

## ASPECTELE TRATAMENTULUI STĂRILOR PRECANCEROASE ALE ENDOMETRULUI

Tudor Rotaru – dr. șt. med., conf. univ., Olga Eremia, Ludmila Balan,  
Ludmila Rotaru – dr. șt. biol., Mariana Vîrlan – asist. univ.,  
Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană, USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Institutul Oncologic din Republica Moldova

### Rezumat

În articolul dat sunt prezentate date cu privire la aspectele clinico-morfologice și importanța acestora în conduita terapeutică a stărilor precanceroase ale endometrului. Evaluarea metodelor de diagnostic și tratament aplicate pacientelor provenite din secțiile ginecologice Nr. 1 și Nr. 2 a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, pe perioada anilor 2009 – 2014, care în final au fost diagnosticate cu hiperplazie endometrială.

**Cuvinte-cheie:** tratament, stări precanceroase, endometrul

### Summary. The aspects treatment of precancerous condition of the endometrium

The present article presents data referring to clinical and morphological particularities and their significance in the course of treatment of endometrial precancerous lesions. Evaluation of diagnostic and treatment methods applied to patients from gynecological wards Nr. 1 and Nr. 2 from Oncology Institute of Moldova, during 2009-2014, which were finally diagnosed as endometrial hyperplasia.

**Key words:** treatment precancerous condition, endometrium

### Резюме. Аспекты лечения предраковых состояния эндометрия

В данной статье представлены данные о клинических и морфологических аспектов и их значение в терапевтическом поведении эндометрия предраковых состояний. Оценка методов диагностики и лечения, применяемых для пациентов с гинекологическими подопечных Nr. 1 и Nr. 2 Онкологического Института Молдовы, в годы 2009-2014, который в конечном итоге был поставлен диагноз гиперплазия эндометрия.

**Ключевые слова:** лечения, предраковое состояния, эндометрия

### Introducere

Endometrul reprezintă o formă de țesut mezenchimal specializat, aflat sub influența hormonală a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian. Dincolo de complexa lui fiziologie, endometrul poate fi sediul unor patologii variate, dintre care hiperplaziile endometriale ce sunt și cele mai frecvente. Homeostazia tisulară este rezultatul unui echilibru între două procese: generarea celulelor și moartea lor. În mecanismul distrugerii endometrului funcțional în faza menstruală este implicat procesul de apoptoză. Apoptoza excesivă sau absența ei, poate avea implicații patologice majore. Ca o reflectare a balanței între proliferarea și moartea celulară, hiperplaziile endometriale fac tot mai mult obiectul cercetării biologice medicale. Prin cunoașterea și evidențierea moleculelor implicate în menținerea acestei balanțe, tratamentul acestor leziuni poate cunoaște și alte modalități de abordare.

Hiperplaziile endometriale reprezintă o varietate de modificări histologice caracterizate prin proliferarea elementelor glandulare și stromale, însoțite de o creștere adaptativă a vascularizației, uneori cu sau fără infiltrație de celule rotunde. Alterările morfologice și biologice ale glandelor endometriale și stromei, variază, de la exagerări ale unor trăsături fiziologice la carcinom *in situ*, generalizate, interesând tot endo-

metrul, sau pot fi limitate la arii restrânse, sugerând și posibilitatea existenței unor factori locali în producerea lor [1, 2].

Hiperplaziile endometriale sunt afecțiuni comune în Comunitatea Europeană fiind raportate în fiecare an peste 120 000 cazuri noi, în timp ce în țările vestice sunt diagnosticate anual între 180 000 – 200 000 noi cazuri [5, 8].

Prevalența general estimată este de un caz la o mie femei, rata formelor simple crescând la 4% în rândul femeilor asimptomatice aflate la menopauză și variind între 4 – 30% atunci când la aceeași categorie de vârstă simptomatologia este prezentă [2].

