

# Wskazania do abrazji diagnostycznej jamy macicy oraz jej wyniki histopatologiczne u kobiet po menopauzie

## *Indications for diagnostic abrasion cavi uteri and its histopathological results after menopause*

Katarzyna Bednarek, Agnieszka Gardyszewska, Beata Szymańska, Joanna Chutkowska-Świetlik, Ewa Dądalska, Daria Owsiak, Krzysztof Czajkowski

*Celem pracy była ocena przyczyn wyłyżeczkowania jamy macicy u kobiet po menopauzie oraz analiza wyników badania histopatologicznego wyskrobin.*

**Materiał i metody:** Do zabiegu kwalifikowano kobiety niemiesiączkujące  $\geq 12$  mies., u których występowało krwawienie z dróg rodnych lub nieprawidłowe wyniki przezpochwowego badania USG. Analizowanymi cechami było krwawienie, przerost endometrium  $> 5$  mm oraz obecność zbiornika płynu w jamie macicy. Kombinacja powyższych cech pozwoliła na podzielenie 290 zbadanych kobiet na 7 grup. W całej grupie średni wiek wynosił  $60,3 \pm 10,7$  lat, BMI  $29,1 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>, rodność  $1,7 \pm 0,8$ , wiek menarche  $13,3 \pm 1,7$  lat, wiek menopauzy  $50,1 \pm 3,7$  lat, grubość endometrium  $10,1 \pm 6,9$  mm, a średnica zbiornika płynu  $6,2 \pm 6,7$  mm.

**Wyniki:** U 32 (11,0%) kobiet stwierdzono raka endometrium, jego występowanie było najwyższe u kobiet krwawiących (13%), zwłaszcza ze współistniejącym przerostem endometrium (15,8%). Izolowany przerost endometrium był w 10,9% objawem raka. Ryzyko jego rozwoju rosło wraz z grubością endometrium, dla grubości 15–20 mm ryzyko względne rozwoju raka było 3,6-krotnie wyższe, zaś  $> 20$  mm 10,7-krotnie wyższe. Izolowany objaw płynu w jamie macicy nie był związany z wystąpieniem raka endometrium, u jednej kobiety z płynem i rakiem towarzyszył krwawieniu. Wielkość zbiornika płynu zależała od rodności, sugerując mechaniczne przyczyny jego zatrzymania.

**Wnioski:** Krwawienie z dróg rodnych po menopauzie jest obarczone 20-krotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka endometrium. Przerost błony śluzowej zwiększa ryzyko jego występowania proporcjonalnie do grubości endometrium. Oba objawy stanowią pilne wskazanie do abrazji jamy macicy. Izolowany objaw płynu w jamie macicy nie wydaje się być objawem raka endometrium.

**Słowa kluczowe:** menopauza, abrazja jamy macicy, rak endometrium, ultrasonografia przezpochwowa

(Przegląd Menopauzalny 2004; 4: 56–64)

II Klinika Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Warszawie;  
kierownik: prof. dr hab. med. Krzysztof Czajkowski



W Polsce częstość występowania raka błony śluzowej macicy wynosi 6,9 na 1 000 kobiet po 50. roku życia [1]. Nowotwór ten jest piątym po raku sutka, jelita grubego, płuca i szyjki macicy nowotworem złośliwym wykrywanym u kobiet. Rak endometrium jest zwykle schorzeniem kobiet starszych. W ok. 90% występuje po 50. roku życia. Wydłużenie średniej wieku kobiet w krajach rozwiniętych i powszechne stosowanie terapii hormonalnej (HT) powoduje istotny wzrost częstości występowania tego nowotworu na świecie [2]. Od lat znanych jest wiele czynników ryzyka raka endometrium, takich jak otyłość, wczesna *menarche* i późna menopauza, niepłodność i bezdzietność w wywiadach oraz stosowanie HT [3].

Rak endometrium we wczesnych etapach choroby najczęściej jest wysoko zróżnicowany. Wykrycie nowotworu na tym etapie rozwoju i podjęcie leczenia wiąże się ze stosunkowo dobrym rokowaniem. Jednak w przypadku małego zróżnicowania guza lub zajęcia warstwy mięśniowej macicy czy węzłów limfatycznych, rokowanie staje się poważne. W związku z tym niezwykle ważne jest wczesne rozpoznawanie i leczenie raka błony śluzowej macicy. Głównymi objawami raka endometrium są nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych u kobiet dotychczas regularnie miesiączkujących i pojawienie się krwawienia po menopauzie. W 60–70% przypadków krwawień po menopauzie nie udaje się wykryć żadnej przyczyny organicznej [4]. Rak endometrium jest diagnozowany u 10–15% kobiet z krwawieniami po menopauzie.

Wyłyzczenie jamy macicy nadal pozostaje *złotym standardem* w diagnostyce chorób błony śluzowej macicy. W wielu ośrodkach preferowana jest histeroskopia, połączona z celowanym pobraniem wycinków. Obydwa te zabiegi noszą ze sobą niewielkie ryzyko powikłań, szczególnie u pacjentek w starszym wieku i z chorobami towarzyszącymi.

W ciągu ostatnich lat znacząco wzrosła rola ultrasonografii przezpochwowej (ang. TV USG) w diagnostyce chorób endometrium. Wykazano zależność między grubością endometrium i chorobami błony śluzowej macicy [2–7]. Obecnie za prawidłowe, obarczone niskim ryzykiem występowania raka (<1%), uznaje się endometrium o grubości do 4–8 mm. Proponowana wartość graniczna zależy od ośrodka oraz rodzaju stosowanej terapii hormonalnej [4, 6, 7]. Przez wiele lat uważano obecność płynu w jamie macicy za patognomiczną dla chorób szyjki lub jamy macicy. Wielu badaczy współcześnie podważa konieczność przeprowadzania inwazyjnej diagnostyki u tych kobiet, szczególnie, gdy zbiornik płynu jest nie większy niż 4 mm [8].

