

Gynaecol Perinatol 2013;22(3):133–140

¹ Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Rijeka; ² Klinika za ženske bolesti i porođaje, KBC Zagreb, Zagreb; ³ Klinika za ženske bolesti i porođaje, KB »Merkur«, Zagreb;
⁴ Klinika za ženske bolesti i porodništvo, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb; ⁵ Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Split, Split; ⁶ Klinika za ginekologiju i opstetrijicu, KBC Osijek, Osijek;
⁷ Klinika za ginekologiju i porodništvo, KB »Sveti Duh«, Zagreb; ⁸ Odjel za ginekologiju i porodništvo, OB Zadar, Zadar; ⁹ Djelatnost za ginekologiju i porodništvo, OB Pula, Pula

LIJEČENJE RAKA ENDOMETRIJA 2011. U HRVATSKOJ: REZULTATI NACIONALNE ANKETE

TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER DURING 2011 IN CROATIA: RESULTS OF A NATIONAL SURVEY

*Herman Haller,¹ Marko Klarić,¹ Ante Ćorušić,² Vlastimir Kukura,³ Krunoslav Kuna,⁴
Deni Karelović,⁵ Tomislav Strinić,⁵ Zlatko Topolovec,⁶ Berivoj Mišković,⁷ Branko Dukić,⁸
Davor Zoričić,⁹ Branko Denona¹*

*Izvorni članak**Ključne riječi:* limfadenektomija, rak endometrija, upitnik

SAŽETAK. *Cilj rada* uključio je analizu prijeoperacijske obrade i načina liječenja bolesnica s rakom endometrija tijekom 2011. godine u Republici Hrvatskoj. *Metode.* Anonimni upitnik koji je sadržavao pitanja u svezi iskustva ispitanika, načinu prijeoperacijske obrade, broju i vrsti operacijskih zahvata te mišljenju o primjeni adjuvantnog liječenja bolesnica s rakom endometrija poslan je u 27 zdravstvenih ustanova Republike Hrvatske koje se bave liječenjem ove bolesti. *Rezultati.* Na upitnik je odgovorilo 70 ispitanika iz 18 ustanova. Abdominalna histerektomija (TAH) učinjena je u 481 (85,0%) slučajeva. Laparoskopski asistirana vaginalna histerektomija (LAVH) ili totalna laparoskopska histerektomija (TLH) učinjena je u 64 slučajeva (11,3%). Zdjelična limfadenektomija, selektivna ili sistematska primijenila se u 334 (59,0%) slučajeva, dok u 197 (34,8%) slučajeva nije vrednovan status limfnih čvorova. Ispitanici iz kliničkih bolnica značajno češće primjenjuju limfadenektomiju kao sastavni dio operacijskog liječenja i intraoperativnu analizu dubine invazije miometrija u odnosu na ispitanike iz županijskih odnosno općih bolnica. Nema značajne razlike u indikacijama za primjenu adjuvantne radioterapije između ginekologa općih i kliničkih bolnica. U slučajevima kada je učinjena limfadenektomija ispitanici rjeđe postavljaju indikaciju za adjuvantnu radioterapiju, a isto vrijedi i za ispitanike koji aktivno sudjeluju u indikacijskim sastancima u odnosu na ispitanike koji ne sudjeluju aktivno u odluci o primjeni adjuvantnog liječenja. *Zaključak.* Kirurško liječenje raka endometrija u Republici Hrvatskoj nije standardizirano. Ipak, za naglasiti je da abdominalna histerektomija s obostranom adneksotomijom predstavlja najčešći oblik kirurškog liječenja. Limfadenektomija se znatno češće primjenjuje u kliničkim ustanovama u odnosu na opće bolnice. Indikacije za adjuvantnu primjenu radioterapije se bitno ne razlikuju ovisno o radu ispitanika u različitim vrstama bolničkih ustanova. Međutim, dokazali smo važnost limfadenektomije u postavljanju indikacija za adjuvantnu radioterapiju. Ovi rezultati prikazuju trenutno stanje u prijeoperacijskoj pripremi i načinu liječenja bolesnica s rakom endometrija 2011. godine u Republici Hrvatskoj. Nadamo se da će rezultati biti baza za buduća istraživanja s ciljem standardizacije postupaka u liječenju ove bolesti.

*Original paper**Key words:* endometrial cancer, lymphadenectomy, survey

SUMMARY. *Objective.* We investigated the status of endometrial cancer patients treatment in Croatia during 2011. *Methods.* An anonymous survey containing questions regarding the examinee experience, number of procedures per institution, preoperative analysis, surgical procedures, indications for lymphadenectomy and adjuvant therapy was sent to 27 hospital institutions in Croatia which participates in treatment of this disease. *Results.* A total of 70 gynaecologists from 18 institutions responded to the survey. Abdominal total hysterectomy (TAH) was utilized in 481 (85.0%) cases. Laparoscopic assisted vaginal hysterectomy (LAVH) or total laparoscopic hysterectomy (TLH) were used in 64 cases (11.3%). In 334 (59.0%) cases at least pelvic lymphadenectomy was performed while in 197 (34.8%) cases no lymphadenectomy was performed. We separately examined results from clinical and general hospitals and find out that a

statistically significant greater number of lymphadenectomies was performed in clinical institutions. Furthermore, gynaecologists from clinical institutions more often requested an intraoperative frozen section analysis to assess the depth of myometrial invasion. There was no difference in indications for adjuvant therapy between gynaecologists from general and clinical hospitals. In cases where lymphadenectomy was performed responders were more accurate in indications for adjuvant radiotherapy, as well as responders who participates actively in indication meetings. **Conclusion.** Surgical treatment of endometrial cancer in Croatia isn't standardized. However, abdominal hysterectomy with bilateral adnexectomy is the most performed surgical procedure. Results of the present survey showed that lymphadenectomy was used significantly more often in clinical institutions. There were no significant difference in indications for adjuvant radiotherapy between general and clinical institutions. On the other hand our results emphasizes the importance of lymphadenectomy for setting the indications for radiotherapy. These results represent the present status in treatment of endometrial cancer patients in Croatia and this research should be the base for future similar investigations with the intention to determinate the standard surgical procedures to be used for the treatment of endometrial cancer.

