

UTICAJ MENOPAUZALNOG STATUSA NA UČESTALOST I PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE HIPERPLAZIJE I KARCINOMA ENDOMETRIJUMA KOD BOLESNICA SA NENORMALNIM UTERUSNIM KRVARENJEM

Jelena Milošević¹, Biljana Đorđević² i Marija Tasić¹

Cilj rada bio je da utvrdi učestalost i patohistološke karakteristike hiperplazije i karcinoma endometrijuma kod bolesnica u premenopauzalnom i postmenopauzalnom periodu sa nenormalnim uterusnim krvarenjem (NUK).

Učestalost i patohistološke karakteristike hiperplazije i karcinoma endometrijuma ispitivane su kod 961 bolesnice sa NUK koje su bile podvrgnute dilataciji grlića materice i eksplorativnoj kiretaži endometrijuma u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu u periodu od januara do decembra 2006. godine. U odnosu na menopauzalni status, sve bolesnice su podeljene u dve grupe, i to: grupa bolesnica u premenopauzi (n=808) i grupa u postmenopauzi (n=153).

Hiperplazija endometrijuma je statistički značajno češći uzrok NUK ($p<0,05$) kod bolesnica u premenopauzi (23,4%) u odnosu na bolesnice u postmenopauzi (3,7%). Krvarenje uslovljeno karcinomom endometrijuma je statistički signifikantno ($p<0,001$) češće kod bolesnica u postmenopauzi (18,9%) nego kod onih u premenopauzi (1,4%). U odnosu na bolesnice u postmenopauzi, kod bolesnica u premenopauzi signifikantno je češća hiperplazija bez atipije ($p<0,01$), a ređa atipična hiperplazija endometrijuma ($p<0,05$). Nasuprot bolesnicama u premenopauzi, kod bolesnica u postmenopauzi signifikantno su češći endometrioidni tip karcinoma endometrijuma ($p<0,001$), neendometrioidni tip karcinoma endometrijuma ($p<0,001$) i karcinom lokalizovan na polipu endometrijuma ($p<0,05$).

Hiperplazija endometrijuma (difuzna ili lokalizovana na polipu) je češći uzrok NUK kod bolesnica u premenopauzi nego kod u periodu postmenopauze. U poređenju sa bolesnicama premenopauzi, atipična hiperplazija i karcinom endometrijuma su češći uzrok NUK kod bolesnica u postmenopauzi. Nasuprot premenopauzalnom periodu, u postmenopauzalnom periodu života postoji veći rizik za nastanak endometrioidnog i neendometrioidnog tipa karcinoma endometrijuma i karcinoma lokalizovanog na polipu endometrijuma. *Acta Medica Medianae* 2008;47(2):33-37.

Ključne reči: menopauzalni status, endometrijum, hiperplazija, karcinom

Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu¹
Institut za patologiju Medicinskog fakulteta u Nišu²

Kontakt: Jelena Milošević
Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu
Bulevar Zorana Đinđića 48
18 000 Niš, Srbija
Tel.: 018/ 572 074
E-mail: miljel@bankerinter.net

Uvod

Menstrualno krvarenje je ciklično krvarenje koje nastaje usled deskvamacije sekretorno transformisanog endometrijuma u intervalima od 28 ± 7 dana i traje prosečno 3-5 dana (1). Svako krvarenje koje ne ispunjava ove kriterijume je nenormalno uterusno krvarenje (NUK) (1). U odnosu na životno doba, izuzev fiziološkog krvarenja iz uterusa koje može da se javi kod novorođenčadi kao posledica prethodne izloženosti

hormonima majke, svako krvarenje pre menarhe je patološko. Kod žena u reproduktivnom periodu NUK podrazumeva svako odstupanje u ritmu i karakteru krvarenja (trajanje i intenzitet), kao i pojavu naknadnih cikličnih i acikličnih (organskih i disfunkcionalnih) krvarenja. Svako krvarenje iz genitalnog trakta koje se javlja nakon jedne godine od menopauze je nenormalno krvarenje.

Značaj proučavanja NUK je veliki, ako se ima u vidu da su poremećaji menstrualnog ciklusa razlog za 19,1% od ukupno 20,1 miliona poseta lekarskim ordinacijama uopšte, što je pokazala jedna američka nacionalna studija (2). Takođe, NUK je razlog za 70% svih poseta ginekologu u perimenopauzalnim i postmenopauzalnim godinama života i indikacija za 25% svih ginekoloških operacija (3,4).