W pracy zaprezentowano wskazania do abrazji diagnostycznej jamy macicy oraz wyniki histopatologiczne wyskrobin u kobiet z krwawieniem z dróg rodnych po menopauzie i/lub z nieprawidłowymi obrazami USG TV.

## Materiał i metodyka

Badaniem objęto 290 kobiet po menopauzie, u których wykonano abrazję diagnostyczną w II Klinice Położnictwa i Ginekologii w Warszawie w okresie od VIII 2002 do IX 2003 r. Wskazaniem do diagnostyki było krwawienie po menopauzie, nieregularne krwawienia u kobiet stosujących HT, stwierdzany w ultrasonografii transwaginalnej przerost błony śluzowej macicy lub płyn w jamie macicy. Za kobiety w wieku pomenopauzalnym uznano pacjentki naturalnie niemiesiączkujące od 12 mies. Do zabiegu wymagano aktualnego wyniku cytologii (12 mies.), z wyjątkiem zabiegów wykonywanych ze wskazań życiowych.

Kobiety podzielono na 7 grup, zależnie od wskazań do wykonania abrazji diagnostycznej. Ich podział oraz liczebności przedstawia tab. I.

Na podstawie dokumentacji medycznej uzyskano dane odnośnie wieku, wieku *menarche* i menopauzy, liczby porodów i poronień, wagi i wzrostu oraz stosowania terapii hormonalnej. Indeks masy ciała (ang. BMI) obliczono, dzieląc masę ciała w kg przez kwadrat wysokości w metrach. BMI kobiet podzielono na 3 grupy: prawidłowe (18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>), nadwaga (25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) oraz otyłość (30 kg/m<sup>2</sup> i więcej).

Średni wiek badanych wynosił 60,3±10,7 lat i obejmował przedział wiekowy: 44–87 lat. *Menarche* wystąpiło średnio w wieku 13,3±1,7 lat, menopauza zaś w wieku 50,1±3,7 lat. Okres płodności wynosił w badanej grupie średnio 36,8±4,0 lat. Kobiety urodziły średnio 1,7±0,8 dzieci i miały 0,7±0,9 poronień. Większość z badanych miała nieprawidłowy ciężar ciała, średnie BMI wynosiło 29,1±4,9 kg/m<sup>2</sup>. Szczegółową charakterystykę badanych w poszczególnych grupach przedstawia tab. I.

W wykonanych przed zabiegiem przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym mierzono łączną grubość błony śluzowej macicy w mm w wymiarze poprzecznym w najszerszym jego miejscu oraz średnicę zbiornika płynu w mm w jamie macicy. Za podstawę rozpoznania przerostu błony śluzowej macicy przyjęto grubość 6 mm i więcej. Badanie przeprowadzono przy użyciu sondy dopochwowej wysokiej częstotliwości 7 MHz.

Wyniki histopatologiczne wyskrobin z macicy uznano za prawidłowe, jeśli stwierdzano zanik błony śluzowej macicy lub zmiany hormonalne. Za nieprawidłowe przyjęto obecne w materiale cechy rozrostu endometrium lub komórki nowotworowe. Materiał, w którym nie stwierdzono tkanek endometrium w wyskrobinach, uznano za niediagnostyczny.

Obliczeń statystycznych dokonano w oparciu o program komputerowy Statistica wersja 6.0 (StatSoft Inc., 2001). Istotność różnic statystycznych przyjmowano, gdy możliwość błędu pierwszego rodzaju była mniejsza od 5% (p<0,05). Charakter rozkładu zmiennych analizowano testem Kołogomorowa-Smirnowa z poprawką



**Tab. I. Podział na grupy w zależności od wskazań do abrazji jamy macicy. Charakterystyka wieku, wskaźnika masy ciała, rozrodu, grubości endometrium oraz wielkości zbiornika płynu w jamie macicy w badanych grupach**

|                           | Ogółem     | A          | B         | C          | D          | E         | F          | G         | p      |
|---------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|-----------|--------|
| krwawienie                |            | X          | X         | X          | X          |           |            |           |        |
| przerost                  |            |            |           | X          | X          | X         | X          |           |        |
| płyn                      |            |            | X         |            | X          |           | X          | X         |        |
| N (%)                     | 290 (100)  | 53 (18,3)  | 9 (3,1)   | 139 (47,9) | 7 (2,4)    | 46 (15,9) | 17 (5,9)   | 19 (6,5)  | <0,001 |
| wiek (lata)               | 60,3 ±10,7 | 58,3 ±10,6 | 71,8 ±7,0 | 58,2 ±9,7  | 60,3 ±6,9  | 58,6 ±9,6 | 69,2 ±11,3 | 71,6 ±8,3 | <0,001 |
| BMI* (kg/m <sup>2</sup> ) | 29,1 ±4,9  | 31,6 ±5,5  | 29,1 ±4,0 | 28,2 ±4,2  | 28,3 ±1,6  | 29,5 ±5,3 | 29,8 ±6,0  | 28,0 ±4,6 | <0,002 |
| rodność (N)               | 1,7 ±0,8   | 1,6 ±0,6   | 1,2 ±0,8  | 1,7 ±0,8   | 1,6 ±0,8   | 1,7 ±0,9  | 1,9 ±1,1   | 1,8 ±1,0  | NS     |
| poronienia (N)            | 0,7 ±0,9   | 0,6 ±1,0   | 0,9 ±1,5  | 0,6 ±0,9   | 0,3 ±0,5   | 0,5 ±0,7  | 0,9 ±1,0   | 1,1 ±1,3  | NS     |
| menarche (lata)           | 13,3 ±1,7  | 13,8 ±2,2  | 13,1 ±1,1 | 13,0 ±1,6  | 13,7 ±1,5  | 13,3 ±1,8 | 13,2 ±0,9  | 13,7 ±1,5 | NS     |
| menopauza (lata)          | 50,1 ±3,7  | 50,0 ±2,5  | 51,6 ±3,3 | 50,1 ±4,3  | 51,7 ±3,4  | 49,8 ±3,1 | 50,1 ±3,5  | 49,7 ±4,6 | NS     |
| plodność (lata)           | 36,8 ±4,0  | 36,2 ±3,6  | 38,4 ±4,3 | 37,1 ±4,2  | 38,0 ±2,4  | 36,5 ±3,6 | 36,8 ±3,7  | 36,1 ±5,2 | NS     |
| endometrium (mm)          | 10,1 ±6,9  | 2,7 ±1,2   | 2,2 ±1,4  | 12,4 ±5,2  | 18,0 ±12,2 | 15,5 ±6,3 | 9,7 ±3,6   | 2,2 ±0,9  | <0,001 |
| płyn (mm)                 | 6,2 ±6,7   | 0          | 5,9 ±8,9  | 0          | 5,4 ±5,1   | 0         | 7,5 ±8,3   | 5,3 ±3,9  | NS     |

