

Dom zdravlja Benkovac

RAK I HIPERPLAZIJA ENDOMETRIJA U BOLESNICA DOMA ZDRAVLJA BENKOVAC Preliminarni rezultati

CANCER AND HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM IN PATIENTS AT HEALTH CARE HOME BENKOVAC Preliminary results

Vjekoslav Krpina i Domagoj Krpina

Stručni članak

Ključne riječi: rak maternice, rak endometrija, maternica, metroragija, kiretaža

SAŽETAK. Cilj rada. Ispitati učestalost neurednog materničnog krvarenja i broj kiretiranih bolesnica te analizirati patohistološki nalaz kiretmata na pretežno ruralnom području u Domu zdravlja Benkovac. Ispitati u kojoj životnoj dobi se javlja neuredno krvarenje, koliko je bolesnica uzimalo hormonsku nadomjesnu terapiju i utvrditi eventualnu povezanost hormonske nadomjesne terapije s patohistološkim nalazom endometrija. **Materijal i metode.** Na području Doma zdravlja Benkovac je u 2002. godini bilo 6627 žena, od njih je u Domu zdravlja bilo upisano 2588, životne dobi iznad 15 godina. Od tih žena njih 14 (0,21%) se u trogodišnjem razdoblju javilo zbog krvarenja u peri- i post-menopauzi. Sve su podvrgnute kiretaži u ginekološkim odjelima bolnica u Zadru ili Šibeniku, gdje im je obavljena i patohistološka analiza endometrija. **Rezultati.** Prosječna životna dob ispitanica je 58,37 godina. Karcinom endometrija je nađen u 6 kiretiranih: 1 u skupini 50–59 god., 3 u skupini od 60–69 god., a 2 u skupini 70 godina i više. Prosječna životna dob žena s rakom endometrija je 70,1. Hiperplazija simpleks je nađena u 2 bolesnice: 1 u skupini 40–49 god., 1 u skupini 50–59 godine. Prosječna životna dob ovih bolesnica je 55,0 godina. Hiperplazija kompleks je nađena u 1 bolesnice životne dobi od 50 godina. Atrofija endometrija i uredni endometrij su nađeni u 5 ispitanica. Hormonsku nadomjesnu terapiju je koristilo 4 bolesnica (po jedna iz svake patohistološke skupine endometrija), a nije koristilo 10, od čega su 5 imale karcinom endometrija, 2 hiperplaziju, 1 atrofiju endometrija te 2 normalni endometrij. **Zaključak.** Potvrđeno je da je karcinom endometrija češći u starijoj životnoj dobi te u žena koje nisu uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju, ali naši rezultati su dobiveni na malom uzorku pa se istraživanje nastavlja.

Professional paper

Key words: uterine cancer, endometrial cancer, uterus, metrorrhage, curettage

SUMMARY. Objective. To examine the frequency of abnormal uterine bleeding, the number of uterine curettage and to analyze the pathohistological findings at the predominantly rural area of Health Care Home Benkovac, Croatia. To examine in which age the irregular bleeding appears, how many of patients did use the hormone replacement therapy and to establish eventually the connection of hormone replacement therapy to pathohistological finding. **Material and method.** At the area of Health Care Home Benkovac there are 6627 women, the 2588 of them over 15 years are registered at the Health Care Home. Among them the 14 women presented because of irregular uterine bleeding. All have been submitted to uterine curettage. **Results.** The mean age of 14 patients was 58.37 years. The endometrial cancer was established in 6 of them: 1 in the age group of 50–59, 3 with 60–69 and 2 in the age over 70 years; the mean age of patients with endometrial cancer was 70,1 years. Hyperplasia simplex was diagnosed in 2 patients: the one in the age of 40–49, the another with the age 50–59; the mean age was 55,0 years. The hyperplasia simplex was diagnosed in one patient, in the age group 40–49 years, her age was 50 years. The endometrial atrophy or normal endometrium were found in 5 examinees. Among the 14 patients with metrorrhage and curettage, the hormone replacement therapy was used in 4, whereas 10 of them did not use: 5 had endometrial cancer, 2 hyperplasia, 1 atrophy and 2 normal endometrium. **Conclusion.** It is confirmed that the endometrial cancer is more often in women with advanced age and in those who do not use the hormone replacement therapy. Our results are on the small specimen and we continue the research.

