

Porównanie przyczyn nieprawidłowych krwawień z jamy macicy u kobiet po menopauzie stosujących i niestosujących HTZ

Causes of bleeding in HRT users and non user postmenopausal women

Halina Gadomska, Barbara Grzechocińska, Tomasz Dworniak, Longin Marianowski

Celem pracy było zbadanie czy i w jakim stopniu stosowanie hormonalnej terapii zastępczej wpływa na ryzyko występowania przerostu i raka endometrium. Badania przeprowadzono w dwóch grupach kobiet z nieprawidłowymi krwawieniami z jamy macicy: u stosujących i niestosujących hormonalną terapię zastępczą. Wyniki porównania przyczyn nieprawidłowych krwawień wskazują, że hormonalna terapia zastępcza nie zwiększa ryzyka powstawania przerostu błony śluzowej jamy macicy ani raka endometrium. W grupie kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą częściej obserwuje się atrofię endometrium.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, rak endometrium

(Przegląd Menopauzalny 2003; 2:42–45)

Zainteresowanie hormonalną terapią zastępczą (HTZ) wśród kobiet po menopauzie jest duże. Powodem tego jest występowanie i nasilenie objawów wynikających z niskiego stężenia estrogenów w surowicy krwi, głównie uciążliwych i przykrych objawów naczynioruchowych. Coraz większa jest również świadomość pacjentek odnośnie późnych następstw braku estrogenów: rozwoju osteoporozy, chorób pochodzenia naczyniowego, choroby Alzheimerera. Efekty ochronne uzyskuje się po ok. 3 latach prowadzenia terapii zastępczej. Pomimo korzyści wynikających ze stosowania HTZ, przyjmuje się, że w Polsce obecnie tego typu terapię podejmuje ok. 7–8 % kobiet po menopauzie [1], a ok. 40% z nich kontynuuje leczenie dłużej niż rok. Więcej niż 3 lata leczy się zaledwie 20–25% pacjentek [2]. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia jest po-

jawienie się plamienia czy krwawienia w trakcie terapii i pojawiający się w związku z tym strach przed rozwojem choroby nowotworowej. Ocenia się, że podczas prowadzenia terapii sekwencyjnej ciągłej krwawienie występuje w 20–30% przypadków [3, 4]. Występowanie niekontrolowanych krwawień macicznych jako głównego powodu rezygnacji pacjentek ze stosowania terapii zastępczej zmusza do przeprowadzenia wnikliwej analizy ich przyczyn.

Materiał i metodyka

Badania przeprowadzono u kobiet z nieprawidłowymi krwawieniami z jamy macicy. Grupę badaną stanowiło 67 pacjentek od roku do 20 lat po menopauzie w wieku 45–82 lata (średnio 60,2±10,1) stosujących

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, AM w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Longin Marianowski



różne formy hormonalnej terapii zastępczej od 6 mies. do 8 lat i krwawiących w jej trakcie. Grupą kontrolną było 67 kobiet od roku do 14 lat po menopauzie w wieku 45–75 lat (średnio 55,5±8,3) demonstrujących te same objawy kliniczne, lecz nigdy niestosujących HTZ. U wszystkich pacjentek wykonano zabieg wyłyżeczkowania kanału szyjki i jamy macicy w krótkim znieczuleniu ogólnym. Uzyskany materiał badano histopatologicznie. Wyniki badania mikroskopowego obu grup porównano a następnie opracowano statystycznie wg testu na porównywanie frakcji z prób niepowiązanych.

Wyniki

Wyniki badań histopatologicznych materiału uzyskanego podczas wyłyżeczkowania kanału szyjki i jamy macicy przedstawiono w tab. I.

Częstość występowania zmian patologicznych, tj. raka endometrium, raka szyjki macicy oraz przerostu błony śluzowej jamy macicy z atypią istotnie różni się w badanych grupach ($p<0,03$). Wśród kobiet nieleczonej hormonalnie u co czwartej rozpoznawano: *ca endometrii*, *ca colli uteri* lub *hyperplasia endometrii cum atypia*, podczas gdy w grupie kobiet stosujących HTZ powyższe patologie łącznie dotyczyły 11,9% kobiet, czyli były ponaddwukrotnie rzadsze.