\*BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała

Lillieforsa, w mniej licznych grupach testem Shapiro-Wilka. Do opisu zmiennych ilościowych użyto średnich  $\pm$ SD. Porównania międzygrupowe przeprowadzono przy użyciu analizy wariancji (ANOVA). Przy potwierdzeniu rozkładu normalnego badanej zmiennej i jednorodnej wariancji ocenionej testem Levene'a stosowano test Anova Fishera (F). Porównania *post hoc* oparto o test Scheffe'a oraz celem weryfikacji test Tukeya dla nierównych liczebności (modyfikacja Spjotvoll-Stoline'a). W sytuacjach, gdzie rozkład zmiennych był różny od normalnego, a wariancja niejednorodna, zastosowano nieparametryczny test H Kruskala-Wallisa (porównania dwóch lub większych grup).

W kategoryzowanych porównaniach międzygrupowych typu jakościowego zastosowano test  $\chi^2$  Pearsona. Ze względu na liczebności grup w poszczególnych analizach dokonywano modyfikacji testu  $\chi^2$  z poprawką Yatesa i Fishera. W ocenie ryzyka względnego mię-

dzy grupą z czynnikiem ryzyka (eksperymentalną) i grupą bez tego czynnika (kontrolną), zastosowano iloraz RR (*relative risk*). Do oceny precyzji testu RR zastosowano 95-% przedział ufności (*confidence interval*, CI). Ryzyko względne raka endometrium obliczono w oparciu o częstość jego występowania wśród polskich kobiet po 50. roku życia i wynoszącą 6,9 na 1 000 rocznie [1].

## Wyniki

Wyniki badania histopatologicznego wyskrobiny z jamy macicy przedstawiono w tab. II. Raka błony śluzowej macicy stwierdzono u 32 (11%) osób. Rozrost endometrium występował u 78 (26,9%) badanych, a u 152 (52,4%) stwierdzono prawidłowe utkanie endometrium. U jednej pacjentki w wyskrobinach stwierdzono utkanie raka płaskonabłonkowego (0,3%), u ko-



**Tab. II. Wyniki histopatologiczne w zależności od wskazań do wykonania abrazji jamy macicy**

| Wynik hist-pat.    | krwawienie, N (% kolumny) |              |               |             | TV USG, N (% kolumny) |              |              |              |              | Ogółem        |
|--------------------|---------------------------|--------------|---------------|-------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|                    | A                         | B            | C             | D           | A-D                   | E            | F            | G            | E+F          |               |
| prawidłowy         | 42<br>(79,2)              | 63<br>(45,3) | 152<br>(52,4) | 4<br>(57,1) | 117<br>(56,3)         | 18<br>(39,1) | 3<br>(17,6)  | 14<br>(73,7) | 21<br>(33,3) | 152<br>(52,4) |
| rozrost            | –                         | 50<br>(36,0) | 78<br>(26,9)  | 1<br>(14,3) | 51<br>(24,5)          | 18<br>(39,1) | 7<br>(41,2)  | 2<br>(10,5)  | 25<br>(39,7) | 78<br>(26,9)  |
| rak endometrium    | 4<br>(7,5)                | 22<br>(15,8) | 32<br>(11,0)  | 1<br>(14,3) | 27<br>(13,0)          | 5<br>(10,9)  | –            | –            | 5<br>(7,9)   | 32<br>(11,0)  |
| inne               | –                         | –            | 2<br>(0,6)    | –           | 1<br>(0,5)            | –            | 1**<br>(5,9) | –            | 1**<br>(1,6) | 2<br>(0,6)    |
| materiał niediagn. | 7<br>(13,2)               | 4<br>(2,9)   | 26<br>(9,0)   | 1<br>(14,3) | 12<br>(5,8)           | 5<br>(10,9)  | 6<br>(35,3)  | 6<br>(15,8)  | 11<br>(17,5) | 26<br>(9,0)   |

Opis grup podano w tab. I

\* rak szyjki macicy

\*\*gruźlica narządu rodnego

lejnej zaś serowate zmiany guzkowe z rozpadem wskazujące na gruźlicę narządu rodnego (0,3%). W 26 przypadkach (9,0%) badany pod mikroskopem materiał nie zawierał utkania endometrium.

Spośród 32 kobiet z rakiem endometrium u 28 (87,5% z tej grupy) grubość błony śluzowej w badaniu USG TV wynosiła  $\geq 6$  mm. U pozostałych 4 (12,5%) endometrium było cieńsze niż 6 mm, u 2 pacjentek grubość endometrium wynosiła 2 mm, u 1 – 3 mm i u 1 – 5 mm.

