

## Farmakologiczne leczenie endometriozy

Małgorzata Sobstyl<sup>1</sup>, Joanna Tkaczuk-Włach<sup>1</sup>, Grzegorz Jakiel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lechośław Putowski

<sup>2</sup>Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2010; 3: 194–197

### Streszczenie

Mimo wielu badań biochemicznych i molekularnych endometrioza należy do chorób, których etiopatogeneza jest mało poznana i przysparza wiele trudności w postępowaniu leczniczym. Rozpoczynając terapię endometriozy, należy wziąć pod uwagę rodzaj i stopień nasilenia objawów oraz status prokreacyjny kobiety. Ponadto, klasyczna definicja endometriozy (obecność komórek gruczolowych i podścieliska) zakłada konieczność pobrania materiału do badania histopatologicznego. Nie zawsze jednak laparoscopia jest pierwszym krokiem w rozpoznawaniu i terapii endometriozy. Leczenie objawów, takich jak ból związany z endometriozą czy zaburzenia miesiączkowania, rozpoczyna się od podania leków I rzutu – tabletek antykoncepcyjnych oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne najczęściej poleca się do stosowania w terapii ciągłej. Nieskuteczne leczenie bólu (min. 3 miesiące) daje podstawę do wdrożenia innej metody leczniczej: laparoskopii lub terapii II rzutu, czyli zastosowania analogów GnRh, Danazolu i progestagenów. Duże nadzieje wiąże się inhibitorami aromatazy, inhibitorami czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), lekami hamującymi angiogenezę oraz inhibitorami metaloproteinaz tkankowych.

**Słowa kluczowe:** endometrioza, leczenie

### Wstęp

Endometrioza jest schorzeniem występującym u ok. 5–20% kobiet, odsetek ten zwiększa się do 20–40% w przypadku kobiet niepełnych. Choroba ta dotyczy zatem znacznej części populacji, głównie w wieku reprodukcyjnym. Biorąc pod uwagę różnorodność objawów endometriozy (ból, zaburzenia miesiączkowania, niepełność) i związane z tym przewlekłe, często długoletnie leczenie, jest ona ważnym problemem medycznym i społecznym. Klasyczna definicja endometriozy to obecność komórek endometrium (gruczolów i podścieliska) poza jamą macicy [1–3]. Mimo wielu badań biochemicznych i molekularnych endometrioza należy do chorób, których etiopatogeneza jest nadal mało poznana i w związku z tym przysparza wiele trudności w postępowaniu leczniczym.

### Etiopatogeneza

Endometrioza pozostaje schorzeniem enigmatycznym, z wieloma kontrowersjami dotyczącymi jej etiopatogenezy. Zaproponowana w 1927 r. przez Sampsona teoria powstania endometriozy przez wsteczny przepływ krwi miesiączkowej [4] jest do dzisiaj akceptowana i rozwijana. Wiele danych potwierdza spostrzeżenia Sampsona o wstecznym wypływie krwi miesiączkowej i zagnieżdże-

niu zdolnych do implantacji komórek endometrialnych. Badania Witza [4] zasugerowały możliwość rozprzestrzeniania się komórek endometrialnych drogą limfatyczną i żylną. Zjawisko „wstecznego miesiączkowania” występuje jednak u 75–90% kobiet z drożnymi jajowodami. Rodzi się więc pytanie, dlaczego endometrioza rozwija się tylko w ograniczonej grupie kobiet [6]. Niektórzy badacze wysunęli hipotezę [7], że endometrioza nie jest chorobą, lecz manifestacją wyjątkowych, ale fizjologicznych warunków. Według Dmowskiego rozwój endometriozy jest możliwy przez powstanie u niektórych kobiet deficytu odpowiedzi układu immunologicznego [8–10]. Upośledzenie odpowiedzi immunologicznej powoduje nieskuteczną eliminację resztek morfotycznych, które przedostały się do jamy otrzewnej wskutek wstecznego miesiączkowania. Wyraźnie zwiększona jest aktywność cytotoksyczna obwodowych komórek NK oraz zaburzona funkcja makrofagów i limfocytów cytotoksycznych [11, 12]. W płynie otrzewnowym u kobiet z endometriożą stwierdzono wzrost koncentracji makrofagów, limfocytów T, komórek NK, a także zwiększony odsetek limfocytów T pomocniczych do T supresorowych [13, 14]. Upośledzona odpowiedź immunologiczna powoduje nieskuteczne oczyszczanie jamy otrzewnej z komórek endometrialnych. Zwiększenie stężenia cytokin i czynników wzrostu w płynie otrzewnowym sprzyja implantacji ektopowego endo-

