

Rozrosty endometrium: skuteczność leczenia naturalnym mikronizowanym progesteronem podawanym dopochwowo

Endometrial hyperplasia: efficacy of treatment with vaginal tablet containing natural micronized progesterone

Beata Szymańska, Agnieszka Gardyszewska, Joanna Pabich, Krzysztof Czajkowski

II Klinika Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Krzysztof Czajkowski

Przeгляд Menopauzalny 2006; 2: 75–79

Streszczenie

Cel pracy: Nienowotworowe rozrosty błony śluzowej macicy objawiają się głównie nieprawidłowymi krwawieniami z dróg rodnych i są częstą przyczyną hospitalizacji pacjentek na oddziałach ginekologicznych.

Materiał i metody: W pracy przedstawiono wyniki leczenia 41 pacjentek z nienowotworowymi rozrostami endometrium, mikronizowanym progesteronem podawanym w formie tabletek dopochwowych w dawce 2 x 100 mg na dobę. Po 3-miesięcznej terapii pacjentki poddawano kontrolnemu wyłyżeczkowaniu jamy macicy.

Wyniki: W 94% przypadków uzyskano prawidłowy wynik histopatologiczny, w 1 przypadku nie stwierdzono regresji zmian oraz u 1 pacjentki zaobserwowano progresję rozrostu z prostego na złożony.

Wnioski: Leczenie nienowotworowych rozrostów endometrium naturalnym mikronizowanym progesteronem stanowi bezpieczną opcję leczniczą, szczególnie dla pacjentek z zaburzeniami metabolicznym.

Słowa kluczowe: progesteron, hyperplasia endometrium

Summary

Objectives: The aim of this study was to evaluate the efficiency of treatment with a vaginal tablet containing natural micronized progesterone in patients with endometrial hyperplasia.

Material and methods: Forty one patients with endometrial hyperplasia were enrolled in this trial; 38 patients have been presented simple hyperplasia, 3 complex hyperplasia. All patients were treated with vaginal tablets containing micronized progesterone 2 x 100 mg/day for 3 months. During first month of treatment 6 patients were bleeding and were excluded from the study, 35 patients finished treatment.

Results: We observed a total of 33 complete regressions (94%). Recurrence of simple hyperplasia occurred in 1 patient (3%), and in 1 patient (3%) we noticed progression from simple to complex hyperplasia. 7 patients (17%) had irregular spotting, 4 (9,8%) had vaginal discomfort.

Conclusions: Vaginal administration of natural micronized progesterone seems to be effective and safe therapy of benign endometrial hyperplasia, particularly indicated in women also affected by metabolic disorders.

Key words: progesterone, endometrial hyperplasia, vaginal administration

Wstęp

Zmiany rozrostowe endometrium są jednym z zasadniczych problemów klinicznych, dotyczącym kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym. Schorzenie to objawia się głównie nieprawidłowymi krwawieniami z dróg rodnych oraz poszerzeniem grubości endometrium w badaniu USG i jest jedną z częstszych przyczyn hospitaliza-

cji na oddziałach ginekologicznych. Endometrium jest tkanką obfitującą w receptory steroidowe. W swojej czynności i morfologii zależne jest przede wszystkim od działania estrogenów i progesteronu. Hormony te powodują każdego miesiąca cykliczne przemiany endometrium, począwszy od fazy proliferacji stymulowanej estrogenami, poprzez fazę sekrecji, za którą odpowiedzialny