Rak trupa maternice zauzima drugo mjesto u zloćudnim tumorima ženskih spolnih organa.^{1–3} Javlja se u starijoj dobi,^{1,3,9,11} najčešće između 50.–59. godine života. U patohistološkoj diferencijaciji se najčešće javlja kao epitelni, a kao endometrioidni rak rijeđe. Veća pojavnost raka trupa maternice u zadnje vrijeme se povezuje s produženjem života žena te uzimanjem hormona,⁴ posebice estrogena u perimenopauzi i postmenopauzi. Drugi egzogeni uzročnici nastanka raka trupa maternice za sada se teško mogu dovesti u vezu s nastankom raka endometrija. Rak endometrija se češće javlja u pretilih žena, žena koje boluju od šećerne bolesti, u mnogoročkinja, u starijih žena u kojih bi možda estron, iako je biološki značaj-

no slabiji od estradiola, konverzijom iz dehidroepiandrosterona nadbubrežne žlijezde i androstendiona jajnika svojim dugotrajnim djelovanjem mogao biti uzročnikom bolesti.^{3,6}

Za otkrivanje raka trupa maternice mogu se koristiti različite metode: manualni pregled, ekfolijativna metoda (PAPA-test) aspiracijom materijata, uterobrush, ultrazvučni pregled, histeroskopija i kiretaža, već prema mogućnostima zdravstvene ustanove.⁷ Cilj rada je istražiti učestalost neurednog krvarenja i utvrditi broj kiretiranih bolesnica, te analizirati patohistološke nalaze kiretmata. Istražiti u kojoj životnoj dobi se javlja neuredno krvava-

renje, te koliko je bolesnica prije kiretaže uzimalo hormonsku nadomjesnu terapiju.

Bolesnice i metode

Za retrospektivnu analizu otkrivanja raka trupa maternice i njegovih premalignih stadija patohistološki su obrađeni kiretmani u bolesnica s neurednim krvarenjem u Domu zdravlja Benkovac, u kojem se kontroliraju i liječe žene iz općine Polača i Stankovci, te općina i grad Benkovac. Na tom području je prema popisu pučanstva iz 2001. godine bilo 6627 žena. Pod neurednim krvarenjem podrazumijevano je krvarenje u seniumu, postmenopausi i premenopausi, koja su dugo trajala ili bila obilna, pa je kiretaža bila terapijska i dijagnostička metoda. Kiretaže su urađene u dva pripadajuća ginekološko-porodnička odjela, zadarske i šibenske Opće bolnice. U obradi pacijentica korištene su metode: anamneza (krvarenje), klinički pregled i kiretaža. Ispitanice su podjeljene prema životnoj dobi u pet skupina. Podjela je učinjena prema patohistološkom nalazu endometrija te prema korištenju sekvencijske hormonske nadomjesne terapije dulje od 6 mjeseci.

Patohistološki nalaz kiretmana klasificiran je prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (WHO 89).

Rezultati

U Domu zdravlja Benkovac odnosno na pripadajućem području (općina Stankovci i Polača, te općina i grad Benkovac) bilo je 2001. godine 6627 žena, a u Domu zdravlja Benkovac upisano 2588 žena starijih od 15 godina. U tri godine (2000.–2002.) je zbog neurednih krvarenja kiretirano 14 žena. U *tablici 1.* je dat prikaz patohistoloških nalaza dobivenog uzorka endometrija tih 14 bolesnica. Nađeno je 6 karcinoma endometrija, 2 hiperplazije simpleks, 1 hiperplazija kompleks, u 2 pacijentice je nađena atrofija i u 3 normalni endometriji.

Posebno su zanimljivi karcinom endometrija (CaE) te hiperplazija endometrija simpleks (HEs) i hiperplazija kompleks (HEc) kao mogući predstadiji raka endometrija. Trogodišnja pojavnost CaE je 9,1/10 000, godišnja je bila od 3,1 (2000. godine) do 4,5 (2002. godine) što je prosječna godišnja pojavnost 3,0/10 000. HEs je dijagnosticirana u 2 bolesnice što je 3,0/10 000 odnosno prosječna godišnja pojavnost je 1,0/10 000 žena. HEc je dijagnosticirana u 1 bolesnice što je trogodišnji prosjek 1,5/10 000 odnosno godišnji prosjek od 0,50/10 000.