Uvod

Rak endometrija je najčešća ginekološka maligna bolest u razvijenim zemljama.¹ U Hrvatskoj 2009. godine pojavnost raka endometrija bila je 19/100 000 žena (prema podacima Registra za rak) i četvrti je malignom po pojavnosti. Rak endometrija predstavlja najčešću malignu bolest kojom se ginekolozi susreću u svojoj svakodnevnoj praksi. Liječenje raka endometrija je na prvom mjestu kirurško i svakoj bolesnici s rakom endometrija bi trebalo učiniti operacijski zahvat.² Zahvat ima dvojak u ulogu: na osnovi patohistološke analize preparata odrediti stadij bolesti po trenutno važećoj FIGO klasifikaciji iz 2009. godine i istovremeno provesti kirurško liječenje što u velikom broju slučajeva predstavlja ujedno i konačnu terapiju. Standardni operacijski zahvat uključuje histerektomiju s obostranom adneksotomijom i zdjeličnu i/ili paraaortnu limfadenektomiju. Međutim, postoje znatne razlike u kirurškim postupcima koji se upotrebljavaju u liječenju bolesnica s rakom endometrija u raznim centrima diljem Europe i svijeta.³⁻⁴ Do danas nema konsenzusa o primjeni raznih vrsta kirurškog pristupa kao i stavova o ulozi poznatih čimbenika rizika u primjeni adjuvantnog liječenja u bolesnica s rakom endometrija kako u zdravstvenim ustanovama Republike Hrvatske tako niti u Europi i svijetu.

Provedeno je istraživanje putem anonimne ankete s ciljem dobivanja podataka od specijalista ginekologije i opstetricije koji sudjeluju u kirurškom liječenju bolesnica s rakom endometrija.

Materijali i metode

Upitnik koji sadržava pitanja u svezi iskustva ispitanika, prijeoperacijske obrade i liječenja bolesnica s rakom endometrija poslan je elektronskim putem svim kliničkim i općim (gradskim i županijskim) bolničkim zdravstvenim ustanovama Republike Hrvatske koje imaju djelatnost ginekologije s molbom da ga ispune svi ginekolozi koji su kirurški liječili bolesnice s rakom endometrija tijekom 2011. godine.

Upitnik je uključio pitanja o broju zahvata u pojedinoj ustanovi, o iskustvu samog ispitanika, o broju liječenih bolesnica s rakom endometrija po ustanovi, a posebna se pažnja posvetila pitanjima vezanim uz indikacije za zdjeličnu i paraaortnu limfadenektomiju. Također, upitnik je sadržavao pitanja o indikacijama za

adjuvantno liječenje i pitanja o vrsti kirurškog pristupa (laparotomijski vs. laparoskopski). Samo za potrebe provođenja ove ankete zdjelična limfadenektomija definirana je kao sistematska u slučajevima gdje je izvađeno barem 5 limfnih čvorova. U slučaju manjeg broja limfnih čvorova definirana je kao selektivna. Paraaortna limfadenektomija definirana je kao sistematska u slučajevima gdje su izvađena barem 3 limfna čvora, dok je manji broj značio da je učinjena selektivna paraaortna limfadenektomija.

Ispunjene upitnike ispitanici su vratili elektronskim putem, faksom ili poštom. Rezultati su izraženi kao apsolutni brojevi, srednje vrijednosti sa standardnom devijacijom (SD), najmanjim i najvećim vrijednostima, kao i postocima. U obradi podataka koristili smo t-test, Hi-kvadrat test i Spearmanov test korelacije. Razlika od $p < 0,05$ smatrana je granicom statističke značajnosti.

Istraživanje je odobrilo Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatske liječničke komore.

Rezultati

Na upitnik je odgovorilo 70 ispitanika iz 18 (66,7%) ustanova od ukupno 27 kojima je bio poslan. Od ukupno 18 bolničkih ustanova čiji su se djelatnici odazvali ovoj anketi bilo je 11 općih odnosno županijskih i 7 kliničkih ustanova. Od toga dvije ustanove s 8 ispitanika, dvije ustanove sa 7 ispitanika, tri ustanove s 5 ispitanika, četiri ustanove s 4 ispitanika, jedna ustanova s 3 ispitanika i šest ustanova s jednim ispitanikom. Prosječna dob ispitanika bila je 48 godina (medijan 48, raspon 32–65 godina), a prosječni specijalistički staž bio je 14 godina. Od svih ispitanika, njih 26 (37,1%) su užili specijalistički ginekološki staž bio je 14 godina.