Substratul etiopatogenic este reprezentat, aproape întotdeauna, de un hiperestrogenism cronic, absolut sau relativ, necontrabalansat progesteronic, perimenopauza caracterizată prin cicluri anovulatorii prezentând un risc crescut de dezvoltare a acestei afecțiuni. Leziunile hiperplazice ale endometrului sunt considerate de majoritatea autorilor de specialitate ca fiind leziuni precanceroase situate la granița dintre benign și malign. Diagnosticarea precoce a acestor leziuni premaligne, reprezentate de hiperplaziile endometriale, leziuni considerate a fi precursorare cancerului de corp uterin, este de mare importanță în patologia tumorală a femeii. Controversele referitoare la definirea

entităților lezionale endometriale în cadrul secvenței hiperplazie – carcinom (unele tipuri de hiperplazie endometrială reprezentând forme de tranziție sau premaligne ale neoplaziei endometriale) influențează atitudinea terapeutică, astfel încât, problemele majore de actualitate în abordarea hiperplaziilor endometriale rămân: reproductibilitatea diagnostică scăzută și predicția slabă a progresiei către cancer [2, 3, 8, 7].

Până în prezent este în dezbatere problema stărilor precanceroase ale endometrului. Dificultatea aprecierii lor este legată de diversitatea evoluției proceselor patologice în mucoasa uterului, cauzate de caracteristicile fonului hormonal al bolnavilor în diferite perioade ale vieții [2, 9].

Merită atenție propunerea lui B. I. Jeleznova (1977) de a considera stări precanceroase: hiperplazia atipică a endometrului (schimbări adenomatoase difuze), adenomatoza în focar și polipi adenomatoși.

După părerea morfopatologilor, stările precanceroase ale endometrului se caracterizează prin anumite schimbări patohistologice difuze sau în focar, care sunt comune cancerului (atipie, polimorfism, multiplicarea intensă a celulelor epiteliale), însă sunt exprimate într-un grad mai mic ca în cancer, în afară de acestea lipsesc semne de creștere infiltrativă. Cercetările ultimilor ani a stabilit, pe concept modern, noțiunea de boală endometrială precanceroasă, dându-i denumirea prezentă de neoplazie endometrială intraepitelială, care include leziunile endometriale cu risc crescut pentru cancerul de corp uterin [6, 10].

Frecvența asocierii dintre hiperplazia endometrială atipică și carcinomul endometrial variază între 17 și 52%, cu o rată de progresie către carcinom variabilă la 1 – 28% în funcție de severitatea leziunii, context în care introducerea noi terminologii EIN (neoplazie intraepitelială endometrială) conferă o mai mare acuratețe a predicției acestui risc comparativ cu clasificarea OMS (Organizația Mondială a Sănătății) din 1997. Din datele statistice existente, rezultă că riscul de transformare malignă în formele de hiperplazie fără atipii, este între 1 – 3%, comparativ cu formele în care apar atipii, în care evoluția spre malignitate este până la 30% [4, 11].

**Scopul studiului** a preconizat evaluarea și aprecierea tratamentului în stările precanceroase ale endometrului.

#### **Obiectivele studiului**

1. Determinarea dezechilibrului hormonal în scopul profilaxiei și tratamentului stărilor precanceroase ale endometrului.

2. Aplicarea tratamentului hormonal și tratamentului chirurgical în stările precanceroase ale endometrului.

3. Elaborarea algoritmului de tratament în patologia endometrului.

#### **Material și metode**

Studiul a fost efectuat pe un lot de 40 din cazuri, tratate în secțiile ginecologice Nr. 1 și Nr. 2 a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, în intervalul 2009 – 2014, care în final a fost stabilit diagnosticul de hiperplazie endometrială. Examinarea histopatologică a fost efectuată în Laboratorul Histopatologic al IMSP Institutului Oncologic din RM, din materialul provenit după chiuretaj al cavității uterului, fie în urma histerectomiei.

Ca material adițional de studiu am utilizat cartelele medicale, foi de observație clinică, registrele cu rezultatele histologice și citologice.

