

Gynaecol Perinatol 2004;13(4):149–154

Klinika za ginekologiju i porodništvo,* Odjel za ginekološku citologiju,**
Zavod za onkologiju i radioterapiju,*** Klinički bolnički centar Rijeka
i Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,****

ANALIZA PROGNOСТИČKIH ČIMBENIKA I NAČINA LIJEČENJA U BOLESNICA S RAKOM ENDOMETRIJA U PRVOM FIGO STADIJU

ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS AND OF TYPE OF TREATMENT IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER IN THE FIRST FIGO STAGE

Herman Haller, Maja Krašević,**** Teodora Stanković,** Dražen Kovač,****
Ružica Karnjuš-Begonja,*** Stanislav Rupčić,* Ozren Mamula,* Darko Mozetič,*
Miroslav Stamatović,* Miljenko Manestar,* Alenka Brnčić-Fisher,* Nebojša Sindik**

Izvorni članak

Ključne riječi: rak endometrija, FIGO, adjuvantno liječenje, limfadenektomija, invazija miometrija, stupanj diferenciranosti, histologija

SAŽETAK. *Cilj rada.* Ispitati važnost histopatoloških čimbenika rizika i svrsishodnost načina liječenja u bolesnica s rakom endometrija u kirurškom – FIGO stadiju I. *Metode.* Retrospektivno je izdvojeno 219 bolesnica s rakom endometrija u kojih je učinjen sveobuhvatni staging (lavat negativan, limfne žlijezde negativne). Srednja dob bolesnica iznosila je 59 godina (SD 8, min. 39, maks. 75 godina). Vrijeme promatranja iznosilo je od 1 do 180 mjeseci, medijana 68 mjeseci. Analizirani su u odnosu na petogodišnje preživljenje sljedeći prognostički čimbenici: dob bolesnice, dubina invazije miometrija, histologija i diferenciranost tumora, vrsta histerektomije i primjena adjuvantne radioterapije. U 85 bolesnica učinjena je radikalna histerektomija, dok je njih 55 primilo adjuvantnu radioterapiju. *Rezultati.* Ukupno preživljenje promatrane skupine bolesnica iznosi 92,8%. Analizom svih prognostičkih parametara nije nađena značajnost u razlici preživljenja. Od 219 bolesnica njih 82 (37,4%) imale su kumulativne negativne prognostičke čimbenike, slabo diferencirani tumor ili neendometrioidni histološki nalaz ili invaziju miometrija preko polovice, a preživljenje između visoko rizične i nisko rizične skupine se bitno ne razlikuje (93,9% odnosno 91,2%). Primjena radikalne histerektomije uz adjuvantnu radioterapiju ne daje bolje rezultate preživljenja od radikalne histerektomije. *Zaključak.* Prema našoj retrospektivnoj analizi čimbenika rizika u bolesnica s rakom endometrija prvog FIGO stadija, analizirani čimbenici rizika nemaju prognostičko obilježje. Primjena radikalne histerektomije s ili bez adjuvantne radioterapije zdjelice ne pruža bolje rezultate u smislu preživljenja, i daljnju primjenu treba temeljito preispitati.

Original paper

Key words: endometrial cancer, FIGO, adjuvant therapy, lymphadenectomy, myometrial invasion, tumor differentiation, histology

SUMMARY. *Objective.* To analyze the effect of histopathologic characteristics and usefulness of therapy mode in FIGO stage I endometrial cancer patients. *Methods.* Retrospectively were analyzed 219 endometrial cancer patients with hysterectomy, salpingoophorectomy and pelvic lymphadenectomy (peritoneal cytology and nodes negative). Patients characteristics include age, myometrial invasion, FIGO substages, histologic type, tumor grade, type of hysterectomy and adjuvant radiotherapy. The mean age was 59 years (SD 8, Min. 39, Max. 75 years). Follow up ranges from 1 to 180 months (median 68). In 85 patients radical hysterectomies were performed and 45 patients received adjuvant radiotherapy. *Results.* Five year disease related survival was 92,8%. There is no significant difference among analyzed histopathologic patient's characteristics related to five years survival. In 82 (37.3%) patients out of 219 were found cumulative negative prognostic factors (high risk patients) including non-endometrioid histology, poor tumor differentiation and/or outer half of myometrial invasion. There is no difference in survival between low (91,2%) and high risk patients (93,9%). Radical hysterectomy as well as adjuvant radiotherapy has no advantage in five year survival. *Conclusion.* This retrospective study has not identified histopathologic prognostic significant characteristics in FIGO stage I endometrial cancer patients. The use of radical hysterectomy and/or adjuvant radiotherapy has not better five years survival and should be reevaluated.