Tijekom prijeoperacijske obrade bolesnica, većina ispitanika smatra potrebnim učiniti osnovni laboratorij, koagulogram, RTG grudnih organa, EKG i transvaginalni ultrazvuk. Povremeno se traži kompjuterizirana tomografija/magnetska rezonanca zdjelice (CT/MR), nalaz CA 125 i ultrazvuk abdomena, a rijetko CT abdomena, intravenska urografija (IVU), te kolono/rektoskopija (tablica 1). Ispitanici iz općih ustanova češće rutinski traže vrijednost CA 125 i CA 19–9 u odnosu na ispitanike iz kliničkih ustanova. CT zdjelice se značajno češće traži u općim ustanovama za razliku od MR zdjelice koji se češće traži u kliničkim ustanovama.

Tablica – Table 1. Prijeoperacijska obrada / Preoperative analysis

	Ne znam <i>Unknown</i> N (%)	Ne <i>No</i> N (%)	Povremeno <i>Occasionally</i> N (%)	Uvijek <i>Routinely</i> N (%)
Osnovni laboratorij / <i>Basic laboratory</i>	2 (2,9%)	0	0	68 (97,1%)
Koagulogram / <i>Coagulogram</i>	3 (4,3%)	0	6 (8,6%)	61 (87,1%)
CA 125	3 (4,3%)	6 (8,6%)	38 (54,3%)	23 (32,9%)
CA 19-9	4 (5,7%)	19 (27,1%)	34 (48,6%)	13 (18,6%)
Elektrokardiogram / <i>Electrocardiogram</i>	4 (5,7%)	0	2 (2,9%)	64 (91,4%)
RTG grudnih organa / <i>Lung and heart RTG</i>	2 (2,9%)	0	4 (5,7%)	64 (91,4%)
Ultrazvuk abdomena / <i>Abdominal sonography</i>	2 (2,9%)	12 (17,1%)	26 (37,1%)	30 (42,9%)
Transvaginalni ultrazvuk / <i>Transvaginal sonography</i>	2 (2,9%)	0	3 (4,3%)	65 (92,9%)
CT zdjelice / <i>Pelvic CT</i>	2 (2,9%)	8 (11,4%)	30 (42,9%)	29 (41,4%)
MR zdjelice / <i>Pelvic MR</i>	3 (4,3%)	22 (31,4%)	36 (51,4%)	9 (12,9%)
Rektoskopija / <i>Rectoscopy</i>	2 (2,9%)	27 (38,6%)	40 (57,1%)	1 (1,4%)
Kolonoskopija / <i>Colonoscopy</i>	2 (2,9%)	20 (28,6%)	46 (65,7%)	2 (2,9%)
Intravenska urografija / <i>Intravenous urography</i>	2 (2,9%)	33 (47,1%)	34 (48,6%)	1 (1,4%)
CT abdomena / <i>Abdominal CT</i>	4 (5,7%)	8 (11,4%)	35 (50,0%)	23 (32,9%)

Tablica 2. Prikaz učinjenih zahvata (histerektomija i limfadenektomija) u liječenju raka endometrija 2011. godine u odnosu na vrstu ustanove

Table 2. Review of endometrial cancer surgical treatment procedures (hysterectomies and lymphadenectomies) by institution type in 2011

Variable / <i>Variables</i>	Opće bolnice <i>General hospitals</i>		Kliničke bolnice <i>Clinic hospitals</i>		p
	N	(%)	N	(%)	
Broj ispitanika / <i>Number of responders</i>	31	(44,3%)	39	(55,7%)	
Ukupni broj operiranih bolesnica / <i>Number of surgical treated patients</i>	177	(31,3%)	389	(68,7%)	
Histerektomija / <i>Hysterectomy</i>					
Abdominalna / <i>Abdominal</i>	148	(83,6%)	333	(85,6%)	0,068
Vaginalna / <i>Vaginal</i>	3	(1,7%)	14	(3,6%)	0,351
LAVH	21	(11,9%)	30	(7,7%)	0,080
TLH	5	(2,8%)	8	(2,1%)	0,285
Radikalna / <i>Radical</i>	0		4	(1,0%)	0,068
Limfadenektomija / <i>Lymphadenectomy</i>					
Nije učinjena / <i>Not performed</i>	116	(65,5%)	81	(20,8%)	<0,001
Zdjelična selektivna / <i>Pelvic selective</i>	11	(6,2%)	31	(8,0%)	0,474
Para-aortna selektivna / <i>Paraaortic selective</i>	0		1	(0,3%)	0,949
Zdjelična sistematska / <i>Pelvic systematic</i>	43	(24,3%)	249	(64,0%)	0,001
Paraortna sistematska / <i>Paraaortic systematic</i>	7	(4,0%)	27	(6,9%)	0,004

LAVH – Laparoskopski asistirana vaginalna histerektomija / *Laparoscopic assisted vaginal hysterectomy*,
TLH – Totalna laparoskopska histerektomija / *Total laparoscopic hysterectomy*

Od zahvata u liječenju raka endometrija najviše je učinjeno abdominalnih histerektomija (481 – 85,0%), tijekom kojih je u skoro svim slučajevima (92%) učinjena i obostrana adnektomija odnosno nije ostavljen niti jedan jajnik. Minimalno invazivni pristup korišten je u 64 (11,3%) slučajeva od čega u 9% slučajeva laparoskopski asistiranu vaginalnu histerektomiju (LAVH) i u 2,3% slučajeva totalnu laparoskopsku histerektomiju (TLH). U 334 (59,0%) slučajeva učinjena je zdjelična limfadenektomija, a u 197 (34,8%) slučajeva limfadenektomija nije uopće učinjena. Čak 56,7% ispitanika ne traži intraoperativnu procjenu dubine invazije miometrija na smrznutom rezu. Međutim, gotovo 80% ispitanika uzima peritonealni ispirak za citološku analizu.

