

Iztok Takač¹

Etiologija, epidemiologija in histopatologija raka endometrija

Etiology, Epidemiology and Histopathology of Endometrial Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometriji novotvorbe, novotvorba stadij

Rak endometrija je hormonsko odvisen tumor. Odločilno vlogo pri njegovem nastanku imajo estrogeni, tako endogeni kot umetno vneseni v organizem. Bolezen prizadene predvsem starejše in ženske s prekomerno telesno težo. V Sloveniji je rak endometrija najpogostejši med raki rodil. Najpogosteje se pojavlja v histološki obliki endometrioidnega adenokarcinoma, adenoskvamoznega karcinoma, papilarnega seroznega adenokarcinoma in svetloceličnega adenokarcinoma. Za napoved poteka bolezni je stopnja diferenciacije pomembnejša od histološkega tipa tumorja. Na osnovi kirurško-patoloških podatkov razvrščamo bolnice z rakom endometrija v štiri stadije.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometrial neoplasms, neoplasm staging

Endometrial cancer is a hormone dependent tumour. Estrogens, endogenous as well as those infiltrated artificially into the organism, play a decisive part in its origin. The disease affects especially older or overweight women. In Slovenia, endometrial cancer is the most frequent of genital malignomas. It occurs most often in the histological form of endometrioid adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma, papillary serous adenocarcinoma and clear-cell adenocarcinoma. In predicting the course of disease, staging is more important than the histological tumour type. On the basis of surgical pathologic data, the patients with endometrial cancer are classified into four stages.

¹ Doc. dr. Iztok Takač, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

ETIOLOGIJA

Že dolgo je znano, da podaljšan in trajen učinek estrogenih hormonov na endometriji povečuje tveganje za nastanek raka tega organa. Estrogeni hormoni pospešujejo nastanek raka s spodbujanjem delitve celic. Gestageni imajo nasproten učinek, saj zavirajo sintezo DNA in delitev celic.

Estrogeni, ki trajno delujejo na endometriji, povzročajo hiperplazijo žlez endometrija. Slednja lahko preide v atipično hiperplazijo, ki je predstopnja raka (1).

Pomemben korak v razvoju raka endometrija so tudi genetske spremembe tumorskih supresorskih genov, kot so BRCA1 (17q21), TP53 (17p13) in TCRD (14q11) (2). Njihovo inaktivacijo povzročata med drugim tudi izguba heterozigotnosti. Čeprav so za rak endometrija značilne številne molekularne spremembe, ostaja natančna molekularna patogeneza te bolezni nejasna.

Zunanji dejavniki

Nekaj let trajajoče vnašanje čistih estrogenov v organizem lahko povzroči maligno transformacijo endometrija (1). Najmočnejši proliferativni učinek na endometriji ima estradiol. Estrogenov učinek je blag, estriol pa ga sploh nima. Na rast malignih celic vpliva stalna stimulacija prebitka estrogenov nad progesteroni (3). Tamoksifen ima estrogene stranske učinke, zato imajo bolnice z rakom dojk, zdravljene s tamoksifonom, povečano tveganje za nastanek raka endometrija (4). Oralni kombinirani kontraceptivi zmanjšujejo tveganje za nastanek raka endometrija, tudi po končani uporabi (5). Humani papilomavirus (HPV) najverjetneje ne sodeluje v procesu nastanka raka endometrija (6).

Prehrana

Značilnost bolnic z rakom endometrija je debelost. Debelost je povezana s sladkorno boleznijo in povišanim krvnim tlakom. V maščobnem tkivu poteka pretvorba androstendiona v estron, ki se nato pretvori v aktivnejši estradiol. Debele ženske imajo zmanjšano kapaciteto globulina, ki veže spolne hormone (angl. *sex hormone binding globulin* – SHBG), zato se pojavlja relativni višek proste ga estradiola (7).

Endokrini dejavniki

Bolnice z rakom endometrija v anamnezi pogosto navajajo nepravilno delovanje jajčnikov: motnje ovulacije in menstruacije ter manjšo rodnost (8). Endogeni hiperestrogenizem nastopa tudi v primeru estrogene producirajočih tumorjev (tekacelični in granulocelični tumorji) in bolezni policističnih jajčnikov. Ženske, ki jih v klimakteriju in pomenopavzi zdravimo z estrogeni, spadajo v skupino s povečanim tveganjem za nastanek raka endometrija (9).