Adres do korespondencji:

dr n. med. **Beata Szymańska**, II Klinika Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Warszawie, ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa

jest progesteron. Przy braku bądź niedoborze progesteronu w wyniku cykli bezowulacyjnych, zaburzeń przemiany materii (otyłość, nadciśnienie), guzów jajnika produkujących estrogeny lub też niezrównoważonej terapii estrogenowej, stymulacja endometrium estrogenami pozostaje ciągła i nieprzerwana, co często prowadzi do różnych form jego patologicznego rozrostu. Istotą hiperplazji jest proliferacja gruczołów, nieregularnych kształtem i wielkością, które zmieniają relacje pomiędzy nabłonkiem a podścieliskiem (architektonika) oraz powodują zmiany w komórkach nabłonka (cytologia). Sposób leczenia zależy od typu histopatologicznego rozrostu, wieku pacjentki i ogólnego stanu zdrowia. Pacjentkom w wieku około- i pomenopauzalnym z rozrostem z atypią zaleca się usunięcie macicy. W przypadkach rozrostów bez cech atypii komórkowej leczenie polega na podawaniu syntetycznych gestagenów [1]. Leczenie to cechuje wysoka skuteczność, ale obarczone jest dużą ilością działań niepożądanych, będących niejednokrotnie przeciwwskazaniem do ich stosowania [2–5]. W ostatnich latach pojawił się alternatywny sposób leczenia rozrostu endometrium pod postacią podawania naturalnego progesteronu. Zmikronizowanie cząsteczek progesteronu zwiększyło biodostępność leku i zmniejszenie aplikowanych dawek oraz możliwość aplikacji dopochwowej, co pozwala skoncentrować działanie w okolicy chorego narządu i zminimalizować wpływ ogólnoustrojowy.

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia łagodnych rozrostów endometrium mikronizowanym progesteronem podawanym dopochwowo w formie tabletek dopochwowych w dawce 2 x 100 mg na dobę.

Tab. I. Przyczyny wykonania abrazyj diagnostycznej

Przyczyna abrazyj	N	%
poszerzone endometrium	22	53,7
poszerzone endometrium + nieprawidłowe krwawienie	12	29,3
krwawienie	25	61
polipolip endometrialny	5	12,2
mięśniaki macicy	3	7,3

Tab. II. Wyniki histopatologiczne endometrium przed leczeniem

Wynik histopatologiczny	Przed leczeniem	%
<i>Hiperplasia simplex</i> bez atypii	38	92,7
<i>Hyperplasia complex</i> bez atypii	3	7,3
razem	41	100,0

Materiał i metodyka

Analizą prospektywną objęto 41 pacjentek hospitalizowanych w II Klinice Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Warszawie w latach 2003–2005 z powodu nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych oraz przerostu endometrium w badaniu USG. Do badań włączono jedynie te pacjentki, u których rozpoznano nie-nowotworowe rozrosty błony śluzowej macicy. W grupie oceniano USG narządu rodnego z oceną grubości endometrium, jego echogenicznością i obecnością mięśniaków macicy, cytologię oraz BMI, rodność i współwystępowanie chorób.

Wiek pacjentek zawierał się w przedziale 36–75 lat, przeciętnie wynosił 51,2±9,01 lat. Najlicniejszą grupę stanowiły kobiety mające 45–54 lat, które wśród badanych stanowiły 56,1%. Poniżej 40. roku życia były 3 (7,3%), a powyżej 60 lat – 6 kobiet (14,6%). Wartości wskaźnika masy ciała mieściła się w granicach 22,4–34,2 kg/m², przy czym u 24,4% występowała prawidłowa masa ciała. U 12,2% stwierdzono otyłość, a pozostałą część pacjentek cechowała nadwaga (63,4%). Średnia wartość BMI w całej grupie wynosiła 26,9±2,95 kg/m². U większości kobiet (56,1%) pierwsza miesiączka wystąpiła poniżej 13. roku życia. 41,5% kobiet badanych było po menopauzie, pozostałe pacjentki (58,5%) miesiączkowały nieregularnie.

Wśród badanych przeważały pacjentki z dwoma lub mniej porodami w wywiadzie (63,4%), nieródki stanowiły 17,2%. Zdecydowana większość kobiet (80,5%) nie podawała poronień w wywiadzie.

Choroby ogólnoustrojowe stwierdzono u 61% kobiet, przy czym u co 5. kobiety występowało nadciśnienie tętnicze (12%), u 24% – cukrzyca, u 8% – schorzenia tarczycy.