Ustanovili smo da su mlađi ispitanici češće koristili laparoskopski pristup ($p=0,049$). Iako nismo odredili jasnu granicu dobi nakon koje ispitanici manje koriste laparoskopski pristup, očito je da postoji trend da takav pristup češće koriste mlađi ispitanici.

Nadalje, dokazali smo da ispitanici koji inače u svojoj praksi češće koriste laparoskopiju, također u većem opsegu koriste takav pristup u liječenju bolesnica s rakom endometrija ($p<0,001$).

Način liječenja bolesnica ovisno o vrsti ustanove

Jedna trećina bolesnica s rakom endometrija je kirurški liječena u općim bolnicama, a dvije trećine u kliničkim bolnicama i kliničkim bolničkim centrima.

Tablica 3. Razlike kirurškog liječenja bolesnica s rakom endometrija tijekom 2011. godine u odnosu na vrstu ustanove

Table 3. Differences of endometrial cancer surgical treatment procedures by institution type in 2011

Variable/ <i>Variables</i>	Opće bolnice <i>General hospitals</i>		Kliničke bolnice <i>Clinic hospitals</i>		p
	N	(%)	N	(%)	
Broj ispitanika / <i>Number of responders</i>	31	(44,3%)	39	(55,7%)	
Adnektomija / <i>Adnexectomy</i>					
Nije učinjena ili jednostrana / <i>Not performed or unilateral</i>	10,6%		3,6%		0,278
Obostrana / <i>Bilateral</i>	89,4%		96,4%		
Omentektomija / <i>Omentectomy</i>					
Nije učinjena / <i>Not performed</i>	65,8%		79,5%		0,175
Učinjena / <i>Performed</i>	34,2%		20,5%		
Intraoperacijska procjena dubine invazije miometrija / <i>Intraoperative myometrial invasion assessment</i>					
Nikad se ne traži / <i>Never requested</i>	23	(74,2%)	17	(43,6%)	0,019
Ponekad se traži / <i>Occasionally requested</i>	2	(6,5%)	10	(25,6%)	
Redovito se traži / <i>Routinely requested</i>	6	(19,4%)	12	(30,8%)	
Citološki nalaz peritonealnog ispirka / <i>Peritoneal cytology</i>					
Nikad se ne traži / <i>Never requested</i>	1	(3,2%)	6	(15,4%)	0,240
Ponekad se traži / <i>Occasionally requested</i>	4	(12,9%)	4	(10,3%)	
Redovito se traži / <i>Routinely requested</i>	26	(83,9%)	29	(74,4%)	

Tablica 4. Utjecaj prije i intraoperacijskih čimbenika na primjenu limfadenektomije

Table 4. The influence of pre and intraoperative factors contributing to perform lymphadenectomy

Čimbenik / <i>Factor</i>	Opće bolnice (N=31) <i>General hospitals</i>		Kliničke bolnice (N=39) <i>Clinic hospitals</i>		P	
	N	(%)	N	(%)		
Zdjelična limfadenektomija / <i>Pelvic lymphadenectomy</i>						
Nema odgovora / <i>No answer</i>	3	(9,7%)	1	(2,6%)	0,061	
Nikad ne radi / <i>Never performed</i>	12	(38,7%)	4	(10,3%)		
Patohistološki nalaz kiretaže / <i>Patohistology finding on curettage</i>	6	(19,4%)	9	(23,1%)		
Transvaginalni ultrazvuk i/ili magnetska rezonancija / <i>Transvaginal ultrasound and/or magnetic resonance image</i>	1	(3,2%)	2	(5,1%)		
Intraoperacijska analiza dubine invazije miometrija / <i>Intraoperative analysis of myometrial depth of invasion</i>	4	(12,9%)	8	(20,5%)		
Intraoperacijski nalaz uvećanih limfnih čvorova / <i>Intraoperative lymph node swelling</i>	0		0			
Osobna procjena operatera / <i>Surgeon's decision</i>	0		2	(5,1%)		
Uvijek radi / <i>Routinely performed</i>	5	(16,1%)	13	(33,3%)		
Paraaortna limfadenektomija / <i>Paraortic lymphadenectomy</i>						
Nema odgovora / <i>No answer</i>	2	(6,5%)	3	(7,7%)		0,004
Nikad ne radi / <i>Never performed</i>	22	(71,0%)	11	(28,2%)		
Patohistološki nalaz kiretaže / <i>Patohistology finding on curettage</i>	3	(9,7%)	3	(7,7%)		
Transvaginalni ultrazvuk i/ili magnetska rezonancija / <i>Transvaginal ultrasound and/or magnetic resonance image</i>	0		5	(12,8%)		
Intraoperacijska analiza dubine invazije miometrija / <i>Intraoperative analysis of myometrial depth of invasion</i>	3	(9,7%)	14	(35,9%)		
Intraoperacijski nalaz uvećanih limfnih čvorova / <i>Intraoperative lymph node swelling</i>	1	(3,2%)	0			
Osobna procjena operatera / <i>Surgeon's decision</i>	0		3	(7,7%)		
Uvijek radi / <i>Routinely performed</i>	0		0			

Postoji statistički značajno veći postotak učinjenih limfadenektomija u kliničkim ustanovama u odnosu na opće bolnice. Naime, sistematska zdjelična limfadenektomija učinjena je samo u 24,3% bolesnica liječenih u općim bolnicama, a u 64,0% bolesnica liječenih u klinikama ($p=0,001$). Kod paraaortalne limfadenektomije razlika je vrlo slična ($p=0,004$) (tablica 2). Intraoperativna procjena dubine invazije miometrija se značajno češće koristi u klinikama ($p=0,029$), ali i u kliničkim ustanovama spomenutu pretragu redovito traži samo 30,8% ispitanika (tablica 3).