metrium oraz pobudza jego proliferację i angiogenezę. Najważniejszą rolę w tym procesie odgrywają prozapalne cytokiny: TNF- $\alpha$  oraz interleukiny 1, 6, 8, których zwiększone stężenie występuje w płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą.

W etiopatogenezie endometriozy ważną rolę przypisuje się również metaplazji komórkowej. Prowadzi ona do powstania endometriozy, gdy niezróżnicowane komórki z jamy otrzewnej różnicują się w kierunku komórek endometrialnych. Podobnie komórki macierzyste mezenchymalne mogą różnicować się w komórki endometrium [15]. Teoria komórek macierzystych może również tłumaczyć występowanie odległych ognisk endometriozy, np. w mózgu czy płucach.

Wielu autorów podkreśla, że endometrioza spełnia dużo kryteriów schorzenia o podłożu autoimmunologicznym. Podobnie jak klasyczne choroby w typie autoagresji związana jest z nieprawidłowościami w funkcjonowaniu limfocytów T i B, rodzinnym występowaniem, licznymi uszkodzeniami tkankowymi i wielonarządowym charakterem tego schorzenia [14, 16]. Ponadto, charakteryzuje się upośledzeniem apoptozy, zwiększonym stężeniem cytokin i występowaniem autoprzeciwciał skierowanym przeciwko endometrium, fosfolipidom, histonom i nukleotydom.

## Leczenie

Postępowanie farmakologiczne opiera się na teorii Sampsona. Założono, że endometrium ektopowe będzie reagowało na leczenie podobnie jak endometrium eutropowe. Celem leczenia jest więc eliminacja lub zmniejszenie krwawień miesięcznych, stłumienie wzrostu i aktywności błony śluzowej macicy. Rozpoczynając terapię endometriozy, należy wziąć pod uwagę rodzaj i stopień nasilenia objawów oraz status prokreacyjny kobiety. Ponadto, klasyczna definicja endometriozy (obecność komórek gruczolowych i podścieliska) zakłada konieczność pobrania materiału do badania histopatologicznego. Nie zawsze jednak laparoscopia jest pierwszym krokiem w rozpoznawaniu i terapii endometriozy. Leczenie objawów, takich jak ból związany z endometriozą czy zaburzenia miesiączkowania, rozpoczyna się, podając leki I rzutu – tabletki antykoncepcyjne oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne najczęściej poleca się do stosowania w terapii ciągłej. Schemat ten powoduje powstanie stanu tzw. ciąży rzekomej. Brak miesiączek i przemiana doczesnowa endometrium (podobnie jak przy stosowaniu samych gestagenów) hamuje progresję choroby i zmniejsza dolegliwości bólowe u pacjentek. Terapię można kontynuować przez 6–12 miesięcy [17]. Badania Meresmana wykazały, że podawanie monofazowej doustnej antykoncepcji zwiększyło apoptozę eutropowych komórek endometrialnych u pacjentek z endometriozą [18]. Nieskuteczne leczenie bólu (min. 3 miesiące) daje podstawę do zastosowania innej metody leczniczej: laparoskopii lub terapii II rzutu polegającej na podawaniu

analogów hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRh), Danazolu i progestagenów.

Analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny działają poprzez wywołanie hipogonadyzmu hipogonadotropowego i zmniejszenie wydzielania gonadotropin, a w konsekwencji wytwarzania estrogenów. Eliminuje się więc proliferacyjny wpływ estrogenów na komórki endometrium. Brak miesiączki uniemożliwia natomiast dalszy rozsiew komórek endometrialnych. Ze względu na negatywne objawy hipogonadyzmu, głównie uderzenia gorąca, suchość pochwy, spadek libido i depresję, oraz spadek gęstości mineralnej kości (*bone mass density* – BMD) najczęściej stosuje się terapię przez 3, maksymalnie 6 miesięcy. Wprowadzenie terapii *add back* nie zmniejsza skuteczności analogów GnRh, a chroni pacjentkę przed utratą masy kostnej, uciążliwymi zmianami naczynioruchowymi czy atrofią układu moczowo-płciowego. Najczęściej stosuje się niskodawkowe skoniugowane estrogeny (0,3–0,625 mg/dobę CEE) oraz gestagen (np. octan medroksyprogesteronu w dawce 2,5–5 mg/dobę) [19]. Niska dawka estrogenów nie powoduje zmniejszenia skuteczności analogów. Nie poleca się jednak stosowania samych estrogenów. Inną formą przeciwdziałania objawom ubocznym jest stosowanie łącznie z analogami GnRh 2,5–5 mg/dobę noretisteronu. Analogi GnRh są lekami drogimi, alternatywą dla nich jest stosowanie samych progestagenów. Wywołują one przemianę doczesnową i atrofię komórek endometrium, równocześnie hamując jajnikowe wytwarzanie estrogenów. Można stosować octan medroksyprogesteronu w dawce początkowej 10 mg/dobę, noretisteron w dawce 5 mg/dobę oraz lewonorgestrel we wkładce wewnątrzmacicznej, duże oczekiwania budzi spodziewany wkrótce na rynku dienogest. Należy się liczyć z objawami ubocznymi stosowania progestagenów, takimi jak wzdęcia, depresja, zwiększenie masy ciała czy trądzik.

## Inhibitory aromatazy

Inhibitory aromatazy stanowią grupę leków coraz śmielej stosowaną w leczeniu endometriozy. Aromataza jest kluczowym enzymem biorącym udział w syntezie estrogenów. Powoduje konwersję androstendionu i testosteronu do estrogenów. Zaobserwowano bardzo dużą aktywność tego enzymu w torbielach endometrialnych i wszczepach endometrialnych na otrzewnej. Aromataza stymuluje lokalną produkcję estrogenów, które pobudzają rozwój ognisk endometriozy mimo dotychczasowego leczenia. W ten sposób wytwarza się oporność na tradycyjne leczenie endometriozy (analogi GnRh, Danazol, tabletki antykoncepcyjne) [20]. Takayama [21] pierwszy opisał zastosowanie inhibitora aromatazy – anastrozolu – u kobiety po menopauzie z nawracającą endometriozą mimo usunięcia macicy z przydatkami. Razzi [22] przedstawiła skuteczne leczenie letrazolem kobiety w okresie przedmenopauzalnym z nawracającymi bólami z powodu

endometriozy. W wielu badaniach nad inhibitorami aromatazy stosowano je w połączeniu z tabletkami lub progestagenami. Miało to na celu zahamowanie wydzielania gonadotropin, które mogłyby zwiększać syntezę estrogenów w jajnikach. W 2009 r. ukazała się praca z zastosowaniem anastrozolu i letrozolu u pacjentek przedmenopauzalnych z przewlekłym bólem z powodu endometriozy [23]. Po 6 miesiącach stosowania tych leków w połączeniu z progestagenami stwierdzono znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych u wszystkich pacjentek. Inhibitory aromatazy wydają się lekami przyszłości, z dotychczasowych badań wynika, że mogą być stosowane u pacjentek z nawracającą endometriozą po menopauzie oraz u młodych kobiet w połączeniu z tabletkami antykoncepcyjnymi lub gestagenami, gdy dotychczasowe tradycyjne leczenie nie przynosi oczekiwanych skutków.