Dilatacija grlića materice i kiretaža endometrijuma se najčešće koriste za dobijanje i pato-

histološku evaluaciju uzoraka endometrijuma. U novije vreme, prednost se daje konzervativnim metodama ispitivanja endometrijuma, tj. Minimalno invazivnim dijagnostičkim procedurama (transvaginalna ultrasonografija, histeroskopija i biopsija endometrijuma) (5). Međutim, postoje istraživanja koja ukazuju da je pouzdanost rutinske kiretaže endometrijuma ipak najveća i da je to metoda koja ne može biti potisnuta kada se radi o uterušnom krvarenju kod bolesnica starijih od 40 godina (6).

Glavni cilj ispitivanja bolesnica sa NUK jeste da se isključe maligni tumori ili hiperplazija endometrijuma, a potom da se precizno utvrdi etiologija krvarenja kako bi se izabrala prava terapijska opcija za svaku bolesnicu (7).

Cilj rada bio je da utvrdi učestalost i patohistološke karakteristike hiperplazije i karcinoma endometrijuma kod bolesnica u premenopauzi i postmenopauzi sa NUK.

Metode

Retrospektivno istraživanje je sprovedeno kod 961 bolesnice sa NUK koje su bile podvrgnute dilataciji grlića materice i eksplorativnoj kiretaži endometrijuma u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu u periodu od januara do decembra 2006. godine. U odnosu na menopauzalni status, sve bolesnice su podeljene u dve grupe, i to: grupa bolesnica u premenopauzi (n=808) i grupa bolesnica u postmenopauzi (n=153).

Sve bolesnice starije od 45 godina i sa periodom amenoreje od najmanje 12 meseci svrstane su u grupu bolesnica u postmenopauzi, dok su ostale svrstane u grupu bolesnica u premenopauzi.

Normalno uterušno krvarenje je kod bolesnica definisano kao svako krvarenje koje ne odgovara menstrualnom krvarenju ili kao uterušno krvarenje nakon jedne godine od menopauze.

Patohistološka analiza standardno obrađenih uzoraka kiretmana fiksiranih u 10% neutralnom formalinu i obojenih rutinskom hematoksilin-eozin metodom urađena je u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu.

Patohistološki nalazi na kiretmanima bolesnica sa NUK svrstani su u osam grupa, i to: 1. promene povezane sa trudnoćom (retencija produkata koncepcije, endometritis, gestacijske trofoblastne bolesti), 2. proliferativni endometrijum, 3. sekretorni endometrijum, 4. endometritis koji nije povezan sa trudnoćom, 5. atrofija endometrijuma, 6. polip endometrijuma, 7. hiperplazija endometrijuma i 8. karcinom endometrijuma.

Patohistološka tipizacija hiperplazije i karcinoma endometrijuma izvršena je prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (8).

Za statističku obradu podataka korišćeni su programi Excel 2000 i SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0. Dobijeni rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina, standardna devijacija, interval varijacije (minimum-maksimum) i indeks strukture (%). Procena značajnosti utvrđenih razlika za atributivna obeležja vršena je

primenom Fisherovog testa egzaktno verovatnoće i χ^2 testa. Razlike su smatrane značajnim za vrednost $p < 0,05$.

Rezultati

Analizirani su patohistološki nalazi na endometrijumu 961 bolesnice sa NUK prosečne starosti $43,23 \pm 6,7$ godina. Najmlađa bolesnica je imala 18 godina, a najstarija 83 godine. U cilju ispitivanja uzroka NUK, 84,1% (808/961) eksplorativnih kiretaža endometrijuma urađeno je kod bolesnica u premenopauzi i 15,9% (153/961) kod bolesnica u postmenopauzi.

U Tabeli 1 prikazana je distribucija patohistoloških nalaza kod bolesnica u premenopauzi i u postmenopauzi sa NUK. Hiperplazija endometrijuma je statistički značajno češći uzrok NUK (χ^2 test, $p < 0,05$) kod bolesnica u premenopauzi (23,4%) u odnosu na bolesnice u postmenopauzi (13,7%). Uterušno krvarenje uslovljeno karcinomom endometrijuma je statistički signifikantno (χ^2 test, $p < 0,001$) češće kod bolesnica u postmenopauzi (18,9%) nego kod bolesnica u premenopauzi (1,4%).

