



Corpuspolyper:

**Riskfaktorer för malignitet och
selektionskriterier för hysteroskopi**

En registerstudie ur Gynop-registret

REGISTRET UNDERSTÄLLT SFOG

RAPPORTEN DISTRIBUTERAD JULI 2014

Författare:

Stefan Zacharias, ST-Läkare, KK Hudiksvall

Handledare: Mats Löfgren, ÖL, Docent, KK Umeå

Sammanfattning/Abstract

Syfte

Att belysa vilka fynd som finns vid hysteroskopiska polypoperationer registrerade i Gynop-registret (GynOp). Hur blir PAD utfallet, hur vanliga är atypier och maligniteter bland polyper, vilka slutsatser kan dras?

Metod

Samtliga hysteroskopiska operationer som registrerades som polypoperation i registret t.o.m. 2013-01-09 analyserades.

Resultat

Vid 1934 hysteroskopiska operationer kunde man identifiera polyper. När operationsindikationen var corpuspolyp stämde det överens med operationsfynd i 86,6% av fallen.

Bland alla polyper där PAD fanns registrerad hittade man 30 maligniteter och 41 dysplasier motsvarande 1,8% och 2,5%. Benigna fynd visade 95,7%.

Enbart en cancerpatient var yngre än 52 år. 29 cancerpatienter var 52 år eller äldre ($p < 0,001$) Bland patienter med dysplasi var 29% ($n=12$) yngre än 52 år. ($p < 0,07$) Alla cancerpatienter som var 52 år eller äldre hade postmenopausala blödningar. Den 45-åriga cancerpatienten besvärades av behandlingsresistenta blödningar.

BMI var riskfaktor för att en polyp skulle vara avvikande i PAD ($p=0,014$) med hänsyn till ålder som confounding factor.

De vanligaste rapporterade symptomen vid polyp är postmenopausal blödning, blödningsrubbnig, smärta och infertilitet. De flesta patienter (82%) som svarar på enkäten har förbättrats i sina besvär ett år efter operationen, få (0,8%) upplever sitt tillstånd försämrade.

Slutsats

Polypmisstanke hos postmenopausala kvinnor med blödning bör vara en absolut operationsindikation för hysteroskopi. Utifrån studiens resultat skulle man kunna rekommendera att vara återhållsam med hysteroskopi vid asymptomatiska polyper i premenopausal ålder. Patientens BMI ska vägas in i bedömningen

Introduktion/bakgrund

I det Nationella kvalitetsregistret inom gynekologisk kirurgi (GynOp) följs patienten genom hela vårdkedjan, från en hälsodeklaration i enkätform, via inskrivning, operation, utskrivning och slutligen med uppföljningsenkäter 2 och 12 månader postoperativt. (1)

I en dansk studie där man bjudit in 1660 kvinnor mellan 20 och 74 år som ej sökt vård hittade man polyper hos 7,8% av de 686 deltagande kvinnor. (2). Polyper är den vanligaste endometriepatologin hos asymptomatiska postmenopausala kvinnor (2, 3).

Hos premenopausala kvinnor finns det betydligt mindre data att tillgå. Den ovan citerade danska studien visar på dubbelt så många polyper postmenopausalt (11,8%) än premenopausalt (5,8%). Före 30-årsåldern är polyper ytterst ovanliga. (2). Polyper är dock den vanligast förekommande patologin hos premenopausala kvinnor med abnorm blödning (4). I en nyligen publicerad registerstudie på 870 hysteroskopiska polyper var 23 % av patienterna premenopausala. Det fanns tendens till mer maligniteter hos postmenopausala kvinnor(N:S). (5)

Polyper är således vanliga och upp till 82% av kvinnorna med polyp har inga symtom. (2)

Trots symptomfrihet finns anledning till utredning/åtgärd eftersom förekomst av polyp är en riskfaktor för endometrie-cancer (6). Det är signifikant vanligare med polyper hos patienter som senare utvecklar endometrie-cancer (7).

I de senaste publicerade studierna varierar cancerincidensen vid polyp mellan 0,8% till 3% (2, 8, 9).

Sensitiviteten för att hitta polyper med enbart ultraljud ligger vid 80% (3). Det är inte möjligt att diagnosticera eller utesluta polyper via endometrietjocklek (10). Att använda sig av hydrosonografi förbättrar träffsäkerheten vid förekomst av polyp, säkraste diagnosmetoden är hysteroskopi (11).