Żadna z pacjentek nie stosowała leczenia hormonalnego pod postacią HTZ, 2 pacjentki (8%) przyjmowały hormony z powodu chorób tarczycy.

Najczęstszą przyczyną wykonania abrazyj diagnostycznej było nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych (61%), z czego u blisko połowy pacjentek stwierdzono równocześnie poszerzone endometrium w badaniu USG (tab. I).

Za nieprawidłową grubość endometrium dla kobiet miesiączkujących uznano wartość ≥ 15 mm, a dla kobiet po menopauzie endometrium ≥ 6 mm [6].

Po wykonaniu abrazyj diagnostycznej, w badaniu histopatologicznym, u 38 pacjentek (92,7%) stwierdzono rozrost prosty bez atypii, u pozostałych 3 (7,3%) rozrost złożony bez atypii (tab. II).

Leczeniem objęto 41 pacjentek, z tego 24 (59%) pacjentki miesiączkowały, a 17 (41%) pacjentek stanowiły kobiety po menopauzie. Pacjentkom miesiączkującym zalecano progesteron mikronizowany w formie tabletek dopochwowych w dawce 2 x 100 mg od 6. do 25. dnia cyklu, a pacjentkom w okresie menopauzy terapię ciągłą. Po pierwszym miesiącu leczenia pacjentki odbywa-

ty wizytę kontrolną celem oceny tolerancji leku i ewentualnych objawów ubocznych. Po 3 mies. terapii wykonywano ponowną abrazję diagnostyczną, celem oceny skuteczności leczenia.

Wyniki

Po pierwszym miesiącu leczenia z powodu przedłużonych i obfitych krwawień z dróg rodnych 6 (14,6%) pacjentek wykluczono z dalszego leczenia dopochwowego, zmieniając terapię na formę doustną.

U 7 (17%) pacjentek w grupie stosujących progesteron dopochwowo stwierdzono nieregularne plamienia z dróg rodnych, u 4 (9,8%) niewielki świąd sromu i pieczenie pochwy. Objawy te nie były na tyle dokuczliwe, żeby stanowić wskazanie do przerwania terapii.

35 pacjentek ukończyło badanie i zostało poddanych kontrolnemu wyłęczkowaniu jamy macicy. U 33 (94%) otrzymano prawidłowy wynik badania histopatologicznego. W jednym przypadku (3%) uzyskano podobny wynik, jak przed podjęciem leczenia (*hyperplasia simplex sine atypia*), w drugim zaobserwowano zmianę charakteru rozrostu (*hyperplasia simplex sine atypia na hyperplasia complex sine atypia*) (tab. III).

Dyskusja

Nienowotworowe rozrosty błony śluzowej trzonu macicy stanowią najpoważniejszy czynnik ryzyka raka endometrium. Leczenie rozrostów endometrium jest zależne przede wszystkim od typu histopatologicznego rozrostu, wieku pacjentki, jej planów związanych z rodnością oraz towarzyszących chorób. Stopień zależności między hiperplazją a rakiem pozostaje jednak wciąż przedmiotem dyskusji i badań. Wzoruując się na pracy Kurmana i wsp. [7], którzy prowadzili 11-letnią obserwację pacjentek z rozrostami endometrium, ryzyko przejścia nienowotworowych rozrostów w raka zdecydowanie różni się. Dla rozrostu prostego i złożonego wynosi odpowiednio 1 i 3%, a dla rozrostu z atypią wzrasta od 8 do 29%. Hiperplazja atypowa jest rozpoznaniem znacznie poważniejszym i wymaga bardziej radykalnego podejścia. Zmiana ta niesie ze sobą stosunkowo wysokie ryzyko przekształcenia się w raka inwazyjnego, jak również u znaczącego odsetka kobiet, u których wykonuje się histerektomię z powodu rozrostu z atypią, stwierdza się już istniejące ogniska raka endometrium. Hunter i wsp. [8] stwierdzili obecność ognisk raka endometrium w 35% usuniętych macic z powodu hiperplazji atypowej. Ryzyko rozwoju raka inwazyjnego na podłożu hiperplazji prostej jest tak małe, że usprawiedliwia wdrożenie leczenia progestagenami w pierwszym etapie we wszystkich grupach wiekowych.