Tabela 1. Distribucija patohistoloških nalaza kod bolesnica u premenopauzi i u postmenopauzi

Patohistološke karakteristike	Premenopauza		Postmenopauza	
	n	%	n	%
Promene povezane sa trudnoćom	237	29,3	0	0,0
Endometritis	30	3,7	3	2,0
Proliferativni endometrijum	87	10,7	2	1,3
Sekretorni endometrijum	130	16,1	0	0,0
Atrofija endometrijuma	0	0,0	48	31,4
Polip endometrijuma	125	18,4	50	32,7
Hiperplazija endometrijuma	188*	23,4	21*	13,7
Karcinom endometrijuma	11**	1,4	29**	18,9
Ukupno	808	100,0	153	100,0

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

Patohistološke karakteristike hiperplazije endometrijuma (tip hiperplazije i lokalizacija na polipu) kod bolesnica u premenopauzi i u postmenopauzi prikazane su u Tabeli 2. U odnosu na bolesnice u postmenopauzi, kod bolesnica u premenopauzi patohistološki je verifikovana veća učestalost hiperplazije bez atipije (22,4% prema 10,5%) i ova razlika je statistički značajna (χ^2 test, $p < 0,01$). Atipična hiperplazija endometrijuma je češća kod bolesnica u postmenopauzi i iznosi 3,3% u odnosu na 0,9%, kolika je učestalost kod bolesnica u premenopauzi. Ova razlika je statistički signifikantna (Fisherov test, $p < 0,05$). Nisu nađene statistički značajne razlike između

učestalosti hiperplazije endometrija lokalizovane na polipu u obe ispitivane grupe (3,6% prema 3,3%) (χ^2 test, $p > 0,05$).

Tabela 2. Patohistološke karakteristike hiperplazije endometrija kod bolesnica u premenopauzi i u postmenopauzi

Hiperplazija	Premenopauza		Postmenopauza		p
	n	%	n	%	
Bez atipije					
Da	181	22,4	16	10,5	p<0,01
Ne	627	77,6	137	89,5	
Atipična					
Da	7	0,9	5	3,3	p<0,05
Ne	801	99,1	148	96,7	
Lokalizovana na polipu					
Da	29	3,6	5	3,3	p>0,05
Ne	779	96,4	148	96,7	

U Tabeli 3 su prikazane patohistološke karakteristike karcinoma endometrija (tip karcinoma i lokalizacija na polipu) kod bolesnica u premenopauzi i u postmenopauzi. Neendometrioidni tip karcinoma endometrija i karcinom lokalizovan na polipu registrovani su isključivo kod bolesnica u postmenopauzi. Nasuprot bolesnicama u premenopauzi, kod bolesnica postmenopauzi signifikantno su češći endometrioidni tip karcinoma endometrija (Fisherov test, $p < 0,001$), neendometrioidni tip karcinoma endometrija (Fisherov test, $p < 0,001$) i karcinom lokalizovan na polipu endometrija (Fisherov test, $p < 0,05$).

Tabela 3. Patohistološke karakteristike karcinoma endometrija kod bolesnica u premenopauzi i u postmenopauzi

Karcinom	Premenopauza		Postmenopauza		p
	n	%	n	%	
Endometrioidni					
Da	11	1,4	20	13,1	p<0,001
Ne	797	98,6	133	86,9	
Neendometrioidni					
Da	0	0,0	9	5,9	p<0,001
Ne	808	100,0	144	94,1	
Lokalizovan na polipu					
Da	0	0,0	2	1,3	p<0,05
Ne	808	100,0	151	98,7	

Diskusija

Utvrdjivanje etiologije NUK je, s obzirom na njihovu učestalost, veoma značajan problem u ginekologiji. Minimalno invazivne dijagnostičke procedure (transvaginalna ultrasonografija, histeroskopija i biopsija endometrija) imaju sve

veći značaj u dijagnostici NUK jer su jednostavne, bezbedne i prihvatljive za bolesnice (5,9). Međutim, ima autora koji endoskopska ispitivanja smatraju subjektivnim i nedovoljno senzitivnim za otkrivanje promena na endometriju (7,9-15). Prema podacima, histeroskopija ne pokazuje veću senzitivnost u detekciji hiperplazije i karcinoma endometrija u poređenju sa kiretažom endometrija (10). Od ukupnog broja bolesnica sa patohistološki potvrđenom hiperplazijom, samo je kod 52% bolesnica ona bila i histeroskopski registrovana, a kod 20% bolesnica sa karcinomom endometrija bilo je i histeroskopski posumnjano na karcinom (11). Korišćenje transvaginalne ultrasonografije za ispitivanje postmenopausalnih uterušnih krvarenja je kompromitovano slučajevima karcinoma endometrija udruženih sa tankim endometrijom (11-13). Evaluacija endometrijalnih polipa Color Doppler ultrasonografijom ne može da zameni patohistološku evaluaciju hirurški odstranjenih polipa (14). Transvaginalna sonohisterografija instilacijom fiziološkog rastvora je bezbedna, neinvazivna i jeftina metoda pogodna za selekciju bolesnica koje zahtevaju dalju patohistološku analizu (7,9,15).

