homolog*

TP3 – prema engl. *tumor protein p53*

E1 – estron

E2 – estradiol

FSH – folikulostimulirajući hormon

LH – luteinizirajući hormon

17 β -HSD – 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaza

ITM – indeks tjelesne mase

IGF – prema engl. *insulin-like growth factor*

SHBP – prema engl. *sex hormone binding protein*

IGFBP – prema engl. *insulin-like growth factor binding protein*

PCOS – prema engl. *polycystic ovary syndrome*

PALM-COEIN – prema engl. *Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy, Coagulopathy, Ovulatory disorders, Endometrial, Iatrogenic, Not otherwise classified*

FIGO – prema engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

NCCN – prema engl. *National Comprehensive Cancer Network*

MRI – prema engl. *magnetic resonance imaging*

RCOG – prema engl. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

BSGE – prema engl. *British Society for Gynaecological Endoscopy*

PET-CT – pozitronska emisijska tomografija – kompjuterizirana tomografija

CDK – prema engl. *cyclin-dependent kinase*

MPA – medroksiprogesteron acetat

MA – megestrol acetat

LNS-IUS – prema engl. *levonorgestrel-releasing intrauterine system*

CR – prema engl. *complete response*

PR – prema engl. *partial response*

ESMO – prema engl. *European Society for Medical Oncology*

ESGO – prema engl. *European Society of Gynaecological Oncology*

ESTRO – prema engl. *European Society for Radiotherapy & Oncology*

OR – prema engl. *odds ratio*

CI – prema engl. *confidence interval*

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. PREINVAZIVNE LEZIJE I RAK ENDOMETRIJA.....	2
2.1. EPIDEMIOLOGIJA I PATOHISTOLOGIJA PREINVAZIVNIH LEZIJA I RAKA ENDOMETRIJA.....	2
2.2. ETIOLOGIJA PREINVAZIVNIH LEZIJA I RAKA ENDOMETRIJA.....	4
2.3. KLINIČKA SLIKA PREINVAZIVNIH LEZIJA I RAKA ENDOMETRIJA.....	8
3. KONZERVATIVNO LIJEČENJE PREINVAZIVNIH LEZIJA I RAKA ENDOMETRIJA U SVRHU OČUVANJA PLODNOSTI.....	9
3.1. INDIKACIJE ZA KONZERVATIVNO LIJEČENJE.....	9
3.2. PRETERAPIJSKA OBRADA.....	11
3.3. PROGESTINSKA TERAPIJA.....	13
3.4. PRAĆENJE PACIJENATA TIJEKOM I NAKON LIJEČENJA.....	15
3.5. ISHODI LIJEČENJA.....	15
4. ZAKLJUČAK.....	20
5. ZAHVALE.....	21
6. LITERATURA.....	22
7. ŽIVOTOPIS.....	29

SAŽETAK

Očuvanje plodnosti liječenih od preinvazivnih lezija i raka endometrija

Ivana Vukičević

Rak endometrija jedan je od najčešćih ginekoloških karcinoma, s preko 380000 dijagnosticiranih slučajeva 2018. godine u svijetu. Dok se većina slučajeva dijagnosticira u postmenopauzalnih žena, 3-14% slučajeva dijagnosticira se u žena mlađih od 40 godina. Naime, povećanjem incidencije rizičnih faktora među mlađim ženama, kao što su pretilost i anovulacijska stanja, raste incidencija raka endometrija u toj dobnoj skupini. Mnoge žene u reproduktivnoj dobi žele očuvati plodnost i ostvariti trudnoću, zbog čega standardni postupak histerektomije i obostrane salpingoovarijektomije nije prihvatljiva metoda. U tim slučajevima, razmatra se konzervativno liječenje u svrhu očuvanja plodnosti. Konzervativno liječenje preinvazivnih lezija i raka endometrija u žena koje žele očuvati plodnost je učinkovita i sigurna metoda za pacijentice sa složenom atipičnom hiperplazijom i dobro diferenciranim endometrioidnim tipom raka endometrija ranog stadija, sa dokazanim odsustvom invazije miometrija i širenja bolesti izvan maternice. Najčešće korištena vrsta terapije je terapija sintetskim progesteronima, progestinima. Međutim, ne postoji određena optimalna doza i trajanje terapije progestinima. Praćenje pacijentica tijekom liječenja preporučuje se provoditi histološkom analizom endometrija svaka 3 mjeseca do postizanja potpunog odgovora. Uzevši u obzir visoku stopu povratka bolesti, preporuča se pokušati ostvariti trudnoću odmah nakon postizanja potpunog odgovora na liječenje te učiniti histerektomiju nakon uspješne trudnoće. U najvećem broju slučajeva trudnoća se ostvaruje uz metode medicinski potpomognute oplodnje.

KLJUČNE RIJEČI: rak endometrija, plodnost, progestin

SUMMARY

Fertility-sparing treatment of preinvasive lesions and endometrial cancer

Ivana Vukičević

Endometrial cancer is one of the most common gynecologic cancers, with over 380000 cases diagnosed worldwide in 2018. While most of the cases are diagnosed in postmenopausal women, 3-14% cases are diagnosed in women under 40 years of age. Given the rising incidence of risk factors such as obesity and anovulatory conditions among younger women, the incidence of endometrial cancer is increasing in that age group. Many women want to preserve fertility and achieve pregnancy wherefore standard treatment of hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy is not acceptable method. In that cases, conservative, fertility-sparing treatment should be considered. Fertility-sparing treatment of preinvasive lesions and endometrial cancer is safe and effective option for patients with complex atypical hyperplasia and well-differentiated, early-stage, endometrioid type endometrial cancer, with no evidence of myometrial invasion and extrauterine spread of disease. Progestin therapy, made of synthetic progesterone, is the most commonly used type of therapy. However, optimal dose and duration of progestin therapy is not determined. Recommended surveillance during treatment includes histopathological analysis of endometrium every 3 months until complete response is achieved. Considering the high rate of disease recurrence, patients are recommended to promptly attempt pregnancy following complete response to treatment and undergo hysterectomy after successful pregnancy. In a majority of cases, pregnancy is achieved by assisted reproductive technologies.

KEY WORDS: endometrial cancer, fertility, progestin

1. UVOD

Rak endometrija jedan je od najčešćih karcinoma u žena, zauzimajući šesto mjesto prema učestalosti u ženskoj populaciji [1]. U 2018. godini, u svijetu je dijagnosticirano više od 380000 slučajeva raka endometrija [1]. Iako ih se većina dijagnosticira u postmenopauzi [2], 3 do 14% dijagnosticirano je u mlađih žena [3,4,5]. Rak endometrija u žena mlađih od 40 godina tipično je dobro diferenciran, endometrioidni tip adenokarcinoma ranog stadija [6]. U toj populaciji žena stopa povratka bolesti je niska, a petogodišnje preživljenje visoko [4]. Među rizične faktore spada pretilost, pri čemu je povećana proizvodnja estrogena aromatizacijom androgena u masnome tkivu, te ovarijski hiperandrogenizam koji uzrokuje kroničnu anovulaciju i manjak progesterona [7]. Standardni postupak liječenja raka endometrija je histerektomija sa salpingoovarijektomijom [4]. No, u mlađih žena koje žele zatrudnjeti postoji alternativan pristup – konzervativno liječenje u svrhu očuvanja plodnosti.

U ovom preglednom radu prikazane su karakteristike, etiologija i klinička slika raka endometrija u mlađoj populaciji žena. Navedene su indikacije za konzervativno liječenje i razrađena je preterapijska obrada. Objašnjena je uloga progestina u liječenju te preporučeno praćenje nakon liječenja. Prikazani su ishodi liječenja – stope odgovora na terapiju, povratka bolesti kao i ostvarenih trudnoća i poroda.