U *tablici 2.* je prikazana pojavnost prema životnoj dobi ženskog pučanstva. Karcinom endometrija nije dijagnosticiran ni u jedne žene mlađe od 50 godina, u jedne s

Tablica 1. Patohistološki nalazi endometrija prema godinama
Table 1. Pathohistological findings of endometrium in relation to years

Godina Years	Karcinom endometrija Endometrial carcinoma		Hiperplazija simpleks Hyperplasia simplex		Hiperplazija kompleks Hyperplasia complex		Atrofija endometrija Endometrial atrophy		Normalni endometrija Normal endometrium		Ukupno Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
2000. (n=6627)	2	3,1	1	1,5	1	1,5	1	1,5	1	1,5	6	9,1
2001. (n=6627)	1	1,5	1	1,5	–	–	–	–	1	1,5	3	4,5
2002. (n=6627)	3	4,5	–	–	–	–	1	1,5	1	1,5	5	7,5
Ukupno Total	6	9,1	2	3,0	1	1,5	2	3,0	3	4,5	14	21,1

n = broj žena u općinama Polača i Stankovci te općini i gradu Benkovac

Izvor podataka: Zdravstveno-statistički ljetopis Zadarske županije za 2002. godinu, Zadar 2003.

Tablica 2. Patohistološki nalazi endometrija raspoređeni prema dobnim skupinama ispitanica
Table 2. Pathohistological findings of endometrium according to age groups of examinees

Patohistološki nalazi Pathohistological findings	Životna dob pacijentica – Patients age															Ukupno Total		
	<40 n=3221			40–49 n=962			50–59 n=662			60–69 n=784			≥70 n=998			N	F	I
N	F	I	N	F	I	N	F	I	N	F	I	N	F	I				
Karcinom endometrija Endometrial carcinoma	–	–	–	–	–	–	1	15,1	5,04	3	38,3	12,8	2	20,0	6,7	6	9,1	3,02
Hiperplazija simpleks Hyperplasia simplex	–	–	–	1	10,3	3,43	1	15,1	5,04	–	–	–	–	–	–	2	3,03	1,0
Hiperplazija kompleks Hyperplasia complex	–	–	–	1	10,3	3,43	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1,51	0,50
Ukupno – Total	–	–	–	2	20,6	6,86	2	30,2	10,08	3	38,3	12,8	2	20,0	6,7	9	13,64	4,53

N = broj bolesnica – Number of cases

F = učestalost na 10 000 u 3 godine – frequency per 10 000 in three years

I = prosječna godišnja pojavnost na 10 000 – mean yearly incidence / 10 000

Tablica 3. Patohistološki nalazi u odnosu na uporabu hormonske nadomjesne terapije
Table 3. Pathohistological findings according the use of hormone replacement therapy

Patohistološki nalazi Pathohistological findings	Hormonska nadomjesna terapija u pacijentica – Hormone replacement therapy in patients									Ukupno Total n=3406					
	dob 40–59 godina/years						dob ≥60 godina/years								
	Da/Yes n=147			Ne/No n=1477			Da/Yes n=0			Ne/No n=1782			Total n=3406		
	N	F	I	N	F	I	N	F	I	N	F	I	N	F	I
Karcinom endometrija Endometrial carcinoma	–	–	–	–	–	–	1	15,1	5,04	3	38,3	12,8	2	20,0	6,7
Hiperplazija simpleks Hyperplasia simplex	–	–	–	1	10,3	3,43	1	15,1	5,04	–	–	–	–	–	–
Hiperplazija kompleks Hyperplasia complex	–	–	–	1	10,3	3,43	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ukupno – Total	–	–	–	2	20,6	6,86	2	30,2	10,08	3	38,3	12,8	2	20	

Tablica 4. Patohistološki nalazi u odnosu na životnu dob
Table 4. Pathohistological findings according to patient's age

Patohistološki nalazi Pathohistological findings	Životna dob – Age		
	Najmlađa Youngest	Najstarija Oldest	Srednja vrijednost godina Average age
Karcinom endometrija Endometrial carcinoma (n=6)	62	82	70,10
Hiperplazija simpleks Hyperplasia simplex (n=2)	50	60	55,00
Hiperplazija kompleks Hyperplasia complex (n=1)	50		50,00
Ukupno – Total (n=9)	50	82	58,37

50–59 godina, u tri sa 60–69 godina te u dvije starije od 70 godina. Učestalost raka za trogodišnje razdoblje iznosi za žene 50–59 godina 15,1/10 000, za žene 60–69 godina 38,3 te za starije od 70 godina 20,0/10 000. Godišnja prosječna pojavnost je tri puta manja, za životnu dob 50–59 godina je 5,04/10 000 za 60–69 godina je 12,8/10 000, a za žene starije od 70 godina je 6,7/10 000.