EPIDEMIOLOGIJA

Rak endometrija je bolezen starejših žensk, saj je najpogostejši po menopavzi. Večina bolnic je starih od 50 do 65 let, s srednjo vrednostjo okoli 60 let. Le 5% bolnic z rakom endometrija je mlajših od 40 let (10).

Od leta 1950 dalje je pojavnost raka endometrija tako v Ameriki kot v Evropi v porastu. Pred štirimi desetletji ga je bilo trikrat manj kot raka materničnega vratu, danes pa ga je enako ali celo več (1). Leta 1997 smo v Sloveniji odkrili 272 novih primerov te bolezni, kar daje pojavnost 26,6 na 100.000 prebivalc. Rak endometrija je bil najpogostejši v starostni skupini med 75. in 79. letom (11). Kljub porastu pojavnosti se je umrljivost zaradi raka endometrija zmanjšala, kar lahko pripišemo boljšim načinom zdravljenja.

HISTOPATOLOGIJA

Najzgodnejša stopnja v razvoju raka endometrija je žlezna hiperplazija. Mednarodno društvo ginekoloških patologov (ISGP) je leta 1992 izdalo priporočilo za razvrstitev hiperplazij v navadne in kompleksne, oboje pa so lahko brez atipij ali z njimi. Mehanizem nastanka raka iz hiperplazije še ni povsem pojasnjen. Zaradi nepravilnih krvavitvev se endometriji ne izloči v celoti, zato je preostalo tkivo izpostavljeno trajnemu delovanju estrogenov in lahko se razvijejo žarišča kompleksne hiperplazije, ki lahko kasneje povsem nadomestijo navadno hiperplazijo. Kompleksna hiperplazija se razlikuje od navadne predvsem v enotni arhitekturi žlez. Navadno hiperplazijo smo včasih imenovali žlezno-cistična hiperplazija endometrija. Pri navadni hiperplaziji so žleze

neenakomerne, s številnimi cističnimi področji. Hiperplazijo spremlja blaga ali zmerna neenakost velikosti jeder. Za višje stopnje kompleksne hiperplazije je značilna *back to back* razporeditev žlez z intraluminalnimi snopi celic. Pogosto opazamo tudi otočke ali vozličke metaplazije, ki je lahko ploščatocelična, papilarna, migetalčna, eozinofilna, mucinozna, svetlocelična ali sekretorna. Žarišča metaplazije so enaka, kot jih vidimo pri adenokarcinomu, zato je včasih nemogoče razlikovati med slabo diferencirano kompleksno hiperplazijo in dobro diferenciranim adenokarcinomom (12). Kriterij za hiperplazijo je odsotnost invazije strome. Pojem atipična žlezna hiperplazija, ki se ponekod še uporablja, predstavlja slabo diferencirano (G3) kompleksno hiperplazijo. Slednja obsega tudi zastarel pojem karcinoma *in situ* (13). Podobno kot pravkar opisane predstopnje sestoji rak endometrija iz maligne žlezne komponente in nemaligne žilne strome. Raki so lahko čisti žlezni (brez metaplazije ali z njo) in mešani (vsebujejo ploščatocelično komponento).

Rak endometrija z metaplazijo epitelijskega tipa

Kompleksna hiperplazija in rak endometrija sta lahko čista endometrioidna ali pa vsebuje žarišča metaplazije. Nastanek in pomen metaplazije nista povsem pojasnjena (14). Ena vrsta metaplazije lahko nastopa posamezno ali pa v kombinaciji z drugimi vrstami metaplazije. Najpogosteje najdemo adenokarcinom endometrija v kombinaciji s ploščatocelično metaplazijo (15). Če je ploščatocelična komponenta benigna, govorimo o adenoakantomu, če pa je maligna, pa o adenoskvamoznem karcinomu.