Uvod

Rak endometrija je u industrijski razvijenim zemljama najčešći malignom ženskih genitalnih organa,¹ dok se u Hrvatskoj još uvijek po učestalosti nalazi iza raka vrata maternice. Od 1988. godine važeća je FIGO klasifikacija, koja rak endometrija dijeli na 4 stadija, a prva tri stadija na tri podstadija.² Namjena te podjele uz određivanje proširenosti bolesti ima za cilj definiranje pojedinih skupina bolesnica s povišenim rizikom nastanka recidiva bolesti i lošeg ishoda. Čitav niz godina postoji uvriježeno pravilo primjene adjuvantne terapije bolesnicama s prvim FIGO stadijem koje imaju dublju infiltraciju miometrija. Uz ovaj čimbenik rizika navode se i čimbenici rizika kao što su slabo diferencirani oblik te neendometrioidni histološki tip raka endometrija. Premda ne postoje multicentrične randomizirane prospektivne studije koje bi pokazale pravu ulogu i vrijednost adjuvantne radioterapije, većina klasičnih udžbenika i preporuka raznih društava i organizacija zasnivaju svoje preporuke upravo na spomenutim čimbenicima rizika.

Kirurško određivanje proširenosti bolesti (surgical staging), tzv. *kirurški staging* već čitav niz godina ima jake zagovornike; po zadnjoj FIGO preporuci od 1988. godine uvršten je u standardni postupak u bolesnica s rakom endometrija. Kirurški staging, uz odstranjenje maternice i adneksa, uključuje uzimanje i citološku analizu slobodne tekućine, odnosno ispirka, te histološku analizu regionalnih limfnih čvorova. Sistematična limfadenektomija omogućuje identifikaciju bolesnica s rakom endometrija ograničenim na maternicu, koje ne trebaju daljnju adjuvantnu terapiju, odnosno otkrivanje bolesnica s bolešću proširenom u limfne čvorove, koje trebaju adjuvantno liječenje. Uporabom limfadenektomije omogućava se bolja prognostička točnost i razumnija primjena adjuvantne terapije.

U bolesnica kojima se kasnije javlja lokalni recidiv bolesti, isti se može liječiti naknadnom primjenom radioterapije, a samo manji broj bolesnica razvit će udaljene hematogene metastaze od kojih će i umrijeti.³

U ovoj studiji istražili smo učinkovitost i svrsishodnost histopatoloških čimbenika rizika te adjuvantne terapije zračenjem bolesnica s rakom endometrija u kirurškom – FIGO stadiju I.

Bolesnice i metode

U Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra u Rijeci od 1. siječnja 1986. do 31. prosinca 1998. godine liječena je ukupno 491 bolesnica s rakom endometrija. Od toga u 444 bolesnice učinjen je primarni operativni zahvat histerektomije i obostrane adneksektomije. Revizijom povijesti bolesti i histoloških nalaza izdvojeno je 219 bolesnica s potpunim kirurškim stagingom, u kojih je maligni proces lokaliziran isključivo na uterus bez dokazanog rasapa bolesti, tj. bolest je bila u prvom FIGO stadiju. U svih izdvojenih bolesnica uzet je ispirak ili slobodna abdominalna tekućina za citološku analizu i učinjena je abdominalna histerektomija, obostrana adneksektomija i zdjelična limfadenektomija. Dakle,

radilo se o skupini bolesnica sa citološki negativnim nalazom ispirka, odnosno slobodne tekućine iz abdomena, i negativnim nalazom limfnih čvorova. U svih je bolesnica preoperativno učinjena standardna laboratorijska obrada te analizirana rendgenska snimka srca i pluća.