Rodzaj progestagenu nie wydaje się mieć istotnego znaczenia. Jak dotąd nie został również opracowany

optymalny schemat dawkowania leków, jak i czasu leczenia. Powszechnie stosowanymi progestagenami są pochodne 17-OH progesteronu (medroksyprogesteron) oraz 19 nor-testosteronu (linestrenol). Wykazują silną aktywność gestageną, jednakże podawane drogą doustną, ulegają metabolizmowi w wątrobie i oddziałują na cały organizm. Wykazując działanie androgenne i glikokortykosteroidowe mogą wpływać niekorzystnie na gospodarkę węglowodanową, lipidową i mineralokortykoidową [9–11].

Ferency i wsp. [12] u 65 pacjentek z rozpoznaniem hiperplazji bez atypii stosowali 10 mg medroksyprogesteronu przez 14 dni cyklu. Po 3 mies. wykonywali kontrolną abrazję endometrium. Jeśli wynik był prawidłowy, zredukowano dawkę leku do 5 mg/dobę i stosowano go przez 11 dni cyklu przez następne 3 mies. W 86% przypadków stwierdzono prawidłowe endometrium. U 14% kobiet nie zaobserwowano regresji rozrostu, a u żadnej z pacjentek nie stwierdzono raka endometrium. U 20 pacjentek z rozrostem atypowym, gdzie stosowano w sposób ciągły 20 mg medroksyprogesteronu na dobę przez 6 mies. w 50% nie zaobserwowano regresji rozrostu, w 5 przypadkach wystąpił nawrót choroby. U 25% tych kobiet w ciągu 5 lat od skończonej terapii hormonalnej rozwinął się rak endometrium. Autorzy podkreślili, że większość kobiet z łagodnym rozrostem endometrium odpowiada na leczenie hormonalne. Natomiast pacjentki odporne na leczenie gestagenami oraz pacjentki z rozrostami z atypią komórkową cechuje zwiększone ryzyko rozwoju raka endometrium.

Skuteczną metodą w leczeniu rozrostów jest również wkładka wewnątrzmaciczna z lewonorgestrellem (LNG). Vereide i wsp. [13] porównywali skuteczność leczenia za pomocą IUD uwalniającej 20 mg LNG a medroksyprogesteronem (MPA) podawanym w dawce 10 mg na dobę. Po 3 mies. leczenia za pomocą wkładki z lewonorgestrellem u 100% pacjentek uzyskano prawidłowe endometrium. W grupie przyjmującej MPA obejmującej 31 chorych, u 14 kobiet nie uzyskano regresji rozrostu. Skuteczność terapii pod postacią wkładki z lewonorgestrellem wydaje się być bezpośrednio zależna od wysokiej koncentracji leku w macicy w porównaniu ze stężeniem medroksyprogesteronu podawanym doustnie.

W leczeniu rozrostów endometrium znalazł również zastosowanie danazol, podawany w dawkach 400 mg na dobę przez 3 mies. Początkowe wyniki badań na nie-

Tab. III. Wyniki histopatologiczne endometrium po leczeniu

Wynik histopatologiczny	Po leczeniu	%
prawidłowe endometrium	33	94
<i>Hyperplasia simplex</i> bez atypii	1	3
<i>Hyperplasia complex</i> bez atypii	1	3
razem	35	100,0

wielkich grupach pacjentek były bardzo obiecujące, a skuteczność leczenia sięgała niemal 100% [14]. Jednakże kolejne badanie, obejmujące większą grupę pacjentek z łagodnym typem rozrostu w 17% wykazało brak regresji choroby, w 8,4% jej nawrót po 4 mies.

