

Rozrosty błony śluzowej trzonu macicy w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym

Uwagi patomorfologa

Perimenopausal and Postmenopausal Endometrial Hyperplasia

Stanisław Łukaszek

Nieprawidłowe rozrosty błony śluzowej trzonu macicy powodują nie tylko przykre objawy kliniczne, ale niekiedy są też początkowym etapem kancerogenezy. W niektórych przypadkach stopień zagrożenia procesem nowotworowym jest na tyle duży, że konieczne jest wdrożenie radykalnych działań lekarskich. Ponieważ jedynym rozstrzygającym badaniem jest histopatologiczna ocena stanu błony śluzowej trzonu macicy, niezbędna jest bliska współpraca ginekologa i patomorfologa. Znajomość różnych form rozrostów, prawidłowe pobranie materiału do badania histopatologicznego i właściwa interpretacja wyniku tego badania to podstawa podjęcia odpowiednich działań leczniczych.

Słowa kluczowe: rozrosty błony śluzowej trzonu macicy, menopauza

(Przegląd Menopauzalny 2003; 2:6–11)

Nieprawidłowe rozrosty błony śluzowej jamy macicy są częstą przyczyną krwawień z dróg rodnych, zwłaszcza u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, a rzadziej – również po menopauzie. W normalnym cyklu miesięcznym, po wystąpieniu jajczkowania wzrasta poziom hormonów ciała żółtego, co powoduje zakończenie fazy proliferacji błony śluzowej trzonu macicy i początek fazy wydzielniczej. Stanowi to fizjologiczne ograniczenie procesu rozrostu, a jeśli nie dochodzi do zapłodnienia, występuje prawidłowe krwawienie miesięczne i cały cykl zaczyna się od nowa.

Jeżeli u kobiety występuje względne lub bezwzględne podwyższenie poziomu hormonów estrogenowych,

a zwłaszcza, jeżeli taki stan utrzymuje się dłużej – dochodzi do nadmiernego rozrostu błony śluzowej trzonu macicy. Zdarza się tak, jeżeli z jakichkolwiek przyczyn nie wystąpi jajczkowanie. Błona śluzowa trzonu macicy nie przechodzi wówczas w następną fazę, natomiast po przekroczeniu granicy wydolności układu naczyniowego dochodzi do jej obumierania i krwawienia zbliżonego do normalnej miesiączki. Jest ono zwykle bardziej obfite i trwa dłużej. Jeśli przyczyny, które spowodowały wystąpienie cyklu bezowulacyjnego ustąpią, nie dochodzi do trwałych zmian w błonie śluzowej trzonu macicy, a w kolejnych cyklach procesy proliferacji i wydzielania odbywają się prawidłowo.

**Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi,
kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Andrzej Kulig**



Nadmiernie rozrośnięta błona śluzowa trzonu macicy jest z reguły równomiernie zgrubiała w badaniu ultrasonograficznym, choć zdarzają się przypadki, kiedy rozrost jest polipowaty lub tylko ogniskowy. Do badania histologicznego patolog otrzymuje w tych przypadkach zwykle dość dużo materiału, chociaż w przebiegu prawidłowego cyklu miesięcznego, w fazie wydzielniczej, zwłaszcza przy wystąpieniu odczynu doczesnowego w podścielisku ilość uzyskanego materiału może być większa.

Badaniem rozstrzygającym o charakterze zmiany jest badanie histopatologiczne wyskrobin. Dla ustalenia prawidłowego rozpoznania, zwłaszcza przy powtarzających się krwawieniach, a więc trwających, choć zaburzonych cyklach miesięcznych ważny jest także termin pobrania materiału, bowiem wkrótce po krwawieniu zmiany mogą nie być w pełni charakterystyczne. W przypadkach, kiedy rozrostom błony śluzowej trzonu macicy towarzyszą mięśniaki macicy zniekształcające jej jamę, uzyskany materiał może nie być w pełni reprezentatywny dla toczącego się procesu, zwłaszcza kiedy rozrost lub atypia mają charakter ogniskowy.