Primjena limfadenektomije

Paraaortna limfadenektomija izvodi se statistički značajno češće u klinikama u odnosu na opće bolnice. Ako se uspoređi primjena limfadenektomije između subspecialista ginekološke onkologije i ostalih specijalista/subspecialista nema statistički značajne razlike. Najčešće se indikacija (35,9%) postavi na temelju intraoperativne patohistološke analize dubine invazije miometrija (tablica 4). Među ispitanicima općih i kliničkih ustanova nema statistički značajne razlike u odabiru

Tablica 5. Klinički i patološki čimbenici rizika koji bi prema mišljenju ispitanika trebali utjecati na odluku o primjeni para-aortne limfadenektomije
 Table 5. Clinical and pathological factors that should influence the decision on the application of para-aortic lymphadenectomy according to the respondent statement

Čimbenici rizika / Risk factors	Opće bolnice (N=31) General hospitals			Kliničke bolnice (N=39) Clinic hospitals			P
	Ne znam / Don't know	Ne / No	Da / Yes	Ne znam / Don't know	Ne / No	Da / Yes	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Dubina invazije miometrija mjerena TVS <i>Depth of myometrial invasion by TVS</i>	7 (22,6%)	18 (58,1%)	6 (19,4%)	14 (35,9%)	17 (43,6%)	8 (20,5%)	0,416
Dubina invazije miometrija mjerena MR <i>Depth of myometrial invasion by MR</i>	11 (35,5%)	9 (29,0%)	11 (35,5%)	16 (41,0%)	16 (41,0%)	7 (17,9%)	0,235
Uvećanje limfnih čvorova na CT/MR <i>Lymph node swelling by CT/MR</i>	7 (22,6%)	6 (19,4%)	18 (58,1%)	13 (33,3%)	9 (23,1%)	17 (43,6%)	0,464
Uvećani limfni čvorovi intraoperativno – palpacija <i>Lymph node swelling by palpation</i>	8 (25,8%)	10 (32,3%)	13 (41,9%)	13 (33,3%)	6 (15,4%)	20 (51,3%)	0,247
Drugi histološki tipovi osim endometrioidnog <i>Other histologic type beside endometrioid</i>	9 (29,0%)	7 (22,6%)	15 (48,8%)	14 (35,9%)	5 (12,8%)	20 (51,3%)	0,584
Zahvaćena stroma vrata maternice <i>Cervical stromal invasion</i>	9 (29,0%)	12 (38,7%)	10 (32,3%)	13 (33,3%)	11 (28,2%)	15 (38,5%)	0,648
Invazija miometrija do 1/3 na IOB <i>Myometrial invasion up to 1/3 after IOB</i>	7 (22,6%)	22 (71,0%)	2 (6,5%)	13 (33,3%)	25 (64,1%)	1 (2,6%)	0,489
Invazija miometrija do 1/2 na IOB <i>Myometrial invasion up to 1/2 by IOB</i>	7 (22,6%)	20 (64,5%)	4 (12,9%)	13 (33,3%)	24 (61,5%)	2 (5,1%)	0,379
Invazija miometrija dublja od 1/2 na IOB <i>Myometrial invasion deeper than 1/2 by IOB</i>	9 (29,0%)	11 (35,5%)	11 (35,5%)	15 (38,5%)	9 (23,1%)	15 (38,5%)	0,492
Invazija miometrija dublja od 2/3 na IOB <i>Myometrial invasion deeper than 2/3 by IOB</i>	8 (25,8%)	8 (25,8%)	15 (48,4%)	14 (35,9%)	8 (20,5%)	17 (43,6%)	0,651
Invazija miometrija do seroze na IOB <i>Myometrial invasion up to the serosa by IOB</i>	9 (29,0%)	8 (25,8%)	14 (45,2%)	14 (35,9%)	7 (17,9%)	18 (46,2%)	0,688
G2 na prethodnoj biopsiji (kiretaži) <i>G2 after biopsy (curettage)</i>	9 (29,0%)	15 (48,4%)	7 (22,6%)	13 (33,3%)	21 (53,8%)	5 (12,8%)	0,559
G3 na prethodnoj biopsiji (kiretaži) <i>G3 after biopsy (curettage)</i>	8 (25,8%)	11 (35,5%)	12 (38,7%)	13 (33,3%)	6 (15,4%)	20 (51,3%)	0,150
Limfokapilarna invazija <i>Lymph capillary invasion</i>	9 (29,0%)	14 (45,2%)	8 (25,8%)	13 (33,3%)	14 (35,9%)	12 (30,8%)	0,733

Kompjuterizirana tomografija/Computed tomography, IOB – Intraoperativna biopsija/Intraoperative biopsy, G2 – umjereno diferencirani tumor/Moderately differentiated tumour, G3 – slabo diferencirani tumor/Poorly differentiated tumour

čimbenika rizika za koje smatraju da utječu na odluku o primjeni para-aortne limfadenektomije. Trećina ispitanika smatra da je stromalna invazija vrata maternice indikacija za paraaortalnu limfadenektomiju, a u isto vrijeme trećina ispitanika ne smatra da je invazija tumora do seroze uterusa indikacija za istu. Ispitanici iz općih bolnica smatraju da limfadenektomiju treba učiniti do dobi od 65 godina odnosno da ju ne treba primjeniti nakon 70. godine života. Ispitanici iz kliničkih ustanova pak smatraju da ju treba učiniti do dobi od 70 godina odnosno ne treba ju primjeniti nakon 75. godine života. Razlika nije statistički značajna.