Peritonealnu lavažu smo radili s najmanje 100 ml fiziološke otopine zagrijane na tjelesnu temperaturu. Dobiiveni se ispirak centrifugirao 4 minute pri brzini od 1000 okretaja u minuti. Shodno gustoći, za centrifugiranje je uzimano od 0,5 do 1,0 ml lavata za svaki preparat. U prosjeku su za analizu upotrijebljena 4 takva preparata. Polovicu preparata bojilo se po Pappenheimu (MGG), a drugu polovicu metodom po Papanicolaouu. Nalaz malignih stanica kategoriziran je kao pozitivan.

Kirurški materijal je pojedinačno fiksiran u 10% formalinu, a tkivni rezovi standardno bojeni HE (hemalaun-eozinom). Bioptičke su uzorke ponovo revidirala dva patologa (M. K. i D. K.). Rak endometrija su histološki ponovo klasificirali prema klasifikaciji Svjetske Zdravstvene Organizacije.⁴ Stupanj diferencijacije tumora je procijenjen prema abnormalnostima arhitekture, kao i prema citološkoj atipiji (Announcements: FIGO). Dubina invazije malignog procesa je mjerena u milimetrima, kao i debljina stijenke maternice. Kasnije je izračunat odnos dubine invazije stijenke maternice prema debljini miometrija. Tijekom zdjelične limfadenektomije odstranjeno je prosječno 18 limfnih čvorova (SD=7,6; min. 6; maks. 40). Svi su limfni čvorovi zasebno histološki pregledani.

Kirurški staging je učinjen na osnovi FIGO aktualne bodovne klasifikacije (Announcement FIGO). Za bolesnice koje su operirane prije 1989. godine naknadno je revidiran i ponovo određen novi stadij bolesti, zasnovan na zadnjoj FIGO klasifikaciji.

Bolesnice su praćene do 31. prosinca 2003. godine. Promatrano razdoblje za žive bolesnice iznosi 1 do 180 mjeseci, srednja vrijednost iznosi 73 mjeseca, a medijana 68 mjeseci.

U ovoj studiji zasebno smo analizirali dob bolesnica, dubinu invazije u miometriju, podstadije prvog stadija FIGO klasifikacije, histološke podtipove raka endometrija, stupanj diferenciranosti tumora te primijenjenu radikalnost tijekom histerektomije. Kao negativni prognostički parametri uzeti su dubina invazije preko polovice miometrija i/ili slabo diferencirani tumor i/ili svi histološki podtipovi osim endometrioidnog i mucinoznog raka endometrija; to su u našoj skupini bolesnica bili tumor svijetlih stanica i serozni histološki tip raka endometrija. Bolesnice za koje se smatralo da imaju povišen rizik povrata bolesti, podvrgnute su adjuvantnom liječenju primjenom transkutanog zračenja na kobaltu (tumorske doze 4500 – 5000 cGy) i brahiterapije – intravaginalna aplikacija radioaktivnog cezija (tumorske doze 3000 – 3500 cGy), a primijenjene su samostalno ili u kombinaciji.

Sa ciljem analiziranja preživljenja pratili smo bolesnice rabeći podatke iz bolničke povijesti bolesti, dokumentacije iz polikliničko-konzilijarne službe ili izravnim kontaktom – dopisima ili telefonom. U svrhu obrade podataka bolesnice su cenzorirane isključivo kada su na zad-

njoj kontroli bile žive, a nismo cenzorirali (uncensored) u slučajevima smrti uzrokovane rakom endometrija.

Za potrebe ove studije sačinjena je baza podataka u programu »Access« (Microsoft). Statistička je obrada učinjena u programu »Statistica for Windows« uporabom bazične statistike: srednje vrijednosti, medijana, standardna devijacija, postotci, značajnost razlika pomoću hi kvadrat testa i Fisherova točnog testa te t-testa za nezavisne uzorke. Analiza preživljenja učinjena je uporabom Kaplan-Meyerove »product limited« metode. Statistička značajnost u preživljenju izračunata je pomoću Log rank testa i Coxova regresijskog modela.

Rezultati

Ukupno petogodišnje preživljenje izdvojenih 219 bolesnica s rakom endometrija, koje su predmet ovog istraživanja, iznosi 92,8%. Prosječna dob bila je 59,2±8 godina (min. 39; maks. 75). Raspodjela prema dobnim skupinama i udjelu preživljenja prikazana je u *tablici 1*. Nema značajne razlike u preživljenju bolesnica između pojedinih dobnih skupina, usprkos nešto slabijeg preživljenja u dobnj skupini od 70 godina i više.