Materiał uzyskiwany bardziej oszczędnymi metodami, np. za pomocą sondy typu Pipella, niestety, nie zawsze pozwala na ustalenie prawidłowego rozpoznania, chociaż dobrze pobrana biopsja, zwłaszcza przy rozrostach rozlanych może stanowić podstawę prawidłowego rozpoznania [1]. Doświadczenie dowodzi, że nawet w materiale uzyskanym w drodze łyżeczkowania, nawet w przypadkach znacznego rozrostu może się zdarzyć, że do badania trafiają jedynie fragmenty powierzchowne, często o mniej zaawansowanych zmianach w porównaniu z głębszymi warstwami błony śluzowej trzonu macicy, co może być źródłem nieprawidłowych ocen.

W przypadkach, gdy przewaga hormonów estrogenowych ma charakter przejściowy, zwykle w ocenie błony śluzowej trzonu macicy widoczny jest obraz odpowiadający fazie proliferacyjnej, z ogniskowo zaznaczonymi cechami nadmiernego rozrostu, natomiast bez zaburzenia struktury błony śluzowej trzonu macicy i zmian w wyglądzie komórek. Obraz błony śluzowej trzonu macicy jest natomiast inny, jeśli stan podwyższonego poziomu hormonów estrogenowych utrzymuje się przez czas dłuższy. Dzieje się tak u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, kiedy cykle bezowulacyjne mogą przeplatać się z prawidłowymi, chociaż zdarza się to także u kobiet młodych, np. w przebiegu zespołu Stein-Leventhala lub w przypadkach hormonalnie czynnych guzów jajnika, produkujących estrogeny, a u kobiet po menopauzie we wszystkich stanach, przebiegających z podwyższeniem poziomu hormonów estrogenowych.

W tych przypadkach większą rolę odgrywa czas, w którym podwyższony poziom estrogenów działa na błonę śluzową macicy, aniżeli bezwzględny poziom hormonu w surowicy krwi. Powtarzające się cykle bezowulacyjne w okresie okołomenopauzalnym są najczęstszą przyczyną nieprawidłowych rozrostów błony

śluzowej trzonu macicy, a co za tym idzie – nieprawidłowych krwawień. W takich warunkach może dochodzić do klasycznego rozrostu gruczołowego błony śluzowej jamy macicy, niekiedy z tworzeniem drobnych torbielek z nadmiernie rozrośniętych i poszerzonych gruczołów. Przez wiele lat uważano, że taki rozrost, zwany *hyperplasia endometrii glandularis (et cystica)* – o ile dochodziło do tworzenia torbielek) stanowi stan przedrakowy i wymaga radykalnych działań, aż do usunięcia macicy włącznie.

Badania wykazały, że większość raków błony śluzowej trzonu macicy rzeczywiście jest poprzedzona dłużej lub krócej trwającym okresem rozrostu, zwłaszcza jego bardziej aktywnymi postaciami (tzw. *hyperplasia endometrii adenomatosa*), **niemniej nie każdy nadmierny rozrost błony śluzowej trzonu macicy stanowi istotne zagrożenie procesem kancerogenezy**. Rozrosty występujące w cyklach bezowulacyjnych, jakkolwiek mogą powodować burzliwe objawy kliniczne nie powodują trwałych następstw, o ile cykle unormują się lub, jak to często zdarza się w okresie okołomenopauzalnym, czynność jajników zmniejszy się do tego stopnia, że zjawisko proliferacji błony śluzowej jamy macicy ustanie samoistnie. **Dokładniejsze badania wykazały, że sam nadmierny rozrost błony śluzowej trzonu macicy, będący w istocie prawidłowym odczynem na przedłużoną stymulację estrogenową nie zwiększa istotnie ryzyka wystąpienia raka.**

Kluczowym elementem w procesie kancerogenezy błony śluzowej trzonu macicy okazały się zmiany w komórkach, wyściełających rozrośnięte gruczoły. W przypadkach, gdy rozrostowi towarzyszy atypia komórek nabłonka gruczołowego, ryzyko wystąpienia raka istotnie wzrasta. **Wykazano, że w przypadku rozrostów bez atypii częstość raków błony śluzowej trzonu macicy nie przekracza 1%, natomiast gdy towarzyszy im atypia cytologiczna – wówczas dochodzi do 25–30% [2, 3].**

Podjęto próby opracowania klasyfikacji uwzględniających nasilenie zmian w komórkach gruczołowych, jednak ze względu na trudności w ustaleniu jednoznacznych kryteriów, określających stopień atypii takie podziały nie zyskały powszechnej akceptacji.

