

Rozrosty błony śluzowej trzonu macicy są jedną z najczęstszych przyczyn krwawień u kobiet w wieku okołomenopauzalnym. Brak ich rozpoznania i wdrożenia leczenia może prowadzić do rozwoju raka endometrium. W pracy przedstawiono przegląd metod diagnostycznych znajdujących zastosowanie w diagnostyce rozrostów, ze szczególnym zwróceniem uwagi na rolę histeroskopii oraz różne możliwości leczenia patologicznych rozrostów, w zależności od typu histopatologicznego, wieku i ogólnego stanu zdrowia.

Słowa kluczowe: rozrosty endometrium, biopsja endometrium, histeroskopia, resekcja endometrium, hormonoterapia.

Endometrial hyperplasia is one of the most common causes of bleeding in perimenopausal women. The delay in diagnosis settlement and treatment introducing can lead to endometrial cancer. In this article several methods of diagnosis in endometrial pathology with particularly important hysteroscopy were presented. Apart from diagnosis three different ways of treatment depending on histopathological type of hyperplasia, age and general status of the patient are shown.

Key words: endometrial hyperplasia, curettage and biopsy, hysteroscopy, endometrial electroresection, hormonal therapy.

Zmiany rozrostowe endometrium – rozpoznawanie i terapia

Endometrial hyperplasia – diagnosis and therapy

Anna Obrębowska, Stefan Sajdak

Klinika Ginekologii Operacyjnej Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Poznaniu

Rozrosty błony śluzowej macicy pojawiają się jako efekt tkankowej reakcji na nieprawidłową, nadmierną stymulację estrogenową. Błona śluzowa macicy jest tkanką podlegającą regulacji hormonalnej. Hormony płciowe – estrogeny i progesteron oraz w znacznie mniejszym stopniu androgeny – wpływają na jej czynność i morfologię. Estrogeny powodują proliferację, progesteron przemianę wydzielniczą poprzedzającą złuszczenie. Rozrosty endometrium są wynikiem przedłużającego się, nieprzerwanego działania 17β estradiolu (E1) i/lub estronu (E2) przy braku równowagi progesteronowej. Efekt działania hormonów zależy w dużej mierze od liczby i lokalizacji receptorów. Pod wpływem estrogenów zwiększa się liczba receptorów estrogenowych i progesteronowych, natomiast progesteron zmniejsza liczbę receptorów estrogenowych, a zwiększa progesteronowych.

W fazie proliferacyjnej cyklu miesięczkowego w wyniku estrogenowej stymulacji następuje wzrost i wykształcenie się gruczołów błony śluzowej, nasila się mitozą i dochodzi do połączenia sąsiadujących ze sobą komórek w łańcuch gruczołową. Następuje pogrubienie podścieliska, wzrost naczyń spiralnych, komórek zrębowych, nabłonkowych i gruczołowych, zwiększenie ilości RNA w jądrze i cytoplazmie oraz pojawienie się receptorów estrogenowych i progesteronowych. W tym momencie, w prawidłowym 2-fazowym cyklu miesięczkowym, dochodzi do owulacji i rozpoczęcia wydzielania przez ciało żółte progesteronu, który mimo stałej stymulacji estrogenowej blokuje dalszy wzrost błony śluzowej.

Przy przedłużaniu się fazy proliferacyjnej na cały cykl (najczęściej 1-fazowy) dochodzi do rozrostu endometrium. Może on charakteryzować się symetrycznym wzrostem warstwy gruczołowej i podścieliska, co daje rozpoznanie rozrostu prostego (*hyperplasia simplex*), może dotyczyć głównie obszaru podścieliska (*hyperplasia stromalis*). Częściej jednak rozrost prosty przechodzi w gruczołowy, z ograniczeniem rozrostu podścieliska (*hyperplasia glandularis*), a także może występować jako rozrost gruczolakowy (*hyperplasia adenomatosa*), w którym przy przewa-

dze gruczołów dochodzi do ucisku cew gruczołowych, prowadzącego do całkowitego zaniku podścieliska między nimi.