Raspodjela invazije miometrija prikazana je u *tablici 2*. Najveći udio imaju bolesnice s invazijom manjom od jedne trećine, no nema značajne razlike u preživljenju između bolesnica svih kategorija invazije osim skupine bolesnica s invazijom čitave stijenke uterusa. U potonjoj skupini imamo samo tri bolesnice, od kojih su dvije u

Tablica 1. Odnos dobnih skupina unutar FIGO I stadija raka endometrija i petogodišnjeg preživljenja (n=219)

Table 1. Five years survival related to age groups and endometrial cancer FIGO stage I (n=219)

Dobne skupine Age groups	Ukupni broj bolesnica (%) Total patients number (%)	Udio preživljenja u 60 mjeseci po Kaplan-Meyeru Survival Kaplan-Meyer
≤49 godina/years	27 (12,3%)	92,4%
50–59 godina/years	87 (39,7%)	96,5%
60–69 godina/years	86 (39,3%)	91,2%
≥70 godina/years	19 (8,7%)	84,2%

Tablica 2. Odnos dubine invazije raka endometrija u miometriju i petogodišnjeg preživljenja (n=219)

Table 2. Myometrial invasion in endometrial cancer patients and five years survival

Dubina invazije miometrija Depth of myometrial invasion	Ukupni broj bolesnica (%) Total patients number (%)	Udio preživljenja u 60 mjeseci po Kaplan-Meyeru Survival Kaplan-Meyer
Bez invazije Without invasion	22 (10,0%)	95,2%
<1/3	93 (42,5%)	94,3%
1/3–2/3	69 (29,2%)	92,1%
>2/3	37 (16,9%)	94,4%
Čitava stijenka* Entire depth	3 (1,4%)	33,3%

* Čitava stijenka, ali bez zahvaćenosti seroze uterusa
Entire myometrial depth, but without uterine serosal surface

Tablica 3. Odnos FIGO klasifikacije unutar prvog stadija raka endometrija i petogodišnjeg preživljenja (n=219)

Table 3. Five years survival and endometrial cancer substages of FIGO stage I

FIGO Podstadij Substage	Ukupni broj bolesnica (%) Total patients number (%)	Udio preživljenja u 60 mjeseci po Kaplan-Meyeru Survival Kaplan-Meyer
Ia	22 (10,0%)	95,2%
Ib	126 (57,5%)	94,2%
Ic	71 (32,5%)	89,8%

Tablica 4. Odnos stupnja diferenciranosti unutar FIGO prvog stadija raka endometrija i petogodišnjeg preživljenja (n=219)

Table 4. Tumor differentiation in FIGO stage I endometrial cancer patients and five years survival

Stupanj diferenciranosti Tumor differentiation	Ukupni broj bolesnica (%) Total patients number (%)	Udio preživljenja u 60 mjeseci po Kaplan-Meyeru Survival Kaplan-Meyer
G 1	100 (45,7%)	94,7%
G 2	104 (47,5%)	92,0%
G 3	15 (6,8%)	86,7%

petogodišnjem razdoblju umrle. Skupina je premala da bi se konačno ocijenila statistička vjerodostojnost.

Podstadiji FIGO prvog stadija s udjelom bolesnica i petogodišnjim preživljenjem prikazani su u *tablici 3*. Statističkom obradom nije nađena statistički značajna razlika u preživljenju između triju podstadija (p=0,6). Ipak je potrebno naglasiti nešto lošije preživljenje u Ic FIGO stadiju, definiranom kao invazija miometrija preko polovice, neovisno o stupnju diferenciranosti tumora.

Histološki podtipovi raka endometrija, koji uključuju tumor svijetlih stanica i serozni tip, imaju petogodišnje preživljenje 94,4% u odnosu na endometrioidni tip tumora s preživljenjem od 92,7%. Budući da je prvih svega 18 smatramo da nije moguća kvalitetna analiza. U toj skupini nema statistički značajne razlike u preživljenju.

Stupanj diferenciranosti tumora endometrija, raspodjela između analiziranih bolesnica i preživljenje po Kaplan-Meyeru prikazani su u *tablici 4*. Bolesnica sa slabo diferenciranim tumorom (G3) ima samo 15, što čini svega 6,8% od ukupne analizirane skupine žena s nešto lošijim preživljenjem, ali bez postojanja statističke značajnosti.

