



Zastupljenost i karakteristike polipa endometrijuma kod bolesnica sa patološkim uterinskim krvarenjem

Prevalence and characteristics of endometrial polyps in patients with abnormal uterine bleeding

Biljana Đorđević*, Jelena Milošević†, Zorica Stanojević‡

Medicinski fakultet, *Institut za patologiju, Niš; Klinički centar,

†Klinika za ginekologiju i akušerstvo, ‡Klinika za onkologiju, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Zastupljenost polipa endometrijuma (PE) u opštoj populaciji žena iznosi oko 24%. Patološko uterinsko krvarenje čest je simptom PE. Cilj rada bio je da se utvrde zastupljenost i karakteristike PE kod bolesnica sa patološkim uterinskim krvarenjem. **Metode.** Zastupljenost i karakteristike PE ispitivane su kod 961 bolesnice sa patološkim uterinskim krvarenjem koje su bile podvrgnute dilataciji grlića materice i kiretaži endometrijuma u periodu od januara do decembra 2006. godine. Na osnovu patohistoloških karakteristika PE (prisustvo atipične hiperplazije ili karcinoma endometrijuma), bolesnice su bile podeljene u dve grupe: grupa A – bolesnice koje su imale PE i PE sa hiperplazijom bez atipije ($n = 204$) i grupa B – bolesnice koje su imale PE sa atipičnom hiperplazijom i PE sa karcinomom ($n = 7$). **Rezultati.** Nađen je PE kod 211 bolesnica (21,95%) sa patološkim uterinskim krvarenjem. Patohistološki, bilo je 175 PE (82,94%), 29 (13,74%) PE sa hiperplazijom bez atipije, 5 (2,37%) PE sa atipičnom hiperplazijom i 2 (0,95%) PE sa karcinomom endometrijuma. Nasuprot bolesnicama sa PE i PE sa hiperplazijom bez atipije (grupa A), bolesnice koje su imale PE sa atipičnom hiperplazijom i PE sa karcinomom (grupa B) bile su značajno starije ($p < 0,05$), značajno češće u periodu postmenopauze ($p < 0,05$) i značajno češće su imale arterijsku hipertenziju ($p < 0,05$). **Zaključak.** Zastupljenost PE kod bolesnica sa patološkim uterinskim krvarenjem prema našim podacima iznosi 21,95%. Atipična hiperplazija i karcinom endometrijuma retko su lokalizovani u polipu. Starije životno doba, period postmenopauze i arterijska hipertenzija povećavaju rizik nastanka premalignih i malignih promena u polipu endometrijuma.

Ključne reči:

metroragija; menopauza; endometrijum, neoplazme; endometrijum, hiperplazija; polipi; prevalenca.

Abstract

Background/Aim. The prevalence of endometrial polyps (EPs) in the general female population is about 24%. Abnormal uterine bleeding is frequently the presenting symptom of EPs. The aim of this study was to determine the prevalence and characteristics of EPs in patients with abnormal uterine bleeding. **Methods.** The prevalence and characteristics of EPs were investigated in 961 patients with abnormal uterine bleeding who underwent dilatation and curettage between January and December 2006. Regarding histopathological features of EPs (presence of atypical hyperplasia or endometrial carcinoma), patients were divided into two groups: group A – patients who had EPs and EPs with hyperplasia without atypia ($n = 204$) and group B – patients who had EPs with atypical hyperplasia and EPs with carcinoma ($n = 7$). **Results.** In 211 (21.94%) patients EPs were found with abnormal uterine bleeding. Histopathologically, there were 175 (82.94%) EPs, 29 (13.74%) EPs with hyperplasia without atypia, 5 (2.37%) EPs with atypical hyperplasia, and 2 (0.95%) EPs with endometrial carcinoma. Contrary to the patients with EPs and EPs with hyperplasia without atypia (group A), patients who had EPs with atypical hyperplasia and EPs with carcinoma (group B) were older ($p < 0.05$), and more commonly postmenopausal ($p < 0.05$) and with hypertension ($p < 0.05$), all of statistical significance. **Conclusion.** The prevalence of endometrial polyps in patients with abnormal uterine bleeding according to our data was 21.95%. Atypical hyperplasia and endometrial carcinoma were rarely confined to a polyp. Older age, postmenopausal period and hypertension may increase the risk of premalignant and malignant changes in endometrial polyps.