Ryzyko względne wystąpienia raka endometrium różniło się znacznie między wyróżnionymi grupami A–G (tab. III). W grupie A (krwawienie bez zmian w TV USG) ryzyko to było 11-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Wśród kobiet krwawiących, u których w USG stwierdzono przerost endometrium (grupa C) ryzyko wystąpienia raka było najwyższe i wynosiło  $RR=23,1$  (CI 10,0–53,3). Fakt krwawienia z dróg rodnych, bez względu na charakter zmian stwierdzanych badaniem USG, obarczony był 20-krotnym ryzykiem wystąpienia raka (grupy AD). U niekrwawiących kobiet z przerostem błony śluzowej macicy ryzyko pojawienia się raka wynosiło  $RR=15,9$  (CI 5,2–48,3). U jednej pacjentki ze zbiornikiem płynu, która ponadto krwawiła i miała przerostową błonę endometrium (grupa D), stwierdzono raka endometrium ( $RR=20,8$ , CI 2,9–148,2). Grubość błony śluzowej macicy wynosiła u niej 24 mm, a zbiornik płynu miał średnicę 8 mm. U żadnej z pozostałych pacjentek z płynem nie obserwowano raka endometrium. U jednej z tych pacjentek rozpoznany był natomiast wewnątrzkanalowy wzrost raka szyjki macicy (przy prawidłowej cytologii, liniowym endometrium w obrazie USG i z 28 mm płynu w jamie macicy).

Ryzyko wystąpienia raka endometrium, wyraźnie zależało od grubości endometrium stwierdzanego

**Tab. III. Ryzyko względne wystąpienia raka endometrium w poszczególnych grupach w stosunku do ryzyka populacyjnego 6,9:1 000**

| Grupa | RR   | 95% CI      |
|-------|------|-------------|
| A     | 11,0 | 3,32–36,58  |
| C     | 23,1 | 10,0–53,32  |
| D     | 20,8 | 2,93–148,15 |
| A–D   | 20,3 | 8,93–46,20  |
| E     | 15,9 | 5,21–48,25  |
| A–G   | 16,0 | 7,10–36,03  |

Opis grup podano w tab. I

RR (relative risk) – ryzyko względne, CI (confidence interval) – przedział ufności

przezpochwowym badaniem USG. U kobiet, które nie krwawiły z jamy macicy, nie obserwowano raka endometrium przy grubości endometrium mniejszej niż 20 mm. Ryzyko wystąpienia raka endometrium u kobiet krwawiących z jamy macicy wzrastało wraz z grubością endometrium stwierdzoną badaniem TV USG i wzrastało gwałtownie przy grubości endometrium  $>15$  mm ( $RR=3,4$ , CI 1,0–11,0), a zwłaszcza  $>20$  mm ( $RR=10,5$ , CI 3,8–28,9). Szczegółową ocenę ryzyka wystąpienia raka endometrium w zależności od wywiadów i grubości endometrium przedstawia tab. IV.

Zmiennymi, które w sposób statystycznie znamienne różnicowały wyróżnione grupy A–G były wiek, BMI oraz grubość endometrium. Kobiety z grup B, F oraz G były istotnie starsze, ich średni wiek wynosił odpowiednio  $71,8 \pm 7,0$ ,  $69,2 \pm 11,3$  i  $71,6 \pm 8,3$



**Tab. IV. Ryzyko względne wystąpienia raka endometrium w zależności od grubości warstwy endometrium ocenionej badaniem TV USG po menopauzie u kobiet krwawiących i niekrwawiących w odniesieniu do grubości prawidłowej (0–5 mm)**

| endometrium<br>TV USG | Niekrwawiące |            | Krwawiące |            | Ogółem |            |
|-----------------------|--------------|------------|-----------|------------|--------|------------|
|                       | RR           | 95% CI     | RR        | 95% CI     | RR     | 95% CI     |
| 0–5 mm                | –            | –          | 1         | –          | 1      | –          |
| 6–10 mm               | –            | –          | 1,19      | 0,34–4,24  | 1,13   | 0,31–4,06  |
| 11–15 mm              | –            | –          | 0,95      | 0,18–4,92  | 0,81   | 0,15–4,28  |
| 16–20 mm              | –            | –          | 3,38      | 1,03–11,03 | 3,56   | 1,07–11,83 |
| >20 mm                | 8,84         | 2,86–27,33 | 10,5      | 3,81–28,93 | 10,7   | 3,88–29,72 |

*RR (relative risk) – ryzyko względne, CI (confidence interval) – przedział ufności*

( $p < 0,001$ ). Wspólnym objawem stwierdzanym w TV USG w tych grupach była obecność zbiornika płynu w jamie macicy (86,5% kobiet z płynem). Wielkość zbiornika w sposób znamieny zależała od liczby porodów w stosunku do nierodek. U kobiet nierodzących średnica zbiornika płynu wynosiła  $17,0 \pm 8,0$  mm, u kobiet rodzących raz wynosiła  $3,2 \pm 3,2$  mm ( $p < 0,0005$ ), u rodzących 2-krotnie  $3,8 \pm 2,4$  ( $p < 0,0005$ ), u rodzących zaś częściej niż 2 razy  $11,6 \pm 8,7$  mm ( $p < 0,05$ ).

Prawidłowe BMI występowało u 42 (14,5%) kobiet, nadwagę stwierdzono u 142 (49,0%) pacjentek, zaś otyłość u 106 (36,5%) badanych. Istotne statystycznie różnice BMI dotyczyły kobiet grupy A i C ( $p < 0,005$ ). U pacjentek otyłych obserwowano większe zbiorniki płynu w jamie macicy,  $12,0$  vs  $4,7$  mm

( $p < 0,05$ ). Szczegółową charakterystykę analizowanych zmiennych w zależności od BMI przedstawia ryc. 1.

Zbadana populacja kobiet nie różniła się wiekiem *menarche*, menopauzy, okresem płodności, rodnością ani liczbą poronień.