Zwrócenia szczególnej uwagi wymaga rak endometrium, występujący u 19,4% kobiet bez HTZ i tylko u 1,5% kobiet z HTZ. Różnica w częstości występowania powyższego schorzenia jest wysoce istotna statystycznie ($p<0,001$).

Pozostałe nieprawidłowe wyniki, tj. *ca colli uteri* i *hyperplasia endometrii cum atypia* stwierdzono tylko u kobiet bez HTZ. Zmiany te występowały u 7,5% kobiet w grupie bez HTZ.

Ponadto podkreślić należy, że w grupie z HTZ w porównaniu do grupy bez HTZ przeważały 4-krotnie: stadium *secretionis endometrii* ($p<0,02$) i 2-krotnie *atrophia endometrii* ($p<0,07$).

Nie odnotowano natomiast istotnych różnic między obiema grupami kobiet odnośnie występowania: *polypus endometrii*, *endometrium climactericum*, *hyperplasia endometrii* zarówno *simplex sine atypia* jak i *cum atypia*.

W odniesieniu do całości wykrytych zmian oraz do częstości występowania *ca endometrii* obliczono wskaźniki ryzyka względnego (RR), oceniający zależności między wystąpieniem choroby (zmian), a stosowaniem HTZ. U kobiet niestosujących HTZ, z krwawieniami po menopauzie, wartość RR wszystkich zmian patologicznych wynosiła 2,71 (95% przedział ufności 1,44–3,97), dla raka endometrium RR 15,84 (95% przedział ufności 0–48,55). Dla rozpoznania *ca colli uteri* i *hyperplasia endometrii cum atypia* wskaźniki ryzyka względnego są niemożliwe do wyznaczenia, gdyż powyższe kategorie nie występują wśród kobiet stosujących HTZ.

Wśród badanych ryzyko wystąpienia zmian patologicznych endometrium jest blisko 3-krotnie większe w grupie kobiet bez HTZ w porównaniu z kobietami stosującymi HTZ, przy czym należy oczekiwać, że w populacji ryzyko względne wystąpienia zmian może być od 1,4 do 4-krotnie wyższe przy braku HTZ, niż przy jej

Tab. I. Rozkład wyników badania histopatologicznego biopsji endometrium wg stosowania HTZ

Lp. Rozpoznanie histopatologiczne	Grupy kobiet				Różnice między grupami a)	
	bez HTZ		HTZ			
	(N=67)		(N=67)			
	n	%	n	%		
1. <i>Polypus endometrii</i>	6	9,0	5	7,5	nz	
2. <i>Stadium secretionis endometrii</i>	3	4,5	12	17,9	$p<0,02$	
3. <i>Endometrium climact.</i>	23					

stosowaniu. W przypadku odrębnego rozważania *ca endometrii*, wpływ prowadzonej HTZ jest szczególnie wydajny. Ryzyko wystąpienia ww. choroby jest prawie 16-krotnie większe u kobiet bez HTZ niż w grupie z HTZ.

Z rozkładu wyników biopsji w obu grupach kobiet (tab. I.) wynikało, że istotnie częściej w grupie z HTZ występowały: *st. secretionis endometrii* i *atrophia endometrii*. Dla tych dwóch rozpoznań określono szanse ich wystąpienia w przypadku prowadzonej HTZ. Współczynnik szans (OR) dla zmian sekrecyjnych endometrium wynosił 4,65 (95% przedział ufności 0–10,77), dla zmian zanikowych 2,47 (95% przedział ufności 0,07–4,87). W przypadku stosowania HTZ – szansa pojawienia się stadium *secretionis endometrii* jest 4,65 razy większa, a *atrophia endometrii* – 2,5-krotnie większa w porównaniu z kobietami bez HTZ.