Din datele înscrise în foile de observație clinică rezultă că în lotul nostru de studiu, vârsta pacientelor a fost între 40 – 80 ani, preponderent au fost afectate pacientele cu vârsta cuprinsă între 51 – 60 ani care au constituit 25 paciente (62,5%). Din 40 de paciente examinate, 18 din ele se aflau în perioada menopauzală ce constituie 45%, iar celelalte 22 de paciente sau 55% se aflau încă în perioada fertilă.

Studiind mediul de proveniență al acestor paciente se observă un procent mai mare al bolnavelor provenind din mediul urban (55%) fapt explicat printr-o mai bună educație sanitară, o mai mare adresabilitate și prin ponderea mare a factorilor de risc, alimentația incriminată în apariția obezității, diabetului zaharat, HTA, poluarea atmosferică și posibilitățile mai mari de acces și procurare a preparatelor estrogenice.

#### **Rezultate și discuții**

Există o suspiciune înaltă față de hiperplazia endometrială la orice femeie cu factori de risc. Apariția primei menstruații s-a plasat la marea majoritate a cazurilor (30 de paciente) la vârsta de 13 – 14 ani (75%). În ceea ce privește durata fluxului menstrual, s-au observat 26 cazuri cu o durată de 3 – 4 zile (65%).

Din anamneza efectuată la cazurile lotului cercetat, a rezultat existența unei patologii generale cu diferențe de la caz la caz ca patologia glandei tiroide 36 paciente ceea ce rezultă 29,2%, boala hipertonică la 28 paciente (22,7%) obezitatea la 23 paciente (18,6%), sterilitatea (20 paciente 16,2%), diabetul zaharat (15 paciente cu 12,15%), doar un caz (0,81%) cu istoric familial de cancer uterin, ovarian sau al colonului, dar care în totalitatea lor au avut un aspect foarte variat. În tabelul 1 sunt reprezentate patologii generale suportate de paciente, care constituie factorii de risc în etiopatogenia stărilor precanceroase ale endometrului.