U promatranom razdoblju neko smo vrijeme primjenjivali i jedan od radikalnih oblika histerektomije u liječenju bolesnica s rakom endometrija. U tu svrhu rabila se, uz obostranu adnektomiju i zdjeličnu limfadenektomiju, radikalna histerektomija s odstranjenjem maternice, medijalne trećine lateralnih parametrija, 0,5 cm stražnjih parametrija i približno 1–2 cm manšete rodnice. U analizi rezultata prikazane su bolesnice ovisno o vrsti histerektomije, prema učestalosti i petogodišnjem preživljenju. Kako se radikalna histerektomija primjenjivala isključivo u bolesnica mlađih od 70 godina, u analizu su uključene sve bolesnice mlađe od spomenute dobi. Od 219 bolesnica taj kriterij ispunjava njih 200, one su uključene u analizu, a rezultati su prikazani u *tablici 5*. Iz

Tablica 5. Odnos radikalnosti na lateralnim parametrijama unutar FIGO prvog stadija raka endometrija i petogodišnjeg preživljenja u bolesnica mlađih od 70 godina (n=200)

Table 5. Radical approach to lateral parametria and five years survival in endometrial cancer patients FIGO stage I aged <70 years (n=200)

Vrsta histerektomije Type of hysterectomy	Ukupni broj bolesnica (%) Total patients number (%)	Udio preživljenja u 60 mjeseci po Kaplan-Meyeru Survival Kaplan-Meyer
Jednostavna abdominalna histerektomija Simplex hysterectomy	115 (57,5%)	94,6%
Radikalna histerektomija Radical hysterectomy	85 (42,5%)	92,6%

Tablica 6. Preživljenje u bolesnica s rakom endometrija unutar I. FIGO stadija s obzirom na kumulativne čimbenike rizika (n=219)

Table 6. Five years survival among endometrial cancer patients FIGO stage I related to cumulative risk factors

	Ukupni broj bolesnica (%) Total patients number (%)	Udio preživljenja u 60 mjeseci po Kaplan-Meyeru Survival Kaplan-Meyer
Niski rizik/Low risk	137 (62,6%)	93,9%
Visoki rizik/High risk	82 (37,4%)	91,2%

Niski rizik uključuje sve bolesnice s endometrioidnim histološkim podtipom raka endometrija, invazijom do polovice miometrija te dobro i umjerno diferenciranim tumorom (G1 i G2). Visoki rizik uključuje sve slabo diferencirane tumore, sve neendometrioidne histološke vrste tumora (tumor svijetlih stanica, serozni tip) ili invaziju miometrija više od polovice.

Low risk group includes all patients with endometrioid histologic type, inner half endometrial invasion and well or moderate tumor differentiation (G1 and G2). High risk group includes all patients with poor differentiated endometrial cancer, non-endometrioid histologic subtypes (clear cell tumor, serous type) or outer half miometrial invasion.

Tablica 7. Petogodišnje preživljenje u bolesnica s rakom endometrija IB i IC podstadija, s obzirom na uporabu adjuvantnog liječenja iradijacijom zdjelice (n=197)

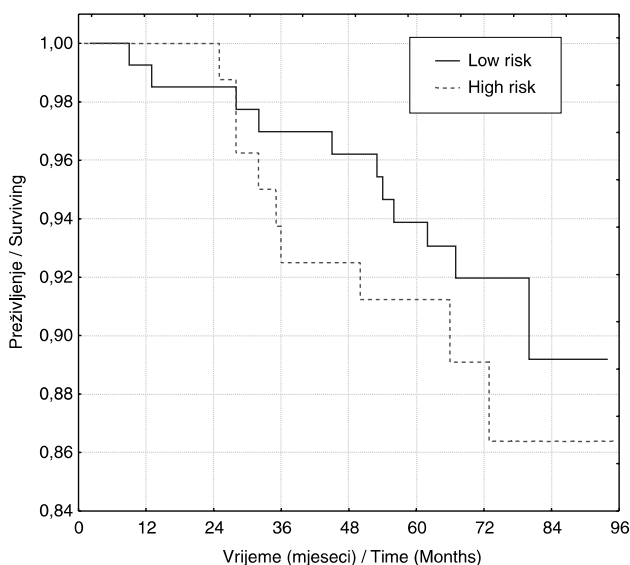
Table 7. Five years survival in endometrial cancer patients FIGO substage Ib and Ic related to adjuvant radiotherapy