Dane statystyczne, oparte na analizach obejmujących wiele przypadków i długotrwałe obserwacje stały się podstawą do opracowania nowej klasyfikacji rozrostów błony śluzowej trzonu macicy, która uwzględnia zarówno zmiany histoarchitektoniki, jak i nieprawidłowości w budowie komórek nabłonka, ale bez określania stopnia nasilenia zmian cytologicznych.

Wyodrębniono cztery postacie rozrostu błony śluzowej trzonu macicy – rozrost prosty typowy i atypowy oraz rozrost złożony typowy i atypowy [4].

■ W postaci prostej typowej rozrost dotyczy mniej więcej równomiernie zarówno gruczołów, jak i podścieliska błony śluzowej trzonu macicy, a komórki



gruczołowe, choć jest ich więcej niż normalnie nie wykazują istotnych nieprawidłowości. Postać ta odpowiada najbardziej dawnemu pojęciu *hyperplasia endometrii glandularis*.

- ▶ Prostą atypowy rozrost endometrium różni się od poprzedniego tym, że przy zachowanej równomierności rozrostu gruczołów i podścieliska komórki nabłonka gruczołów wykazują cechy atypii. Polegają one na nieregularnym układzie komórek i zwiększeniu ich liczby, nieprawidłowościach w strukturze jąder komórkowych oraz zwiększonej aktywności mitotycznej. Postać tę rozpoznawano rzadko i określano niekiedy mianem *hyperplasia glandularis cum atypia cytologica*.
- ▶ W rozroście złożonym typowym zaburzeniu ulega przede wszystkim architektonika gruczołów. Rozrastając się tworzą one złożone struktury uciskające skąpe podścielisko i sąsiadują ze sobą bezpośrednio (*back to back* – dawniejsza *hyperplasia endometrii adenomatosa*).
- ▶ W atypowym rozroście złożonym zaburzeniom struktury gruczołów towarzyszy różnie nasilona atypia komórek gruczołowych, co określano niekiedy mianem *hyperplasia endometrii adenomatosa atypica*, a niekiedy, przy znacznie nasilonych zmianach – *carcinoma in situ*.

Wystąpienie cech atypii komórkowej stanowi zmianę jakościową i rozrost staje się rzeczywistym stanem przedrakowym. Potwierdzają to nie tylko dane statystyczne, ale i badania genetyczne oraz pojawienie się markerów nowotworowych [5, 6].

Okazało się jednak, że również ten podział nie jest pozbawiony wad. Przejście od rozrostów do nowotworu jest procesem ciągłym i odróżnienie atypowego, zwłaszcza złożonego rozrostu od raka endometrioidalnego jest trudne, a niekiedy niemożliwe. Przyjmuje się, że jedynym pewnym kryterium jest naciekanie podścieliska, tymczasem nie zawsze w materiale uzyskanym drodze łyżeczkowania jamy macicy i poddanym badaniu histopatologicznemu można znaleźć jednoznaczne ogniska naciekania, nawet w przypadkach zaawansowanych raków [7].

Pojawiły się propozycje dalszego uproszczenia klasyfikacji, tym bardziej uzasadnione, że z praktycznego punktu widzenia postępowanie w przypadkach rozrostów o znacznej atypii cytologicznej i w przypadkach raka endometrioidalnego jest takie samo. Ponadto, zaobserwowane zmiany genetyczne i obecność markerów nowotworowych zdaje się świadczyć, że rozrosty atypowe są w rzeczywistości zmianami nowotworowymi, a więc już niezależnymi od poziomu hormonów es-

KLASYFIKACJA WHO	NOWE PROPOZYCJE
1. <i>Hyperplasia simplex typica</i> <i>Hyperplasia complex typica</i>	Hyperplasia endometrii (<i>Endometrial hyperplasia</i>)
2. <i>Hyperplasia simplex atypica</i> <i>Hyperplasia complex atypica</i>	
3. <i>Hyperplasia simplex atypica</i> <i>Hyperplasia complex atypica</i>	Neoplasia endometrialis (<i>Endometrioid neoplasia</i>)

Ryc. 1. Rozrosty błony śluzowej trzonu macicy

trogenowych i przynajmniej w części przypadków nieodwracalnymi [5, 6, 8].

Niemniej jednak dotychczas najpowszechniej stosowany jest podział rozrostów zaproponowany przez Kurmana i Norrisa i zaakceptowany przez Światową Organizację Zdrowia (ryc. 1.) [9].