Čisti žlezni rak endometrija brez metaplazije

Za rak endometrija so značilne goste, nepravilne žleze, med katerimi je malo strome. Žleze sestojijo iz cilindričnih celic, ki so razporejene v enem ali več slojih. Jedra celic obdaja različna količina citoplazme. Velikost in neenakost jeder naraščata z zmanjševanjem diferenciacije. Nediferencirani raki endometrija kažejo popolno izgubo tkivne urejenosti,

ki pa je bolj ali manj ohranjena pri diferenciranih oblikah.

Mešane oblike raka endometrija

Opredelitev in napoved mešanih rakov endometrija določata videz in diferenciacija žlezne komponente, ne glede na morfologijo preostale komponente (16). Čisti ploščatocelični raki endometrija so zelo redki.

RAZVRSTITEV RAKA ENDOMETRIJA

(International Society of Gynecological Pathologists)

1. Endometrioidni adenokarcinomi:

- tubuloglandularni karcinom, dobro diferenciran,
- viloglandularni karcinom,
- žlezno solidni karcinom, zmerno diferenciran,
- solidni karcinom, slabo diferenciran,
- adenokarcinom s ploščatocelično diferenciacijo (adenoakantom in adenoskvamozni karcinom).

2. Posebne oblike:

- serozni papilarni adenokarcinom,
- migetalčnocelični karcinom,
- mucinozni karcinom,
- svetlocelični karcinom,
- sekretorni karcinom,
- mešane oblike,
- ploščatocelični karcinom,
- nediferencirani karcinom.

DIFERENCIACIJA (GRADUS) RAKA ENDOMETRIJA

Žal še vedno ni na voljo enotnih meril za oceno diferenciacije raka endometrija. Najpogosteje se uporablja sistem, ki temelji na oceni arhitekture tumorja, vsebnosti žlez in značilnosti celic (14).

Dobro diferencirane (G1) rake endometrija le s težavo ločimo od atipične kompleksne hiperplazije. Zanje so značilne povečane epitelijske celice žlez, katerih jedra kažejo diskretne znake malignosti. Mitoze so redke.

Tovrstni raki so tubuloglandularni ali viloglandularni. Imajo manj kot 5 % solidnih delov. Zmerno diferencirani (G2) raki endometrija vsebujejo tubuloglandularne ali viloglandularne strukture skupaj s solidnimi področji, ki jih je od 5 do 50 %. Nepravilnosti jeder so močnejše izražene. V to skupino uvrščamo tudi rake, katerih arhitektura ustreza G1, celične nepravilnosti pa G3.

Slabo diferencirani (G3) raki endometrija sestojijo pretežno iz solidnih področij, ki obsegajo več kot 50 % preparata ter le ponekod najdemo stromo in žlezne strukture. Jedra kažejo močno atipijo z anizonukleozo, prisotna so velika jedrca, velika jedra in grob kromatin. Mitoze so pogoste.

ŠIRJENJE RAKA ENDOMETRIJA

Lokalno širjenje

Rak endometrija najpogosteje zraste v svodu maternice. Večina tumorjev je dalj časa omejena na endometrij. Pogosto raste rak endometrija multicentrično z različnimi stopnjami diferenciacije na različnih mestih. Dobro diferencirani (G1) raki navadno rastejo eksofitično, v votlino maternice. Zapora cervikalnega kanala, nekroza tumorja in povečana sekrecija lahko povzročijo nastanek piometre.

Slabše diferencirani raki pogosteje rastejo endofitično z invazijo v miometrij. Sprva se širijo po gostem limfnem sistemu miometrija in izpolnijo subserozni limfatični preplet (17). Na ta način invazija miometrija pogosto doseže serozno površino maternice. Nekateri tumorji so nagnjeni k obema vrstama rasti, eksofitični in endofitični. Maligne celice se širijo v vrat maternice po limfnih kanalih, ki povezujejo telo in vrat maternice. Limfni prostori materničnega vratu se nahajajo pod žleznimi vdolbinami. Od tam lahko maligne celice prodrejo v žleze materničnega vratu (stadij IIA) ali pa v njegovo stromo (stadij IIB), od koder se lahko razširijo v tkivo parametrijev. Možna je tudi hkratna maligna transformacija žlez materničnega vratu in istmičnega endometrija.

V sagitalni ravnini se lahko rak endometrija širi v tkivo mehurja ali danke.