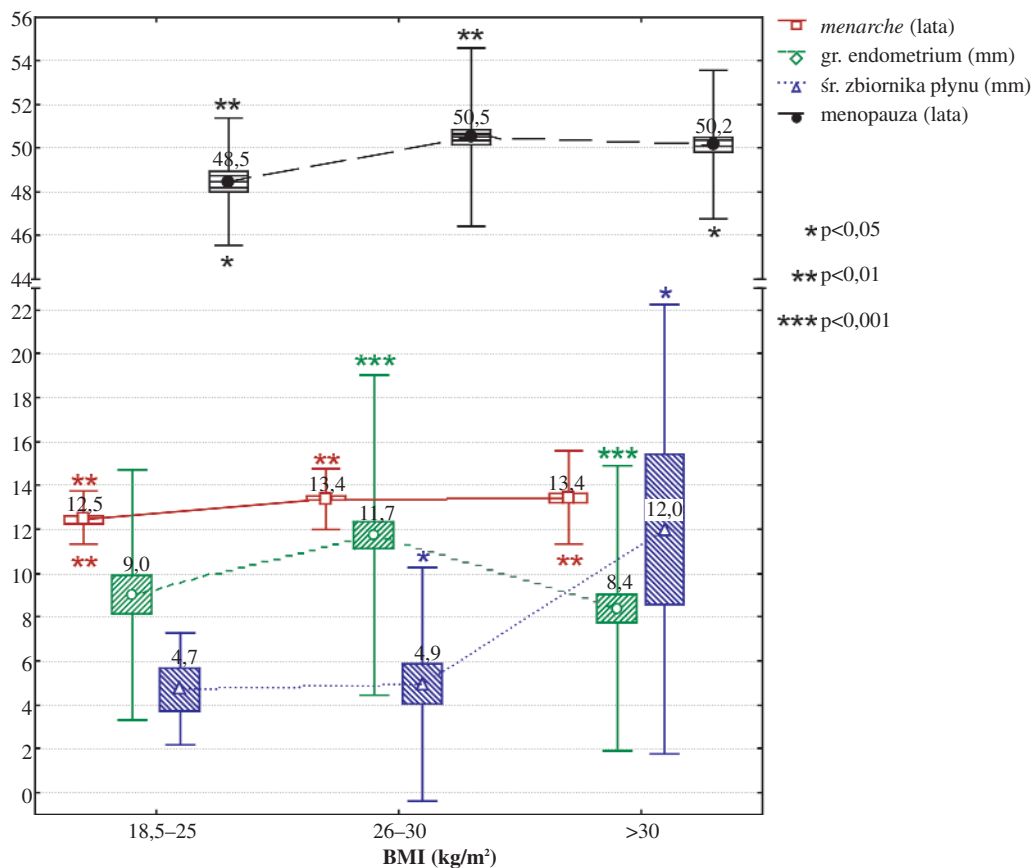
Wśród badanych 61 (21%) kobiet stosowało terapię hormonalną (HT) w okresie okołomenopauzalnym. Nie wykazano znamienych różnic w zakresie grubości endometrium ( $9,8$  vs  $10,2$  mm), wieku ( $62$  vs  $59,9$  lat) oraz BMI ( $28,9$  vs  $29$  kg/m<sup>2</sup>) między pacjentkami stosującymi HT a pozostałymi. Pacjentki stosujące HT miały częściej raka endometrium ( $14,8$  vs  $10,6\%$ ,  $p < 0,05$ ), ryzyko względne jego wystąpienia było 1,4-krotnie wyższe w porównaniu z pacjentkami niestosującymi HT.

**Tab. V. Charakterystyka wieku, wieku *menarche* i menopauzy oraz BMI, grubości endometrium i średnicy zbiornika płynu w jamie macicy w zależności od wyniku badania histopatologicznego wyskrobin**

|                                      | Prawidłowy     | Rozrost       | Rak endometrium | Inne           | Niediagnostyczne | p      |
|--------------------------------------|----------------|---------------|-----------------|----------------|------------------|--------|
| N (%)                                | 152<br>(52,4)  | 78<br>(26,9)  | 32<br>(11,1)    | 2<br>(0,6)     | 26<br>(9,0)      | 0,001  |
| wiek<br>lat ( $\pm$ SD)              | 59,5<br>(10,5) | 57,3<br>(9,2) | 65,6<br>(12,1)  | 65,0<br>(18,4) | 66,3<br>(9,4)    | 0,0001 |
| <i>menarche</i><br>lat ( $\pm$ SD)   | 13,2<br>(1,7)  | 12,6<br>(1,2) | 14,4<br>(2,2)   | 12,5<br>(0,7)  | 14,1<br>(1,5)    | 0,0001 |
| menopauza<br>lat ( $\pm$ SD)         | 49,6<br>(3,5)  | 49,4<br>(3,8) | 52,4<br>(3,9)   | 51,5<br>(2,1)  | 51,6<br>(3,1)    | 0,0002 |
| BMI<br>kg/m <sup>2</sup> ( $\pm$ SD) | 29,8<br>(4,5)  | 27,3<br>(5,0) | 28,3<br>(4,1)   | 32,2<br>(4,8)  | 31,2<br>(5,9)    | 0,0001 |
| endometrium<br>mm ( $\pm$ SD)        | 7,4<br>(5,9)   | 13,8<br>(5,1) | 17,3<br>(8,0)   | 8,0<br>(9,9)   | 6,3<br>(4,1)     | 0,0001 |
| płyn<br>mm ( $\pm$ SD)               | 4,5<br>(4,1)   | 7,7<br>(8,6)  | 9,0<br>(0)      | 16,0<br>(17,0) | 7,0<br>(7,2)     | NS     |