Key words:

metrorrhagia; menopause; endometrial neoplasms; endometrial hyperplasia; polyps; prevalence.

Uvod

Polip endometrijuma (PE) je benigna lokalizovana proliferacija žlezda i strome endometrijuma pokrivena epitelom koja se projektuje iznad ravnih okolne sluzokože¹. Polip nastaje usled fokalne proliferacije bazalnog sloja endometrijuma, a u osnovi PE obično se nalaze krvni sudovi zadebljanog zida¹. Većina PE se javlja u fundusu uterusa, a za endometrijum vezuje ih široka osnova (sesilni polip) ili peteljka različite dužine i debljine (pedunkuladni polip)¹. Polipi su različite veličine od diskretnih izraštaja endometrijuma do velikih masa koje ispunjavaju čitavu duplju materice. Distalni deo PE može da dopre do kanala grlića materice i vagine.

Prema podacima, PE su česti i obično se javljaju kod žena u perimenopauzi, a pre menarhe izuzetno su retki¹⁻⁵. Procenjena zastupljenost PE u opštoj populaciji žena iznosi oko 24%, a kod 20% bolesnica polipi su multipli¹. Kod simptomatskih PE vodeći klinički simptom je patološko uterušno krvarenje⁶.

Smatra se da PE nastaje kao posledica estrogene stimulacije sluzokože materice i nejednake osetljivosti pojedinih delova endometrijuma na delovanje estrogena¹. Pod dejstvom steroidnih hormona estrogena i progesterona funkcionalni polipi pokazuju ciklične promene svojstvene normalnom endometrijumu¹. Atrofični polipi javljaju se kod žena u postmenopauzi i pretpostavlja se da nastaju kao rezultat regresije hiperplastičnih i funkcionalnih PE¹.

U polipu mogu da se razviju različiti tipovi hiperplazije i karcinoma endometrijuma¹⁻³. Prema podacima, zastupljenost PE sa malignim tumorom je 0–13%, a 12–34% bolesnica sa karcinomom endometrijuma istovremeno ima i PE^{1,2,7}. S obzirom na to da polip odražava sklonost endometrijuma ka razvoju proliferativnih lezija, smatra se da bolesnice sa PE imaju povećan rizik od nastanka karcinoma endometrijuma¹.

Cilj rada bio je da se utvrde zastupljenost i karakteristike PE kod bolesnica sa patološkim uterušnim krvarenjem.

Metode

Retrospektivno istraživanje je sprovedeno kod 961 bolesnice sa patološkim uterušnim krvarenjem 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. Od ukupno 961 bolesnice 211 je imalo PE.

Patološko uterušno krvarenje kod bolesnica definisano je kao svako krvarenje koje ne odgovara menstrualnom krva-

renju ili kao uterušno krvarenje nakon jedne godine od menopauze.

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

Pored pripadnosti fiziološkom periodu u odnosu na menopauzu, u koji su bolesnice sa PE svrstane, analizirani su i klinički podaci koji se odnose na godine starosti i prisustvo dijabetes melitusa i arterijske hipertenzije (dijastolni pritisak > 90 mmHg i/ili sistolni pritisak > 140 mmHg).

Patohistološka analiza rutinski obrađenih uzoraka kiretmana obojenih standardnom hematoksilin-eozin metodom urađena je u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu.

Patohistološki nalazi bolesnica klasifikovani su kao: PE, PE sa hiperplazijom bez atipije (simpleks ili kompleksna), PE sa atipičnom hiperplazijom (simpleks ili kompleksna) i PE sa karcinomom. Kod svih bolesnica hiperplazija i karcinom bili su lokalizovani isključivo u PE i nisu se nalazili u okolnom endometrijumu.

Patohistološka klasifikacija hiperplazije i karcinoma endometrijuma vršena je prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije⁸.

Na osnovu patohistoloških karakteristika PE (prisustvo atipične hiperplazije ili karcinoma endometrijuma), sve bolesnice bile su podeljene u dve grupe: grupa A – bolesnice kod kojih je nađen PE i PE sa hiperplazijom bez atipije (n = 204) i grupa B – bolesnice kod kojih je nađen PE sa atipičnom hiperplazijom i PE sa karcinomom (n = 7).

