

Wpływ przezskórnej sekwencyjnej hormonalnej terapii na bezpieczeństwo endometrium oraz profil krwawień u kobiet w okresie okołomenopauzalnym

Influence of transdermal sequential hormone therapy on the endometrial safety and bleeding pattern in postmenopausal women

Violetta Skrzypulec, Wioletta Rozmus-Warcholińska

Katedra Zdrowia Kobiety Wydziału Opieki Zdrowotnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach;
kierownik Katedry: dr hab. med. Violetta Skrzypulec prof. ŚAM

Przeгляд Menopauzalny 2007; 1: 39–44

Streszczenie

Cel pracy: Ocena wpływu przezskórnej sekwencyjnej hormonalnej terapii na bezpieczeństwo endometrium oraz profil krwawień u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

Materiał i metody: W badaniu wzięło udział 75 zdrowych kobiet w okresie okołomenopauzalnym w wieku 48–53 lat (51 ± 3). HT w postaci transdermalnej sekwencyjnej (przez pierwsze 2 tyg. 4 plastry zawierające 17-beta-estradiol 50 $\mu\text{g}/24$ godz., przez kolejne 2 tyg. cyklu 4 plastry zawierające 17-beta-estradiol 50 $\mu\text{g}/24$ godz. + noretisteron 170 $\mu\text{g}/24$ godz.) była stosowana przez 6 mies. Bezpieczeństwo endometrium oceniano za pomocą biopsji pipellowej oraz przezpochwowego badania ultrasonograficznego.

Wyniki: Po 6-miesięcznej terapii nie stwierdzono żadnego przypadku patologicznego wyniku histopatologicznego endometrium w badaniu za pomocą biopsji pipellowej. Zaobserwowano również na wizycie 6. przewagę wyników endometrium sekrecyjnego (29,5%) i proliferacyjnego (50,6%), w porównaniu do przeważającego rozpoznania endometrium atroficznego (64,9%) przed rozpoczęciem leczenia. Przed terapią endometrium sekrecyjne stwierdzano u 18,6% pacjentek, endometrium proliferacyjne u 15,9%, natomiast endometrium atroficzne obserwowano u 11,4% pacjentek po 6-miesięcznym leczeniu. Pomiar grubości endometrium na wizycie 6. ($7 \pm 4,7$ mm) w porównaniu do pomiaru na wizycie 1. ($2,9 \pm 1,5$ mm) wykazał wzrost grubości endometrium, jednak dane te nie pozwalają wnioskować o różnicy bezwzględnej statystycznie. Nie zaobserwowano znamiennej różnicy w zakresie grubości i struktury echa endometrium w badaniu ultrasonograficznym po 6 mies. terapii. Przedłużone krwawienie stwierdzono u 2,5% pacjentek. U 64,5% pacjentek obserwowano regularne krwawienia, brak miesiączki stwierdzono u 6,3% pacjentek, a nieregularne krwawienia podawało 29,2% kobiet.

Wnioski: Badany schemat hormonalnej terapii wydaje się spełniać kryteria skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa w zakresie endometrium oraz profilu krwawień.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia, endometrium, profil krwawień

Summary

Aim of the study: Evaluation of the effect of sequential transdermal hormone therapy on the endometrial safety and bleeding pattern in postmenopausal women.

Material and methods: In a six-month (6 treatment periods, 28 days each) randomized study, 75 healthy postmenopausal women aged 48-53 (51 ± 3) years were assigned to receive 50 micrograms/day of continuous transdermal oestradiol with sequential transdermal norethisterone acetate (NETA) in daily doses of 170 micrograms in a single transdermal patch. Endometrial biopsies were taken pre-study and at the end of the treatment, if treatment had lasted at least 3 months. Safety was to be assessed in terms of the incidence of hyperplasia.

Results: No case of hyperplasia was recorded in the treatment group. At the beginning of the study atrophy was seen in 64.9% of women, proliferatory endometrium in 15.9% and secretory endometrium in 18.6% of women. At the end of the study atrophic pattern was seen in 11.4% of women, proliferative endometrium in 50.6% and secretory endometrium in 29.5% of women receiving sequential transdermal HRT. The ultrasound assessment of the endometrium showed an increase in thickness (2.9 ± 1.5 mm at baseline compared to 7 ± 4.7 mm

Adres do korespondencji:

dr hab. med., prof. ŚAM Violetta Skrzypulec, Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Opieki Zdrowotnej Śląskiej Akademii Medycznej, ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, tel. +48 32 208 87 30

after treatment). No substantial changes within the echostructure of the endometrium were observed within the six-month treatment. In the characteristics of the bleeding pattern 64.5% of patients experienced scheduled bleeding, 6.3% of patients had amenorrhea and in 29.2% of patients irregular bleeding episodes were observed. A prolonged bleeding episode was reported by 2.5% of patients.

Conclusions: Sequential transdermal oestrogen/progestogen hormone therapy with oestradiol/NETA appears to be effective and safe for endometrium and bleeding pattern and prevents the emergence of hyperplasia.