Indikacije za adjuvantno liječenje

Nismo zabilježili statistički značajne razlike u indikacijama za adjuvantnu terapiju među ispitanicima u odnosu na vrstu ustanove u kojoj rade. Međutim, iz dobivenih podataka vidi se kako u kod većine ispitanika status limfnih čvorova uvelike utječe na odluku o primjeni adjuvantne terapije. U slučaju nepoznatog statusa limfnih čvorova velik broj ispitanika smatra potrebnim primjeniti adjuvantno liječenje zbog pozitivne limfokapilarne invazije, bez obzira na dubinu invazije miome-

trija i histološki stupanj tumora. Iz toga se vidi značajnost statusa limfnih čvorova, odnosno same limfadenektomije, radi velikog stupnja sigurnosti koju negativni limfni čvorovi (u slučaju učinjene limfadenektomije) pružaju većini ispitanika. Opisani odnosi detaljno su prikazani u tablici 6. Usporedili smo i postoji li razlika u postavljanju indikacija za adjuvantnu radioterapiju ovisno o tome je li ispitanik aktivno sudjelovao u odluci o takvom liječenju. Rezultati ukazuju na to da ispitanici koji aktivno donose odluku o adjuvantnom liječenju češće postavljaju indikacije za istu, a razlika je statistički značajna u slučaju slabo diferenciranog tumora s invazijom miometrija do polovice i pozitivnom limfokapilarnom invazijom te u slučaju slabo diferenciranog tumora i dublje invazije miometrija, kada limfadenektomija nije učinjena. U slučaju dokazano negativnih limfnih čvorova, razlika je statistički značajna samo u slučajevima loše diferenciranog tumora s dubljom invazijom miometrija, odnosno limfokapilarna invazija gubi na značajnosti. Ukratko, ispitanici koji aktivno sudjeluju u ginekološko-onkološkim konzilijima točnije postavljaju indikacije za primjenu adjuvantne radioterapije. Rezultati su detaljno prikazani u tablici 7.

Tablica 6. Usporedba indikacije za adjuvantnu radioterapiju ovisno o statusu limfnih čvorova (N=70)
Table 6. Comparison of the indications for adjuvant radiotherapy in addition to lymph node status

	Limfadenektomija nije učinjena (Nx) <i>Lymphadenectomy wasn't performed (Nx)</i>		Negativni limfni čvorovi (No) <i>Negative lymph nodes (No)</i>		p
	N	(%)	N	(%)	
In vazija miometrija do polovice i G1/G2 <i>Myometrial invasion <1/2, G1/G2</i>	10	(14,3%)	3	(4,3%)	<0,001
In vazija miometrija do polovice i G3 <i>Myometrial invasion <1/2, G3</i>	53	(75,7%)	30	(42,9%)	0,016
In vazija miometrija do polovice, G1/G2, LVSI poz <i>Myometrial invasion <1/2, G1/G2, positive LVSI</i>	35	(50,0%)	18	(25,7%)	<0,001
In vazija miometrija do polovice, G3, LVSI poz <i>Myometrial invasion <1/2, G3, positive LVSI</i>	61	(87,1%)	44	(62,9%)	0,050
In vazija miometrija pola i više, G1/G2 <i>Myometrial invasion ≥1/2, G1/G2</i>	51	(72,9%)	24	(34,3%)	0,002
In vazija miometrija pola i više, G3 <i>Myometrial invasion ≥1/2, G3</i>	63	(90,0%)	50	(71,4%)	<0,001
In vazija miometrija pola i više, G1/G2, LVSI poz <i>Myometrial invasion ≥1/2, G1/G2, positive LVSI</i>	56	(80,0%)	32	(45,7%)	0,001
In vazija miometrija pola i više, G3, LVSI poz <i>Myometrial invasion ≥1/2, G3, positive LVSI</i>	62	(88,6%)	50	(71,4%)	<0,001
In vazija miometrija, GT i LVSI ne utječu na odluku <i>Myometrial invasion, GT, LVSI don't affect the decision</i>	0		2	(2,9%)	–
U svim slučajevima treba primijeniti zračenje <i>All patients should be treated with radiotherapy</i>	1	(1,4%)	0	0	–

GT – histološki stupanj tumora/ *histologic tumour grade*, G1 – dobro diferencirani tumor/*well differentiated tumour*, G2 – umjereno diferencirani tumor/*moderately differentiated tumour*, G3 – slabo diferencirani tumor/*poorly differentiated tumour*, LVSI – limfokapilarna invazija/*lymph capillary invasion*

Rasprava i zaključak

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da se limfadenektomija izvodi relativno često u kliničkim, a u manjem broju slučajeva u općim (gradskim/županijskim) bolničkim zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj, gdje čak u 65,5% slučajeva uopće nije učinjena. Posebno su uočljivi rezultati kad je u pitanju paraaortna limfadenektomija, koja je 2011. godine učinjena u 6,8% bolesnica. Slične studije koje su objavljene u literaturi, a koje su ispitale primjenu limfadenektomije pokazale su različite rezultate. U Japanu 97,8% ispitanika izvodi rutinski limfadenektomiju bez obzira na prognostičke čimbenike,⁵ dok je studija provedena u sjevernoj Italiji pokazala kako je 2001. godine samo 31% ispitanika učinilo zdjeljčnu limfadenektomiju.⁶ Ako se navedene studije uzmu kao dvije krajnosti, naši rezultati su ukupno gledajući zadovoljavajući.