Limfogeno širjenje

Eferentni limfni vodi miometrija se drenirajo v subserozni limfni preplet. Limfa iz svoda maternice se preko *lig. ovarii* izliva v tubarni in ovarijski limfni preplet, od tam pa v zunanje iliakalne in obaortne bezgavke. Del limfe odteka po limfnih vodih okrogle maternične vezi v zunanje iliakalne in dimeljske bezgavke (18). Limfa iz srednjega in spodnjega dela maternice se izliva preko široke maternične vezi v medenične bezgavke.

Maligne celice raka endometrija lahko torej dosežejo obaortne, medenične in dimeljske bezgavke. Najpomembnejši sta prvi dve skupini. Pri obdukciji bolnic z vsemi stadiji raka endometrija lahko najdemo zasevke v retroperitonealnih bezgavkah v 73,4 % (16). Med operacijo bolnic v stadijih I in II najdemo zasevke v bezgavkah v 10,6 do 36,5 % (19).

Zasevki v bezgavkah so pogostejši pri bolnicah z globoko invazijo miometrija ter velikimi in slabše diferenciranimi tumorji. Pri bolnicah z rakom, omejenim na endometrij, so retroperitonealne bezgavke pozitivne v 2,4 %, z invazijo notranje tretjine v 8,1 %, srednje tretjine 17,0 % in zunanje tretjine v 42,4 % (20). Pri bolnicah s tumorjem, manjšim od 2 cm, so bezgavke pozitivne v 5,7 %, pri tistih, katerih tumor izpolnjuje celotno votlino maternice, pa v 40 % (21).

Slabše diferencirani tumorji pogosteje zasevajo v bezgavke in slabšajo napoved za bolnico (22). Dobro diferencirani tumorji zasevajo v retroperitonealne bezgavke v 4,3 %, zmerno diferencirani v 13,4 % in slabo diferencirani v 29,3 % (20). Zasevki v medenične bezgavke so nekoliko pogostejši kot v obaortne. Med medeničnimi bezgavkami so najpogosteje prizadete zunanje iliakalne, sledijo jim skupne iliakalne in obturatorne bezgavke (17).

Oddaljeno širjenje

Maligno tkivo lahko najdemo na visceralnem ali parietalnem peritoneju 11 % bolnic z rakom endometrija. Tja se lahko tumor razširi skozi jajcevode ali z neposrednim prodorom skozi miometrij. Pri 8 % bolnic najdemo zasevke v jajčnikih, pri 7 % pa v nožnici. Maligne celice lahko zaidejo v nožnico limfogeno ali hematogeno. Širjenje v trebušni

votlini je pogostejše pri bolnicah s papilarnim, svetloceličnim, adenoskvamoznim in slabo diferenciranim rakom endometrija (23).

Hematogeno širjenje

Oddaljeni hematogeni zasevki raka endometrija so redki. Najpogostejša mesta oddaljenih zasevkov so pljuča (okoli 8%), jetra (okoli 6%), prebavila (okoli 5%) in kosti (okoli 3%) (17).

STADIJI RAKA ENDOMETRIJA

Že v dvajsetih letih tega stoletja so spoznali, da le poenotena razvrstitev rakave bolezni omogoča smiselno odločitev o načinu zdravljenja, istočasno pa omogoča primerjavo rezultatov zdravljenja med različnimi ustanovami (24). Razvrstitev stadijev omogoča smiselno odločitev o načinu zdravljenja, primerjavo rezultatov zdravljenja ter bistveno vpliva na napoved bolnic z rakom endometrija, oziroma njihovo 5-letno preživetje.

Uvrščanje bolnic z rakom endometrija v stadije (angl. *staging*) je v zadnjem stoletju doživelo številne spremembe.