Internationellt är hysteroskopin förstahandsval för att utreda fokal intrauterin patologi vilket bland annat holländska och engelska undersökningar visar (12,13).

2003 utförde 44% av kvinnoklinikerna i Sverige aldrig hysteroskopi vid postmenopausal blödning och endometrium>5mm (6).

Studier har visat att blind endometriebiopsi missar majoriteten av fokala lesioner (6, 14, 15) och även dilatation och curettage missar många sådana patologier (16). Recidivrisken för en polyp är 3 ggr större när den avlägsnas blint jämfört med hysteroskopiskt. (6) Inga recidiv setts i en studie där atypiska polyper avlägsnades med hysteroskopi. (17)

Metod

Selektion

Ur Gynop-registrets databas selekterades de 4512 patienter som alla opererats med hysteroskopi från år 1997 t o m. 2013-01-10. Alla patienter identifierades som pre- intra- eller postoperativt bedömdes ha endometriepolyp.

Till största delen kunde man använda sig av diagnoskoder (ICD-10) för selektionen. Kompletterande gick man igenom operationsindikationer och diagnoser som satts i fri text. Vid 19 (1 %) fall av polypoperationerna var hysteroskopin inte den enda utförda operationen och kombinerade operationer exkluderades. Alla feldeklarerade operationer som kunde identifieras som hysteroskopiska polypoperationer inkluderades.

Efter denna selektion finner man polyper vid totalt 43,0% av alla hysteroskopier registrerade i GynOp. Studiepopulationen blev 1934 patienter opererad med hysteroskopi p.g.a. corpuspolyp.

Studiepopulationen

Av alla patienter hade 75,4% (n=1454) svarat på preoperativa enkäten. 71,5% (n=1378) av patienterna har svarat på 2-månadersenkäten och 61,8% (n=1092) på 1-års enkäten. En del av bortfallet i enkätsvaren förklaras av att tiden postoperativt till enkätsvaret inte passerats.

PAD fanns registrerat hos 1640 (85 %) av patienterna. En del av bortfallet förklaras även här med att tillräcklig tid efter operation ej förflutit. PAD indelades i 3 grupper: benign förändring, dysplasi och malignitet. Vid flera registrerade förändringar valdes den allvarligaste. Patienter där operatören noterade en polyp, men PAD registrerats som u. a. klassificerades som benign förändring.

Vid analys av BMI exkluderades orimliga värden.

Avsikten var att studera patienterna i två grupper uppdelat efter menopausstatus. Registreringen av menopausstatus inom Gynop-data var bristfällig. Därför delades patienterna i två ålderskohorter. 52 år valdes som gräns eftersom menopausen i genomsnitt i Sverige inträffar vid 51,4 års ålder (18).

Statistik

Materialet bearbetades med hjälp av SPSS 20. För statistisk analys användes Chi2 test och logistisk regression. Signifikans ansågs uppnådd vid $p < 0,05$. Eftersom statistisk signifikans oftare och med lägre absoluta skillnader uppnås vid stora material används också **Effect Size** som mäter den absoluta skillnaden och därför lämpar sig bättre för klinisk användbarhet.

Resultat

De 1934 patienterna indelades i två grupper utifrån ålder. Den ”premenopausala gruppen” (yngre än 52 år) innehöll 835 kvinnor (43,2% av studiepopulationen) med medelålder 42 år och medianålder 43 år. Den ”postmenopausala gruppen” (52 år och äldre) bestod av 1099 kvinnor (56,8%) med medelålder 64 år och medianåldern 63.

Den preoperativa hälsodeklarationen hade besvarats av 1511 kvinnor (79,8% av hela studiepopulationen). De vanligaste förekommande symtomen var blödningar samt smärta (tabell 1).

Tabell 1 Patientrapporterade symtom vid polyp.

	Symptom vid polyp(%)*		
	Alla	Premenopausal (<52)	Postmenopausal (>=52)
Smärta	27	38,9	17,4
Blödning	65,1	72,3	59,4
Mellanblödning	36,5	45,1	29,6
Infertilitet	5,6	12,6	0

Av de 344 kvinnorna i ”postmenopausala gruppen” hade 13% (n=46) förväntade blödningar (HRT-orsakat eller patienten ej postmenopausal).

Operationsindikationer vid polyp fanns angiven i 1210 fall (94,7%) (bild 1).