Stavovi u literaturi koji se tiču primjene limfadenektomije i posebno njenog opsega su kontroverzni.^{7–10} Više studija je pokazalo kako limfadenektomija ne poboljšava preživljenje bolesnica s ranim stadijem raka endometrija odnosno bolesnica svrstanih u skupinu niskog rizika (stadij IA bez obzira na stupanj diferenciranosti tumora i stadij IB histološkog stupnja G1 i G2).¹¹ Međutim, u bolesnica svrstanih u skupinu srednjeg i visokog rizika (stadij IB stupnja 3 i stadiji II-IV, bez obzira na stupanj) limfadenektomija je udružena s boljim petogodišnjim preživljenjem.¹⁰ Neke studije ukazuju da se kvalitetnom prijeoperacijskom obradom mogu izdvojiti bolesnice kojima je dovoljan manje opsežan zahvat i

i tako izbjeći nepotrebne zahvate i njima udružene komplikacije.¹² Autori drugih studija pak tvrde kako slikovne metode prijeoperacijski ne mogu izdvojiti bolesnice kojima nije potrebna limfadenektomija.¹³

Histološki stupanj i procjena dubine invazije miometrija su najvažniji prijeoperacijski čimbenici za identifikaciju visokorizičnih bolesnica.^{14–15} U tu svrhu koriste se različite *imaging* metode, u prvom redu transvaginalna sonografija (TVS) te potom magnetska rezonanca (MR) i kompjuterizirana tomografija (CT). Nadalje, indikacija za primjenu paraaortne limfadenektomije može se donjeti i za vrijeme samog zahvata intraoperativnom patohistološkom analizom preparata na smrznutom rezu čime se određuje dubina invazije miometrija. Ovdje treba istaknuti da se intraoperativna analiza maternice na smrznutom rezu u Hrvatskoj primjenjuje u manjem broju ustanova. Većinom, podaci u literaturi preporučuju učiniti paraaortnu limfadenektomiju ako se prijeoperacijskom obradom ili intraoperacijskom analizom preparata na smrznutom rezu ustanovi da tumor invadira više od polovice debljine miometrija, ako se radi o slabo diferenciranom tumoru ili o tipu II raka endometrija (serozni, klarocelularni).¹⁶

Zadnjih godina sve se više koriste tehnike minimalno invazivne kirurgije u liječenju bolesnica s rakom endometrija. Točnije, laparoskopna limfadenektomija i laparoskopna asistirana vaginalna histerektomija ili totalna laparoskopna histerektomija s obostranom adnektomijom. Minimalno invazivni pristup u liječenju raka endometrija smatra se prihvatljivom alternativom

Tablica 7. Utjecaj sudjelovanja u procesu donošenja odluke o primjeni adjuvantne radioterapije
 Table 7. The impact of participation in the decision-making process on the application of adjuvant radiotherapy

	Limfadenektomija nije učinjena (Nx) <i>Lymphadenectomy wasn't performed (Nx)</i>				p	Negativni limfni čvorovi (No) <i>Negative lymph nodes (No)</i>				p
	Ispitanici koji ne sudjeluju u odluci o adjuvantnom liječenju (N=21) <i>Responders who don't indicate adjuvant therapy</i>		Ispitanici koji sudjeluju u odluci o adjuvantnom liječenju (N=49) <i>Responders who indicate adjuvant therapy</i>			Ispitanici koji ne sudjeluju u odluci o adjuvantnom liječenju (N=21) <i>Responders who don't indicate adjuvant therapy</i>		Ispitanici koji sudjeluju u odluci o adjuvantnom liječenju (N=49) <i>Responders who indicate adjuvant therapy</i>		
	N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
Invazija miometrija do polovice i G1/G2 <i>Myometrial invasion <1/2, G1/G2</i>	4	(19,0%)	6	(12,2%)	0,456	31	(4,8%)	2	(4,1%)	0,898
Invazija miometrija do polovice i G3 <i>Myometrial invasion <1/2, G3</i>	13	(61,9%)	40	(81,6%)	0,078	9	(42,9%)	21	(42,9%)	1,000
Invazija miometrija do polovice, G1/G2, LVSI poz <i>Myometrial invasion <1/2, G1/G2, positive LVSI</i>	7	(33,3%)	28	(57,1%)	0,068	5	(23,8%)	13	(26,5%)	0,811
Invazija miometrija do polovice, G3, LVSI poz <i>Myometrial invasion <1/2, G3, positive LVSI</i>	15	(71,4%)	46	(93,9%)	0,010	12	(57,1%)	32	(65,3%)	0,517
Invazija miometrija pola i više, G1/G2 <i>Myometrial invasion ≥1/2, G1/G2</i>	15	(71,4%)	36	(73,5%)	0,860	5	(29,8%)	19	(38,8%)	0,227
Invazija miometrija pola i više, G3 <i>Myometrial invasion ≥1/2, G3</i>	14	(66,7%)	49	(100,0%)	<0,001	11	(52,4%)	39	(79,6%)	0,021
Invazija miometrija pola i više, G1/G2, LVSI poz <i>Myometrial invasion ≥1/2, G1/G2, positive LVSI</i>	14	(66,7%)	42	(85,7%)	0,068	8	(38,1%)	24	(49,0%)	0,402
Invazija miometrija pola i više, G3, LVSI poz <i>Myometrial invasion ≥1/2, G3, positive LVSI</i>	14	(66,8%)	48	(98,0%)	<0,001	11	(52,4%)	39	(79,6%)	0,021
Invazija miometrija, GT i LVSI ne utječu na odluku <i>Myometrial invasion, GT, LVSI don't affect the decision</i>	0		0		–	0		2	(4,1%)	–
U svim slučajevima treba primijeniti zračenje <i>All patients should be treated with radiotherapy</i>	1	(4,8%)	0		–	0		0		–