Za statističku obradu podataka korišćeni su programi Excel 2000 i Statistika 5. Dobijeni rezultati predstavljeni su kao aritmetička sredina \bar{x} , standardna devijacija (SD), interval varijacije (minimum-maksimum) i indeks strukture (%). Procena značajnosti utvrđenih razlika za numerička obeležja vršena je Studentovim *t* testom, a za atributivna obeležja Fisherovim testom egzaktno verovatnoće. Razlike su smatrane značajnim za vrednost $p < 0,05$.

Rezultati

Analizirani su patohistološki nalazi kiretmana 961 bolesnice sa patološkim uterušnim krvarenjem. Od ukupno 961 bolesnice 211 (21,95%) imalo je PE. U tabeli 1 prikazane su kliničke karakteristike bolesnica sa PE. Bolesnica sa PE imale su prosečno 49,84±11,39 godina. Najmlada bolesnica imala je 18 godina, a najstarija 83 godine. U odnosu na status

Tabela 1

Karakteristike bolesnica sa polipom endometrijuma

Karakteristika	Vrednosti
Ukupan broj	211
Životno doba (godine)	
$\bar{x} \pm SD$	49,84±11,39
(min.–max.)	(18–83)
Fiziološki period u odnosu na menopauzu (broj, %)	
premenopauza	156 (73,93)
postmenopauza	55 (26,07)
Dijabetes melitus (broj, %)	15 (7,11)
Hipertenzija (broj, %)	39 (18,48)

menopauze, bilo je 156 (73,93%) bolesnica u premenopauzi i 55 bolesnica (26,07%) u postmenopauzi. Dijabetes melitus imalo je 15 (7,11%) bolesnica, dok je arterijska hipertenzija registrovana kod 39 (18,48%) bolesnica sa PE.

Distribucija pojedinih patohistoloških nalaza kod bolesnica sa PE prikazana je u tabeli 2. Patohistološkom analizom

pri sprovođenju različitih dijagnostičkih procedura, njihovu tačnu zastupljenost nije lako utvrditi^{4,5,14-15}. Prema podacima, PE se otkriva kod 2–23% bolesnica sa patološkim uterusnim krvarenjem³. U ovom istraživanju zastupljenost PE kod bolesnica sa patološkim uterusnim krvarenjem iznosila je 21,95%³.

Tabela 2

Patohistološki nalaz bolesnica sa polipom endometrija (PE)

Patohistološki nalaz	Bolesnice	
	broj	%
PE	175	82,94
PE sa hiperplazijom bez atipije	29	13,74
PE sa atipičnom hiperplazijom	5	2,37
PE sa karcinomom	2	0,95
Ukupno	211	100,00

utvrđeno je da je PE imalo 175 bolesnica (82,94%), PE sa hiperplazijom bez atipije (simpleks ili kompleksna), 29 bolesnica (13,74%), a PE sa atipičnom hiperplazijom (simpleks ili kompleksna) 5 bolesnica (2,37%). Kod 2 bolesnice (0,95%) patohistološki je verifikovan PE sa dobro diferentovanim endometrioidnim adenokarcinomom.

Rezultati analize i komparacije kliničkih karakteristika bolesnica grupe A i bolesnica grupe B prikazani su u tabeli 3. Bolesnice grupe A imale su prosečno 49,54±11,43 godina, a

Podaci koji se odnose na učestalost PE sa premalignim i malignim promjenama razlikuju se u literaturi. Istraživači koji se bave ovom problematikom zabeležili su da u PE mogu da budu prisutni različiti tipovi hiperplazije i da je incidencija PE sa malignim tumorima od 0% do 13%⁹⁻¹⁴. U seriji od 146 bolesnica sa PE Orvieto i sar.⁹ nisu našli kod niti jedne bolesnice PE sa karcinomom, a 10% bolesnica imalo je PE sa hiperplazijom. Ispitujući veliku seriju od 509 histeroskopski odstranjenih PE, Savelli i sar.¹⁰ utvrdili su da je 25,7% polipa bilo ud-

Tabela 3

Poređenje kliničkih karakteristika bolesnica po grupama

Karakteristika	Grupa A* (n = 204)	Grupa B† (n = 7)	Statistička značajnost
Životno doba (godine) $\bar{x} \pm SD$	49,54±11,43	58,43±6,18	$p < 0,05$ (Studentov <i>t</i> test)
Menopauzni status (broj, %)			
premenopauza	154 (75,49)	2 (28,57)	$p < 0,05$ (Fišerov test)
postmenopauza	50 (24,51)	5 (71,43)	
Dijabetes melitus (broj, %)	14 (6,86)	1 (14,29)	
Hipertenzija (broj, %)	35 (17,15)	4 (57,14)	$p < 0,05$ (Fišerov test)

*Bolesnice kojima je nađen polip endometrija (PE) i PE sa hiperplazijom bez atipije; †bolesnice kojima je nađen PE sa atipičnom hiperplazijom i PE sa karcinomom

bolesnice grupe B 58,43±6,18 godina. U poređenju sa bolesnicama grupe A, bolesnice grupe B bile su statistički značajno starije (Studentov *t* test, $p < 0,05$). Statistički značajno veći procenat bolesnica u postmenopauzi registrovan je u grupi B u odnosu na grupu A (71,43% prema 24,51%, Fišerov test, $p < 0,05$). Dijabetes melitus bio je češći u grupi B (14,29%) nego u grupi A (6,86%). Ove razlike, međutim, nisu bile statistički značajne (Fišerov test, $p > 0,05$). Arterijska hipertenzija bila je signifikantno češća kod bolesnica grupe B (57,14%) u odnosu na bolesnice grupe A (17,15%) (Fišerov test, $p < 0,05$).

Diskusija

Mada su PE česti, sa procenjenom zastupljenošću od 24% u opštoj populaciji žena, njihov maligni potencijal još uvek nije precizno definisan^{1,7,9-16}. S obzirom na to da je izvestan broj PE asimptomatski i da se oni slučajno otkrivaju

ruženo sa hiperplazijom bez atipije, 3,1% sa atipičnom hiperplazijom i 0,8% sa malignim tumorom. U studiji Anastasiadis i sar.¹¹ incidencija maligno izmenjenih PE kod bolesnica sa patološkim uterusnim krvarenjem iznosila je 1,5%, a kod 23,8% PE nađena je kompleksna ili atipična hiperplazija. Sličan procenat (1,3%) malignih polipa zabeležen je u istraživanju Shushana i sar.¹². Nekoliko studija utvrdilo je da su kod 3,0–3,9% PE prisutni maligni tumori^{7,13-15}. Najveća zabeležena zastupljenost PE sa malignim tumorima iznosi 13%². Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je PE kod 13,74% bolesnica bio udružen sa hiperplazijom bez atipije, kod 2,37% sa atipičnom hiperplazijom, a kod 0,95% i sa karcinomom endometrija, što najviše odgovara nalazima već pomenute studije Savellia i sar.¹⁰. Inače, postojeće razlike u učestalosti polipa sa različitim tipovima hiperplazije i karcinoma endometrija mogu se delimično objasniti populacijom bolesnica obuhvaćenih istraživanjem (bolesnice sa simptomima ili bez simptoma), metodama korišćenim za dobijanje uzoraka endo-

metrijuma (kiretaža, biopsija ili histeroskopski odstranjen polip) i različitim dijagnostičkim kriterijumima pri patohistološkoj evaluaciji PE (hiperplazija i karcinom lokalizovani isključivo u PE, hiperplazija i karcinom sa polipoznim rastom i oni koji su lokalizovani u PE).

U ovom istraživanju patohistološki su verifikovana dva dobro diferentovana endometrioidna adenokarcinoma kod PE, što je saglasno studiji Ben-Ariea i sar.⁷ u kojoj su takođe registrovani PE sa endometrioidnim adenokarcinomom. U literaturi su opisani i PE sa biološki agresivnim neoplazmama (serozni adenokarcinom, svetločelijski adenokarcinom i karcinosarkom)^{1, 17-21}.