2. PREINVAZIVNE LEZIJE I RAK ENDOMETRIJA

2.1. EPIDEMIOLOGIJA I PATOHISTOLOGIJA PREINVAZIVNIH LEZIJA I RAKA ENDOMETRIJA

EPIDEMIOLOGIJA RAKA ENDOMETRIJA

Rak endometrija najčešći je ginekološki karcinom, s incidencijom od 6% među svim karcinomima u žena u Republici Hrvatskoj. Prema posljednjim podacima Registra za rak iz 2015. godine, od 659 novootkrivenih slučajeva zabilježeno je ih 10 prije 40. godine. U premenopauzalnom razdoblju (između 40. i 50. godine) bilo je 44 incidentnih slučajeva, a u postmenopauzi, nakon 50. godine, broj novootkrivenog raka endometrija iznosio je 605 [8].

GRAĐA I FUNKCIJA ENDOMETRIJA

Endometrij je sluznica maternice, unutrašnji sloj ispod kojeg leži miometrij, mišićni sloj maternice. Radi se o tkivu podložnom promjenama utjecajem hormona jajnika, a ima ulogu implantacije zametka i njegove prehrane. Endometrij čine dva dijela, bazalni i funkcionalni sloj. Funkcionalni sloj građen je od dva dijela, kompaktne i spongiozne zone. Taj se sloj, tijekom menstruacijskog ciklusa, mijenja te za vrijeme proliferativne faze umnaža pripremajući se za implantaciju zametka. Ukoliko ne dođe do implantacije tijekom sekrecijske faze, ljušti se i odbacuje. Bazalni sloj građen je od primordijalnih žlijezda i strome i nije podložan promjenama pod utjecajem hormona [9].

PATOHISTOLOGIJA RAKA ENDOMETRIJA

Kliničkopatološki, rak endometrija pojavljuje se u dva oblika; tip 1 koji je ovisan o estrogenu i tip 2 koji je neovisan o estrogenu [10].

Prevalencija tipa 1 čini oko 80 % raka endometrija s pikom pojavnosti u perimenopauzi. Mikroskopski, tip 1 nalikuje na žlijezde endometrija u fazi proliferacije, odnosno na žlijezde u endometralnoj hiperplaziji, zbog čega se nazivaju *adenokarcinomima endometrioidnog tipa* [10]. Premaligna lezija ovog tipa raka je hiperplazija sluznice maternice, koja se patohistološki klasificira s obzirom na stupanj strukturne i citološke

atipije, a o kojem ovisi vjerojatnost alteracije u maligni oblik (vidi Patohistologija preinvazivnih lezija - hiperplazija endometrija) [9]. Adenokarcinomi endometrioidnog tipa karakterizirani su dobrom histološkom diferencijacijom tkiva (niski gradus) i plitkom invazijom miometrija (niski stadij). U okolnom endometriju pronalaze se različiti stupnjevi hiperplazije. Veliki dio ovog tipa raka i 20% hiperplazija sadrže mutaciju PTEN tumorsupresorskog gena, što pokazuje patogenetsku vezu premaligne lezije i raka [10].

Prevalencija tipa 2 iznosi oko 15% raka endometrija, a pojavljuje se u postmenopauzi. Mikroskopski, očituje se kao *adenokarcinom seroznog tipa* ili *adenokarcinom svijetlih stanica*. Za razliku od raka tipa 1, okolni endometrij obilježava atrofija. Tip 2 rak endometrija ispoljava mutaciju TP53 tumorsupresorskog gena, što ga razdvaja od prethodnog tipa [10].

Makroskopski, vidljiva su žarišta urastanja tumora u miometrij koji se katkad, u obliku mase ili polipa, izbočuju u materničnu šupljinu, a očituje se nekrozom i krvarenjem [10].

PATOHISTOLOGIJA PREINVAZIVNIH LEZIJA – HIPERPLAZIJA ENDOMETRIJA

Hiperplazija endometrija odnosi se zadebljanje endometrija, odnosno sluznicu maternice, nastalo posljedičnom umnožavanju žljezdanog tkiva [9]. Uzrok ovoj pojavi leži u neprekidnom stimulativnom djelovanju hormona estrogena na sluznicu maternice, uz odsustvo oponirajućeg djelovanja hormona progesterona [9] (vidi 2.). Patohistološki, hiperplazije se, prema Svjetskoj zdravstvenog organizaciji, klasificiraju na osnovu arhitektoničkih i citoloških promjena sluznice maternice [10]. S obzirom na to, razlikuje se:

1. jednostavna hiperplazija (lat. Hyperplasia simplex)

Povećane žlijezde cistično proširenog izgleda, pravilnog pseudostratificiranog epitela, obilne strome [9].

2. složena hiperplazija (lat. Hyperplasia complex)

Umnožene žlijezde izvijuganog, nepravilnog izgleda, pojačane aktivnosti mitoze u epitelu, oskudne strome [9].

3. jednostavna atipična hiperplazija (*lat. Hyperplasia simplex atypica*)

Odsutne arhitektoničke promjene, prisutna citološka atipija u obliku krupnih jezgara s izraženim jezgricama, hiperkromazije jezgara i poremećenog polariteta [9].

4. složena atipična hiperplazija (*lat. Hyperplasia complex atypica*)

Prisutne arhitektoničke promjene kao u složenoj hiperplaziji uz prisustvo citoloških atipija [9].

Prema studiji Kurman, Kaminski i Norris [11], koji su analizirali uzorke frakcionirane kiretaže u 170 bolesnica s neliječenom hiperplazijom različitih stupnjeva, vjerojatnost razvitka raka iz hiperplazije simpleks iznosi 1%, iz hiperplazije kompleks 3%, iz atipične hiperplazije simpleks 8% te iz atipične hiperplazije kompleks 29% [11].

2.2. ETIOLOGIJA PREINVAZIVNIH LEZIJA I RAKA ENDOMETRIJA

Glavni patofiziološki mehanizam koji uzrokuje ponajprije hiperplaziju endometrija, a posljedično i rak endometrija je kronična izloženost endogenom ili egzogenom izvoru hormona estrogena, bez djelovanja progesterona, hormona koji suzbija estrogenu aktivnost [9]. Fiziološki, gotovo potpuni nestanak progesterona nastupa u vrijeme postmenopauze [9], zbog čega je incidencija pojave hiperplazije i raka endometrija najveća [8]. No, dio incidentnih slučajeva otpada na pacijentice u reproduktivnom razdoblju i razdoblju perimenopauze, najvećim dijelom zbog kroničnih anovulacijskih ciklusa, odnosno sindroma policističnih jajnika [9] i pretilosti [12], ali i zbog primarnih tumora jajnika [12]. Među ostale endogene uzroke spada kasna menopauza, bolesti jetara, šećerna bolest te hipertenzija. Egzogeni izvor estrogena podrazumijeva estrogensko hormonsko nadomjesno liječenje [9].

FIZIOLOŠKO MEĐUDJELOVANJE ESTROGENA I PROGESTERONA

Ženski spolni hormoni, estrogeni i progesteroni, čine najvažnije hormone u menstrualnom ciklusu. Estrogeni su steroidni hormoni koji se javljaju u dva oblika, estron (E1) i estradiol (E2). Najveću količinu estradiola (E2) proizvodi jajnik (95%), dok se 3-4% proizvodi u masnom tkivu. Obrnuto vrijedi za estron (E1), kojeg jajnik proizvodi

10-20%, a masno tkivo čak 80-85%. Estradiol (E2) igra veliku ulogu u prvom dijelu menstrualnog ciklusa. Pod utjecajem gonadotropnog hormona FSH, djelujući na jajnik, potiče rast i sazrijevanje folikula do ovulacije. U endometriju, poglavito u funkcionalnoj zoni, povećava broj estrogenih receptora, potiče umnažanje i rast žljezdanih i stromalnih stanica te stvaranje krvnih žila. Progesteron je steroidni hormon koji svoju ulogu ostvaruje u drugom dijelu menstruacijskog ciklusa. Pod utjecajem gonadotropnog hormona LH, pojačava se njegova proizvodnja neposredno prije ovulacije, te nastavlja u luteinskoj fazi u žutome tijelu. Djelujući na endometrij, smanjuje broj estrogenskih receptora, sprječava aktivnost aromataze, sulfotransferaze i 17 β -HSD čime smanjuje proizvodnju estradiola (E2). Prestaje proliferacija endometrija i dolazi do transformacije epitela u svrhu primitka zametka i njegove prehrane [9].