GT – histološki stupanj tumora/ *histologic tumour grade*, G1 – dobro diferencirani tumor/*well differentiated tumour*, G2 – umjereno diferencirani tumor/*moderately differentiated tumour*, G3 – slabo diferencirani tumor/*poorly differentiated tumour*, LVSI – limfokapilarna invazija/*lymph capillary invasion*

za laparotomiju,^{17–18} a novije studije preporučuju ovakav pristup za većinu bolesnica odnosno predlažu laparoskopiju kao standardni pristup.¹⁹

U Hrvatskoj je laparoskopski pristup 2011. godine primjenjen u tek 11,3% slučajeva, a zanimljivo je da je u većem postotku korišten u općim bolnicama (14,7%) naspram kliničkim bolnicama (9,8%).

Indikacije za adjuvantno liječenje ne razlikuju se značajno među ispitanicima, bez obzira na vrstu ustanove u kojoj rade. U rezultatima je već naglašena važnost limfadenektomije u postavljanju indikacija za adjuvantnu radioterapiju. Iz rezultata ovog upitnika vidi se da ispitanici postavljaju indikaciju za adjuvantnu radioterapiju puno češće u slučajevima kada je nepoznat status limfnih čvorova, pogotovo u slučajevima kada je prisutna limfokapilarna invazija. Nadalje, ispitanici koji aktivno sudjeluju u indikacijskim sastancima točnije postavljaju indikacije za adjuvantnu radioterapiju.

Analiza provedenog upitnika oko stavova u liječenju bolesnica s rakom endometrija pokazala je da postoji određena neusklađenost između rezultata raznih kliničkih studija i stvarne kliničke prakse. Međutim, i u

literaturi postoje kontroverzni podaci i nema jasno definiranog zlatnog standarda koji se temelji na rezultatima velikih randomiziranih istraživanja, štoviše, slična istraživanja (analize upitnika) objavljena u literaturi pokazala su slične rezultate u smislu nepostojanja standardiziranog postupnika unutar iste države.^{5,20} Naši rezultati su djelomično prikazali trenutno stanje u obradi i liječenju bolesnica s rakom endometrija u Republici Hrvatskoj te se nadamo da će ovo istraživanje pomoći u tome da se ujednači primjena kirurškog i adjuvantnog liječenja raka endometrija. Navedeni rezultati ujedno predstavljaju čvrstu polaznu točku za daljnja istraživanja.

Literatura

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90.
2. Sorosky JJ. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2008;111 (2 Pt 1):436–47.
3. Press JZ, Gotlieb WH. Controversies in the treatment of early stage endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012:578490.

4. Mehasseb MK, Latimer JA. Controversies in the management of endometrial carcinoma: an update. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:676032.
5. Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, et al. Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: results of a Japanese Gynecologic Oncology Group survey. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):325–8.
6. Amadori A, Bucci L, Gori G, Falcini F, Saragoni L, Amadori D. Frequency and determinants of lymphadenectomy in endometrial carcinoma: a population-based study from northern Italy. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9):723–8.
7. Bernardini MQ, Murphy JK. Issues surrounding lymphadenectomy in the management of endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2009;99(4):232–41.
8. Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *Lancet Oncol* 2007;8(9):831–41.
9. Look KY. Role of lymphadenectomy in management of adenocarcinoma of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(5):545–51.
10. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107(8):1823–30.
11. 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*. 2009;373(9658):125–36.
12. Frederick PJ, Straughn JM, Jr. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer. *Cancer Control* 2009;16(1):23–9.
13. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 1):383–97.
14. Lax SF, 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 advanced-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24(9):1201–8.
15. Alkushi A, Abdul-Rahman ZH, Lim P, Schulzer M, Coldman A, Kalloger SE, et al. 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.
16. Seracchioli R, Solfrini S, Mabrouk M, Facchini C, Di Donato N, Manuzzi L, et al. Controversies in surgical staging of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:181963.
17. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5331–6.
18. Hahn HS, Kim HJ, Yoon SG, Kim WC, Choi HJ, Kim HS, et al. Laparoscopy-assisted vaginal versus abdominal hysterectomy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(1):102–9.
19. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30(7):695–700.
20. Lee TS, Kim JW, Kim SH, Seong SJ, Song ES, Kim JH, et al. Surgical practice patterns in endometrial cancer: results of the Korean Gynecologic Oncology Group survey. *J Gynecol Oncol* 2009;20(2):107–12.

Članak primljen: 09. 05. 2013.; prihvaćen: 30. 06. 2013.

Adresa autora: Prof. dr. sc. Herman Haller, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Cambierieva 17/5, 51000 Rijeka; e-mail: herman.haller@ri.t-com.hr