Kolejną opcję leczniczą stanowią analogi GnRh. Tak jak w pozostałych przypadkach leczenia zachowawczego skuteczność tego leczenia w dużej mierze zależy od typu histopatologicznego hiperplazji. Grimbizis i wsp. [15] włączył do badania 56 pacjentek, którym podawał triptorelinę przez 6 mies. Z pośród 37 pacjentek z hiperplazją prostą u 32 (86,5%) uzyskano prawidłowe endometrium, w 5 przypadkach nie stwierdzono regresji. W grupie 14 kobiet z hiperplazją złożoną u 12 (85%) stwierdzono regresję zmian, u 1 pacjentki endometrium nie odpowiedziało na leczenie, a w 1 przypadku stwierdzono progresję w kierunku rozrostu złożonego z atypią. W 3 przypadkach atypowego rozrostu złożonego zaobserwowano całkowite cofnięcie się zmian. Leczenie analogami GnRh jest jednak bardzo kosztowne, a długotrwała terapia stwarza realne ryzyko osteoporozy.

Naturalny progesteron, trochę zapomniany przez świat medyczny, stosowany głównie w klinikach wspomagających rozród do podtrzymywania ciąży, przeżywa obecnie swoisty renesans. Mikronizacja progesteronu zwiększyła jego biodostępność i poszerzyła wybór dróg jego podawania o drogę doustną, doodbytniczą oraz dopochwową. Szczególny entuzjazm wzbudza progesteron podawany dopochwowo ze względu na tzw. *efekt pierwszego przejścia przez macicę* [16–17]. W 1994 r. Miles i wsp. zaobserwowali po podaniu dopochwowym progesteronu 10-krotnie większe stężenie w tkankach endometrium w porównaniu do stężenia w endometrium po iniekcji domięśniowej mimo 7-krotnie niższego stężenia w surowicy krwi. W 2000 r. E. Cicinelli i wsp. [18] uzyskali zbliżone wyniki, jednocześnie próbując wyjaśnić ten swoisty fenomen poprzez 4 mechanizmy: bezpośrednią dyfuzję przez tkanki, pasaż leku wykorzystujący perystaltykę tych struktur, żylny bądź limfatyczny system cyrkulacji oraz *przeciwprądowy* transfer pomiędzy żyłami maciczo-pochwowymi a tętnicami macicznymi. W 1999 r. T. Levy i wsp. [19] opublikowali pierwszą pracę, opisującą farmakokinetykę naturalnego progesteronu podanego dopochwowo stosując tabletki po 2 x 50 i 2 x 100 mg na dobę. Stężenie w surowicy krwi po 30 dniach stosowania było w obu przypadkach zbliżone, a okres półtrwania wyniósł ok. 13 godz., z czego wynika konieczność podawania leku 2 x dziennie. Podawanie leku dopochwowo nie wpłynęło na funkcję wątroby, profil lipidowy ani też na poziomy FSH, LH, kortyzolu i aldosteronu. W obu grupach endometrium w badaniu USG było *ciemne* i wynosiło ok. 2–3 mm.

Skuteczność klinicznej progestagenoterapii potwierdzili Affinito i wsp. [20], podając progesteron dopochwowo przez 3 mies. między 10. a 25. dniem cyklu 100

mg na dobę w formie kremu pacjentkom z łagodnym typem rozrostu. W 90,5% zaobserwowano regresję zmian hiperplastycznych. Po 3-miesięcznej kuracji jedynie u 1,72% kobiet nie stwierdzono regresji rozrostu. Zaobserwowano zmniejszenie liczby, czasu trwania i częstotliwości miesięcznych krwawień. Zanotowano nieznaczne objawy uboczne. W naszej pracy progesteron podawany był między 6. a 25. dniem cyklu w dawce 2 x 100 mg na dobę w formie tabletek dopochwowych lub w terapii ciągłej u kobiet po menopauzie. Liczba pacjentek, które ukończyły badanie była zbliżona do liczebności grup w cytowanych pracach. Po 3-miesięcznej terapii u 94% kobiet uzyskano regresję zmian, u 1 pacjentki nie osiągnięto regresji rozrostu, a u 1 stwierdzono progresję z rozrostu prostego na złożony. W trakcie pierwszego miesiąca kuracji u 30% kobiet obserwowano plamienia i krwawienia z dróg rodnych, co u 14,6% badanych było powodem zmiany leku na terapię doustną.