FIGO podstadij FIGO substages	Bez adjuvantnog liječenja Without adjuvant therapy	Preživljenje Survival	S adjuvantnim liječenjem With adjuvant therapy	Preživljenje Survival
Ib	(n=111)	94,4%	(n=15)	93,3%
Ic	(n=31)	93,1%	(n=40)	87,4%

rezultata se vidi da nema značajne razlike u preživljenju između dviju ispitivanih skupina bolesnica.

Objedinjujući sve čimbenike rizika u jedinstvenu visoko rizičnu skupinu bolesnica (tzv. *high risk*), uključujući invaziju miometrija preko polovice, te sve slabo diferencirane tumore i neendometrioidnu histološku podvrstu tumora neovisno o invaziji miometrija, razvrstali smo bolesnice u skupinu s niskim rizikom i skupinu s visokim rizikom. Analizom preživljenja dviju skupina bolesnica nismo našli značajnu razliku u petogodišnjem preživljenju. Rezultati su prikazani u tabličnom obliku u tablici 6 i u grafičkom obliku na slici 1.

Zastupljenost i značaj adjuvantnog liječenja primjenom radioterapije zdjelice, nakon provedenog kirurškog sta-



Slika 1. Ukupno preživljenje bolesnica s rakom endometrija u FIGO prvom stadiju s obzirom na kumulativne čimbenike rizika (n=219)

Figure 1. Survival in endometrial cancer FIGO stage I patients and cumulative risk factors (n=219)

ginga 197 bolesnica, u smislu petogodišnjeg preživljenja, prikazani su u tablici 7. Statističkom analizom nismo našli značajnih razlika u petogodišnjem preživljenju, ni u stadiju Ib, a niti u stadiju Ic. Štoviše, uporabom radioterapije u Ic stadiju, preživljenje je nešto slabije u odnosu na bolesnice u istom stadiju bez primjene radioterapije. Dodatnom analizom bolesnica u Ic stadiju pokazalo se da nema značajne razlike u prosječnoj starosti ($59,3 \pm 8$ godina) bolesnica bez adjuvantne terapije, u odnosu na $60,4 \pm 7,6$ godina bolesnica s adjuvantnom terapijom. Također nema razlike u udjelu slabo diferenciranih tumora u bolesnica Ic stadija, 5/31 (16,1%) u bolesnica bez adjuvantne terapije, u odnosu na 8/40 (20,0%) bolesnica u skupini s radioterapijom.

Zasebna analiza načina operativnog liječenja i adjuvantne radioterapije u bolesnica Ic stadija u odnosu na

Tablica 8. Petogodišnje preživljenje u odnosu na vrstu primarnog liječenja, dob i zastupljenost slabo diferenciranog oblika raka endometrija

Table 8. Five years survival in endometrial cancer patients related to primary therapy, age and poor differentiated tumor

	Slabo diferencirani tumor (G3) Poor differentiated tumor (G3)	Prosječna dob (godine) Mean age (years)	Petogodišnje preživljenje Five years survival
TAH	(n=23) 5 (21,7%)	58,0	90,9%
TAH+radioterapija TAH+radiotherapy	(n=18) 6 (33,3%)	61,2	83,3%
Piver II	(n=8) 0	62,7	100,0%
Piver II+radioterapija Piver II+radiotherapy	(n=22) 2 (9,1%)	59,6	90,1%

TAH: totalna abdominalna histerektomija – total abdominal hysterectomy

Piver II: radikalna histerektomija tipa Piver II
radical hysterectomy of type Piver II

Tablica 9. Coxova regresijska analiza čimbenika rizika u bolesnica s rakom endometrija unutar FIGO stadija I (n=219)

Table 9. Cox regression analysis of risk factors in endometrial cancer patients FIGO stage I (n=219)