Ryc. 1. Charakterystyka wieku *menarche* i menopauzy oraz grubości endometrium i średnicy zbiornika płynu w jamie macicy w zależności od BMI

U pacjentek ze stwierdzonym rozrostem i rakiem endometrium w poprzedzającym zabieg badaniu USG TV wykazano statystycznie grubsze endometrium niż u pozostałych kobiet (odpowiednio 13,8 i 16,8 mm vs 7,2 mm,  $p < 0,001$ ). Pacjentki z wykrytym rakiem były znacznie starsze od pozostałych (odpowiednio 66,3 vs 58,8 lat,  $p < 0,05$ ). Kobiety z rozrostem błony endometrium w ocenie histopatologicznej były nieznacznie szczuplejsze (BMI 27,3 vs 29,8  $\text{kg/m}^2$ ,  $p < 0,05$ ). U pacjentek z wykrytym nowotworem w porównaniu z pacjentkami z rozrostem i prawidłowym wynikiem histopatologicznym wykazano istotnie późniejsze wystąpienie menopauzy (52,4 vs 49,4 i 49,6 lat,  $p < 0,005$ ) i *menarche* (14,4 vs 12,6 i 13,2 lat,  $p < 0,001$ ) bez różnicy w okresie płodności. Szczegółową charakterystykę badanej grupy w relacji do wyniku histopatologicznego przedstawia tab. V. Nie wykazano różnic w wielkości zbiornika płynu w jamie macicy w zależności od wyniku badania histopatologicznego.

## Dyskusja

Wśród badanych pacjentek najczęstszym (71,7%) wskazaniem do diagnostycznej abrazji kanału szyjki i jamy macicy było nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych w okresie pomenopauzalnym. Znacznie rzadziej (28,3%) zabieg ten wykonywano z powodu nieprawidłowego obrazu w ultrasonografii przezpochwowej.

Przedstawione badanie wykazało 20-krotny wzrost ryzyka raka endometrium zarówno u kobiet z nieprawidłowymi krwawieniami po menopauzie, jak i u kobiet z endometrium  $\geq 15$  mm. Stwierdzony wzrost ryzyka nowotworu u kobiet z płynem w jamie macicy w ultrasonografii przezpochwowej wymaga dalszych badań na większej grupie kobiet.

U kobiet z krwawieniami po menopauzie w wielu opublikowanych badaniach wykazano możliwość różnicowania patologii błony śluzowej macicy poprzez ocenę grubości endometrium w ultrasonografii transwaginalnej [2-7, 9]. Istnieją kontrowersje dotyczące grubości endometrium, którą można uznać za prawi-



dłowe u kobiet po menopauzie. Wielu badaczy przyjmuje za prawidłowe wyniki  $\leq 4$  mm [4, 6], inni uważają za niepodważalne endometrium  $\leq 8-10$  mm [10, 11]. W naszej pracy przyjęto za graniczną grubość prawidłowego endometrium 5 mm. Spośród 32 kobiet z rakiem endometrium 4 (12,5%) miały endometrium ocenione w USG TV na  $< 6$  mm. Wszystkie te pacjentki wg naszego kryterium oceniano jako prawidłowe, a były wyłączone z powodu nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych. Przyjmując za graniczną wartość prawidłowego endometrium 4 i 8 mm odpowiednio u 3 (9,4%) i 7 (21,9%) z 32 kobiet z rakiem trzonu macicy, choroba pozostałaby nierozpoznana, gdyby nie towarzyszyły jej inne objawy. Jakkolwiek należy zauważyć, że średnia grubość endometrium u pacjentek z prawidłowym wynikiem badania histopatologicznego wynosiła 7 mm, a narzędzia statystyczne wykazują istotnie zwiększone (ponadtrzykrotnie) ryzyko rozpoznania raka przy grubości endometrium  $> 15$  mm.

Smith-Bindman i wsp. [9] poddali podobnej analizie 35 opublikowanych badań, w których u 5 892 kobiet po menopauzie wykonano badanie USG TV oraz obrazę diagnostyczną. Krwawienia obserwowano u 94% badanych. Raka endometrium wykryto u 13% kobiet, a rozrost u 40%. W przypadku przyjęcia 5 mm za górną granicę normy dla endometrium uzyskano wysoką czułość metody dla wszystkich chorób endometrium, oceniono na 92% i dla raka 96% oraz mniejszą swoistość – odpowiednio 81% i 61%. Gdy zastosowano odcięcie 4 mm czułość wyniosła 91% i 96%, a swoistość 69 i 53%.

Gull i wsp. [6] podczas 10-letniej obserwacji pacjentek po wyłączeniu jamy macicy z powodu nieprawidłowego krwawienia po menopauzie zaobserwowali nawracające krwawienia u 66 z 257 (25,7%) kobiet. W przypadku nawracających krwawień z dróg rodnych raka endometrium rozpoznawano u 10,6% kobiet z pierwszym i u 25% kobiet z drugim nawrotem krwawienia w porównaniu z 11,5% po pierwszorazowym krwawieniu. Ryzyko rozwoju raka błony śluzowej macicy w całej grupie pacjentek z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi po menopauzie oszacowano na 5,8% w ciągu 10 lat. W czasie obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku raka endometrium u kobiet bez nawracających krwawień. U kobiet z pierwszorazowym nieprawidłowym krwawieniem po menopauzie z macicy nie obserwowano żadnego przypadku raka endometrium i rozrostu z cechami atypii u kobiet z endometrium  $\leq 4$  mm, natomiast u kobiet z nawracającymi krwawieniami ryzyko raka i rozrostu z atypią wynosiło 7,1% w tej grupie kobiet. W ocenie ryzyka raka endometrium w diagnostyce ultrasonograficznej błony śluzowej macicy wydaje się konieczne uwzględnienie liczby nieprawidłowych krwawień. Naszym zdaniem w każdej sytuacji powtórnego krwawienia lub uzyskania materiału niediagnostycznego

histopatologicznie należy wykonać histeroskopię z oceną celowanych wycinków.