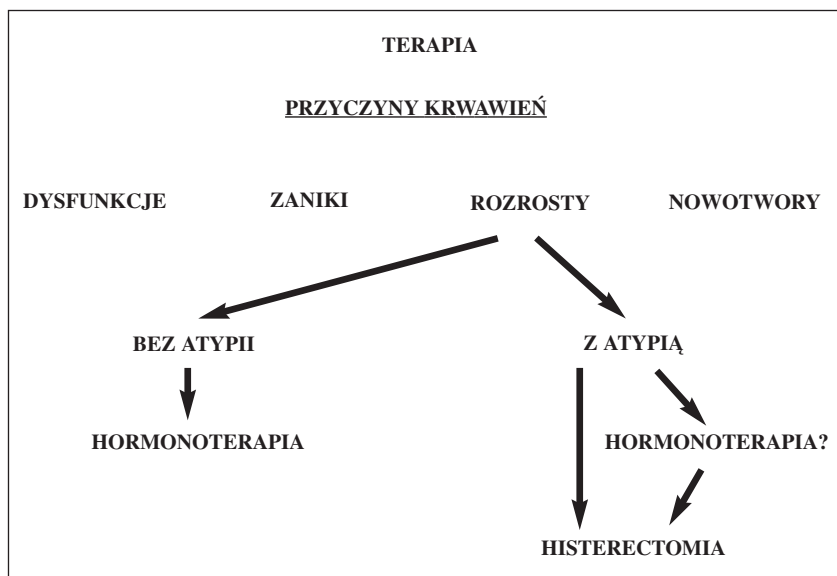
Nowotworem powstającym na podłożu atypowych rozrostów błony śluzowej trzonu macicy jest rak gruczołowy typu endometrioidalnego, o stosunkowo niewielkiej złośliwości i dość powolnym rozwoju, niezależnie od podtypu morfologicznego.

Omówione cechy rozrostów błony śluzowej trzonu macicy – stopniowe zazwyczaj narastanie zmian atypowych towarzyszących rozrostowi i stosunkowo niewielka agresywność powstającego na ich podłożu nowotworu determinują postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. W przypadku, gdy badanie histopatologiczne materiału uzyskanego w wyniku łyżeczkowania jamy macicy z powodu nieprawidłowego krwawienia ujawni zmiany czynnościowe lub oznaki zaniku, albo przeciwnie – rozrost nowotworowy – wówczas dalsze postępowanie nie nasuwa wątpliwości.

W przypadku stwierdzenia rozrostów błony śluzowej jamy macicy decyzje terapeutyczne zależą od ich charakteru. Rozrosty błony śluzowej trzonu macicy bez oznak atypii cytologicznej nie wymagają radykalnego postępowania. Odpowiednia terapia hormonalna, eliminująca nie zrównoważone oddziaływanie hormonów estrogenowych, połączona z dokładną kontrolą kliniczno-morfologiczną z reguły doprowadza do ustąpienia zmian w endometrium (ryc. 2.).

Rozrosty atypowe, zwłaszcza złożone, stanowią poważne zagrożenie nowotworem złośliwym, jednak i w tych przypadkach leczenie hormonalne może doprowadzić do całkowitej remisji. Postępowanie takie jest jednak obciążone dość dużym ryzykiem, zwłaszcza w przypadkach, gdy zmiany atypowe w komórkach nabłonka gruczołów są znacznie nasilone. Podejmowane próby leczenia zachowawczego w tych przypadkach dotyczyły młodych kobiet, którym zależało na zachowaniu zdolności prokreacji oraz, rzadziej, kobiet starszych, u których istniały poważne przeciwwskazania do przeprowadzenia radykalnego zabiegu operacyjnego. Przyjmując taki sposób postępowania należy wdrożyć





Ryc. 2. Krwawienia okołomenopauzalne i pomenopauzalne

dojść do ponownego rozrostu i ewentualnego dalszego postępu procesu.