Poznati faktori rizika od nastanka karcinoma endometrija su godine starosti, menopauza, dijabetes melitus, gojaznost i arterijska hipertenzija^{1, 3, 8}. Progresija hiperplazije bez atipije i atipične hiperplazije do karcinoma endometrija proces je koji se odvija tokom više godina i podrazumeva akumulaciju specifičnih genetskih oštećenja, čime se može objasniti činjenica da starije životno doba i period postmenopauze povećavaju rizik od nastanka premalignih i malignih promena u PE⁷. Arterijska hipertenzija je faktor rizika nastanka hormon-zavisnih karcinoma kod žena i pretpostavlja se da

stimuliše rast karcinoma tako što sprečava apoptozu²¹⁻²². Saglasno nalazima drugih studija^{7, 10, 14, 16, 23}, rezultati ovog istraživanja pokazuju da starije životno doba, period postmenopauze i arterijska hipertenzija povećavaju rizik od nastanka polipa sa atipičnom hiperplazijom i karcinomom endometrija, odnosno od nastanka premalignih i malignih promena u PE.

Podaci iz literature i delimično rezultati ovog istraživanja ukazuju da PE, simptomatski ili asimptomatski, kod bolesnica sa povećanim rizikom nastanka premalignih i malignih promena (starije životno doba, period postmenopauze i arterijska hipertenzija) treba obavezno patohistološki evaluirati^{7, 10, 14, 16, 23}.

Zaključak

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su polipi endometrija česti, sa incidencijom od 21,94% kod bolesnica sa patološkim uterinskim krvarenjem. Atipična hiperplazija i karcinom endometrija retko su lokalizovani u polipu. Starije životno doba, period postmenopauze i arterijska hipertenzija povećavaju rizik od nastanka premalignih i malignih promena u polipu endometrija.

L I T E R A T U R A

1. Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract, 5th ed. New York: Springer; 2002.
2. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. Edinburgh: Mosby; 2004.
3. Mazur MT, Kurman RJ. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: a practical approach. 2nd ed. New York: Springer; 2005.
4. DeWaaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. Obstet Gynecol 2002; 100(1): 3-7.
5. Goldstein SR, Monteagudo A, Popielek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol 2002; 186(4): 669-74.
6. Petković S. Gynecology. Beograd: Elit-Medica; 2004. (Serbian)
7. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 115(2): 206-10.
8. 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 Tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press-WHO; 2003. p. 221-32.
9. Orvieto R, Bar-Hava I, Dickeer D, Bar J, Ben-Rafael Z, Neri A. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78(10): 883-6.
10. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Gbi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol 2003; 188(4): 927-31.
11. 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(2): 180-3.
12. Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? Gynecol Obstet Invest 2004; 58(4): 212-5.
13. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(4): 317-20.
14. Machtinger R, Korach J, Padoa A, Fridman E, Zolti M, Segal J, et al. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. Int J Gynecol Cancer 2005; 15(2): 325-8.
15. Fernández-Parra J, Rodríguez Oliver A, López Criado S, Parrilla Fernández F, Montoya Ventoso F. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95(2): 144-8.
16. Hileto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. World J Surg Oncol 2005; 3(1): 8.
17. Silva EG, Jenkins R. Serosus carcinoma in endometrial polyps. Mod Pathol 1990; 3(2): 120-8.
18. McCluggage WG, Sumathi VP, McManus DT. Uterine serous carcinoma and endometrial intraepithelial carcinoma arising in endometrial polyps: report of 5 cases, including 2 associated with tamoxifen therapy. Hum Pathol 2003; 34(9): 939-43.
19. Trahan S, Tétu B, Raymond PE. Serous papillary carcinoma of the endometrium arising from endometrial polyps: a clinical, histological, and immunohistochemical study of 13 cases. Hum Pathol 2005; 36(12): 1316-21.
20. Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. Mod Pathol 2005; 18(1): 75-82.
21. Patsner B. Late recurrence of a uterine clear cell adenocarcinoma confined to an endometrial polyp: case report. Eur J Gynaecol Oncol 1998; 19(6): 522-3.
22. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. Hypertension 1999; 34(2): 320-5.
23. Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. Maturitas 2007; 56(2): 190-7.

Rad je primljen 26. XI 2007.