Heyman je leta 1925 delil bolnice v klinično operabilne, tehnično operabilne in neoperabilne (25). Finn je v svoji razvrstitvi iz leta 1951 upošteval makroskopske in histopatološke dejavnike (26). Stadija 0 ni določil, v stadij I je uvrstil rake, omejene na endometrij, v stadij II invazijo v površinski del miometrija, v stadij III širjenje v globoke plasti miometrija in v stadij IV prodor raka do seroze, širjenje na jajceводе, jajčnike, široke vezi ali bezgavke. V vseh stadijih je upošteval diferenciacijo tumorjev, ki jih je delil na visoko diferencirane, zmerno diferencirane in nediferencirane. Razvrstitev FIGO iz leta 1950 je temeljila na razširjenosti bolezni in operabilnosti. Vpeljala je stadij 0, ki obsega preinvazivne spremembe endometrija, to je »primere, za katere patologi smatrajo, da so najverjetneje malignomi, vendar ne morejo postaviti končne diagnoze karcinoma«. Stadij I je obsegal tumorje, omejene na maternico, in se je delil v dva podstadija: priporočljive za operacijo in z velikim operativnim tveganjem. Stadij II je obsegal širjenje tumorja izven maternice. Stadijev III in IV ter diferenciacije ta razvrstitev ni poznala.

Leta 1958 je Blaikley predstavil razvrstitev, ki je upoštevala klinični stadij (27). Upoštevala je prizadetost vratu maternice še pred operacijo. Stadij 0 je obsegal preinvazivne spremembe endometrija, stadij I rak, omejen na maternico, stadij II širjenje na vrat maternice, stadij III širjenje izven maternice, vendar ne izven medenice, in stadij IV širjenje na mehur in rektum ali izven medenice. Histološke diferenciacije ni upoštevala.

Barber je leta 1962 prilagodil Dukesovo razvrstitev kolorektalnega raka za rak endometrija (28). Stadija 0 ni navedel, stadij A je obsegal rak, omejen na endometrij, stadij B rak z invazijo miometrija in stadij C prizadetost bezgavk. Histološke diferenciacije ni upošteval.

Istelega leta je Gusberg predlagal razvrstitev, ki je upoštevala velikost maternice (29). Stadija 0 ni navedel, stadij I je obsegal normalno velike maternice z diferenciranimi tumorji in stadij II povečane maternice do 10 cm v dolžino, ali normalno velike maternice z anaplastičnimi tumorji ali prizadetost vratu maternice. Stadij III je obsegal maternice, večje od 10 cm ali povečane do 10 cm z anaplastičnimi tumorji ali prizadetostjo vratu maternice. Stadij IV je obsegal prizadetost sosednjih organov ali oddaljene zasevke. Razvrstitev je ponovno upoštevala tri stopnje diferenciacije tumorjev.

Hirabayashi in Graham sta leta 1968 uvedla nekoliko poenostavljeno razvrstitev, ki je upoštevala dolžino votline maternice (30). Stadija 0 nista določila, stadij I je obsegal rake, omejene na telo maternice z dolžino votline manj kot 8,5 cm. Stadij II je obsegal rake, omejene na telo maternice z dolžino votline nad 8,5 cm, in stadij III prizadetost vratu maternice. Stadij IV je obsegal širjenje raka izven maternice. Diferenciacije tumorjev ta razvrstitev ni upoštevala.

Doslej je bila najdlje v uporabi razvrstitev FIGO iz leta 1972. Stadij 0 je označila kot *carcinoma in situ*. Stadij I je obsegal rake, omejene na telo ali istmus maternice, in se je delil v dva podstadija: IA z dolžino votline pod 8 cm in IB z dolžino nad 8 cm. Stadij II je obsegal prizadetost vratu maternice, stadij III širjenje izven maternice v medenici in stadij IV širjenje izven medenice, v mehur ali rektum. Delil se je v podstadij IVA, ki je

obsegal širjenje v sosednje organe, in IVB s širjenjem v oddaljene organe. Diferenciacijo tumorja je upošteval samo v stadiju I (visoko diferencirani, diferencirani tumorji s solidnimi deli in pretežno solidni ali nediferencirani tumorji). Leta 1988 je FIGO povsem revidiral prejšnjo razvrstitev in jo prilagodil kirurškemu *stagingu* (31). Razvrstitev upošteva globino invazije miometrija. Diferenciacija tumorja se upošteva v vseh stadijih. Problematičen je stadij IIA, saj atipija cervikalnih žlez navadno nakazuje na prisotnost preinvasivnega ali invazivnega adenokarcinoma vratu maternice. Težave so tudi s stadijem IIIA, saj nekateri dvomijo, da prisotnost malignih celic v ascitesu ali izpirku vpliva na preživetje bolnic z rakom endometrija stadija I (32). Upoštevatvi moramo tudi, da izvidi citologije niso vedno povsem zanesljivi. Kljub omenjenim pomanjkljivostim je trenutno veljavna razvrstitev FIGO povsod sprejeta in prikladna za klinično uporabo.