Dyskusja

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej niesie ze sobą już udowodnione korzyści dla zdrowia i samopoczucia kobiet. Estrogeny zawarte w preparatach przeznaczonych do terapii zastępczej wykazują wielokierunkowe działania, wynikające z obecności specyficznych dla nich receptorów w różnych tkankach organizmu. Rezultatem są korzyści doraźne, dzięki zniesieniu uciążliwych objawów naczynioruchowych (uderzenia gorąca, nadmierne pocenie się) czy objawów miejscowych (suchość pochwy). Długoczasowy efekt działania HTZ ujawnia się dopiero po kilku latach stosowania terapii w postaci zmniejszonego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz rozwoju osteoporozy dzięki utrzymaniu korzystnego dla kości bilansu wapniowo-fosforanowego organizmu.

Jednym z najczęściej spotykanych objawów ubocznych stosowania hormonalnej terapii zastępczej jest występowanie nieregularnych krwawień. Mogą one pojawiać się przy każdym sposobie prowadzonej terapii, niezależnie od krwawień z odstawienia. Te acykliczne krwawienia stanowią niemały problem dla ginekologów, jak również budzą u kobiet na tyle duże obawy i lęk przed chorobą nowotworową, że są najczęstszym powodem zaprzestania stosowania terapii.

Nieprawidłowe krwawienia z jamy macicy są wczesnym i powszechnie występującym objawem przerostu błony śluzowej macicy i raka endometrium — najczęstszych schorzeń narządu rodnych kobiet w okresie peri- i postmenopauzalnym [5]. Głównym powodem inicjacji procesu rozrostowego endometrium jest brak lub niedostateczne zrównoważenie endogennych estrogenów progesteronem, produkowanym w drugiej fazie cyklu. Dodatkowo zmiany atypowe rozwijają się częściej przy istnieniu czynników ryzyka rozwoju nowotworu, takich jak cukrzyca, otyłość, nadciśnienie tętnicze [6].

Podobnie podczas monoterapii estrogenami może dochodzić do patologicznych rozrostów endometrium [7] i raka endometrium [8]. W hormonalnej terapii zastępczej równoczesne z estrogenami podawanie gestagenów ma hamować proliferację błony śluzowej macicy zmniejszając ryzyko powstania zmian patologicznych tego typu [9]. Prawidłowy sposób podawania progestagenu, uwzględniający jego dawkę, wchłanianie, metabolizm oraz czas stosowania (w przypadku terapii sekwencyjnej 10–12 dni) zapewnia występowanie krwawień z odstawienia w 97,3% przypadkach. U pozostałych 2,7% kobiet mimo regularnych krwawień z odstawienia stwierdzono zmiany rozrostowe endometrium [10, 11]. Nieprawidłowe krwawienia mogą również występować na skutek zmian zanikowych błony śluzowej macicy. Podawanie progestagenów w sposób ciągły doprowadza do atrofii endometrium u 70% kobiet po 6 mies. leczenia, a u 100% po 18 mies. [12]. Dzieje się tak prawdopodobnie w mechanizmie zablokowania receptorów estrogenowych oraz progesteronowych w błonie śluzowej macicy, prowadząc do zaburzeń ukrwienia podścieliska i następnie do zmian zanikowych śluzówki. Nieprawidłowe krwawienia mogą także wynikać z obecności polipów lub mięśniaków podśluzówkowych. Mięśniaki podśluzówkowe oraz polipy błony śluzowej macicy stwierdzono u 27% kobiet, które krwawiły podczas HTZ [13]. Rzadsze występowanie krwawień oraz schorzeń macicy może pozostawać w związku z korzystnym działaniem metabolicznym i biochemicznym estrogenów [14, 15].

Wydaje się, że uzyskane w wyniku

Wnioski

1. Hormonalna terapia zastępcza stosowana u kobiet po menopauzie nie zwiększa ryzyka wystąpienia przerostu błony śluzowej jamy macicy ani ryzyka rozwoju raka endometrium.
2. W omawianej grupie pacjentek można spodziewać się zwiększonej liczby krwawień spowodowanych zanikiem błony śluzowej jamy macicy.