Prema podacima, hiperplazija endometrija se najčešće javlja kod bolesnica u premenopauzi i kao posledica anovulatornih ciklusa (16,17). Mada su anovulatorni ciklusi česti oko menarhe, hiperplazija endometrija se ne otkriva često kod bolesnica, jer se krvarenja koja se javljaju nakon menarhe retko patohistološki evaluiraju (16). U reproduktivnom periodu, hiperplazija endometrija je relativno retka i javlja se pretežno kod žena sa prekomernom telesnom masom i policističnom bolešću jajnika (16). Kod bolesnica u postmenopauzi hiperplazija endometrija nastaje kao rezultat egzogene ili endogene hiperestrogenemije koja nije oponirana delovanjem progesterona, odnosno kao posledica primene estrogena u terapiji ili periferne konverzije androgena u estrogen u masnom tkivu (16,17). Karcinom endometrija se najčešće javlja kod žena u postmenopauzi sa vrhom incidencije u šestoj i sedmoj dekadi života (8,16,17). Svega 1-8% karcinoma endometrija nastaje pre 40. godine života (16). U kontekstu iznetog, u ovom istraživanju utvrđeno je da je hiperplazija endometrija statistički značajno češći uzrok NUK ($p < 0,05$) kod bolesnica u premenopauzi u odnosu na bolesnice u postmenopauzi. Nasuprot ovome, krvarenje iz materice uslovljeno karcinomom endometrija je statistički signifikantno ($p < 0,001$) češće kod bolesnica u postmenopauzi nego kod bolesnica u premenopauzi. U odnosu na bolesnice u postmenopauzi, kod onih u premenopauzi je signifikantno češća hiperplazija bez atipije ($p < 0,01$), a ređa atipična hiperplazija endometrija ($p < 0,05$). Za hiperplaziju lokalizovanu na polipu, između dve ispitivane grupe, nisu nađene statistički značajne razlike u učestalosti. Prema podacima, starije životno doba i postmenopausalni period povećavaju rizik za nastanak atipične hiperplazije i polipa endometrija sa atipičnom hiperplazijom (18,19).

Postoje dva patogenetska tipa karcinoma endometrijuma, tip I i tip II. Tip I karcinoma endometrijuma je estrogen zavisni ili endometrioidni tip i čini dve trećine karcinoma endometrijuma (8,16,17). Ovaj karcinom je dobro diferentovan, superficijalan, osetljiv na hormonsku terapiju i sa dobrom prognozom (8,16). U patohistološkom pogledu tip I karcinoma je obično dobro ili umereno diferentovan endometrioidni karcinom endometrijuma (16,17). Tip II karcinoma endometrijuma je estrogen nezavisni ili neendometrioidni tip i javlja se kod starijih žena u postmenopauzi u odsustvu hiperestrogenemije i hiperplazije endometrijuma. Neendometrioidni tip karcinoma je obično slabo diferentovan, duboko invazivan, neosetljiv na hormonsku terapiju i sa lošijom prognozom (16,17). U patohistološkom pogledu tip II karcinoma je obično serozni ili svetloćelijski karcinom endometrijuma (16,17). Vrh incidencije endometrioidnog tipa karcinoma endometrijuma je oko 59. godine, a neendometrioidnog tipa karcinoma (serozni i svetloćelijski karcinom) je oko 68. godine života (8,16). U ovom istraživanju, kod bolesnica postmenopauzi nađena je

signifikantno veća učestalost endometrioidnog tipa i neendometrioidnog tipa karcinoma endometrijuma i karcinoma lokalizovanog na polipu endometrijuma u odnosu na bolesnice u premenopauzi, što je u skladu sa podacima koji pokazuju da starije životno doba i postmenopausalni period povećavaju rizik za nastanak karcinoma endometrijuma i karcinoma lokalizovanih na polipu endometrijuma (16-19).

Zaključak

Hiperplazija endometrijuma (difuzna ili lokalizovana na polipu) je češći uzrok nenormalnih uterušnih krvarenja kod bolesnica u premenopauzi nego u postmenopauzi. U odnosu na bolesnice u premenopauzi, atipična hiperplazija i karcinom endometrijuma su češći uzrok nenormalnih uterušnih krvarenja kod bolesnica u postmenopauzi. Nasuprot premenopausalnom periodu, u postmenopausalnom periodu života postoji veći rizik za nastanak endometrioidnog i neendometrioidnog tipa karcinoma endometrijuma i karcinoma lokalizovanog na polipu endometrijuma.