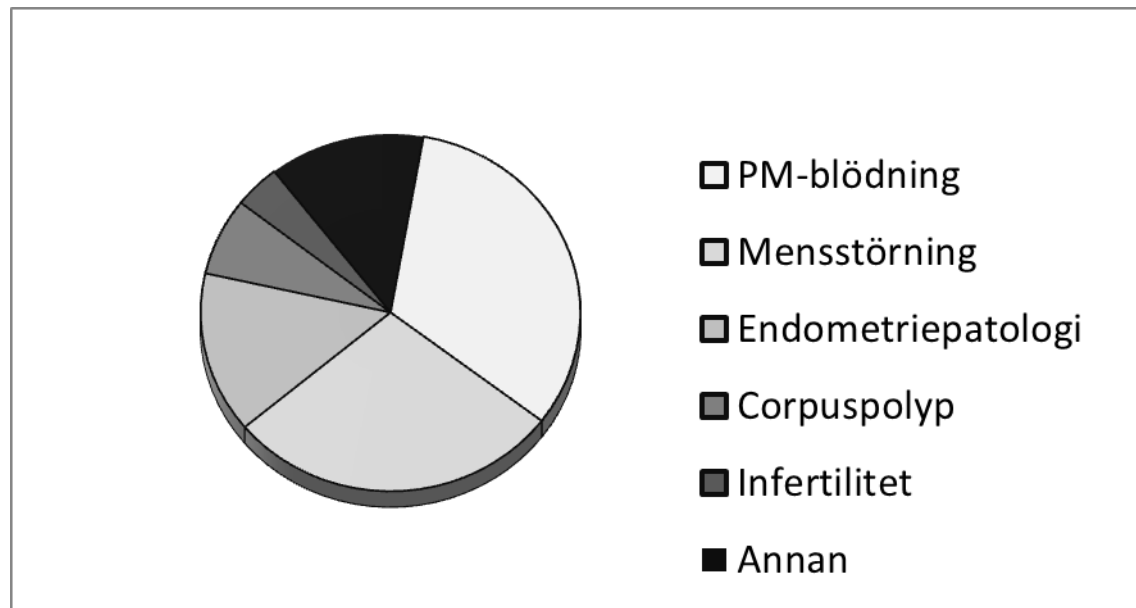


Bild 1 Fördelning operationsindikation vid polyp.

Operation och komplikationer

Operationstid fanns registrerad för 1835 patienter, med medelvärde 26 minuter och medianen 21 minuter. För 86 patienter (4,4%) tog operationen minst 60 minuter varav 15 stycken mer än 75 minuter med längsta operationstid 176 minuter. Av de 9 operationerna som tog längst tid, >100 minuter, fanns 6 peroperativa komplikationer, 5 trubbiga perforationer och 3 hysterektomier.

I minst 5 fall konverterade operatören till laparotomi (0,2%), varav 3 ledde till hysterektomi (0,15%)

Den vanligaste komplikationen var trubbig perforation: (n=36/1,9%). Blödning >500ml förekom i 3 fall (0,2%) och skärande perforation i 1 fall (0,1%).

Totalt registrerades 57 peroperativa komplikationer (2,9%) . För ytterligare 6 patienter markerades lindrig komplikation vid utskrivningen.

Histopatologi

1640 PAD-svar registrerades totalt varav det fanns 30 maligniteter (1,8%), 41 dysplasier (2,5%) och 1569 benigna förändringar (95,7%).

För 294 operationer saknades PAD (15,2%). Denna grupp innehåller både nyligen genomförda operationer där man inte hunnit registrera PAD än och operationer där PAD inte registrerats alls.

Åldersfördelning bland patienter med malignitet och dysplasi:

Yngsta cancerpatienten var 45 år, resterande 52 år eller äldre. $p < 0,001$. Effect size i studien är låg (0,111 Phi/Cramer's V)

Åldersfördelningen vid dysplasi visade 12 patienter yngre än 52 år (yngsta pat. 32 år) och 29 patienter äldre än 52, $p < 0,078$.

Med varje år ger Logistic regression en 8,6% riskökning att en polyp är malign. $p < 0,000$ (bild 2).