Zaključno, estrogen i progesteron imaju oprečno djelovanje te izostankom antiproliferirajućeg djelovanja progesterona na endometrij dolazi do njegove hiperplazije [9]. Neprestanim umnožavanjem, povećava se vjerojatnost nastanka mutacija u protoonkogenima i tumorsupresorskim genima, a time i nastanak raka [7].

PRETILOST

Pretilost je snažan etiološki čimbenik hiperplazije i raka endometrija. Prema studiji Soliman i sur. [12], od 188 žena s dijagnozom raka endometrija, raspona godina od 21 do 49, sa srednjom vrijednošću godina 41, 25% ih je bilo normalne težine (ITM < 25 kg/m²), 17% prekomjerne tjelesne težine (ITM 25-29.9 kg/m²), a 50% pretilo (ITM $\geq$ 30 kg/m²)[12].

Masno tkivo ima važnu hormonalnu ulogu te djeluje kao endokrinološki organ. Lipogenetsko djelovanje na masno tkivo pokazuju androgeni, čineći abdominalni, odnosno androgeni tip pretilosti, zatim estrogeni, čineći gluteo-femoralni tip pretilosti te inzulin [9]. Sva količina androstendiona proizvedena u žene konvertirana je u testosteron (50%) djelovanjem 17 β -HSD, a potom P450 aromatazom u estron (80-85%) i estradiol (3-4%) [9]. U postmenopauzi, nagli pad estrogena (estradiola E2) i posljedični relativni hiperandrogenizam dovode do androidne preraspodjele masti [13]. Žene postaju sklonije pretilosti zbog smanjenja lipolize i povećanja lipogeneze (povećana inzulinska rezistencija) [9]. Tako povećana količina masnog tkiva postaje dominantan izvor P450 aromataze koja konvertira androgene u estrogene i pridonosi

proliferaciji endometrija [14]. Hiperplastičnim promjenama u pretilih ljudi pridonosi i inzulinska rezistencija. Pokazano je da u hiperplaziji endometrija postoji jača ekspresija receptora za inzulin i IGF1 koji, djelujući na endometrij, pojačavaju njegovo umnožavanje [14]. Osim toga, inzulin i IGF1 pojačavaju steroidogenezu u teka stanicama i snižavaju SHBP (protein koji veže spolne hormone). Tako povećavaju dostupnost slobodnih androgena za konverziju u masnom tkivu čime se povećava estron (E1) i vjerojatnost nastanka hiperplazije i raka [9]. U pretilih žena reproduktivne dobi vrijede isti mehanizmi nastanka povećane koncentracije estrogena iz masnoga tkiva, no često su udruženi sa sindromom policističnih jajnika [9] (vidi Sindrom policističnih jajnika).

SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA

Sindrom policističnih jajnika najčešći je uzrok kroničnih anovulacija u žena [9]. Prema kriterijima Europske udruge za humanu reprodukciju i embriologiju/Američke udruge za reproduktivnu medicinu, prevalencija u žena iznosi 15-20% [15]. Glavne karakteristike tog sindroma su hiperandrogenizam (akne, pojačana dlakavost), oligo/anovulacije, policistični jajnici, inzulinska rezistencija te pretilost [16].

Patofiziologija je složena zbog prisutnosti poremećene hormonske regulacije na nekoliko razina; neuroendokrinološkoj i metaboličkoj razini, na razini jajnika, nadbubrežne žlijezde i masnoga tkiva. U žena normalne tjelesne težine, prisutna je veća sekrecija i pulsatilnost luteinizacijskog hormona, veća aktivnost hormona rasta, dok je razina folikostimulacijskog hormona snižena. LH zajedno s hormonom rasta i inzulinu sličnim faktorom rasta (IGF1), čiju proizvodnju potiče upravo hormon rasta, stimuliraju steroidogenezu u teka stanicama jajnika. U tim uvjetima, proizvodi se veća količina androgena, odnosno androstendiona i testosterona. Istovremeno, zbog niske razine FSH izostaje poticaj za P450 aromatazu, enzim koji pretvara androgene u estradiol (E2) [9]. Uz slabu aktivnost aromataze, folikul se nalazi u dominantnim nepovoljnim androgenim uvjetima zbog čega izostaje mehanizam selekcije i dominacije, odnosno ovulacija [16]. 70% žena s PCOS-om obilježava prekomjerna tjelesna težina, praćena inzulinskom rezistencijom [16]. Kod tih žena, ulogu glavnog stimulatora steroidogeneze ima upravo inzulin. Iako je razina LH u tih žena normalna, inzulin povećava njegovu pulsatilnost [9]. Nadalje, njegovim utjecajem smanjena je

produkcija SHBG (proteina koji veže spolne hormone) i IGFBP (proteina koji veže IGF), što uzrokuje relativni porast slobodnog testosterona, estradiola i IGF-a u cirkulaciji. Inzulin, djelujući na svoje receptore i receptore za IGF u tekućinama jajnika, potiče steroidogenezu [16]. Važno je spomenuti da je kod jednog dijela žena s PCOS-om pojačana proizvodnja androgena u nadbubrežnoj žlijezdi [16].

Prema jednoj studiji [17], dokazano je da žene s PCOS-om imaju četiri puta ($OR=4.0$, $95\% CI 1.7-9.3$) veći rizik za razvoj raka endometrija od žena bez PCOS-a [17]. Druga studija [18] proučavala je razlike među 25 žena ispod 35 godina, s dijagnozom hiperplazije i/ili raka endometrija, od kojih je 14 imalo PCOS, a 11 nije. Prema toj studiji, indeks tjelesne mase (ITM) je statistički značajno veći u žena PCOS-om nego u onih bez PCOS-a (33.9 ± 9.1 vs 25.0 ± 8.4 kg/m², $P=.019$). Ista studija dokazala je i statistički značajno veću inzulinsku rezistenciju homeostatskim modelom procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) (6.5 ± 4.6 vs 2.4 ± 2.8 , $P=.033$). Oligo/amenoreju je imalo svih 14 žena (100%) s PCOS-om, a 8 žena (73%) od 11 bez PCOS-a [18].

Nekoliko je mogućih objašnjenja nastanka hiperplazije/raka endometrija u žena sa PCOS-om. Najprije, zbog povećane ponude androstendiona, što iz jajnika, što iz nadbubrežne žlijezde, poglavito u žena prekomjerne tjelesne težine gdje postoji veća aktivnost P450 aromataze u masnom tkivu, nastaje veća količina estrogena (vidi Pretilost). Povišen inzulin i IGF, osim što pridonose jačom proizvodnjom androgena, povećavaju količinu slobodnog estrogena smanjenjem SHBG (kako je već navedeno), ali i neposredno stimuliraju proliferaciju (vidi Pretilost). Nadalje, zbog kronične anovulacije postoji stalan nedostatak progesterona, zbog čega izostaje njegov oponentirajući učinak na proliferaciju endometrija [19]. Naposljetku, uzrok leži i u progesteronskoj rezistenciji, za koju se nagađa da nastaje zbog stalno prisutne nedovršene tranzicije proliferativne u sekretornu fazu endometrija [19].

ORALNA HORMONSKA KONTRACEPCIJA

Žene koje uzimaju kombiniranu oralnu hormonsku kontracepciju imaju manji rizik nastanka raka endometrija. Dužina upotrebe tih sredstava korelira sa zaštitnim učinkom koji ne opada godinama nakon prestanka uzimanja kontracepcije. Mehanizam zaštite leži u tome da je koncentracija estradiola, posredovana kontracepcijskim sredstvima, niža u odnosu na normalne vrijednosti estradiola, dok je

progesteronska komponenta lijeka kontinuirano prisutna u razdoblju od 3 do 4 tjedna, što je više nego kod normalnog menstrualnog ciklusa. Korištenje progesteronske oralne hormonske kontracepcije također smanjuje rizik od nastanka raka endometrija [7]. Razlog tomu je suprimirajuće djelovanje progesterona na mitozu endometrija [9].

HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE

Prema studiji Pike i Ross [20], rizik nastanka raka endometrija je povišen 120% za svakih 5 godina korištenjem estrogenskog hormonskog nadomjesnog liječenja. Dodatkom progesterona u sklopu sekvencijskog kombiniranog estrogensko-progesteronskog nadomjesnog liječenja, smanjuje se rizik raka endometrija u ovisnosti o broju dana uzimanja progesterona. Naime, pokazano je da uzimanje progesterona 7 dana u mjesecu povisuje, a uzimanje 10 dana u mjesecu ne povisuje rizik od nastanka raka. Navodi se da takva istančana razlika vjerojatno znači da je završna diferencijacija endometrija na kraju progesteronske faze ključna za rizik od nastanka raka endometrija. Kontinuirano kombinirano estrogensko-progesteronsko nadomjesno liječenje nema poveznicu s povišenim rizikom [20].

2.3. KLINIČKA SLIKA HIPERPLAZIJE I RAKA ENDOMETRIJA

Hiperplazija endometrija i rak endometrija najčešće se prezentiraju abnormalnim krvarenjem iz maternice [21]. To se odnosi na postmenopauzalno, intermenstrualno ili nepravilno i obilnije krvarenje [22], povremeno praćeno bolovima u donjem dijelu trbuha [9]. Diferencijalno dijagnostički, u žena u reproduktivnoj dobi i premenopauzi prvenstveno treba razmišljati o anovulacijskim ciklusima, odnosno PCOSu [9]. Uzroci su sadržani su u akronimu PALM-COEIN, prema FIGO klasifikaciji, a označavaju polipe (*Polyp*), adenomiozu (*Adenomyosis*), leiomiome (*Leyomioma*), malignitet (*Malignancy*), koagulopatiju (*Coagulopathy*), patološka zbivanja endometrija (*Endometrial*), anovulacije (*Ovulatory*), lijekove (*Iatrogenic*) i neklasificirana stanja (*Non otherwise classified*) [21].

3. KONZERVATIVNO LIJEČENJE PREINVAZIVNIH LEZIJA I RAKA ENDOMETRIJA U SVRHU OČUVANJA PLODNOSTI

Zlatni standard liječenja hiperplazije i raka endometrija je histerektomija sa ili bez obostrane salpingoovarijektomije. No, u pacijentica koja žele zatrudnjeti pristup liječenju je konzervativan, u svrhu očuvanja plodnosti [23]. Kao što je već navedeno u odlomku o etiologiji preinvasivnih lezija i raka endometrija, u žena reproduktivne dobi uzrok leži u neoponiranom estrogenskom djelovanju (vidi 2.). S obzirom da progesteron oponira estrogenskom djelovanju, najčešće korištena konzervativna terapija je sintetski progesteron, progestin [24].

3.1. INDIKACIJE ZA KONZERVATIVNO LIJEČENJE

Pacijenti prikladni za ovaj tip liječenja su oni sa ranim stadijem, dobro diferenciranim, endometrioidnim tipom raka endometrija s odsustvom invazije miometrija i širenja izvan maternice [24]. To se odnosi na stadij 1A i gradus 1 endometrioidnog raka endometrija, prema FIGO klasifikaciji iz 2009. godine [24], a koja je prikazana u tablicama 1 [25] i 2 [26]. Prema jednoj studiji [27], od 385 pacijenata s dijagnozom, prema Mayo kriterijima, niskorizičnog raka endometrija, od kojih je 99,2% imalo FIGO stadij 1, a 78,4% FIGO gradus 1, 97,4% nije pokazivalo limfovaskularnu invaziju, 58,7% nije pokazivalo invaziju miometrija, 71,9% imalo je negativnu peritonealnu citologiju, dok je 98,8% (u 80 onih kod kojih je učinjena limfadenektomija) imalo negativne limfne čvorove [27]. Ovakav rezultat pokazuje nizak rizik invazije i ekstrauterinog širenja u dobro diferenciranih tumora. Također, uočena je i bolja ekspresija progesteronskih receptora u dobro diferenciranih tumora zbog čega odgovaraju na progestinsku terapiju [28]. Prema NCCN smjernicama [29], dobro diferenciran endometrioidni tip raka endometrija mora biti dokazan dijagnostičkim postupkom dilatacije i kiretaže, a bolest ograničena na endometrij dokazana MRI (preferirano) ili transvaginalnim ultrazvukom. Ne smije postojati sumnja na metastatsku bolest na slikovnim prikazima, kao ni kontraindikacije za terapiju ili trudnoću. Pacijentice, pri savjetovanju, trebaju biti upoznate da terapija za očuvanje plodnosti nije standardna za liječenje raka endometrija [29]. U tablici 3 [24] prikazane su optimalne indikacije za terapiju progestinom u svrhu očuvanja plodnosti.

Tablica 1. 2009. FIGO stadiji raka endometrija. Prema Dinkelspiel, Wright, Lewin & Herzog (2013) [25]

STADIJ	
I	Tumor ograničen na endometrij
IA	Tumor ograničen na endometrij ili prodire manje od ½ miometrija
IB	Tumor prodire ½ miometrija ili više od ½ miometrija
II	Tumor prodire u cervikalnu stromu bez širenja izvan maternice
III	Lokalno ili regionalno proširen tumor
IIIA	Tumor prodire do seroze i/ili adneksa
IIIB	Tumor prodire do vagine i/ili parametrija
IIIC	Metastaze u zdjelici i/ili paraaortalnim limfnim čvorovima
IIIC1	Pozitivni zdjelčni limfni čvorovi
IIIC2	Pozitivni paraaortalni limfni čvorovi sa/bez pozitivnim zdjelčnim limfnim čvorovima
IV	Tumor prodire u sluznicu mjehura i/ili crijeva i/ili udaljeno metastazira
IVA	Tumor prodire u sluznicu mjehura i/ili crijeva
IVB	Udaljene metastaze, uključujući intraabdominalne i/ili ingvinalne limfne čvorove

Tablica 2. FIGO stupnjevi histološke diferencijacije. Prema Parra-Herran (2016) [26]

GRADUS	
G1	5% ili manje neskvamoznog solidnog tkiva
G2	6%-50% neskvamoznog solidnog tkiva
G3	više od 50% neskvamoznog solidnog tkiva

Tablica 3. Optimalne indikacije za terapiju progestinom u svrhu očuvanja plodnosti.
Prema Park & Nam (2015) [24]

1.	Histološki potvrđeni endometrioidni tip adenokarcinoma endometrija
2.	Dobro diferencirani tumor
3.	Bolest ograničena na endometrij
4.	Odsustvo dokaza invazije miometrija slikovnim metodama
5.	Odsustvo kliničkog dokaza širenja bolesti izvan maternice
6.	Velika želja očuvanja plodnosti
7.	Relativna indikacija: dob ≤ 40 godina
8.	Odsustvo kontraindikacija za liječenje
9.	Informirani pristanak s razumijevanjem da se radi o nestandardnom postupku s visokim rizikom povratka bolesti

3.2. PRETERAPIJSKA OBRADA

Prije početka terapije, nužna je detaljna dijagnostička obrada kako bi se pravilno odabrali pacijenti za terapiju progestinom i kako bi se izbjegle životno ugrožavajuće posljedice [24]. Važno je uzeti potpunu povijest bolesti te obaviti klinički pregled kako bi se otkrili mogući znakovi i simptomi uznapredovale ili metastatske bolesti [30]. Prema studiji Duska i sur. [31], od 95 žena mlađih od 40 godina, 20% ih je imalo tumor iznad stadija 1, a 37% tumor gradusa većeg od 1 [31], što pokazuje da dobro diferenciran tumor ranog stadija ipak nije slučaj u svih žena reproduktivne dobi. U mlađih pacijentica, postoji i veći rizik sinkronog tumora jajnika. Naime, studija [32] je pokazala da je među 14 pacijentica sa sinkronim rakom jajnika i endometrija, od kojih su svi imali endometrioidni tip, pretežito (92,9%) gradusa 1, 21,4% pacijentica bilo mlađe od 40 godina, dok je iznad 51. godine bio samo jedan slučaj (7,1%). Također, u svih 13 žena mlađih od 50 godina (92,9%) još nije nastupila menopauza [32]. Ove studije potvrđuju da je, zbog rizika od nedijagnosticiranog uznapredovalog, sinkronog ili metastatskog raka, potrebna pažljiva i opsežna obrada te odabir pacijentica za konzervativno liječenje.