Oddzielne miejsce zajmuje rozrost atypowy, którego charakterystyczną cechą jest atypia komórek nabłonkowych. Występuje on najczęściej w postaci pojedynczych ognisk, rzadziej w formie kilku- i wielogniskowej, pomiędzy którymi występuje prawidłowe endometrium. Rozrost atypowy charakteryzuje się zaburzonym układem warstw nabłonka, nawarstwianiem się cew gruczołowych, tworzeniem pączków komórkowych i mostków nabłonkowych, które mogą dzielić cewy gruczołowe.

Większość danych wskazuje, że rozrost atypowy bezpośrednio poprzedza proces karcynogenezy w endometrium. Ryzyko powstania raka w rozrostach bez atypii komórkowej oceniane jest na mniej niż 2 proc., natomiast przy rozpoznaniu atypii wzrasta 20-krotnie i wynosi ok. 23 proc.

Ze względu na wzrastający u kobiet w okresie menopauzy odsetek nieprawidłowych rozrostów endometrium konieczne jest postawienie ostatecznego rozpoznania warunkującego wdrożenie właściwego postępowania leczniczego.

DIAGNOSTYKA ROZROSTÓW ENDOMETRIUM

Najczęstszym objawem klinicznym rozrostów endometrium są nieprawidłowe krwawienia z macicy. Do metod diagnostycznych, umożliwiających rozpoznanie przyczyn nieprawidłowych krwawień należą:

- ▶ badanie ginekologiczne,
- ▶ badanie cytologiczne,
- ▶ ultrasonografia dopochwowa,
- ▶ wyskrobanie kanału szyjki i jamy macicy,
- ▶ płukanie jamy macicy, aspiracja komórek endometrium, szczołeczkowanie,
- ▶ histeroskopia.

Badania ginekologiczne i cytologiczne są podstawowymi etapami procesu diagnostycznego, wykluczającymi przyczynę szyjkową i obecność ewentualnych mięśniaków.

Obecnie przeważają opinie o bardzo dużej przydatności ultradźwiękowej oceny endometrium. Wprowadzenie sondy dopochwowej poprawiło precyzję rozpoznawania rozrostów i nowotworów błony śluzowej macicy. Endometrium u kobiet po menopauzie występuje zwykle jako cienkie liniowe echo, którego grubość nie powinna przekraczać 5 mm.

Ultrasonograficzne kryteria diagnostyczne wskazujące na proces rozrostowy lub raka to:

- ▶ brak lub zniekształcenie echa środkowego,
- ▶ zwiększenie grubości endometrium powyżej 8 mm (po menopauzie),
- ▶ wzmożona lub zróżnicowana echogeność endometrium,
- ▶ obecność płynu w jamie macicy,
- ▶ powiększenie trzonu macicy.

W okresie okołomenopauzalnym endometrium grubsze niż 14 mm jest wskazaniem do dalszej diagnostyki, grubsze zaś niż 8 mm po menopauzie należy już uznać za nieprawidłowe. Wg opinii wielu autorów, pogrubienie endometrium przekraczające 8 mm jest powiązane w 9 proc. ze złożonym lub atypowym rozrostem, natomiast w 23 proc. z rakiem.

Ultrasonografia nie daje jednak informacji o histologicznym typie obserwowanego przerostu. W związku z tym nadal podstawowym zabiegiem diagnostycznym, wykonywanym w przypadku nieprawidłowych krwawień z macicy, jest frakcjonowane skrobanie kanału szyjki i jamy macicy. Pewną niedogodnością tego badania jest pobieranie materiału bez kontroli wzrokowej oraz często zbyt mała, niewystarczająca do rzetelnej oceny histopatologicznej, ilość uzyskanego materiału. Należy pamiętać o tym, że w ok. 60 proc. zabiegów skrobania macicy pobiera się mniej niż 50 proc. materiału zmienionego rozrostowo. Niedoskonałość tej metody jest widoczna szczególnie w badaniach okolic ujść macicznych jajowodów oraz zmian ogniskowych. Do pobierania materiału z jamy macicy służą rozmaite inne instrumenty; mogą to być szczoteczki endometrialne, instrumenty irygacyjne, aspiratory, techniki gąbkowe. Główną przesłanką tych metod jest otrzymanie jak największej ilości materiału przy minimalnym dyskomforcie pacjentki oraz niskich kosztach (badania mogą być wykonywane ambulatoryjnie). Żadna jednak z tych metod pojedynczo nie spełnia pożądanej dokładności rozpoznania i wartość diagnostyczna jest w przypadku zmian rozrostowych o wiele niższa niż w raku.

Zdecydowanie większą precyzję daje wprowadzenie histeroskopii do diagnostyki zmian wewnątrzmacicznych okresu menopauzalnego.

Histeroskopia dzięki możliwościom uwidocznienia kanału szyjki i całej błony śluzowej macicy jest na obecnym etapie wiedzy najdoskonalszą metodą diagnostyczną. Oglądanie powierzchni endometrium pod dużym, 150-krotnym powiększeniem, pozwala wykryć nawet małe zmiany ogniskowe oraz pobrać

celowane wycinki do badania histopatologicznego. Chociaż jest to metoda inwazyjna, charakteryzuje się niskim, bo 0,012 proc. wskaźnikiem powikłań. Zastosowanie histeroskopii przyczynia się do postawienia bardzo precyzyjnego rozpoznania i zmniejsza wskaźnik błędów wynikających z ograniczonej metod tradycyjnych. Metoda ta jest jednak mało rozpowszechniona i nadal traktowana jako uzupełnienie tradycyjnie stosowanego frakcjonowanego skrobania macicy.

Kryteriami endoskopowego rozpoznania rozrostów błony śluzowej macicy jest stwierdzenie zmian w jej grubości, kolorze oraz obrazie naczyń krwionośnych.

Histeroskopowy obraz endometrium w fazie proliferacyjnej prawidłowego cyklu miesięczkowego jest punktem odniesienia w makroskopowym rozpoznaniu przerostów błony śluzowej macicy. W obrazie panoramicznym w fazie proliferacyjnej jest ona cienka, o różowym zabarwieniu. W powiększonym obrazie naczynia powierzchowne są delikatnie zarysowane, linijne.

W przypadku rozrostu prostego błona śluzowa macicy jest biała, żółta lub częściej różowoczerwona, o budowie pseudopolipowatej. Przy zastosowaniu powiększenia widoczne są rozszerzone naczynia krwionośne, często z wynaczynioną krwią. Powszechnie określa się to jako *placzące endometrium*.

W rozrostach atypowych błona śluzowa trzonu macicy ma budowę pseudopolipowatą, natomiast cechą charakterystyczną dla nich jest obraz przypominający *budowę mózgu*, a w powiększeniu nieregularny przebieg szerokich naczyń krwionośnych.

Dużą trudność stanowi ocena rodzaju i charakteru stwierdzonej patologii endometrium – przerostów atypowych i wczesnych postaci raka. Histeroskopowy obraz tych zmian jest prawie identyczny. Dlatego w przypadkach histologicznych rozrostów endometrium do ich stwierdzenia upoważnia jedynie wynik badania mikroskopowego. Sama ocena makroskopowa obarczona jest 20 proc. błędem rozpoznania, zarówno fałszywie negatywnych, jak i pozytywnych. Wartość histeroskopii w tych przypadkach nie polega na ustaleniu ostatecznego rozpoznania, lecz na makroskopowym zlokalizowaniu zmian i określeniu ich rozległości, w celu precyzyjnego (pod kontrolą wzroku) pobierania wycinków do badania mikroskopowego.

Jedynie wynik badania mikroskopowego upoważnia do rozpoznania rozrostów endometrium, dając równocześnie bardzo ważną informację o obecności atypii komórkowej, czy też jej braku, co w sposób zdecydowany rzutuje na proces postępowania terapeutycznego.