### Inhibitory czynnika martwicy nowotworów $\alpha$

Czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) jest jedną z najważniejszych cytokin prozapalnych produkowanych przez aktywowane makrofagi. W płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą stwierdzono jego zwiększone stężenie [24]. Czynniki martwicy nowotworów  $\alpha$  może stymulować adhezję komórek endometrialnych do mezotelium, jak również pobudzać ich proliferację [25]. Czynniki te zmniejsza ekspresję inhibitorów metaloproteinaz (MMP), powodując większą aktywność MMP i uszkodzenie macierzy pozakomórkowej, co jest niezbędne w początkowym okresie rozwoju endometriozy [6]. Pierwszym inhibitorem TNF wykorzystanym w leczeniu endometriozy była pentoksyfilina, podawana niepiłodnym chomikom z chirurgicznie indukowaną endometriozą [26]. Badanie Balascha z 1997 r. dotyczyło kobiet z I i II stopniem endometriozy leczonych pentoksyfiliną w dawce 800 mg/dobę. Nie uzyskano statystycznie istotnej różnicy, ale odsetek ciąż w grupie z pentoksyfiliną wynosił 31%, w grupie z placebo 18% [27]. W 2008 r. opublikowano pracę z tego samego ośrodka opisującą stosowanie leku u chorych z I i II stopniem endometriozy po leczeniu laparoskopowym. Pentoksyfilinę podawano w dawce 800 mg/dobę przez 6 miesięcy. Uzyskany odsetek ciąż w tej grupie wynosił 28%, w grupie bez leku 14% [28]. Jednakże wyniki badania Alborziego kobiet po leczeniu laparoskopowym i podawaniu pentoksyfiliny nie są takie obiecujące [29]. Badanie to przeprowadzono jednak na grupie kobiet z bardziej zaawansowanymi zmianami endometrialnymi (ok. 80% z nich miało III i IV stopień endometriozy). Spośród innych inhibitorów TNF- $\alpha$  na uwagę zasługują: etanercept – zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej jako lek w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, onercept i infliksymab. Badania tych leków na modelach zwierzęcych dają zachęcające wyniki, nie ma natomiast doniesień na temat zastosowania ich w leczeniu endometriozy u ludzi.

### Leki eksperymentalne

Mifepriston (RU 486) jest lekiem mającym działanie antyprogestagenne i mógłby znaleźć zastosowanie w leczeniu endometriozy. Opublikowano prace na temat badań na zwierzętach i ludziach z użyciem RU 486, ale doświadczenie z wykorzystaniem leku jest ograniczone i utrudnione ze względu na zastosowanie go w niektórych krajach do germinacji ciąży [30].

Raloksyfen należy do grupy wybiórczych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Działa antagonistycznie w stosunku do receptorów estrogenowych w endometrium oraz agonistycznie do receptorów w kościach. Ze względu na uboczne objawy naczynioruchowe nie jest stosowany do leczenia endometriozy.

Selektywne modulatory receptora progesteronowego (SPRM), podobnie jak SERM, wykazują działanie antagonistyczno-agonistycznie, ale w stosunku do receptora progesteronowego. Hamują wzrost endometrium, wywołując zanik miesiączki, oraz wywołują supresję wydzielania prostaglandyn [31]. Najlepiej poznanym przedstawicielem tej grupy leków jest asoprisnil [32].

Rapamycyna hamuje angiogenezę w endometriozie, zależną od naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Regresja ognisk endometrialnych pod wpływem tego leku jest spowodowana zahamowaniem proliferacji komórek endometrialnych i tworzenia nowych naczyń krwionośnych [33].

### Podsumowanie

W leczeniu farmakologicznym endometriozy wykorzystuje się coraz to nowe zdobycze wiedzy o etiopatogenezie tego schorzenia. Nowe trendy w leczeniu endometriozy obejmują przede wszystkim leki hamujące angiogenezę (endostatyny, TNP 470, inhibitory VEGF) oraz inhibitory metaloproteinaz tkankowych. Nadal jednak nie potrafimy skutecznie i trwale wyleczyć pacjentki z endometriozą, co potwierdzają prace nad endometriozą pojawiającą się po radykalnym usunięciu narządu rodnego. W wielu sytuacjach klinicznych można rozpocząć leczenie od leków I rzutu, bez interwencji chirurgicznej. Wydaje się jednak uzasadnione twierdzenie, że w przypadku niepiłodności i endometriozy laparoscopia jest metodą z wyboru, a w dalszej kolejności wdraża się leczenie farmakologiczne. Należy również pamiętać, że 1% zmian endometrialnych [34] wykazuje cechy nowotworu złośliwego.