Prema RCOG/BSGE smjernicama [22], pri dijagnozi hiperplazije ili raka endometrija, potrebno je učiniti patohistološku analizu sluznice maternice, postupkom dilatacije i kiretaže ili endometralnom biopsijom, koja pokazuje visoku točnost u dokazivanju [22]. No, postoje određeni nedostaci ove metode. Dijagnostička točnost endometralne biopsije ovisna je o veličini uzorka tkiva sluznice maternice [33] i ograničena je kada se radi o lokaliziranim, fokalnim patološkim lezijama [34]. Metoda dilatacije i kiretaže ima prednost u histološkoj dijagnozi u preterapijskoj obradi prije uvođenja progestinske terapije [24]. Prema jednoj studiji [35], od 490 slučajeva raka endometrija s preoperativnim FIGO 1 stadijem, u 187 (38,6%) učinjena je metoda dilatacije i kiretaže, u 298 (61,4%) učinjena endometralna biopsija, a za 5 slučajeva metoda nije poznata. Od toga, nakon histerektomije, određen je viši FIGO stadij u 16/187 (8,7%) slučajeva dijagnosticiranih dilatacijom i kiretažom, dok je u onih dijagnosticiranih endometralnom biopsijom takvih bilo 52/298 (17,4%) [35]. Dilatacija i kiretaža, u usporedbi s endometralnom biopsijom, ima uz dijagnostičku i terapijsku ulogu koju ostvaruje uklanjanjem tkiva raka endometrija [24]. No, s druge strane, dilatacija i kiretaža je invazivna metoda koja pokazuje rizik oštećenja endometrija u pacijentica koje žele očuvati plodnost [36]. U dijagnostičkoj obradi koristi se i histeroskopija s biopsijom koja se provodi u slučajevima kada se prethodnim metodama ne postavi pouzdana dijagnoza [24]. Osim toga, korisna je u otkrivanju strukturalnih, fokalnih lezija kao što su polipi, zbog postojanja vjerojatnosti njihovog propuštanja pri slijepom uzimanju uzorka [22].

Osim patohistološke dijagnoze, ključno je odrediti proširenost bolesti. Potrebno je isključiti postojanje miometralne, cervikalne, adneksalne, limfne i peritonealne invazije, kao i udaljenih metastaza [24]. U tu svrhu koriste se slikovne dijagnostičke metode; transvaginalni ultrazvuk, magnetska rezonanca i kompjuterizirana tomografija [37]. Prema jednoj studiji [38], osjetljivost magnetske rezonance je veća od transvaginalnog ultrazvuka u detekciji raka ograničenog na endometrij (71,43% vs 66,67%) ili invazije miometrija manje od 50% (71,88% vs 66,67%). S druge strane, transvaginalni ultrazvuk je osjetljiviji u slučaju duboke invazije miometrija, pri zahvaćanju većem od 50% mišićnoga sloja (70% vs 86,96%). Prema tome, magnetska rezonanca može detektirati rak endometrija u ranom stadiju [38]. U evaluaciji invazije miometrija, prednost nad transvaginalnim ultrazvukom, magnetskom rezonancom bez kontrasta i kompjuteriziranom tomografijom, prema nekim istraživanjima [39,40], ima magnetska

rezonanca s kontrastom koja pokazuje veću točnost. U otkrivanju metastaza u limfnim čvorovima, u usporedbi s magnetskom rezonancom, metoda veće osjetljivosti je PET-CT [41]. S obzirom da je rizik metastaza u limfnim čvorovima, adneksima i peritoneumu u pacijenata s dobro diferenciranim rakom endometrija bez invazije miometrija nizak, ukoliko slikovne dijagnostičke metode ne ukažu na proširenost, laparoskopija nije preporučljiva [24]. Slikovne dijagnostičke metode također su korisne su i za isključenje sinkronog raka jajnika [42].

3.3. PROGESTINSKA TERAPIJA

Hormon progesteron sprječava rast raka endometrija. Progestini, sintetski preparati progesterona, koriste se kao hormonska terapija u liječenju raka endometrija [43]. Razmatrajući mehanizam djelovanja progestina u supresiji rasta raka endometrija, prethodno se smatralo da ga progestin ostvaruje smanjenjem estrogenskih receptora i aktivacijom enzima koji sudjeluju u metabolizmu estrogena [43]. U novije vrijeme, poznato je da progestin djeluje u staničnom ciklusu. Naime, tijekom sekretorne faze endometrija eksprimiran je faktor p27 koji djeluje kao inhibitor ciklin E-CDK2 kompleksa. Ciklin, u kompleksu sa specifičnom ciklin ovisnom kinazom, progredira stanični ciklus, pa se djelovanjem CDK inhibitora suprimira stanična proliferacija [43]. Progestin potiče ekspresiju p27, čime se inhibira ciklin E-CDK2 i suzbija stanični ciklus [44]. Progestin regulira rast endometrija u atipičnoj hiperplaziji endometrija i u dobro diferenciranom endometrioidnom tipu raka endometrija, s obzirom da je u tim slučajevima progesteronski receptor (PR) često izražen [43]. Najčešće korištena progestinska terapija je medroksiprogesteron acetat (MPA) i megestrol acetat (MA) [30]. Osim toga, intrauterini sustav s oslobađanjem levonorgestrela (LNG-IUS) koristi se u liječenju hiperplazije endometrija [45] i ranog raka endometrija [46]. Izbor progestina i načina primjene ovisi o njegovoj efikasnosti i očekivanim nuspojavama. Nuspojave oralnih progestina uključuju glavobolju, trombozu, promjene raspoloženja, porast tjelesne težine i osjetljivost ili bol dojki [30]. Kontraindikacije uključuju tromboemboliju u povijesti bolesti, rak dojke i disfunkciju jetara [30]. Intrauterini uložak s otpuštanjem progesterona izbjegava sistemsku toksičnost ostvarujući lokaliziran

učinak na endometriju [30], a ostvaruje i veću dozu progestina u endometriju nego oralno primijenjeni progestini [47].

Optimalna doza oralnih progestina nije definirana [24]. U prethodnim studijama, doze medroksiprogesteron acetata varirale su između 200 do 600 mg [48,49,50], dok je doza megestrol acetata iznosila 160 mg dnevno [49,51]. Randomizirano istraživanje o upotrebi visoke naspram niske doze progestina u slučaju uznapredovalog i rekurentnog raka endometrija nije pokazala prednost visokih doza [52]. Međutim, ta usporedba nije proučavana određeno u premenopauzalnoj skupini žena [53]. Trajanje progestinske terapije do potpunog terapijskog odgovora razlikuje se među studijama. Prema studiji Gotlieb i sur. [49], srednja vrijednost trajanja terapije za potpuni odgovor na terapiju, odnosno odsustvo histoloških abnormalnosti pri biopsiji, iznosila je 3,5 mjeseci (raspon 2-8 mjeseci). Ista studija napominje da, iako mnogi smatraju izostanak odgovora nakon 3 mjeseca terapijskim neuspjehom, kod nekih pacijenata potrebna je duža terapija za postizanje potpunog odgovora [49]. Tu činjenicu potkrepljuje i druga studija [50], u kojem je od ukupno 9 pacijenata, 3 postiglo potpun odgovor nakon 3 mjeseca, a ukupno 7 nakon 6 mjeseci. Preostale dvije pacijentice, koje su nakon 6 mjeseci pokazivale djelomičan odgovor (PR), definiran kao mala količina degenerativnog tkiva raka uz hormonski utjecaj na tkivo, postigle su, povećanjem doze medroksiprogesteron acetata, potpun odgovor na terapiju nakon 12 mjeseci. Prema ovoj studiji, stopa ukupnog patološkog odgovora na terapiju iznosila je 100% nakon 6 mjeseci [50]. Ushijama i sur. [54] su u svojoj studiji imali 4 pacijentice koje su, nakon 26 tjedana terapije (približno 6 mjeseci) medroksiprogesteron acetatom, postigle potpun odgovor na terapiju nakon dodatnih 3 do 6 mjeseci liječenja. Napominju kako bi moglo biti prihvatljivo nastaviti terapiju MPA dodatnih 6 mjeseci samo u pacijentica s djelomičnim odgovorom (PR), ali da dugotrajno hormonsko liječenje ne može biti preporučeno onima koji ne odgovaraju na terapiju [54]. U istraživanju Simpson i sur. [53], trajanje terapije u odsustvu histološkog odgovora ne preporuča se duže od 12 mjeseci, kada bi trebale biti razmotrena opcija promjene doze ili histerektomija [53].