Čimbenici rizika / Risk factors	p
Dob / Age (≤50, 50–59, 60–69, ≥70 godina/years)	0,345 (NS)
FIGO podstadiji / FIGO substages (Ia, Ib, Ic)	0,175 (NS)
Diferenciranost tumora / Tumor differentiation (G1, G2, G3)	0,341 (NS)
Invazija miometrija / Myometrial invasion (0, <1/3, <2/3, >2/3, entire wall)	0,131 (NS)
Histologija tumora (endometrioidni prema neendometrioidni) Tumor histology (endometrioid vs nonendometrioid)	0,462 (NS)
Vrsta histerektomije (obična/radikalna) Hysterectomy type (simplex/radical)	0,756 (NS)
Čimbenici kumulativno (visoki rizik: G3, neendometrioidni tip ili invazija više od polovice miometrija) Cumulative risk factors (high risk: G3, nonendometrioid type, outer half myometrial invasion)	0,916 (NS)

petogodišnje preživljenje prikazana je u tablici 8. Nema značajne razlike u udjelu slabo diferenciranih tumora, a prosječna dob se bitno ne razlikuje između četiri skupine. Preživljenje je nešto bolje u podskupinama koje nisu bile dodatno podvrgnute radioterapiji, premda razlika nije statistički značajna (Log rank test).

Radi sveukupnog uvida u važnost prije opisanih i pojedinačno analiziranih čimbenika rizika, iz analize jasno proizlazi da u prvom FIGO stadiju nema razlike u pojedinim čimbenicima rizika. Uporabom Coxove regresijske metode u analizi statističke značajnosti i međuovisnosti pojedinih čimbenika rizika, također nismo našli statističku značajnost za cijelu skupinu, a ni značajnost na razini pojedinih čimbenika rizika. χ^2 -test i razina značajnosti za cijelu skupinu iznose $\chi^2=7,3$; $p=0,5046$. Ukupni prikaz varijabli prikazan je u tablici 9.

Rasprava

U literaturi postoji više radova koji postavljaju znak upita o korisnosti radioterapije zdjelice nakon sveobuhvatnog i ispravno definiranog opsega bolesti prvog FIGO stadija. Naime, primjena vanjske iradijacije zdjelice u bolesnica koje su podvrgnute opsežnom kirurškom zahvatu, pri čemu je patohistološkim i citološkim pregledom isključena mogućnost postojanja diseminacije osnovne bolesti izvan uterusa (negativna peritonealna citologija, negativne limfne žlijezde, tumorsko nezahvaćanje seroze uterusa i adneksa), ne doprinosi boljitku u smislu preživljenja.^{3,5–10} Nadalje, nije jasna korisnost primjene eventualne sistematske adjuvantne terapije u smislu prevencije hematogenog rasapa bolesti.

Invazija miometrija malignim procesom endometrija, a posebno invazija miometrija koja zahvaća vanjsku trećinu dokazana je kao važan prognostički čimbenik u smislu korelacije s recidivom bolesti u zdjelici i udaljenim sjelima.^{11,12} Prema rezultatima naše studije, u bolesnica s negativnim limfnim čvorovima nema bitne razlike u preživljenju s obzirom na dubinu invazije miometrija.

Ipak, potrebno je naglasiti da smo imali tri bolesnice s invazijom čitave stijenke, od kojih su dvije unutar petogodišnjeg razdoblja preminule. U istraživanju nismo našli razlike u preživljenju između poznatih čimbenika rizika, kao što su diferenciranost tumora i histološka podvrsta tumora. Nadalje, ne samo da nema pojedinačnih čimbenika koji bi bili značajni, već i sveukupna usporedba pomoću Coxova regresijskog modela dokazuje da ni jedan istraženi čimbenik rizika nema statističku valjanost. Prenešeno u kliničku praksu, bez obzira na dobro definirane čimbenike rizika koji se pojedinoj bolesnici mogu odrediti te je svrstati u tzv. skupinu s povišenim rizikom, sveukupno preživljenje se bitno ne razlikuje u odnosu na skupinu bolesnica s niskim rizikom. Stoga svako daljnje liječenje klasičnim tehnikama postoperativnog zračenja zdjelice nema previše smisla i u tim slučajevima možemo ih smatrati određenim oblikom prekomjernog liječenja (*overtreatment*).