TERAPIA ROZROSTÓW ENDOMETRIUM

Leczenie patologicznych rozrostów błony śluzowej macicy zależy od wieku kobiety, jej

ogólnego stanu zdrowia oraz histologicznego typu rozrostu, ze szczególnym zróżnicowaniem rozrostów atypowych i bez atypii.

Można wyróżnić 3 możliwości postępowania leczniczego w rozrostach endometrium:

- ▶ postępowanie zachowawcze – terapia hormonalna,
- ▶ postępowanie operacyjne pośrednie – resekcja zmienionego patologicznie endometrium,
- ▶ postępowanie operacyjne radykalne – wycięcie macicy.

Leczenie hormonalne

Celem leczenia hormonalnego u kobiet miesięczkujących jest uzyskanie prawidłowych przemian w obrębie błony śluzowej macicy, z jej prawidłowym obrazem histopatologicznym, zaś u kobiet po menopauzie atrofii endometrium. W związku z tym, że przyczyną rozrostów jest nadmierna stymulacja estrogenowa w leczeniu hormonalnym stosuje się progesteron i jego pochodne. Leczenie gestagenami jest uzależnione od obecności receptorów hormonalnych wrażliwych na stosowane leki.

Błona śluzowa macicy jest tkanką obfitującą w receptory steroidowe. Efekt działania hormonów zależy w dużej mierze od liczby i rozmieszczenia receptorów. Wiadomym jest, że pod wpływem działania estrogenów dochodzi do zwiększenia liczby receptorów estrogenowych i progesteronowych, zarówno w nabłonku gruczołowym, jak i podścielisku, natomiast progesteron hamuje ekspresję receptorów estrogenowych w komórkach nabłonkowych i komórkach podścieliska oraz obniża liczbę receptorów progesteronowych w nabłonku. Długotrwałe stosowanie gestagenów prowadzi do stopniowego zmniejszania się ogólnej ilości wrażliwych na nie punktów wychwytu. Obniżenie liczby receptorów poniżej 30 proc. jest przyczyną braku powodzenia leczenia hormonalnego. W związku z tym rekomendowanym schematem hormonoterapii jest wprowadzanie wstawki estrogenowej, stymulującej wzrost liczby receptorów dla gestagenów. Ze względu na ochronę gruczołu piersiowego przed dodatkową stymulacją estrogenową, zalecanym hormonem jest tamoksyfen, o działaniu antyestrogenowym w stosunku do sutka i estrogenowym w stosunku do błony śluzowej macicy.

Zasady efektywnego leczenia rozrostów różnymi gestagenami:

- ▶ octan megestrolu w dawce 160–320 mg/d przez okres 8 tyg. (*p.o.*),
- ▶ octan medroksyprogesteronu w dawce 100–500–1000 mg/d przez okres 12 tyg. (*i.m.*; *p.o.*),
- ▶ kapronian 17 hydroksyprogesteronu w dawce 150 mg/d lub 1 000 mg, 2 w tyg. przez okres 12 tyg. (*i.m.*).

Tamoksyfen winien być włączany po okresie 3 tyg. wysokodawkowej terapii gestagenowej w ilości 20–40 mg/d.

W sytuacjach, w których progestageny są przeciwwskazane można zastosować danazol, jako środek o działaniu antyproliferacyjnym. Podaje się go w dawce 400–600 mg na dzień przez okres 3 mies.

Istnieją też próby stosowania analogów GnRH w leczeniu stanów rozrostowych.

Nie sposób także pominąć miejscowego leczenia hormonalnego za pomocą wkładki domacicznej uwalniającej lewonorgestrel. Czas trwania tego leczenia nie powinien być krótszy niż rok.