3.4. PRAĆENJE PACIJENATA TIJEKOM I NAKON LIJEČENJA

Procjena odgovora na liječenje vrši se histološkom analizom endometrija [24]. Prva procjena patološkog odgovora radi se 3 mjeseca nakon početka liječenja, a potom svaka 3 mjeseca do postizanja potpunog odgovora [24]. Metoda izbora je dilatacija i kiretaža [24]. No, posljedica opetovane dilatacije i kiretaže može biti oštećenje endometrija u pacijentica koje žele očuvati plodnost [36]. Nakon uspješno provedene progestinske terapije, praćenje pacijenata sastoji se od povremenih intervjuja, fizikalnih pregleda i transvaginalnog ultrazvuka u periodima od 3 mjeseca [24]. Kako je već navedeno, učestala patološka analiza endometrija može izazvati endometralno oštećenje i na taj način kompromitirati trudnoću. Stoga, patološka analiza endometrija, odnosno dilatacija i kiretaža, histeroskopija i endometralna biopsija, se savjetuje samo u pacijenata sa simptomima i znakovima koji upućuju na povratak bolesti [24]. Pacijentice koje žele zanijeti trebale bi nastojati zatrudnjeti odmah po ostvarenju potpunog odgovora na konzervativno liječenje [55]. Razlog tome leži u velikom riziku povratka i progresije bolesti pri takvoj terapiji [55], što su pokazala prethodna istraživanja (vidi 3.5.). U pacijentica koje žele odgoditi trudnoću preporuča se terapija održavanja [56]. U terapiji održavanja koriste se niske doze cikličkih progestina ili progestinski intrauterini uložak [24]. Nakon završetka rađanja, prema ESMO-ESGO-ESTRO preporukama [56], savjetuje se učiniti histerektomiju i salpingoovarijektomiju zbog visoke stope povratka bolesti [56].

3.5. ISHODI LIJEČENJA

Stope regresije i rekurencije bolesti liječene progestinskom terapijom objavljene su u mnogim studijama. Istraživanje Park i sur. [57] uključivalo je 148 pacijentica srednje vrijednosti dobi 31,3 godina (raspon 21–40 godina) s dijagnozom dobro diferenciranog (gradus I), endometrioidnog tipa raka endometrija stadija IA koji nije pokazivao invaziju miometrija, liječenih oralnim progestinima. Među njima, 115 (77,7%) pokazalo je potpun odgovor na liječenje (CR), definiran kao odsustvo dokaza hiperplazije ili raka. 33 (22,3%) pacijentica nije postiglo potpun odgovor na terapiju te su liječene histerektomijom. Među pacijentima (77,7%) koji su postigli potpun odgovor, u 50 (30,4%) je nastupio povratak, odnosno rekurencija bolesti. Trajan CR, s medijanom

trajanja 58 mjeseci (raspon 14-151 mjesec) postiglo je 80 (54,5%) pacijenata [57]. Gunderson i sur. [58], u sustavnom preglednom članku uključili su 45 studija sa 391 subjekata, među kojima je 111 žena imalo histološku dijagnozu složene atipične hiperplazije endometrija, a 280 rak endometrija gradusa 1. Medijan dobi iznosio je 31,7 godina (raspon 19 do 80 godina). Progestinska terapija sastojala se od medroksiprogesteron acetata, megestrol acetata, intrauterinog uloška s otpuštanjem levonorgestrela, hidroksiprogesteron kaproata i nespecificiranih progestina. Među 391 žena, 304 (77,7%) pokazalo je potpun odgovor na terapiju, definiran kao potpuna regresija atipije ili raka. 87 (22,2%) pacijentica nije odgovorilo na progestinsku terapiju. Među pacijenticama (77,7%) koje su postigle potpun odgovor, bolest se vratila u 96 žena (24,6%). Trajan CR, nakon perioda praćenja s medijanom trajanja od 39 mjeseci, postignut je u 208 žena (53,2%) [58]. U istoj studiji pokazana je razlika u regresiji i rekurenciji bolesti među pacijenticama sa složenom atipičnom hiperplazijom endometrija i rakom endometrija. Uočena je statistički viša stopa trajnog potpunog odgovora na terapiju u žena sa složenom atipičnom hiperplazijom (65%) nego u žena sa rakom (48,2%); $P=0,002$ i statistički viša stopa inicijalnog odgovora u žena sa složenom atipičnom hiperplazijom nego u onih s rakom (85,6% vs 74,6%; $P=0,03\%$) [58]. Povratak bolesti bio je manji u žena s hiperplazijom nego u onih s rakom endometrija (23,2% vs 35,4%; $P=0.03$) [58]. Multicentrična prospektivna studija Ushijama i sur. [54] uključivala je 45 pacijentica, 28 s rakom endometrija gradusa 1 i 17 s atipičnom hiperplazijom endometrija. Dob pacijenata kretala se između 22 do 39 godina (srednja vrijednost 31.7 ± 2.8 godina), a terapija je bila medroksiprogesteron acetat. Među 22 pacijenta s rakom endometrija koja su dovršila protokol liječenja, potpun odgovor (CR), definiran kao odsustvo hiperplastične i kancerozne lezije, postiglo ih je 12 (55%). Među 17 pacijenata s atipičnom hiperplazijom, CR je postiglo 14 (82%). Sveukupno, 26 od 39 pacijentica pokazalo je CR, odnosno 67%. Među 30 pacijenata koji su postiglo potpuni odgovor (dodatne 4 pacijentice su postigle potpun odgovor nakon dodatnih 3 do 6 mjeseci liječenja medroksiprogesteron acetatom), rekurencija je nastupila u 14 (47%) pacijentica tijekom perioda praćenja s medijanom trajanja 47,9 mjeseci. Od toga, 8 (57%) među 14 pacijentica s rakom endometrija i 6 (38%) među 16 pacijentica s atipičnom hiperplazijom [54]. Osim ishoda liječenja oralnim progestinom, studije su objavile rezultate liječenja intrauterinim uloškom s otpuštanjem progestina. U sustavnom preglednom članku Bakera i sur. [59], metaanaliza studija s oralnom progestinskom terapijom sadržavala je 219 pacijentica.

Potpuni odgovor na terapiju postignut je u 86 od 117 (74%, 95% CI 65–81%) pacijentica s složenom atipičnom hiperplazijom i u 73 od 102 (72%, 95% CI 66–78%) pacijentica s rakom endometrija gradusa 1 i stadija I. Analiza dvije studije s progestinskim intrauterinim uloškom sadržavala je 22 pacijentice s rakom endometrija gradusa 1 i stadija I, od kojih je 15 (68%, 95% CI 45–86%) postiglo potpun odgovor na liječenje [59]. Jedna studija je objavila bolji rezultat liječenja u kombiniranoj terapiji progestinskog intrauterinog uloška s oralnim progestinom, u kojoj je CR iznosio 87,5% [60].