Adjuvantno liječenje zračenjem u Republici Hrvatskoj nije cijenom ni približno usporedivo s istovjetnim postupkom u zapadnim zemljama. Bez obzira na relativno nisku cijenu medicinskih usluga u našoj zemlji, neetično je liječiti bolesnice metodama koje nemaju svoju učinkovitost zasnovanu na činjenicama, čime se drugim bolesnicima oduzima mogućnost primjene radioterapije u kurativne svrhe. Konačno, izbjegavanjem nepotrebnih opterećenja raspoloživih resursa za primjenu radioterapije smanjit će se zastoj i podići kvaliteta pružene usluge. Primjena radioterapije na lokalnoj razini, u smislu adjuvantne terapije, ima određenu ulogu u kontroli bolesti na lokalnoj razini, ali bez jasnog učinka na ukupno preživljenje.¹¹ Tu činjenicu potvrđuju i rezultati našeg, premda retrospektivnog istraživanja. Dvije prospektivne randomizirane studije također jasno dokazuju neučinkovitost takve terapije u bolesnica s rakom endometrija.^{13,14} Kako istraživanjem nisu obuhvaćene bolesnice u kojih nije učinjena limfadenektomija, ostavljamo otvorenom mogućnost primjene postupka s radioterapijom, posebno u bolesnica s dubljom invazijom miometrija i slabo diferenciranim oblikom raka endometrija.¹⁵

Prema rezimiranom prikazu više studija kojima se uspoređuje pojavnost udaljenih metastaza i lošeg ishoda u odnosu na primjenu adjuvantne radioterapije i dubine invazije miometrija u području zdjelice, proizlazi da adjuvantna terapija ne doprinosi boljitku sveukupnog preživljenja.¹⁶ Stoga bolesnicama kojima je sveobuhvatnim kirurškim stagingom isključeno širenje bolesti izvan maternice ne bi trebalo primijeniti adjuvantno liječenje radioterapijom.¹⁷ Primjena radioterapije zdjelice može se ostaviti kao terapijski izbor za lokalni recidiv bolesti. Imperativ suvremene ginekološke onkologije u liječenju bolesnica s rakom endometrija uključuje provođenje sveobuhvatnog određivanja proširenosti bolesti, čime omogućujemo točno definiranje stadija bolesti sa svim poznatim čimbenicima rizika i, nadalje, izbor najboljeg modaliteta liječenja.^{18,19}

Zaključno, prema našoj retrospektivnoj analizi čimbenika rizika u bolesnica s rakom endometrija prvog FIGO stadija (negativni limfni čvorovi, lavat negativan), prem-

da analiza ima sve manjkavosti retrospektivnih istraživanja, primjenom radikalne histerektomije i adjuvantne radioterapije zdjelice ne postižu se bolji rezultati preživljenja, i svaku daljnju primjenu treba temeljito preispitati.

Literatura

1. Boyle P, La Vecchia C, Walker A. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6(1):45–86.
2. Announcements: FIGO stages – 1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989;35:125–7.
3. Podratz KC, Mariani A, Webb MJ. Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998;70:163–4.
4. Tavassoli FA, Devilee P (eds.) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003;218.
5. Fanning J, Navanati PJ, Hilgers RD. Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node positive tumors. *Obstet Gynecol* 1996; 87:1041–4.
6. Orr J Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:777–88.
7. Larson DM, Broste SK, Krawitsz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998;91:355–9.
8. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA et al. Long term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:165–71.
9. Chadha M, Navanati PJ, Liu P, Fanning J, Jacobs A. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 1999; 75:103–7.
10. Anderson JM, Stea B, Hallum AV, Rogoff E, Childers J. High dose rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:417–25.
11. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1009–15.
12. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:233–8.
13. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419–27.
14. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;355:1404–11.
15. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Warlam-Rodenhuis CC et al. Outcome of high-risk IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: The postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1234–41.
16. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol* 2002;87:274–280.
17. Ayhan A, Taskiran C, Celik C et al. Is there a survival benefit to adjuvant radiotherapy in high risk surgical stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86:259–63.
18. Orr JW. What constitutes the optimal treatment environment of women with gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 89:1–3.
19. Münstedt K, von Georgi R, Misselwitz B et al. Centralizing surgery for gynecologic oncology – a strategy assuring better quality treatment? *Gynecol Oncol* 2003;89:4–8.

Članak primljen: 04. 10. 2004.; prihvaćen: 01. 11. 2004.

Adresa autora: Prof. dr. sc. Herman Haller, Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Cambierieva 17/5, 51 000 Rijeka