Wysokie stężenie dopochwowego progesteronu w tkance endometrium, a znacząco niskie w surowicy krwi daje nadzieję na skuteczną terapię łagodnych rozrostów endometrium, a niewielki wpływ ogólnoustrojowy stanowi bezpieczną opcję leczniczą, szczególnie dla pacjentek z zaburzeniami metabolicznymi.

Wnioski

Leczenie nienowotworowych rozrostów endometrium naturalnym mikronizowanym progesteronem podawanym w formie tabletek dopochwowych w dawce 2 x 100 mg na dobę przez 3 mies. wiąże się z wysokim odsetkiem regresji zmian. Efekt terapii jest porównywalny, jak po zastosowaniu innych preparatów. Ogólna tolerancja leku była dobra, a najczęściej zgłaszaną niedogodnością były nieregularne plamienia z dróg rodnych.

Piśmiennictwo

1. Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15 (3): 393-405.
2. Gambrell RD Jr. Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas* 1986; 8 (2): 159-68.
3. Schindler AE. Role of progestins in the premenopausal climacteric. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13 Suppl. 6: 35-40.
4. Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, et al. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas* 1993; 16 (3): 185-202.
5. De Lignieres B. Endometrial hyperplasia. Risk, recognition and the search for the safe hormone replacement regimen. *J Reprod Med* 1999; 44 (2): 191-6
6. Fleischner A. Ultrasonografia w ginekologii i położnictwie. PZWL 2005.
7. Kurman RJ, Kamiński PF. The behaviour of endometrial hyperplasia. *Cancer* 1985; 56: 403-12.
8. Hunter JE, et al. The prognostic with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 66-71.
9. Rosano GM, Sarais C, Zoncu S, et al. The relative effects of progesterone and progestins in hormone replacement therapy. *Hum Reprod* 2000; 15 Suppl 1: 60-73.
10. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risk and benefits. *Menopause* 2002; 9 (1): 6-15.

11. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestin-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160 (1): 126-31.
12. Vereide AB, Arnes M, Straume B, et al. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol* 2003; 91 (3): 526-33.
13. Soh E, Sato K, et al. Clinical effects of danazol on endometrial hyperplasia in menopausal and postmenopausal women. *Cancer* 1990; 66 (5): 983-88.
14. Mariani L, Sedati A, Giovanazzi R, et al. Postmenopausal endometrial hyperplasia: role of danazol therapy. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 44 (2): 155-59.
15. Grimbizis G, Tsalikis T, Tzioufa V, et al. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin-releasing hormone analogue triptorelin: a prospective study. *Hum Reprod* 1999; 14 (2): 479-84.
16. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, et al. Target drug delivery in gynecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod* 1997; 12 (5): 1073-79.
17. Levine H, Watson N, et al. Comparison of the pharmacokinetics of Crinone 8% administered vaginally versus Prometrium administered orally in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2000; 73 (3): 516-21.
18. Cicinelli E, Schonauer LM, Galantino P, et al. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone. *Hum Reprod* 2000; 15 Suppl. 1: 159-65.
19. Levy T, Gurevitch S, Bar-Hava I, et al. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet. *Hum Reprod* 1999; 14 (3): 606-10.
20. Affinito P, Di Carlo C, Di Mauro P, et al. Endometrial hyperplasia: efficacy of a new treatment with a vaginal cream containing natural micronized progesterone. *Maturitas* 1994; 20 (2-3): 191-98.