Visoka stopa povratka bolesti ukazuje na činjenicu da svrha terapije za očuvanje plodnosti nije izlječenje bolesti, već odgoda kirurškog liječenja kako bi se omogućilo rađanje [24].

U prethodnim studijama, među faktorima koji potencijalno utječu na postizanje potpunog odgovora na terapiju (CR), samo je visok indeks tjelesne mase (ITM) pokazivao statistički značajnu povezanost, utječući negativno na CR. U istraživanju Simpson i sur. [53], visok ITM je bio povezan s manjom vjerojatnošću postizanja potpunog odgovora na liječenje (HR=0,95, 95% CI 0,90-1,003, $p = 0,06$); varijable kao razlika u dijagnozama (složena atipična hiperplazija i rak endometrija G1), doza progestina, oligomenoreja nisu bile povezane sa CR [53]. U istraživanju Chen i sur. [23], $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ je bio statistički značajno povezan s neuspjehom postizanja CR, dok dob, prethodna trudnoća, sindrom policističnih jajnika, nenormalna menstruacija, dijabetes melitus, rak u obiteljskoj povijesti bolesti, razlika u endometralnoj patologiji (složena atipična hiperplazija i rak endometrija) i vrsta progestinske terapije nisu bili povezani sa CR [23]. U istraživanju Park i sur. [57], $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ bio je statistički značajno povezan s visokim rizikom neuspjeha postizanja CR (OR, 3.00; 95% CI, 1.35-6.66; $P = 0,007$), a dob, komorbiditeti, paritet, sindrom policističnih jajnika, vrsta i doza progestinske terapije nisu utjecali na neuspjeh postizanja CR [57]. Isto istraživanje navodi da je $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ bio statistički značajno povezan sa višim rizikom povratka bolesti (OR, 2.64; 95% CI, 1.35–5.13, $P = 0.004$), dok su terapija održavanja nakon postizanja CR (OR, 0.19; 95% CI, 0.05–0.78) i trudnoća (OR, 0.36; 95% CI, 0.17–0.78; $P = 0.010$) pokazivale statistički značajnu povezanost s nižim rizikom povratka bolesti [57].

Poznato je da je pojava raka endometrija u žena reproduktivne dobi povezana sa sindromom policističnih jajnika i ostalim ovulacijskim poremećajima [61]. Posljedično, incidencija neplodnosti viša je u toj skupini žena nego u općoj populaciji [51,62], zbog čega su metode potpomognute oplodnje često potrebne za ostvarivanje trudnoće, o čemu svjedoče sljedeće studije. U multicentričnoj, retrospektivnoj, kohortnoj studiji Park i sur. [62], od 141 pacijentica sa rakom endometrija stadija IA i gradusa 1 koje su postigle potpunu remisiju, 70 ih je pokušalo zatrudnjeti. 44 žena pokušale su zatrudnjeti medicinski potpomognutom oplodnjom, među kojima ih je 38 (86%) imalo 55 trudnoća, a 35 (80%) je rodilo 46 živih novorođenčadi. Preostalih 26 žena koje su pokušale zatrudnjeti prirodnim putem, 13 (50%) je imalo 16 trudnoća, a 11 (42%) rodilo je 12 živih novorođenčadi. Ukupno, stopa trudnoće iznosila je 73%, a stopa trudnoća koje su rezultirale živom novorođenčadi iznosila je 66% [62]. Stopa trudnoća i stopa trudnoća sa živorođenom novorođenčadi statistički značajno je viša u žena koje su zatrudnjele medicinski potpomognutom oplodnjom nego u onih koje su zatrudnjele prirodnim putem [62]. U multicentričnoj, prospektivnoj studiji Ushijama i sur. [54], od 12 pacijentica koje su zatrudnjele nakon potpune remisije složene atipične hiperplazije ili raka endometrija gradusa 1, 11 ih je zatrudnjelo uz pomoć medicinski potpomognute oplodnje. Među njima, 7 žena je rodilo u terminu, dok su ostali imali spontani pobačaj [54]. U prospektivnoj studiji Yamazawa i sur. [50], od 9 žena s rakom endometrija gradusa 1, 4 (44%) ih je zatrudnjelo medicinski potpomognutom oplodnjom. 3 žene rodile su u terminu dok je jedna žena imala spontani pobačaj [50]. U studiji Qian Zhu i sur. [51], od 5 pacijentica koje su postigle potpunu remisiju, 4 ih je uspješno zatrudnjelo. Pacijentica koja nije zatrudnjela imala je primarnu neplodnost i PCOS. Među ostalih 4, od kojih su 2 imale primarnu neplodnost, jedna je zatrudnjela medicinski potpomognutom oplodnjom, a 3 prirodnim putem. Zabilježen je jedan pobačaj i tri poroda [51]. Studija Inoue i sur. [55] proučavala je faktore koje utječu na postizanje trudnoće u žena koje su pokušavale zatrudnjeti odmah po dovršetku terapije medroksiprogesteron acetatom. Među ženama koje su ostvarile i onih koje nisu ostvarile trudnoću, multivarijatnom analizom dokazana je statistički značajna razlika za sljedeće varijable: rekurencija bolesti (OR 0,283; 95% CI 0,10–0,785) i debljina endometrija tijekom ovulacije (OR 1,677; 95% CI 1,251–2,248) [55].

U terapiji neplodnosti, indukcija ovulacije i kontrolirana stimulacija jajnika može izazvati hiperestrogenizam, što može imati utjecaja na progresiju ili povratak bolesti [61]. U

studiji Park i sur. [62], pri usporedbi utjecaja lijekova za plodnost, uključujući klomifen citrat i gonadotropin, na rekurenciju bolesti, nije dokazana povezanost. No, dokazano je da su pacijenti, koji su ostvarili barem jednu trudnoću, imali manji rizik za povratak bolesti [62]. U studiji Ichinose i sur. [61] pokazano je da lijekovi za indukciju ovulacije ili stimulaciju jajnika ne povećavaju povratak raka endometrija ili složene atipične hiperplazije. Ista studija navodi da žene koje su rodile živo novorođenče imaju manji rizik za povratak bolesti od onih koje nisu [61].

Lijekovi za plodnost sigurni su za korištenje nakon konzervativne terapije, koja ne bi trebala biti kontraindicirana u slučaju neplodnosti [24].

4. ZAKLJUČAK

Konzervativno liječenje preinvazivnih lezija i ranog raka endometrija u žena koje žele očuvati plodnost je učinkovita metoda, no selekcija pacijentica za takvu vrstu liječenja je ograničena striktnim indikacijama. Rak endometrija mora biti dobro diferenciran, ograničen na endometrij, uz dokazano odsustvo invazije miometrija i ekstrauterinog širenja bolesti. Pacijentice moraju pokazivati snažnu želju za očuvanjem plodnosti, moraju razumjeti da ovakav pristup nije standardan te moraju razumjeti i prihvatiti potencijalne rizike konzervativnog liječenja. Opsežna i detaljna preterapijska obrada je ključna kako bi se sa sigurnošću uklonio rizik proširenja bolesti i postigli najbolji ishodi liječenja. Preferirana progestinska terapija uključuje medroksiprogesteron acetat i megestrol acetat. Trajanje konzervativne terapije ne bi smjelo biti duže od 12 mjeseci, kada bi trebala biti razmotrena histerektomija. S obzirom na visoku stopu povratka bolesti, praćenje pacijentica tijekom i nakon liječenja je od iznimne važnosti. Iz istog razloga, preporučuje se pacijenticama na ostvarivanje trudnoće odmah po završetku terapije, odnosno postizanja potpunog odgovora na terapiju. Nakon uspješne trudnoće, preporučljiva je profilaktična histerektomija. Uzevši u obzir da je velik dio žena subfertilan ili infertilan, najbolji ishodi trudnoće postižu se uz metode medicinski potpomognute oplodnje.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, doc. dr. sc. Goranu Vujiću, na savjetima, trudu i pomoći prilikom nastajanja ovog rada.