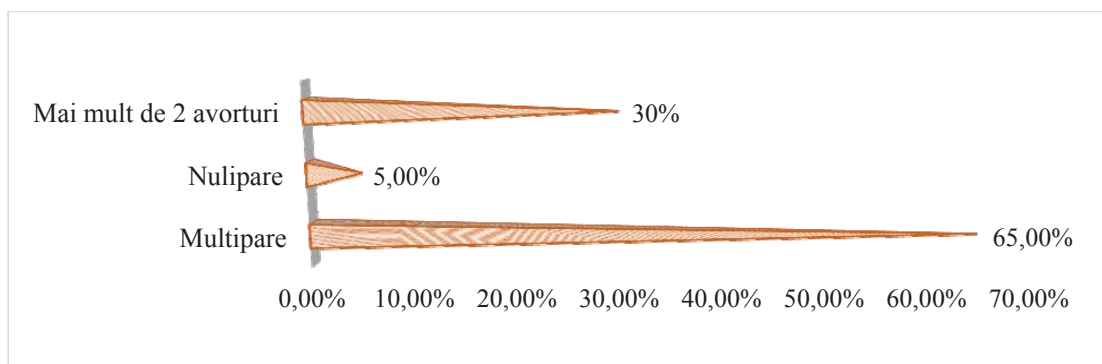


Figura 1. Repartizarea pacientelor conform antecedentelor obstetricale

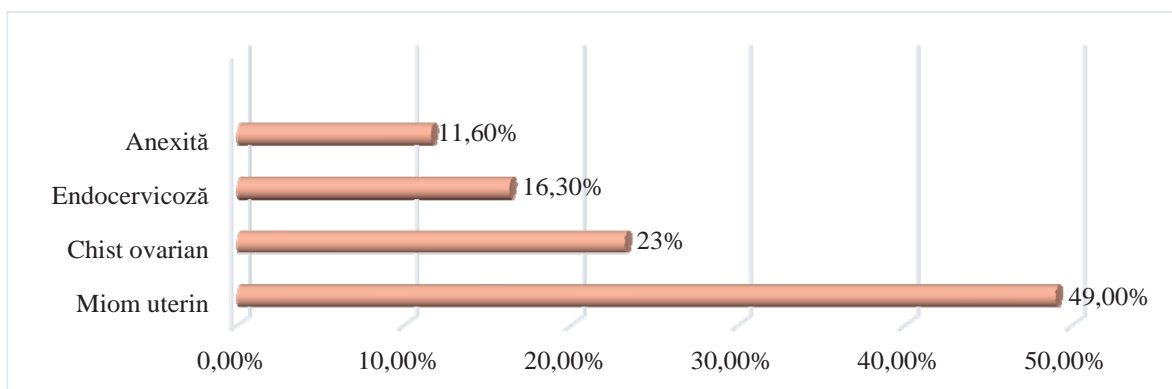


Figura 2. Repartizarea pacientelor conform antecedentelor ginecologice

Tabelul 1  
Repartizarea pacientelor conform antecedentelor personale patologice

Nr.	Patologia	Numărul pacientelor	%
1	Obezitate	23	18,6
2	Sterilitate	20	16,2
3	Boala hipertonică	28	22,7
4	Diabetul zaharat	15	12,15
5	Patologia glandei tiroide	36	29,2
6	Istoric familial de cancer uterin, ovarian sau al colonului	1	0,81
	Total	123	100

Se constată o incidență mai mare a hiperplaziilor endometriale la multipare (26 paciente cu 65%) față de nulipare (1 pacientă 5%), relatate în Figura 1. Această prevalență la multipare datorându-se perturbărilor endocrine din puerperalitate și perioada de lactație ce pot determina o reactivitate uterină anormală la hormonii ovarieni. Lactația prelungită, prin persistența prelungită a prolactinei determină o hiperinvoluție uterină, ce determină un răspuns insuficient și inegal al uterului la acțiunea steroizilor sexuali.

În cadrul antecedentelor ginecologice, au fost semnalate în primul rând miomul uterin la 21 paciente (49%), urmat de chisturi ovariene la 10 paciente

(23%), endocervicoză- 7 paciente (16,3%), anexită cronică la 5 paciente (11,6%) relevată în Figura 2.

Pentru precizarea diagnosticului toate pacientele au fost supuse explorărilor clinice și paraclinice cum ar fi: colectarea detaliată a acuzelor, tușul vaginal bimanual, examenul în valve, analiza citologică a exo și endocolului, raclajul diagnostic al cavității uterine, analiza generală și biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, coagulograma, ultrasonografia organelor bazinului mic. La necesitate au fost efectuate electrocardiografia, radiografia toracică, spirometria, irigosopia și rectomanoscopia.

Din anamneza pacientelor, la examenul primar, menometroragia a fost cel mai frecvent motiv de internare, la 17 paciente din 40 ce constituie 32,6%. Menometroragia fiind însoțită în multe cazuri de dureri abdominale 13 paciente (25%). În alte cazuri analizate, metroragia a fost acuzată atât de femeile aflate în perioada fertilă (7 paciente 13,5%) cât și de cele aflate în perioada menopauzală (15 paciente 28,8%). Toate acuzele cu care s-au adresat pacientele la medic sunt demonstrate în tabelul 2.

La tactul vaginal bimanual, care permite depistarea măririi ușoare a corpului uterin, efectuat la toate pacientele, s-a determinat o mărire în dimensiuni la 32 de paciente și la 8 paciente uterul era în limitele normei. Toate datele sunt relatate în tabelul 3.