### Piśmiennictwo

1. Valle RF. Endometriosis: current concepts and therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78: 107-19.
2. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13: 467-76.
3. Garai J, Molnar V, Varga T, et al. Endometriosis: harmful survival of an ectopic tissue. *Front Biosci* 2006; 11: 595-619.
4. Witz CA. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 566-85.

5. Leyendecker G, Kunz G, Herbertz M, et al. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034: 338-55.
6. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 123-32.
7. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T, Meuleman C. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a nondisease. *Ann NY Acad Sci* 1994; 734: 333-41.
8. Braun DP, Dmowski WP. Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 365-9.
9. Dmowski WP, Ding J, Shen J, et al. Apoptosis in endometrial glandular cell in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2001; 16: 1802-8.
10. Braun DP, Ding J, Shen J, et al. Relationship between apoptosis and the number of macrophages in eutopic endometrium from women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 830-2.
11. Maeda N, Izumiya C, Kusum T, et al. Killer inhibitory receptor CD158a overexpression among natural killer cells in women with endometriosis is undiminished by laparoscopic surgery and gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51: 364-72.
12. Witz CA. Interleukin-6: another piece of the endometriosis-cytokine puzzle. *Fertil Steril* 2000; 73: 212-6.
13. Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 159: 7-14.
14. Dmowski WP. Immunological aspects of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 50 Suppl.1: S3-S10.
15. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 2004; 292: 81-5.
16. Northnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223-31.
17. The ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Human Reprod Update* 2005; 11: 513-25.
18. Meresman GF, Augé L, Barañao RI, et al. Oral Contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 1141-7.
19. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, et al. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 16-24.
20. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril* 2006; 85: 1307-18.
21. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, et al. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998; 69: 709-13.
22. Razzi S, Fava A, Sartini A, et al. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG* 2004; 111: 182-4.
23. Verma A, Konje JC. Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143: 112-5.
24. Oral E, Olive DL, Arici A. The peritoneal environment in endometriosis. *Hum Reprod Update* 1997; 2: 385-98.
25. D'Hooghe TM, Debrock S, Meuleman C, et al. Future direction in endometriosis research. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003; 30: 221-44.
26. Steinleitner A, Lambert H, Roy S. Immunomodulation with pentoxifylline abrogates macrophage-mediated infertility in an in vivo model: a paradigm for a novel approach to the treatment of endometriosis-associated subfertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 26-31.
27. Balasch J, Creus M, Fábregues F, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997; 12: 2046-50.
28. Creus M, Fábregues F, Carmona F, et al. Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment of endometriosis-associated infertility: a preliminary trial. *Hum Reprod* 2008; 23: 1910-6.
29. Alborzi S, Ghotbi S, Parsanezhad ME, et al. Pentoxifylline therapy after laparoscopic surgery for different stages of endometriosis: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 54-8.
30. Mei L, Bao J, Tang L et al. A novel mifepristone-loaded implant for long-term treatment of endometriosis: in vitro and in vivo studies. *Eur J Pharmacol Sci* 2010; 39: 421-427.
31. Olive DL. Role of progesterone antagonists and new selective progesterone receptor modulators in reproductive health. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 55-63.
32. DeManno D, Elger W, Garg R, et al. Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids* 2003; 68: 1019-32.
33. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, et al. Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation. *Br J Pharmacol* 2006; 149: 137-44.
34. Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, et al. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 181-2.

Prawidłowe odpowiedzi do *Testowego programu edukacyjnego* dotyczącego farmakologicznego leczenia endometriozy, zamieszczonego w numerze 2/2010 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1. d; 2. a; 3. d; 4. d; 5. b; 6. b; 7. d; 8. c; 9. d; 10. d; 11. d; 12. c; 13. d; 14. d; 15. a.