Zahvaljujem se svojim prijateljima što su bili uz mene sve godine studiranja.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, posebno svojim roditeljima, na bezuvjetnoj podršci i strpljenju tijekom studija.

Zahvaljujem se Svenu na podršci i motivaciji.

6. LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Evans T, Sany O, Pearmain P, Ganesan R, Blann A, Sundar S. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006. *Br J Cancer*. 2011;104(9):1505-10.
3. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol*. 1984;64(3):417-20.
4. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: A clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(5):1640-4.
5. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol*. 1981;57(6):699-704.
6. Garg K, Soslow RA. Endometrial Carcinoma in Women Aged 40 Years and Younger. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(3):335-42. doi: 10.5858/arpa.2012-0654-RA
7. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(12):1531-43.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
9. Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
10. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. PATOLOGIJA, četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
11. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-12.
12. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, i sur. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;105(3):575-80.

13. Kozakowski J, Gietka-Czernel M, Leszczyńska D, Majos A. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability? *Prz Menopauzalny*. 2017;16(2):61-65.
14. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4225-4230.
15. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013;6:1-13.
16. Pentz I. Sindrom policističnih jajnika. *Medicus*. 2010;19(1), 5-11.
17. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM; Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case–control study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(12):2303-8.
18. Okamura Y, Saito F, Takaishi K, Motohara T, Honda R, Ohba i sur. Polycystic ovary syndrome: early diagnosis and intervention are necessary for fertility preservation in young women with endometrial cancer under 35 years of age. *Reprod Med Biol*. 2016;16(1):67-71.
19. Li X, Shao R. PCOS and obesity: insulin resistance might be a common etiology for the development of type I endometrial carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2014;4(1):73-9.
20. Pike MC, Ross RK. Progestins and menopause: epidemiological studies of risks of endometrial and breast cancer. *Steroids*. 2000;65(10-11):659-64.
21. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:54-65.
22. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ. Management of Endometrial Hyperplasia. RCOG/BSGE Green-top Guideline No. 67. 2016. Dostupno na: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf
23. Chen M, Jin Y, Li Y, Bi Y, Shan Y, Pan L. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex

endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(1):34-8.

24. Park JY, Nam JH. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. *Oncologist.* 2015 Mar;20(3):270-8.

25. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Contemporary Clinical Management of Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:583891.

26. Parra-Herran C. Endometrial carcinoma-general. *PathologyOutlines.com* website. 2016 [pristupljeno 13.5.2019.]. Dostupno na: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendometrialcarc.html>.

27. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR i sur. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):5-10.

28. Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988(4);158:796-807.

29. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR i sur. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(2):170-199.

30. Kesterson JP, Fanning J. Fertility-sparing treatment of endometrial cancer: options, outcomes and pitfalls. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(2):120-4.

31. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol.* 2001;83(2):388-93.

32. Oranratanaphan S, Manchana T, Sirisabya N. Clinicopathologic variables and survival comparison of patients with synchronous endometrial and ovarian cancers versus primary endometrial cancer with ovarian metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008 Jul;9(3):403-7.

33. Reijnen C, Visser NCM, Bulten J, Massuger LFAG, van der Putten LJM, Pijnenborg JMA. Diagnostic accuracy of endometrial biopsy in relation to the amount of tissue. *J Clin Pathol.* 2017;70(11):941-946.

34. Kazandi M, Okmen F, Ergenoglu AM, Yeniel AO, Zeybek B, Zekioglu O i sur. Comparison of the success of histopathological diagnosis with dilatation-curettage and Pipelle endometrial sampling. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(8):790-4.
35. Leita0 MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C i sur. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009;113(1):105-8.
36. Kim DH, Seong SJ, Kim MK, Bae HS, Kim M, Yun BS i sur. Dilatation and curettage is more accurate than endometrial aspiration biopsy in early-stage endometrial cancer patients treated with high dose oral progestin and levonorgestrel intrauterine system. *Gynecol Oncol.* 2017;28(1):e1.
37. Rizzo S, Femia M, Buscarino V, Franchi D, Garbi A, Zanagnolo V. Endometrial cancer: an overview of novelties in treatment and related imaging keypoints for local staging. *Cancer Imaging.* 2018;18(1):45.
38. Yin XH, Jia HY, Shi M, Wu H, Li YM. Magnetic resonance imaging for detection of depth of myometrial invasion and cervical invasion in patients with endometrial carcinoma. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):19501-5.
39. Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H i sur. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161(3):595-9.
40. Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The Ability of Helical CT to Preoperatively Stage Endometrial Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(3):603-6.
41. Kim HJ, Cho A, Yun M, Kim YT, Kang WJ. Comparison of FDG PET/CT and MRI in lymph node staging of endometrial cancer. *Ann Nucl Med.* 2016;30(2):104-13.
42. Corzo C, Barrientos Santillan N, Westin SN, Ramirez PT. Updates on Conservative Management of Endometrial Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(2):308-313.
43. Banno K, Kisu I, Yanokura M, Tsuji K, Masuda K., Ueki A i sur. Progestin therapy for endometrial cancer: The potential of fourth-generation progestin (Review). *Int J Oncol.* 2012;40(6):1755-62.

44. Shimizu Y, Takeuchi T, Mita S, Mizuguchi K, Kiyono T, Inoue M i sur. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *Mol Hum Reprod.* 2009;15(10):693-701.
45. Lee SY, Kim MK, Park H, Yoon BS, Seong SJ, Kang JH i sur. The effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of endometrial hyperplasia in Korean women. *J Gynecol Oncol.* 2010;21(2):102-5.
46. N Al Mulla, A Al Ansari, M Falamarzi, M Emad. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (LNG-IUS) as a Therapy for Endometrial Carcinoma. *Qatar Med J.* 2011;2011(2):41-43.
47. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982;17(6):529-36.
48. Ohyagi-Hara C, Sawada K, Aki I, Mabuchi S, Kobayashi E, Ueda Y i sur. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(1):151-7.
49. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2003;102(4):718-25.
50. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, Nishi H, Terauchi F, Ishikura H. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod.* 2007 Jul;22(7):1953-8.
51. Zhu Q, Ruan J, Liu H, Hu T, Shi G. Clinicopathological analysis of fertility-sparing treatment and pregnancy outcomes in young women with early-stage endometrial carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016;9(8):8596-8604.
52. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A i sur. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999 Jun;17(6):1736-44.

53. Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, Gien LT, Ismiil N, Laframboise S i sur. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):229-33.
54. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T i sur. 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(19):2798-803.
55. Inoue O, Hamatani T, Susumu N, Yamagami W, Ogawa S, Takemoto T i sur. Factors affecting pregnancy outcomes in young women treated with fertility-preserving therapy for well-differentiated endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14:2.
56. 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2-30.
57. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT i sur. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer*. 2013;49(4):868-874.
58. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):477-82.
59. Baker J, Obermair A, Gebiski V, Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: A meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):263-70.
60. Kim MK, Seong SJ, Kim YS, Song T, Kim ML, Yoon BS i sur. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):358.e1-4.

61. Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, Minaguchi T, Kawana K, Yano T i sur. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(2):288-93.
62. Park JY, Seong SJ, Kim TJ, Kim JW, Kim SM, Bae DS, Nam JH. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):136-42.

7. ŽIVOTOPIS

Ivana Vukičević rođena je u Zagrebu, 9.2.1995. Pohađala je Osnovnu školu Augusta Šenoae i II. gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2013. godine. Bila je demonstrator na Katedri za fiziologiju i imunologiju akademske godine 2016./2017. Bila je član Europske medicinske studentske asocijacije Zagreb (European Medical Students' Association Zagreb) od akademske godine 2016./2017. do kraja studija, u kojoj je sudjelovala kao član organizacijskog odbora projekata Zagrebački međunarodni medicinski kongres (Zagreb International Medical Summit) i Ljetna škola hitne medicine u Dubrovniku (Dubrovnik Summer School of Emergency Medicine). Radila je studentski posao pri Hrvatskom liječničkom zboru od 2017. godine do kraja studija. U kolovozu 2018., završila je ILS tečaj te dobila ERC ILS certifikat.