Resekcja endometrium

Jest to całkowite usunięcie endometrium przez zastosowanie pętli elektrycznej, kulki koagulacyjnej lub lasera. Stanowi obecnie alternatywę tradycyjnego postępowania chirurgicznego, a uzyskiwany efekt terapeutyczny jest równie dobry. Do zabiegów elektroresekcji endometrium powinny być kwalifikowane pacjentki z rozrostami błony śluzowej macicy po nieskutecznej hormonoterapii lub z nawracającymi krwawieniami z macicy, u których we wnętrzu macicy nie stwierdzono zmian złośliwych. Na podstawie własnych obserwacji oraz piśmiennictwa można stwierdzić, że elektroresekcja endometrium jest zabiegiem najczęściej wykonywanym u pacjentek w 4. i 5. dekadzie życia. Wynika to z faktu, że zmiany hormonalne zachodzące w ustroju kobiety w tym okresie prowadzą do czynnościowych bądź organicznych zmian w błonie śluzowej macicy i są przyczyną nieprawidłowych krwawień. Dlatego też dodatkową zaletą elektroresekcji, ograniczającej się jedynie do wnętrza macicy, jest zapobieganie przedwczesnej kastracji. W istotny sposób ogranicza ona również występowanie zaburzeń w sferze emocjonalnej i seksualnej kobiet tej grupy wiekowej, wynikających z usunięcia części narządu płciowego.

Zabiegi elektroresekcji wiążą się z krótkim pobytem pacjentki w szpitalu oraz szybkim powrotem do pełnej aktywności fizycznej i pracy zawodowej.

Zaleca się farmakologiczne przygotowanie pacjentek do elektroresekcji przez podawanie gestagenów, antyestrogenów lub analogów GnRH w okresie co najmniej 4 tyg. poprzedzających zabieg histeroskopii. Hormonoterapia przedoperacyjna przyczynia się do zmniejszenia grubości błony śluzowej macicy i jej unaczynienia. Takie postępowanie wpływa na znaczne skrócenie czasu zabiegu, zmniejszenie krwawienia śródoperacyjnego, a także poprawia skuteczność.

Leczenie operacyjne radykalne

Polega ono na wycięciu macicy drogą brzuszną lub pochwową. U pacjentek w wieku rozrodczym, u których stwierdza się rozrost bez atypii, stosuje się leczenie gestagenami w II fazie cyklu lub indukcyjną owulacją przez okres 3–6 mies. Po tym

okresie zalecana jest kontrola ultrasonograficzna i histeroskopowa z badaniem histopatologicznym. W przypadku utrzymywania się rozrostu, zwiększa się dawkę gestagenu, podając go przez cały cykl i ponownie kontroluje endometrium po 3 mies. Przy braku regresji zalecane jest postępowanie operacyjne pośrednie lub radykalne.

Pacjentki w wieku okołomenopauzalnym, u których stwierdza się rozrost bez cech atypii, po wyeliminowaniu ewentualnych źródeł nadmiernej podaży estrogenów, poddaje się leczeniu gestagenami przez okres 3–6 mies. W celu monitorowania leczenia wykonuje się badanie ultrasonograficzne po 3 mies. terapii oraz kontrolną histeroskopię z biopsją cełowaną. W przypadkach utrzymywania się zmian rozrostowych zaleca się wykonanie elektroresekcji endometrium lub histerektonii.

Leczenie rozrostów atypowych jest bardziej radykalne. U pacjentek w wieku rozrodczym stosuje się terapię zachowawczą. Dawki gestagenów są wyższe (500–1000 mg) i jeżeli po 3 mies. leczenia atypia się utrzymuje, zalecane jest radykalne leczenie operacyjne. Pacjentki w wieku postmenopauzalnym, u których rozpoznaje się rozrost atypowy, kwalifikowane są od razu do operacji wycięcia macicy. Jedynie w przypadku przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego, najczęściej natury internistycznej, alternatywą jest wysokodawkowa terapia hormonalna. Elektroresekcja endometrium w przypadku rozrostów atypowych jest przeciwwskazana.

PIŚMIENICTWO U AUTORÓW

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Anna Obrębowska**
Klinika Ginekologii Operacyjnej
ul. Polna 33
60-533 Poznań