Należy jednak pamiętać, że większość krwawień pomenopauzalnych jest wynikiem zaników błony śluzowej trzonu macicy i innych zjawisk związanych z procesem starzenia się, a nie z rozrostami. **Nawet w przypadkach, kiedy badanie ultrasonograficzne wykazuje obrazy wyraźnego poszerzenia błony śluzowej trzonu macicy nierzadko okazuje się, że w rzeczywistości jest to proces tzw. torbielkowatego zaniku endometrium (*atrophia cystica endometrii*), a nie rozrostu.**

szczególnie dokładną kontrolę kliniczną i często powtarzane badania histopatologiczne materiału wyłuszczonego z jamy macicy [10, 11, 12].

Zdarza się niekiedy, że mimo stwierdzenia niewątpliwych cech atypii w materiale pochodzącym z łyżeczkowania diagnostycznego w materiale pooperacyjnym, tzn. w usuniętej macicy, nie udaje się odnaleźć podobnych zmian. Nie oznacza to jednak, że podjęta wówczas decyzja była niesłuszna, bądź błędna. Wykazano, że w tych przypadkach podczas łyżeczkowania większość zmienionej błony śluzowej trzonu macicy zostaje usunięta, a pozostałości tkankowe są na tyle niewielkie, że nie można ich odnaleźć. Niemniej jednak, po krótszym lub dłuższym czasie może

Z drugiej strony, pewna grupa raków wywodzących się z błony śluzowej trzonu macicy i również powodująca nieprawidłowe krwawienia, np. raki sutorowicze, nie jest poprzedzona nadmiernym rozrostem. Rozwijają się one często z błony śluzowej trzonu macicy wykazującej cechy zaniku. Ich przebieg jest zdecydowanie bardziej agresywny, a rokowanie wyraźnie gorsze.

Jak wynika z tego, każdy przypadek nieprawidłowego krwawienia u kobiet młodszych i każde krwawienie u kobiet w wieku pomenopauzalnym wymaga wnikliwego potraktowania i bliskiej współpracy ginekologa i patologa.

Summary

Abnormal proliferations of the endometrium may cause not only unpleasant clinical symptoms, but may be an early stage of carcinogenesis as well. The risk of the carcinoma can be so high that a radical treatment is necessary. Since the only definite method of diagnosis is the microscopic examination of the endometrium, a close cooperation of the gynecologist and the pathologist is essential. The proper sampling of the endometrium, the knowledge of different forms of the endometrial hyperplasia, and the accurate interpretation of the pathological diagnosis are crucial for the adequate therapy.

Key words: endometrial hyperplasia, menopause



Piśmiennictwo

1. Clark TJ, et al. *Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001; 80 (9): 784-93.
2. Rosai JS. *Ackerman's Surgical Pathology*. Mosby – Year Book Inc, St. Louis, 1996.
3. Sivridis E, Giatromanolaki A. *Prognostic aspects on endometrial hyperplasia and neoplasia*, Virchows Arch 2001; 439 (2): 118-26.
4. Kurman RJ (ed). *Blaustein's Pathology of the Female Genital tract*. Springer Verlag, New York, 2002.
5. Baloglu H, Cannizzaro LA, Jones J, Koss, LG. *Atypical endometrial hyperplasia shares genomic abnormalities with endometrioid carcinoma by comparative genomic hybridization*. Hum Pathol 2001; 32 (6): 615-22.
6. Elhafey AS, et al. *Computerized image analysis of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in benign, hyperplastic, and malignant endometrium*. Arch Pathol Lab Med 2001; 125,: 872-9.
7. Silverberg SG. *Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma*. Mod Pathol. 2000; 13 (3): 309-27.
8. Bergeron C, et al. *A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens*. Am J Surg Pathol 1999; 23 (9): 1102-8.
9. Kurman RJ, Norris HJ. *Endometrium*. In Henson DE, Albores-Saavedra J (eds). The Pathology of Incipient Neoplasia. Saunders Co, Philadelphia, 1993.
10. Grimbizis G, et al. *Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin-releasing hormone analogue triptorelin: a prospective study*. Hum Reprod. 1999; 14 (2): 479-84.
11. Kaku T, et al. *Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome*. Cancer Lett. 2001; 10; 167 (1): 39-48.
12. Perez-Medina T, Bajo J, Folgueira G, et al. *Atypical endometrial hyperplasia treatment with progestogens and gonadotropin-releasing hormone analogues: long-term follow-up*. Gynecol Oncol 1999; 73 (2): 299-304.

Adres do korespondencji

dr n. med. Stanisław Łukaszek
Zakład Patomorfologii Klinicznej ICZMP
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź