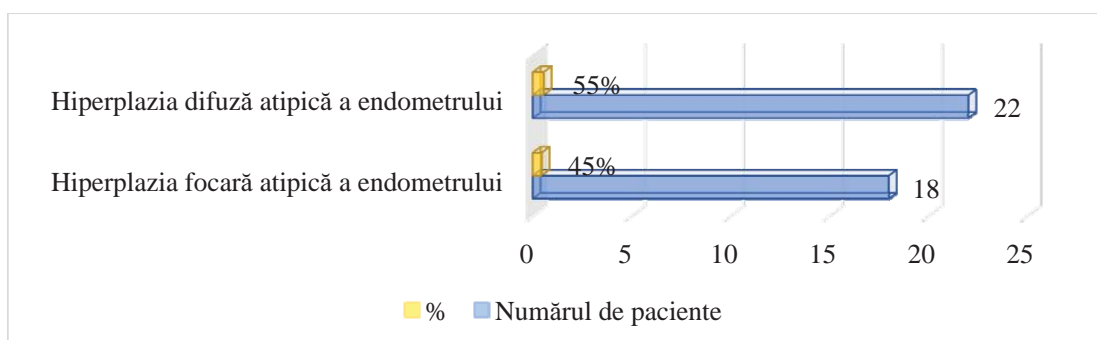


Figura 3. Repartizarea pacientelor conform diagnosticului histologic

Tabelul 2  
**Repartizarea pacientelor după acuzele prezentate la internare**

Nr.	Acuze la internare	Numărul pacientelor	%
1	Menometroragii	17	32,6
2	Metroragii în menopauză	15	28,8
3	Metroragii în perioada fertilă	7	13,5
4	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului	13	25
	Total	52	100

Tabelul 3  
**Repartizarea pacientelor conform dimensiunilor uterului**

Nr.	Dimensiunile uterului în săptămâni	Numărul pacientelor	%
1	6 – 7 săptămâni	6	18,75
2	7 – 8 săptămâni	8	25
3	8 – 9 săptămâni	10	31,25
4	9 – 10 săptămâni	4	12,5
5	10 – 11 săptămâni	2	6,25
6	12 – 13 săptămâni	2	6,25
	Total	32	100

În tabelul 3 s-a demonstrat o mărire a uterului de 6 – 7 săptămâni la 6 paciente (18,75%), de 7 – 8 săptămâni la 8 paciente (25%), de 8 – 9 săptămâni la 10 paciente (31,25%), de 9 – 10 săptămâni la 4 paciente (12,5%), de 10 – 11 săptămâni și la 2 paciente (6,25%) și de 12 – 13 săptămâni la 2 paciente (6,25%). Aceste modificări la nivelul uterului sunt caracterizate și printr-o consistență dur – elastică și o sensibilitate la palpare la 24 paciente, iar la 8 paciente uterul la palpare este indolor.

Diagnosticul de certitudine în stabilirea tipului schimbărilor patologice a endometrului se stabilește preponderent în baza examenului histopatologic, efectuat pe o piesă de biopsie endometrială. Recoltarea biopsiei se face după dilatație și chiuretaj. În rezultatul raclajului diagnostic efectuat la toate 40 de

paciente, la 18 dintre ele (45%), s-a depistat hiperplazia focară atipică a endometrului, iar la 22 paciente (55%) s-a depistat hiperplazia difuză a endometrului (Figura 3).

Tratamentul depinde de potențialul malign, cerințele de fertilitate și comorbiditățile medicale, precum și preferința pacientului. Cu cât afecțiunea este diagnosticată mai precoce, cu atât pronosticul este mai favorabil.

Tratamentul trebuie individualizat pentru fiecare femeie în parte și poate include terapie medicamentoasă hormonală până la histerectomie. Cu toate că rata regresiei spontane a unei hiperplazii de endometru este foarte mare (80% în cazurile fără atipii și 50% în cazurile cu atipii), în hiperplazia endometrială se recomandă instituirea tratamentului pentru a evita evoluția spre cancer endometrial.

Cel mai eficient tratament în hiperplazia endometrială îl reprezintă administrarea de progesteron natural sau progestine sintetice, acestea reduc gradul hiperplaziei prin activarea receptorilor progestero-nici, cu decidualizare stromală și subțiere ulterioară a endometrului.