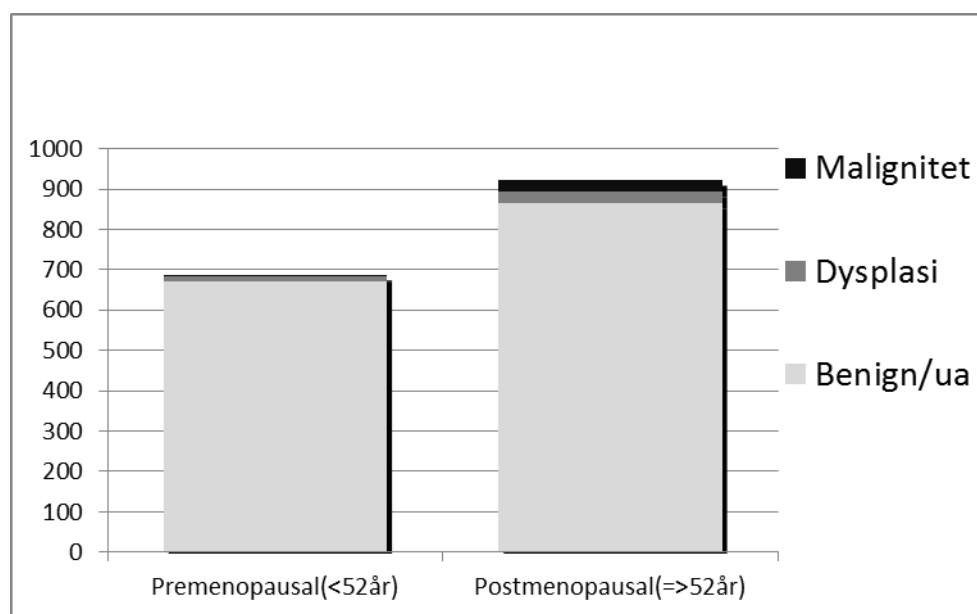


Bild 2 Fördelning pre-/postmenopausalgruppen avseende malignitet/dysplasi.

När PAD visade malignitet

Registrerades en polyp i 29 av 30 fall (96,7%) av operatören.

(Den 85 åriga kvinna där man inte såg en polyp intraoperativt led av postmenopausal blödning och hysteroskoperades på grund av polypmisstanke. En trubbig perforation inträffade och man genomförde hysterektomi. PAD svaret visade polypen med cancer.)

Följande maligna diagnoser framkommer: 26 corpuscancer, 2 sarkom och 2 tumörtyper oklar. Hälsodeklarationen hade besvarats av 19 av de 29 kvinnorna med malignitet i den postmenopausala gruppen och alla hade uppgett blödningar.

När PAD visade dysplasi

Dysplasi hittades i polyperna från 29 kvinnor i postmenopausala gruppen, 23 av dem hade lämnat hälsodeklaration. Av de 23 hade 5 uppgett blödningsfrihet (22%).

I 37 av 41 fall (90,2%) registrerades en polyp av operatören när PAD visade dysplasi.

BMI vid dysplasi/malignitet

För 12 patienter med malignitet i PAD fanns ett BMI-värde. Därför sammanfördes alla patienter med maligna och atypiska PAD-svar där BMI registrerades till en grupp med 38 patienter för att kunna studera effekten av patientens BMI på PAD-utfallet.

Det visade sig att BMI hade påverkan på PAD-utfallet $p < 0,014$ om man tar hänsyn till åldern. Varje steg BMI-ökning ger 6,2% högre risk för avvikande PAD (Logistic regression).

Uppföljning

684 patienter svarade på 1-årsuppföljningen och 81,6 % kände sig mycket förbättrade/förbättrade (bild 3).