Summary

Introduction: Only 6% of postmenopausal women use HRT in Poland. In most cases the reason for discontinuation of HRT is the occurrence of unexpected bleeding and fear of the risk of the malignant disease as a result of the hormonal treatment. The aim of the study was to investigate the main causes of uterine bleeding in HRT users.

Materials and Methods: Pathological findings from 134 postmenopausal patients with uterine bleeding were analyzed. 67 of them were using HRT. The control group consisted of 67 postmenopausal women without HRT. All bleeding women underwent medical examination; the cervical and endocervical assessment as well as uterine curettage was performed.

Results: The relative risk (RR) of all abnormal results of pathological findings: endometrial cancer, cervical cancer, endometrial hyperplasia with atypia was 2.71 (95% confidence interval 1.44–3.97) in the group of women without HRT. The odds ratio (OR) of stadium secretionis endometrii, atrophie endometrii in HRT users were respectively 4.65 (95% confidence interval 0–10.77) and 2.47 (95% confidence interval 0.07–4.87).

Conclusions: 1. HRT does not increase the risk of endometrial hyperplasia, particularly those complicated by atypia and uterine neoplasia. 2. Atrophic endometrial findings are more frequent in the group of HRT women.

Key words: menopause, hormonal replacement therapy, endometrial cancer

Piśmiennictwo

1. Baranowski W. HTZ — droga doustna czy przezskórna? Zeszyty Novo Nordisk 14: 3.
2. Lobo RR. *Treatment of the postmenopausal women*. Raven Press 1994.
3. Christiansen C, Bente JR. 17-beta-estradiol and continuous norethisterone: A unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrin Metabol* 1990; 71: 836.
4. Doren M. Superior compliance and efficacy of continuous combined oral estrogen-progesteron replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1446.
5. Lenczowski A, Terlikowski S, Lipski M i wsp. Analiza częstości występowania rozrostów błony śluzowej trzonu macicy i raka gruczołowego w materiale Kliniki w latach 1975, 1985 i 1995. *Gin Pol* 1999; 70: 440-3.
6. Sturdee DW. *Continuous combined HRT in Perspectives in Gynaecology and Obstetrics*. ed. FG Gomez, S. Palacios. 1999: 93-100.
7. Subbiah MTR. *Estrogen replacement therapy and endometrial hyperplasia*. *JAMA* 1996; 275: 1880-1.
8. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. *Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis*. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-14.
9. Persson I, Yuen J, Bergkvist L et al. *Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy — long term follow-up of a swedish cohort*. *Int J Cancer* 1996; 67: 327-32.
10. Padwick ML, Pryse-Davies J, Whitehead MI. *A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens*. *N Engl J Med* 1986; 315: 930-4.
11. Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, et al. *Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen-progestagen replacement therapy?* *Lancet* 1994; 344: 979-82.
12. Magos AL, Brincat M, Studd JWW, et al. *Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women*. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 496-9.
13. Akkad AA, Habiba MA, Ismail N, et al. *Abnormal uterine bleeding on hormone replacement: the importance of intrauterine structural abnormalities*. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 330-3.
14. Pertyńska MP, Tchórzewski H, Lewkowicz P i wsp. *Hormonalna terapia zastępcza u kobiet w okresie okołomenopauzalnym a generacja wolnych rodników tlenowych przez neutrofile krwi obwodowej. Menopauza*. Red. Pertyński T. Wydawnictwo ADI 1999; tom I, 71-7.
15. Stachowiak G, Owczarek D, Połać I i wsp. *Wpływ hormonalnej terapii zastępczej pod postacią przeskórnego 17-β-estradiolu wraz ze stosowanym doustnie octanem medroksyprogesteronu na układ krzepnięcia i fibrynolizy*. *Gin Pol* 1999; 70: 527-33.

Adres do korespondencji