Cea mai bună rată de răspuns la progestine a fost observată la femeile cu hiperplazie endometrială fără atipii, sub terapie progestero-nică pentru cel puțin 12 – 14 zile pe lună. Tratamentul medical în principal cu preparate progestero-nice se adresează hiperplaziei endometrială fără atipii.

Tratamentului hormonal administrat la 5 paciente ce constituie 12,5% cu vârsta cuprinsă între 40 – 50 ani, care a fost reprezentată de preparatul Duphaston 10 mg, administrat câte 1 pastilă de 2 ori pe zi de la a 5-a până la a 25-a zi a ciclului menstrual timp de 3 – 6 luni.

Tratamentul hormonal a avut un efect minimal, la paciente se atestă prezența metroragiilor, ulterior s-a efectuat tratament chirurgical (histerectomie totală cu anexe bilateral).

Histerectomia totală este standardul actual de tratament pentru hiperplazia endometrială atipică, furnizează evaluarea definitivă a unui posibil carcinom

concurrent, și în mod eficient tratează leziunile pre-maligne.

În tabelul 4 este demonstrat tactica tratamentului chirurgical în funcție de vârsta pacientelor. Se observă că preponderent pacientele aflate în menopauză, în număr de 31, cu vârsta cuprinsă între 51 – 80 de ani au fost supuse intervenției chirurgicale – Histerectomie totală cu anexele bilateral, ce constituie 88,5%.

Tabelul 4

**Repartizarea pacientelor după tratamentul chirurgical efectuat**

Nr.	Vârsta	Histerectomie totală cu anexele bilateral	%	Histerectomie totală fără anexe	%
1	40 – 50 ani	4	11,5	-	-
2	51 – 60 ani	25	71,25	-	-
3	61 – 70 ani	4	11,5	-	-
4	71 – 80 ani	2	5,7	-	-
	Total	35	100	-	-

**Concluzii**

1. Hiperplazia endometrială reprezintă o proliferare neinvazivă, nefiziologică estrogen – dependentă a endometriului cu afectarea preponderent la pacientele cu vârsta cuprinsă între 51 – 60 de ani, în număr de 25 paciente ceea ce a constituit 62,5%;

2. Tratamentul cu preparate progesteronice a fost administrat la 5 paciente, ce constituie 12,5%, cu efect minimal;

3. Tratamentul chirurgical preponderent a fost aplicat femeilor aflate în menopauză, în 31 cazuri cu 77,5%.

**Bibliografie**

1. Atasoy P., Fas-mediated pathway and apoptosis in normal hyperplastic and neoplastic endometrium, *Gynecol Oncol*, 2003; 19, 2, p. 309 – 17.
2. Baker T. R., Premalignant Conditions of the Endometrium (Endometria and Adenocarcinoma in situ) // *Handbook of Gynecologic Oncology* / Ed. Piver M.S. 1995; P. 1333140.
3. Chakraborty S., Endometrial hormone receptors in women with dysfunctional uterine bleeding, *Arch Gynecol Obstet*, 2005; 272(1), p. 17 – 22.
4. Espindola D., Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am.*, 2007; 34, p. 717 – 37.
5. Kurman R. J., The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients, *Cancer* 1985; 56, p. 403 – 11.
6. Mazur M. T., Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma. A conventional approach. *Ann Diagn Pathol* 2005; 9, p. 174 – 181.
7. Mills A. M., Endometrial hyperplasia. *Semin Diagn Pathol*, 2010; 27, p. 199 – 214.
8. Mutter G. L., Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol* 2002; 55, p. 326 – 31.
9. Ronnett B. M., Precursors lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman RJ. *Blaustein’s Pathology of the Female Genital Tract*, 5th edition, Springer-Verlag, New York, 2002; p. 467 – 500.
10. Sezgin M. I., Histopathological challenges in the diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Current Diagnostic Pathology*, 2006; 12, p. 312 – 24.
11. Tavasolli F., Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978; 70, p. 770 – 79.