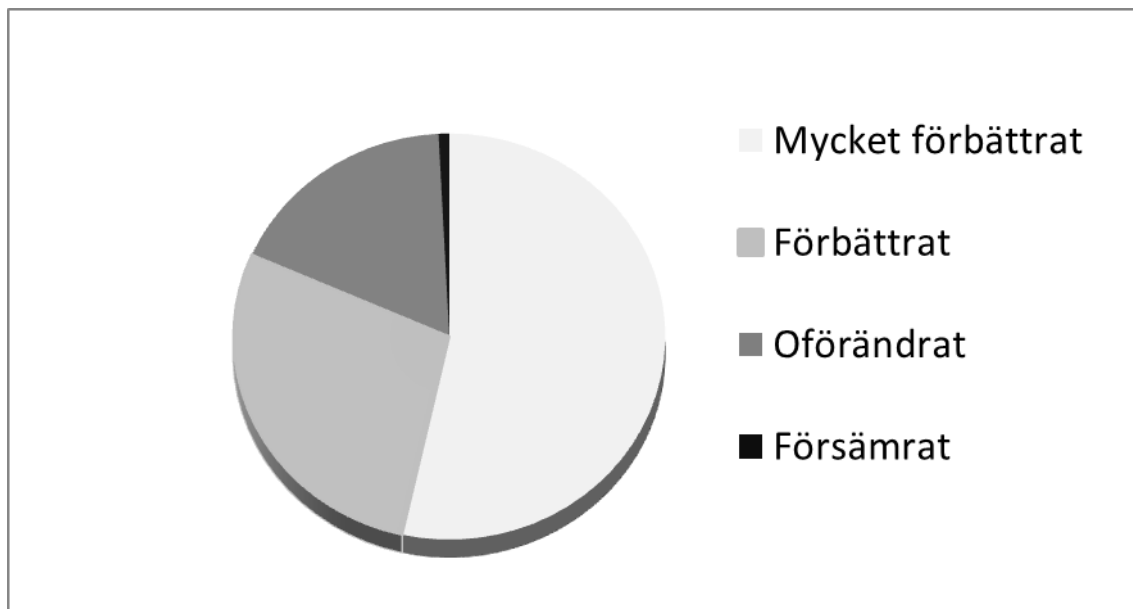


Bild 3 Patientrapporterat resultat ett år efter operation.

Diskussion

Polypoperationen är den mest vanliga hysteroskopioperationen i GynOp (43%). Ingreppet varar i snitt 26 min, utförs dagkirurgiskt och komplikationsrisken är låg (2,9%).

Vanligaste komplikationen är trubbig perforation. Detta överensstämmer väl med resultat redovisade från Gyn-Kvalitets-Registret (GKR) i SFOGs medlemsblad år 2006.

Risikfaktorer för att en polyp är malign är: postmenopausalitet, ålder och storlek på polypen (20).

Denna studie visar, i överensstämmelse med litteraturen, att maligniteter är sällsynta bland endometriepolyper (2, 9, 21). Kända riskfaktorer är patientens ålder >60 (5, 9) och postmenopausal blödning (5, 21, 22), vilket överensstämmer med denna studies fynd.

Tidigare studier har visat att sannolikheten för att en polyp hos en postmenopausal kvinna är endometriumcancer är 10 gånger högre om patienten har olaga blödningar (21). Detta är i överensstämmelse med denna undersökning där alla utom en patient med endometriumcancer fanns i den postmenopausala åldersgruppen och samtliga hade blödningar.

Risikökningen för kvinnor äldre än 52 år för malignitet har hög signifikans i materialet. Varje levnadsår gav en 8,6% riskökning för att en polyp var malign. Registrets material så stort att höggradig signifikans uppnås även vid små skillnader. Effect size, som mera är ett mått på klinisk användbarhet är låg. Sannolikheten för malignitet under 52 år är låg men vi kan inte använda det som urval för att avstå från provtagning på kvinna under 52 år.

För dysplasi kunde man inte visa signifikans avseende åldersberoende. 22% av de postmenopausala med dysplasi var amenorroiska. Blödningsfrihet vid polypmisstanke postmenopausalt ger ingen säkerhet gentemot dysplastiska förändringar.

Polypstorlek och patient BMI har diskuterats som riskfaktorer för malignitet. Vissa studier talar för att polypens storlek har betydelse för malignitetsrisken (21, 22), angående BMI är resultaten divergerande. En studie (9) visar ingen signifikans vid stigande BMI, andra visar riskökning för kvinnor med fetma (BMI>30) (5)

I denna studie kunde ålder ≥ 52 år och postmenopausal blödning, som förekom hos alla patienter med malignitet, där uppgift fanns (24 av 30) identifieras som riskfaktor.

Vid ålder <52 år förekommer malignitet ytterst sällsynt.

BMI var riskfaktor för avvikande PAD, men BMI var registrerad enbart hos 12 av 30 cancerpatienter. Varje ökning av BMI med 1 gav 6,2% högre risk för avvikande PAD.

Uppgifter om polypens storlek framkommer ej i GynOp.

Studien har begränsningar. Okänt är på vilka grunder patienter selekterades för hysteroskopi. Sjukhusen inkluderar patienter i registret på polypmisstanke i varierande grad.

Uppgiften om patienten är pre- eller postmenopausal är inte obligatorisk i aktuellt åldersintervall varför genomsnittsåldern för menopaus i Sverige används när uppgiften saknades (18). BMI-registreringen är bristfällig. I tidigare versioner av registret saknades möjlighet att sätta indikationen till polyp.

Denna studies resultat är jämförbara med tidigare publicerade studier där samma faktorer belyses vilket indikerar att denna studies fynd är tillförlitliga.