Wielu badaczy wykazało odwrotną zależność między grubością endometrium a liczbą ukończonych ciąż. Wskazuje się protekcyjny wpływ przerwy w okresie płodności, tj. ekspozycji na endogenne estrogeny i progesterogeny w trakcie ciąży i karmienia [12]. W przedstawianym badaniu nie udało się wykazać takiej zależności między rodnością a grubością endometrium czy zmniejszeniem ryzyka pojawienia się nowotworu błony śluzowej macicy w porównaniu z kobietami nierodzącymi. Nie wykazano również spodziewanego zwiększonego odsetka rozrostów u pacjentek z nadwagą i otyłością ( $BMI > 25$  kg/m<sup>2</sup>). Nie podważa to jednak roli uznanych czynników wpływających ochronnie na powstanie nowotworu, sugerując niedostateczną liczebność kobiet zbadanych w pracy.

Wysoki odsetek kobiet ze stwierdzonym płynem w jamie macicy (17,9%) w porównaniu z innymi badaniami (9–12,5%) [8, 13, 14] może wynikać z doboru badanej grupy pacjentek. Cytowane badania analizowały częstość występowania hydrometry wśród populacji ogólnej, podczas gdy prezentowane badanie przeprowadzane było w oparciu o pacjentki hospitalizowane. We wcześniejszych doniesieniach płyn w jamie macicy u kobiet po menopauzie uważany był za patognomiczny dla raka endometrium, szyjki macicy lub jajników [14, 15]. Obecnie większość badaczy nie wykazuje związku między obecnością płynu w jamie macicy i rakiem błony śluzowej macicy, zwłaszcza, gdy nie stwierdza się współistniejącego przerostu endometrium w USG TV [8, 13, 16]. W grupie kobiet z płynem w jamie macicy  $> 4$  mm w porównaniu z pacjentkami z mniejszymi zbiornikami płynu stwierdzono istotnie większą rodność (2,1 vs 1,5). U kobiet nierodzących średnica płynu wynosiła średnio 17,0 mm, w porównaniu z kobietami rodzącymi raz (3,2 mm,  $p < 0,0005$ ), czy 2-krotnie (3,8 mm,  $p < 0,005$ ). Sugeruje to mechaniczne przyczyny powstawania hydrometry, tym mniej prawdopodobne, im bardziej poszerzone jest ujście macicy u kobiet rodzących. W prezentowanym badaniu częściej stwierdzano płyn w jamie macicy u kobiet starszych i nie wykazano związku ze stosowaniem terapii hormonalnej. W 2 przypadkach nowotworu u pacjentek ze stwierdzonym płynem w jamie macicy, jeden dotyczył okluzji ujścia przez raka wywodzącego się z szyjki. W drugim przypadku warstwa płynu była  $\leq 4$  mm, a endometrium miało grubość 1 mm.

Obecność płynu w jamie macicy u kobiet po menopauzie w zebranych materiale wydaje się nie wskazywać na związek tego objawu z obecnością raka endometrium. Małe liczebności grup i incydentalne wystąpienie raka błony śluzowej wskazują jednak na konieczność ustalenia wartości prognostycznej obecności płynu w jamie macicy w oparciu o większą populację.



U ponad połowy kobiet, u których wykonana została abrazja jamy macicy, nie stwierdzono patologii jej błony śluzowej. Leczenia wymagało 112 – 78 (26,9%) kobiet z powodu rozrostu endometrium, 32 (11,1%) z powodu raka trzonu macicy, 1 – (0,3%) z powodu raka szyjki macicy, a 1 – (0,3%) pacjentka wymagała leczenia przeciwpłukowego. W 9% zabiegów nie uzyskano materiału do oceny histopatologicznej, wskazując na potrzebę ich powtórzenia lub wykonania biopsji celowanej. Wyniki te są zbieżne z wynikami innych badań, dotyczących nieprawidłowych krwawień i przerostu endometrium u kobiet po menopauzie [3–7, 9, 12, 17].

W wielu ośrodkach w Polsce i na świecie *złotym standardem* w diagnostyce chorób endometrium pozostaje abrazja kanału szyjki i jamy macicy, pomimo ryzyka nierozpoznania zmian ogniskowych, ocenianego na 2–6% przypadków [17, 18]. Stock i wsp. [17] podają, że w ok. 60% przypadków abrazji wyłyżeczkowaniu ulega mniej niż połowa powierzchni jamy macicy. W ostatnich latach rośnie rola histeroskopii w ocenie patologii błony śluzowej macicy. Stosując tę technikę zabiegu, wyniki fałszywie negatywne uzyskiwane są w ok. 3% przypadków [2]. Wymaga zbadania, u jakiego odsetka kobiet łyżeczkowanych w niewielkim odstępie czasu z powodu nawracających nieprawidłowych krwawień po menopauzie, wykryto raka błony śluzowej macicy, pomimo uprzedniego prawidłowego wyniku histopatologicznego.

Przedstawiona praca ma wiele ograniczeń. Nie uwzględniono w niej wszystkich zmiennych, których wpływ jest znany na zwiększenie bądź zmniejszenie ryzyka nowotworu. W ostatnich latach podkreśla się protekcyjny wpływ palenia papierosów na raka endome-

trium przez ich działanie antyestrogenowe w organizmie kobiety. Od lat znane są też powiązania chorób błony śluzowej macicy z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. Interesującym wydaje się również współistnienie patologii endometrium z mięśniakami macicy [2].

Wreszcie należałoby uzupełnić diagnostykę histopatologiczną o wyniki operacyjne badań i ponowną weryfikację wyskrobin po leczeniu hormonalnym rozrostów lub w przypadku braku materiału do oceny histopatologicznej.