RAZVRSTITEV RAKA ENDOMETRIJA FIGO 1988

Stadij 0	<i>carcinoma in situ</i> , histološki izvid je sumljiv za malignom
Stadij IA	rak, omejen na endometriju
Stadij IB	invazija do polovice miometrija
Stadij IC	invazija do več kot polovice miometrija
Stadij IIA	širjenje v žleze materničnega vratu
Stadij IIB	širjenje v stromo materničnega vratu
Stadij IIIA	širjenje do seroze maternice ali na adneksa ali pozitivna peritonealna citologija
Stadij IIIB	širjenje na nožnico
Stadij IIIC	pozitivne medenične ali obaortne bezgavke
Stadij IVA	širjenje na sluznico mehurja ali danke
Stadij IVB	oddaljeni zasevki, širjenje na trebušne organe ali dimeljske bezgavke

Diferenciacija tumorja v vseh stadijih (GOG – Gynecologic Oncologic Group):

G1 visoko diferenciran (manj kot 5 % solidnih delov),

G2 zmerno diferenciran (5–50 % solidnih delov),

G3 slabo ali povsem nediferenciran (več kot 50 % solidnih delov).

KIRURŠKI STAGING RAKA ENDOMETRIJA

Uvrščanje bolnic z rakom endometrija v stadij na podlagi kliničnih dejavnikov ni zanesljivo. Stadij, določen pred operacijo, se ne ujema s tistim, določenim po njej, v več kot polovici primerov (33). S frakcionirano abrazijo ne ugotovimo prizadetosti materničnega vratu v okoli 50 % (34). Za oceno prizadetosti materničnega vratu je še najzanesljivejša preiskava s transvaginalnim ultrazvokom (35). Stopnja diferenciacije, ugotovljena po abraziji, se v okoli 20 % ne ujema s histološko ugotovljeno diferenciacijo (36). S kombinacijo pregleda med operacijo in histološko preiskavo po njej lahko določimo najpomembnejše napovedne dejavnike, kot so globina invazije, prizadetost bezgavk in širjenje izven maternice.

Makroskopski pregled prerezane maternice omogoča pravilno oceno globine invazije v okoli 91 % (37). Če ocena ni zanesljiva, si pomagamo z zaledenelim rezom. Volumen tumorja je neodvisen napovedni dejavnik prizadetosti bezgavk in ga lahko določimo med operacijo (38). Nekateri smatrajo, da odstranitev bezgavk ni potrebna v primerih, kjer ni invazije miometrija (stadij IA) in kjer dobro diferenciran (G1) tumor, manjši od 2 cm, ne sega globlje od polovice miometrija (stadij IB). Dokazano je, da odstranitev bezgavk ne poveča pooperacijske obolevnosti, tudi pri starejših, debelih in drugače problematičnih bolnicah (39). Povečanih je manj kot 10 % pozitivnih bezgavk (19). Obaortne bezgavke so pozitivne pri do 15 % bolnic v stadiju I (34, 36). Pri bolnicah z odstranitvijo pozitivnih oboartnih bezgavk bezgavk in kasnejšim obsevanjem lahko dosežemo petletno preživetje v 47 % (40). Dokaj zanesljiva pokazateljica stanja bezgavk sta torej globina invazije miometrija in velikost primarnega tumorja (41). Nekateri priporočajo odstranitev bezgavk pri tumorjih, katerih ultrazvočno izmerjen indeks upora (RI) toku krvi znaša manj kot 0,4 (42). Naključno odstranjevanje medeničnih bezgavk (angl. *sampling*) ne izboljša preživetja bolnic

v stadijih I in II (43). Po drugi strani pa se kopičijo podatki o ugodnem vplivu sistematske odstranitve bezgavk na preživetje bolnic z rakom endometrija (44).