U tablici 3. prikazana je pojavnost histoloških promjena u 147 žena koje su uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju (HNL) te u 1624 žene koje nisu uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju životne dobi 40–49 godina. Iz tablice se vidi da je rak endometrija u žena s HNL dijagnosticiran jedan puta (učestalost 68,0, godišnja pojavnost 22,7/10 000). U žena bez HNL je bilo 5 karcinoma, učestalost je upola manja (28,05/10 000), a jednako i godišnja pojavnost (9,35/10 000).

Prosječna najniža i najviša životna dob oboljelih bolesnica prikazana je u tablici 4. Vidi se da je prosječna dob žena s karcinomom raka endometrija bila 70,10 godina, s hiperplazijom simpleks 55,0, a s hiperplazijom kompleks 50,0. Uzorak je premalen da bi mogao biti značajan.

Rasprava

Retrospektivno promatranje patohistološkog nalaza kiretmana u 14 bolesnica s neurednim krvarenjem, u kojih

je frakcionirana kiretaža bila terapijska i dijagnostička metoda, pokazuje da je karcinom endometrija u našem uzorku Doma zdravlja Benkovac nađen u 9,1/10 000 žena u trogodišnjem razdoblju, odnosno da je godišnja pojavnost od 1,5–4,5 na 10 000 žena (tablica 1.). Mnogi autori izvještavaju o znakovitom porastu karcinoma endometrija u zadnjim desetljećima dvadesetog stoljeća. U Republici Hrvatskoj Eljuga i sur.³ izvještavaju o 1,45 karcinoma endometrija na 10 000 žena. Milojković¹¹ nalazi porast karcinoma endometrija od 0,81 u 1990. na 1,56/10 000 u 1998. godini. Strnad i sur.¹² prate porast karcinoma endometrija u razdoblju od 4 godine (1984.–1988.) i nalaze porast od 1,34 na 1,59/10 000 žena, a 2001. godine nalaze 2,1 karcinom endometrija na 10 000 žena.¹⁵ Raspodjela karcinoma endometrija prema dobnim skupinama (tablica 2.) prikazuje da je karcinom endometrija najčešći u dobnj skupini do 69 godina (3 od 6). Slijedi dobnj skupina iznad 70 godina (2 od 6), te dobnj skupina 50 do 59 godina (1 od 6). U našem uzorku nema karcinoma endometrija u dobnj skupini mladih od 49 godina. Dražančić i sur.¹ prikazuju za Hrvatsku sličnu raspodjelu karcinoma endometrija po dobnim skupinama: najčešći je u dobnj skupini od 60 do 69 godina, a manje je nađeno u skupini od 50 do 59 godina. Naši rezultati karcinoma endometrija su za 4 do 5 puta veći od njihovih što je vjerojatno rezultat našega manjeg uzorka.

Koblikova i sur.¹³ u razdoblju od 40 godina u Češkoj Republici nalaze povećanje karcinoma endometrija od 1,38 u 1960. preko 2,43 u 1980. na 3,06/10 000 žena u 1999. godini. Vrdoljak-Mozetić i sur.¹⁴ metodom uterobrush-a na 39 bolesnica s neurednim krvarenjem u perimenopauzi i postmenopauzi te u generativnoj dobi predviđenih za histerektomiju, nalaze karcinom endometrija u 40,08%. Mi smo karcinom endometrija našli u 42,9% (6 od 14) simptomatičnih žena.

U našem uzorku hiperplazija simpleks je nađena u 1,1/10 000 žena odnosno u 14,3% s krvarenjem (2 od 14). U našoj i stranoj literaturi su različiti rezultati hiperplazije simpleks. Veček⁶ nalazi 53,3% hiperplazija simpleks (24 od 45), Jukić i sur.¹⁰ izvještavaju čak o 83,3% (2605 od 3127). Vrdoljak-Mozetić i sur.¹⁴ nalaze 20,48% (10 od 49). Ovako velike razlike u rezultatima hiperplazija simpleks su vjerojatno uzrokovane različitim vremenom i mjestom istraživanja, veličinom uzorka i strukturom ispitnica.