Literatura

- Petković S, urednik. Ginekologija. Beograd: Elit-Medica: Draslar;2004.
- Nicholson WK, Ellison SA, Grason H, Powe NR. Patterns of ambulatory care use for gynecologic conditions: a national study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:523-30.
- Spencer CP, Whitehead MI. Endometrial assessment revisited. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106:623-32.
- Goodman A. Abnormal genital tract bleeding. *Clin Cornerstone* 2000;3:25-35.
- Clark TJ, Khan KS, Gupta JK. The diagnosis of intrauterine pathology in post-menopausal women: an evidence-based approach. *Reviews in Gynecological Practice* 2002;2:109-16.
- Tabata T, Yamawaki T, Ida M, Nishimura K, Nose Y, Yabana T. Clinical value of dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2001;264:174-6.
- Goldstein SR. Menorrhagia and abnormal bleeding before the menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology* 2004;18:59-69.
- Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter G, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA. Epithelial tumours and related lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003. p.221-32.
- Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:180-3.
- Ben-Yehuda OM, Kim YB, Leuchter RS. Dose hysteroscopy improve upon the sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma?. *Gynecol Oncol* 1997;68:4-7.
- Buyuk E, Durmusoglu F, Erenus M, Karakos B. Endometrial disease diagnosed by transvaginal ultrasound and dilatation and curettage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:419-22.
- Gupta JK, Wilson S, Desai P, Kau C. How should we investigate women with postmenopausal bleeding?. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:475-9.
- Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K, Yamamoto K, Hidaka A, Umesaki N, et al. Differences between occidental and oriental postmenopausal women in cut off level of endometrial thickness for endometrial cancer screening by vaginal scan. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1494-5.
- Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:669-74.
- Mihm LM, Quick VA, Brumfield JA, Connors AF Jr, Finnerty JJ. The accuracy of endometrial biopsy and saline sonohysterography in the determination of the cause of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:858-60.
- Kurman RJ. *Blaustein's pathology of the female genital tract*, 5th edition. New York: Springer - Verlag; 2002.
- Mazur MT, Kurman RJ, editors. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings*. New York: Springer Science + Business Media; 2005.
- Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 2004; 115:206-10.
- Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as a risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. *Maturitas* 2007;56:190-7.

INFLUENCE OF THE MENOPAUSAL STATUS TO THE FREQUENCY AND PATHOHISTOLOGICAL FEATURES OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND CARCINOMA IN PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING

Jelena Milosevic, Biljana Djordjevic and Marija Tasic

The aim of the study was to determine the frequency and pathohistological features of endometrial hyperplasia and carcinoma in premenopausal and postmenopausal patients with abnormal uterine bleeding (AUB).

The frequency and pathohistological features of endometrial hyperplasia and carcinoma were investigated in 961 patients with AUB who underwent dilatation and curettage (D&C) between January and December 2006. Regarding the menopausal status, patients were divided into two groups: group of premenopausal patients (n=808) and group of postmenopausal patients (n=153).

Endometrial hyperplasia was significantly ($p < 0,05$) more frequent cause of AUB in premenopausal patients (23,4%) than in postmenopausal patients (13,7%). AUB caused by endometrial carcinoma was significantly ($p < 0,001$) more common in postmenopausal patients (18,9%) than in premenopausal patients (1,4%). Compared to the postmenopausal patients, endometrial hyperplasia without atypia was significantly ($p < 0,01$) more frequent, while atypical hyperplasia was significantly ($p < 0,05$) less frequent in premenopausal patients. In contrast to the premenopausal patients, endometrioid type and non-endometrioid type of endometrial carcinoma and carcinoma localized in endometrial polyp were significantly more common in postmenopausal patients ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$, respectively).

Endometrial hyperplasia (diffuse or localized to the polyp) is more frequent cause of AUB in premenopausal patients than in postmenopausal patients. Compared to the premenopausal patients, atypical hyperplasia and endometrial carcinoma are more frequent causes of AUB in postmenopausal patients. In contrast to the premenopause, there were higher risks for developing endometrioid type and non-endometrioid type of endometrial carcinoma and carcinoma localized in endometrial polyp in postmenopause. *Acta Medica Medianae 2008;47(2):33-37.*

Key words: *menopausal status, endometrium, hyperplasia, carcinoma*