Przedstawione wyniki potwierdzają konieczność dążenia do rozpoznania histopatologicznego u kobiet z krwawieniem po menopauzie, jak też nieprawidłowym obrazem endometrium w ultrasonografii przezpochwowej. Poza objawem krwawienia z dróg rodnych, obarczonym najwyższym ryzykiem wystąpienia raka endometrium, drugim ważnym objawem jest grubość endometrium w ocenie USG. Oryginalnym wkładem poznawczym przedstawianej pracy, chociaż wymagającym dalszych badań, wydaje się być głos w dyskusji o znikomym wpływie występowania płynu w jamie macicy w relacji do ryzyka nowotworu, zwłaszcza jeśli obecność płynu jest zjawiskiem izolowanym.

## Wnioski

Krwawienie z dróg rodnych po menopauzie jest obarczone 20-krotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka endometrium. Przerost błony śluzowej zwiększa ryzyko jego występowania proporcjonalnie do grubości endometrium. Oba objawy stanowią pilne wskazanie do abrazji jamy macicy. Izolowany objaw płynu w jamie macicy nie wydaje się być objawem raka endometrium.

### Summary

*The study objective was to quantify the indications for diagnostic abrasion cavi uteri after menopause and analyze its histopathological results.*

**Material and methods:** *Menopause was considered if period of amenorrhea was  $\geq 12$  months. Either metrorrhagia, as well as abnormal finding during transvaginal ultrasonography constituted an indication for abrasion. Analyzed input factors were metrorrhagia, hyperplasty of endometrium and incidence of fluid in cavum uteri (FCU). Among 290 women seven groups were distinguished as a result of combinations of input factors. Mean age was  $60.3 \pm 10.7$  years, BMI  $29.1 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>, parity  $1.7 \pm 0.8$ , menarche  $13.3 \pm 1.7$  years, menopause  $50.1 \pm 3.7$  lat, endometrial thickness  $10.1 \pm 6.9$  mm, and fluid diameter  $6.2 \pm 6.7$  mm.*

**Results:** *Endometrial carcinoma (EC) was diagnosed in 32 (11.0%) subjects. It was more frequent in woman with metrorrhagia (13%), especially with co-existing endometrial hyperplasia (EH, 15,8%). EH as the only abnormal finding resulted in diagnosis of EC in 10.9%. Risk of development of EC was increasing parallel to increase of endometrial thickness. The relative risk for EC was 3.6-fold greater if the thickness was 15-20 mm, and 10.7 fold greater if the thickness was  $\geq 20$  mm. The incidence of FCU as an alone finding was not associated with increased risk of EC. Single women having FCU has been diagnosed with EC in this study, there was 1 mm endometrial thickness accompanying and extensive bleeding. The amount of uternal fluid was significantly related to parity, what suggest the mechanic factors involved in fluid retention.*





**Conclusions:** *Metrorrhagia after menopause indicates a very severe risk of development of EC. The risk for EC was 20-fold greater compared to general population after menopause. The risk of EC was related to endometrial thickness. Both signs are urgent indication for abrasion cavi uteri. The incidence of FCU does not seem to be a symptom of carcinoma.*

**Key words:** *menopause, abrasion cavi uteri, endometrial carcinoma, transvaginal ultrasonography*

## Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, et al. *Nowotwory złośliwe kobiet w Polsce w 2000 roku*. Wyd. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2003.
2. Gull B, Karlsson B, Milsom I, et al. *Factors associated with endometrial thickness and uterine size in a random sample of postmenopausal women*. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 386-91.
3. Anderson B. *Diagnosis of endometrial cancer*. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 13: 739-50.
4. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. *Transvaginal sonography of endometrium in women with postmenopausal bleeding: A Nordic Multi-center study*. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488-94.
5. Gull B, Karlsson B, Ylostalo P, et al. *Transvaginal sonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy?* *Am J Obstet Gynaecol* 2000; 182: 509-15.
6. Gull B, Karlsson B, Milsom I, et al. *Can ultrasound replace dilatation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer*. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 401-8.
7. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, et al. *Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding*. An Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 315-21.
8. Gull B, Karlsson B, Wikland M, et al. *Factors influencing the presence of uterine cavity fluid in a random sample of asymptomatic postmenopausal women*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 751-7.
9. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. *Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities*. *JAMA* 1998; 280: 1510-7.
10. Fleischer AC. *Optimizing the accuracy of transvaginal ultrasonography of the endometrium*. *N Engl J Med* 1997; 337: 1839-40.
11. Wolman I, Amster R, Hartoov J, et al. *Reproducibility of transvaginal ultrasonographic measurements of endometrial thickness in patients with postmenopausal bleeding*. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 191-4.
12. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, et al. *Reproductive factors and risk of endometrial cancer*. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1195-202.
13. Vuento MH, Pirhonen JP, Makinen JI, et al. *Endometrial fluid accumulation in asymptomatic postmenopausal women*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 37-41.
14. Breckenbridge JW, Kurtz AB, Ritchie WG, et al. *Postmenopausal uterine fluid collection: indicator of carcinoma*. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139: 529-34.
15. Carlson JA, Arger P, Thompson S, et al. *Clinical and pathologic correlation of endometrial cavity fluid detected by ultrasound in the postmenopausal patient*. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 119-23.
16. Pardo J, Kaplan B, Nitke S, et al. *Postmenopausal uterine fluid collection: correlation between ultrasound and hysteroscopy*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 224-6.
17. Stock RJ, Kanbour A. *Prehysterectomy curettage*. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 537-41.
18. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, et al. *Pipelle endometrial sampling: sensitivity in the detection of endometrial cancer*. *J Reprod Med* 1995; 40: 553-5.

## Adres do korespondencji

II Klinika Położnictwa i Ginekologii  
Akademii Medycznej  
w Warszawie  
ul. Karowa 2  
00-315 Warszawa