Hiperplazija kompleks je u našem uzorku pronađena u 0,50/10 000, odnosno 1,1% simptomatičnih žena (1 od 14). Veček⁶ nalazi 6,6%, Jukić i sur.¹⁰ 10,9%, Milojković¹¹ samo metodom kiretaže nalazi 13,0%. Vrdoljak-Mozetić i sur.¹⁴ izvještavaju o 12,24%. Rezultati navedenih autora su viši od naših što može biti uvjetovano strukturom ispitanica. Atipični i normalni endometriji u našem uzorku je nađen u 19,4% što pokazuje *tablica 1*. Slične rezultate iznose i drugi autori.^{6,14}

Tablica 3. pokazuje patohistološke promjene endometrija u odnosu na uzimanje hormonske terapije. U 5 karcinoma endometrija bolesnice nisu uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju, a jedna je uzimala. Od 3 patohistološka nalaza hiperplazije simpleks i kompleks jedna je bolesnica uzimala hormonsku nadomjesnu terapiju a dvije nisu. Prosječna starost (*tablica 4.*) svih naših ispitanica je 58,37 godina. Milojković¹¹ nalazi u svom uzorku prosječnu starost ispitanica od 53,52 godine. Starija životna dob naših ispitanica može biti rezultat malog uzorka, ali i strukture stanovništva (ruralno stanovništvo). Prosječna dob žena s karcinomom endometrija je 70,1 godina. Stanković i sur.⁷ nalaze 62 godine, a Milojković¹¹ 53,3 godine. Prosječna životna dob ispitanica s hiperplazijama (simpleks i kompleks) je 52,5, što je manje od dobi za hiperplazije kako izvještava Milojković¹¹ (54,4).

U zaključku bi mogli reći da smo potvrdili da je karcinom endometrija češći u starijoj životnoj dobi te u žena koje nisu uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju, ali naši rezultati dobiveni su na malom uzorku pa se istraživanje nastavlja.

Literatura

1. Dražančić A, Strnad M, Audi-Jurković S, Tomljanović M, Jukić S, Veček N. Pojavnost i prevencija raka ženskih spolnih organa u Hrvatskoj. U: Eljuga D, Dražančić A (ur.). Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus 1998:1–49.

2. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2001. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb; 2002.

3. Eljuga D, Navratil R, Hodžić D. Važnost sprečavanja i ranog otkrivanja raka vrata maternice. U: Eljuga D, Dražančić A (ur.). Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1998:61–4.

4. Cramer DW, Knapp RE. Review of epidemiologic studies of endometrial cancer and exogenous estrogen. *Obstet Gynecol* 1979;52:1–6.

5. Šimunić V, Jeren L. Patofiziologija menopauze i novije kliničke spoznaje o klimakteriju i postmenopauzi. U: Klimakterij i postmenopauza. Poreč 2002; U: Šimunić V, Ciglar S, Pavičić Baldani D. (ur.). Zagreb: Fotosoft 2002:25–36.

6. Veček N. Novi aspekti raka endometrija. *Gynaecol Perinatol* 1992;1(suppl.1.):59–63.

7. Stanković T, Vrdoljak-Mozetić D, Haller H. Citodijagnostika raka trupa maternice. U: Eljuga D, Dražančić A (ur.). Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1998:193–202.

8. Ilić-Forko J. Postupak u dijagnostici hiperplazije i karcinoma trupa maternice. U: Eljuga D, Dražančić A (ur.). Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1998:210–4.

9. Kurman RJ, Kaminski BF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of »untreated« hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403–12.

10. Jukić S, Ilić-Forko J, Babić D. Hiperplazija i karcinom endometrija. Novi kliničko patološki pristup. *Gynaecol Perinatol* 1992;1(suppl.1.):53–7.

11. Milojković P. Neke značajke prekanceroza endometrija. *Gynaecol Perinatol* 1999;8(4):141–5.

12. Strnad M, Marić M. Cancer of the body of uterus in Croatia: Epidemiological aspects. *Gynecol Perinatol* 1994;3(3):113–6.

13. Koblikova J, Lojda Z, Kužel D, Toth D. Endometrium: Cytodiagnostic difficulties and their solution. U: Audy Jurković S. (ur.). Ginekološka citologija u Hrvatskoj – 50 godina poslije. Zagreb: Tisak Denone; 2003:179–82.

14. Vrdoljak-Mozetić D, Stanković T, Štemberger-Papić S, Ostojić-Versa D, Bekafigo-Seili I, Jurković-Audi S. Interaktivna morfometrijska analiza srebrom obojenih nuklearnih organizacijskih regija (ANOR) u diferencijalnoj citodijagnozi promjena endometrija. U: Audy Jurković S. (ur.). Ginekološka citologija u Hrvatskoj – 50 godina poslije. Zagreb: Tisak Denone; 2003:201–11.

15. Strnad M, Znaor A. Epidemiologija karcinoma endometrija: *Gynecol Perinatol* 2004;13(suppl.1.):45–8.

Članak primljen: 10. 05. 2004.; prihvaćen: 10. 10. 2004.

Adresa autora: Dr. sci. Vjekoslav Krpina, Miroslava Krleže 8, 23 000 Zadar