Obseg odstranitve bezgavk pri bolnicah z rakom endometrija torej ostaja odprto vprašanje. Nekateri je sploh ne izvajajo, nekateri pa se zavzemajo za radikalno sistematsko medenično in obaortno odstranitev bezgavk. V teku je več prospektivnih randomiziranih raziskav, ki bodo skušale odgovoriti na to pomembno vprašanje.

Turner je v raziskavi na 477 bolnicah z rakom endometrija, omejenim na telo maternice, dokazal, da je pet let preživelno značilno več bolnic z negativno peritonealno citologijo (96%) kot tistih z malignimi celicami v trebušnem eksudatu (84%) (45). Tudi trenutno veljavna razvrstitev FIGO uvršča bolnice s pozitivno citologijo v višji stadij (IIIA).

Zaključimo lahko, da je treba pri vseh bolnicah z rakom endometrija med operacijo opraviti določitev stadija. Operacija obsega totalno abdominalno odstranitev maternice, obojestransko odstranitev adneksov in izpiranje peritoneja medenice. Praviloma je

potrebna tudi medenična in obaortna odstranitev bezgavk, razen pri bolnicah, pri katerih na osnovi podatkov, dobljenih pred operacijo in med njo, smatramo, da poseg ni potreben.

ZAKLJUČEK

Študent medicine se bo vse pogosteje srečeval s problemi, povezanimi z rakom endometrija. Razlogov za to je več: ta bolezen je tudi pri nas vse pogostejša, vse pogosteje pa bo srečal tudi ženske, ki morajo zaradi določenega razloga uživati estrogene hormone ali pa se zdravijo zaradi raka dojke. Morda se bo vprašal, ali jemanje hormonskih kontraceptivov vpliva na nastanek te bolezni. Poznavanje načel, na osnovi katerih uvrščamo bolnice z rakom endometrija v stadije, mu bo koristilo pri kliničnem delu in razumevanju različnih načinov zdravljenja.

ZAHVALA

Avtor se zahvaljuje prevajalki Marijani Gajšek Marchetti za pomoč pri obdelavi rokopisa.

LITERATURA

1. Gusberg SB. Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium. In: Gusberg SB, Shingleton HM, Deppe G, editors. *Female genital cancer*. New York: Churchill; 1988. pp. 337-60.
2. Niederacher D, An HX, Camrath S, Dominik SI, Göhring UJ, Oertel A, Grass M, Hantschmann P, Lordnejad MR, Beckmann MW. Loss of heterozygosity of BRCA1, TP53 and TCRD markers analysed in sporadic endometrial cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1770-6.
3. Stržinar V. Rak materničnega telesa. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Onkološki inštitut v Ljubljani; 1994. pp. 300-4.
4. Uršič Vrščaj M, Bebar S, Djurisic A, Fras PA. Endometrial cancer after Tamoxifen treatment of breast cancer. Results of a retrospective cohort study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 20-5.
5. Rabe T, Runnebaum B. Pille und Krebsrisiko. *Fertilität* 1986; 2: 85-96.
6. Bergeron C, Shah K, Daniel R, Ferenzy A. Search for human papillomaviruses in normal, lymphatic and neoplastic endometrija. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 383-7.
7. Maass H. Epidemiologie gynäkologischer Tumoren. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J, editors. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Thieme; 1988. pp. 1444-61.
8. Hammond CB, Ory SJ. Endocrine problems in the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25: 19-38.
9. Kovačič J. Epidemiologija zločudnih tumorov ženskih spolnih organov. In: Kurjak A, ed. *Ginekologija i perinatologija*. Zagreb: Naprijed; 1989. pp. 119-27.
10. Cowan BD, Morrison JC. Management of abnormal genital bleeding in girls and women. *N Engl J Med* 1991; 324: 1710-5.
11. Pompe Kirn V, Golouh R, Lindtner J, et al. (ur). *Incidenca raka v Sloveniji 1997*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2000. pp. 32-46.
12. Scully RE. Definition of endometrial carcinoma precursors. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25: 39-48.
13. Gore H, Hertig AT. Carcinoma in situ of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 134-55.
14. Hendrickson MR, Kempson RL. Endometrial hyperplasia, metaplasia and carcinoma. In: Fox H, ed. Haines and Taylor: *Obstetrical and gynaecological pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987. pp. 354-404.