Konklusion

Utifrån resultaten rekommenderas polypoperation vid alla postmenopausala kvinnor med blödning och polypmisstanke. Detta överensstämmer med andra liknande studier (9+ fler). Studiens resultat indikerar att vid ålder under 52 år, premenopausalt, och avsaknad av symptom är det försvarbart att avstå ifrån åtgärd.

Har den yngre kvinnan med polyp symptom såsom blödning, eller smärta kan hysteroskopisk operation rekommenderas som förstahands behandling med stora möjligheter för henne att bli av med besvären.

Hos postmenopausala kvinnor utan blödning med polypmisstanke som bifynd kan man avvakta med hysteroskopisk kirurgi.

Fraktionerad abrasio, blind metod, kan ej rekommenderas eftersom upp till 98% av förändringarna i endometrium hos postmenopausala kvinnor med blödning var fokala och 87% av förändringarna var delvis eller helt kvar efter dilatation och curettage. (16) Curerettage är inte heller förstahands metod längre internationellt (12, 13). Enbart en mindre del av endometriet avlägsnas vid abrasio (20). Med tanke på detta och med hänsyn till den låga komplikationsfrekvensen rekommenderas hysteroskopi som förstahandsval vid polypbehandling.

Referenser

- 1) www.gynop.org/omgynop/omgynop.htm
- 2) Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen P H, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 102-108
- 3) Kasraeian M, Asadi N, Ghaffarpasand F, Karimi A A. Value of transvaginal ultrasonography in endometrial evaluation of non-bleeding postmenopausal women. *Climacteric* 20011; 14:126-131
- 4) Soguktas S, Cogendez E, Kayatas S, Asoglu M et al. Comparison of saline infusion sonohysterography and hysteroscopy in diagnosis of premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; Volume 161, Issue1, March 2012, Pages 66-70
- 5) Costa Paiva et al. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. *The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 18, No 12 pp. 1278-1282
- 6) Epstein E. Management of postmenopausal bleeding in Sweden: a need for increased use of hydrosonography and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 89-95
- 7) Petterson B, Adami HO, Lindgren A, Hesselius I. Endometrial polyps and hyperplasia as risk factors for endometrial carcinoma. A case-control study of curettage specimens. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1985; 64(8):653-9.
- 8) Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, Bovicelli L. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(4):927-31.
- 9) Antunes A, Costa-Paiva L, Arthuso M, Costa JV, Pinto-Neto AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: Factors associated with malignancy. *Maturitas* 57 (2007) 415-421
- 10) Timmermans A, Gerritse M B E, Opmeer B C, Jansen F W, Mol B W J, Veersema S. Diagnostic accuracy of endometrial thickness to exclude polyps in women with postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 36:286-290
- 11) Grimbizis GF, Tsolakidis D, Themistoklis M, et al. A prospective comparison of ultrasound, saline infusion sonohysterography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril* 2010; 94:2720-2725.
- 12) van Dijk L, Breijer M, Veersema S, Mol B, Timmermans A. Current practice in the removal of benign endometrial polyps: a Dutch survey. *Gynecol Surg* (2012) 9:163-168
- 13) Clark J T, Khan K. S, Gupta J K, Current practice for the treatment of benign intrauterine polyps: a national questionnaire survey of consultant gynaecologists in UK. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 103: 65-67
- 14) Epstein E, Skoog L, Valentin L. Comparison of Endorette and dilatation and curettage for sampling of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 959-964.
- 15) Svirsky R, Smorgick N, Rozowski U, et al. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:115.e1-115.e3.
- 16) Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1131-1136
- 17) Scrimin F, Wiesenfeld U, Candioto A, Inglese S, Guaschino S. Resectoscopic treatment of atypical endometrial polyps in fertile women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:365.e1-365.e3.
- 18) Marie Bixo & Britt Marie Landgren. Studentlitteratur: Gynekologi, Kap. 7 Klimakteriet 85.
- 19) Jörgen Naathorst Böös. Komplikationer i samband med hysteroskopi - data från GKR Registret 2006-2011. *Medlemsbladet* 2/12 24-28.
- 20) Hysteroskopi 2010 ARG Rapport Nr 66 [ISSN 1100-438X](http://www.gynop.org/omgynop/omgynop.htm)
- 21) Ferazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:235.e1-235.e6.
- 22) Domingues A P, Lopes H, Dias I, De Oliveira C F. Endometrial polyps in postmenopausal women. *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2009; 88: 618-620