15. Rainer S. Klinička ginekološka patomorfologija. In: Kurjak A, ed. *Ginekologija i perinatologija*. Zagreb: Naprijed; 1989. pp. 213–40.
16. Silverberg SG. Significance of squamous elements in carcinoma of the endometrium: a review. In: Fenoglio CM, Wolff M, editors. *Progress in surgical pathology*. New York: Masson; 1982. pp. 115–136.
17. Plentl HA, Friedman EA. *Lymphatic system of the female genital system*. Philadelphia: Saunders; 1971. pp. 116–52.
18. Jones H. Treatment of adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol Surv* 1975; 30: 147–69.
19. Morrow CP, Di Saia PJ, Townsend DE. Current management of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 399–406.
20. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987; 60: 2035–41.
21. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 216–9.
22. Creasman WT, Weed JC. Carcinoma of endometrium (FIGO stages I & II): clinical features and management. In: Coppleson M, ed. *Gynaecologic Oncology: fundamental principles and clinical practice*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981. pp. 562–7.
23. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey THA, Malkasian GD, O' Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 418–26.
24. Fras AP. TNM klasifikacija rakave bolezni. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Onkološki inštitut v Ljubljani; 1994. pp. 52–4.
25. Heyman J. Discussion on the treatment of inoperable cancer of the female pelvic organs. *BMJ* 1925; 2: 827–30.
26. Finn WF. A clinicopathological classification of endometrial carcinoma based on physical findings, anatomical extent, and histological grade. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 62: 1–8.
27. Blaikley JB, Kottmeier HL, Martius H, Meigs JV. Classification and clinical staging of carcinoma of the uterus: a proposal for modification of the existing international definitions. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75: 1286–93.
28. Barber HRK. Treatment of recurrent corporeal cancer by anterior and total pelvic exenteration at the Memorial James Ewing Hospitals, 1947 through 1963. In: *Cancer of the uterus and ovary*. M. D. Anderson Hospital. Chicago: Year Book Medical; 1969. pp. 87–9.
29. Gusberg SB. Discussion on classification of endometrial cancer. In: *Carcinoma of the uterine cervix, endometrium and ovary*. M. D. Anderson Hospital. Chicago: Year Book Medical; 1962. pp. 101–8.
30. Hirabayashi K, Graham J. Clinical classification of carcinoma of the uterine body. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126: 75–9.
31. FIGO. Stages – 1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 125–7.
32. Konski A, Poulter C, Keys H, Rubin P, Beecham J, Doane K. Absence of prognostic significance, peritoneal dissemination and treatment advantage in endometrial cancer patients with positive peritoneal cytology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 4: 49–55.
33. Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, Capen CV. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 413–6.
34. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 825–32.
35. Kietlinska Z, Stelmachow J, Antczak-Judycka, Timorek A, Sawicki W, Tyminska B. Fractional curettage, hysteroscopy and imaging techniques: transvaginal sonography (TVS), magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) in the diagnosis of cervical canal involvement in cases of endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 561–3.
36. Averette HE, Donato DM, Loveccio JL, Sevin BU. Surgical staging of gynecologic malignancies. *Cancer* 1987; 60: 2010–20.
37. Doering DL, Barnhill DR, Weiser EB, Burke TW, Woodward JE, Park RC. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in Stage I endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 930–3.
38. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 216–9.
39. Moore DH, Fowler WC, Walton LA, Droegemueller W. Morbidity of lymph-node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 180–4.
40. Potish RA, Twiggs LB, Adcock LL, Savage JE, Levitt SH, Prem KA. Para-aortic lymph-node radiotherapy in cancer of the uterine corpus. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 251–6.
41. Kamura T, Yahata H, Shigematsu T, Ogawa S, Amada S, Kaku T, Nakano H. Predicting pelvic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 387–91.
42. Cheng WF, Chen CA, Lee CN, Chen TM, Huang KT, Hsieh CY, Hsieh FJ. Preoperative ultrasound study in predicting lymph node metastasis for endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 424–7.
43. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 340–3.
44. Podratz KC, Mariani A, Webb MJ. Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 163–4.
45. Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, Sneige N, Wharton AT. The prognostic significance of peritoneal cytology for Stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 775–80.