Key words: menopause, hormone therapy, endometrium, bleeding pattern

Wstęp

W Polsce rak błony śluzowej trzonu macicy u kobiet po 50. roku życia zajmuje 4. miejsce po raku piersi, raku jelita grubego i płuca. Rak endometrium jest 4. co do częstości nowotworem u kobiet i najczęstszym nowotworem dróg rodnych, a 5-letnie przeżycie kobiet wynosi 85%. Rak endometrium rozwija się przeważnie w okresie pomenopauzalnym i starości, ryzyko zachorowania wzrasta po 40. roku życia i osiąga maksimum zachorowalności między 60. a 64. rokiem życia. Daje on stosunkowo wcześniej objawy w postaci nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych. Prawdopodobieństwo, że przyczyną tych krwawień jest rak endometrium wynosi 9% u kobiet 50-letnich, 16% u 60-letnich, 28% u 70-letnich i 60% u 80-letnich [1].

Wśród nowotworów złośliwych trzonu macicy 97% pochodzi z endometrium; rak endometrium może powstawać na podłożu rozrostów endometrium lub endometrium zanikowego. W pierwszym przypadku nowotwór cechuje się większą dojrzałością komórkową, obecnością receptorów progesteronowych i większą wrażliwością na terapię hormonalną. Drugi typ nowotworu charakteryzuje natomiast atroficzna błona śluzowa endometrium, bardziej dynamiczny rozwój, jak też gorsze rokowanie i oporność na leczenie gestagenami [2].

Raki rozwijające się na podłożu rozrostu są zmianami naciekającymi o wysokim stopniu zróżnicowania, mają korzystne rokowanie i łączą się z dobrym reagowaniem na terapię hormonalną, natomiast słabo zróżnicowane rozwijają się z endometrium atroficznego u starszych kobiet, nie zawierają receptorów estrogenów, są nisko zróżnicowane, wykazują głęboką inwazję i gorsze rokowanie [3, 4].

Wśród czynników ryzyka rozwoju raka endometrium można wymienić wczesną *menarche*, późną menopauzę, nierodność, otyłość, nadciśnienie, zespół policystycznych jajników czy guzy wydzielające estrogeny. Wykazano, że aktywność mitotyczna endometrium jest największa w fazie folikularnej cyklu miesięcznego, gdy poziomy estrogenów są najwyższe. Dlatego też każdy czynnik, który zmniejsza ekspozycję endometrium na estrogeny lub powoduje wzrost poziomu progesteronu w surowicy krwi, obniża ryzyko patologii błony śluzowej trzonu macicy [5].

Udowodniono, że stosowanie samej estrogenowej hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z zachowaną macicą zwiększa ryzyko wystąpienia rozrostu endometrium i nowotworu. Pierwsze kontrolowane badania kli-

niczne wskazujące na silny związek między terapią estrogenami w okresie okołomenopauzalnym a rakiem błony śluzowej trzonu macicy opublikowano w latach 70. [6]. Uważa się, że działanie progestagenów zmniejsza to ryzyko. Pojawiają się jednak sprzeczne doniesienia, czy ryzyko przy stosowaniu estrogenowo-progestagenowej hormonalnej terapii zastępczej jest mniejsze czy większe niż u kobiet nigdy jej niestosujących.

Uważa się, że działanie progestagenów hamuje proliferację endometrium poprzez zmniejszenie liczby receptorów estrogenowych, wzmożoną przemianę estradiolu w estron oraz zmniejszoną perfuzję w narządach docelowych. Postuluje się również wpływ progestagenów na zmniejszenie ekspresji bcl-2, supresję indukowanej przez estrogeny ekspresji naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu VEGF, hamowanie indukowanej przez estrogeny ekspresji odwrotnej transkryptazy ludzkiej telomerazy hTERT [7] oraz wzmożoną przemianę estradiolu w estron i zmniejszoną perfuzję w narządach docelowych. Ponadto progestageny wykazują działanie przeciwestrogenne, powodując zmniejszenie liczby jądrowych receptorów dla estrogenów, głównie w mechanizmie *down-regulation*. Antyproliferacyjne działanie progestagenów wynika z hamowania syntezy DNA, zmniejszania aktywności mitotycznej, zmniejszania liczby receptorów estrogenowych, stymulacji białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu IGFBP-1 oraz hamowania wiązania receptorów i mitogennego wpływu insulinopodobnych czynników wzrostu IGF na endometrium. Progestageny nasilają również aktywność dehydrogenazy 17-beta-hydroksysteroidowej w endometrium, która prowadzi do konwersji estradiolu do estronu, będącego estrogenem o mniejszej sile działania [8].

Zjawiska te osłabiają stymulację błony śluzowej macicy wywołanej działaniem estrogenów. Dołączenie progestagenu do estrogenowej terapii zastępczej powoduje znaczące zmiany morfologiczne w endometrium, uchwytne w badaniu mikroskopowym. Wprawdzie najczęściej stwierdza się zmiany typu sekrecyjnego lub wydzielniczego (proliferacyjnego), jednak w trakcie badań klinicznych u kobiet leczonych hormonalnie opisywano także zmiany innego typu, jak np. zanik błony śluzowej, obraz endometrium nieczynnego lub o przewodzie wpływu progestagenowego [8].

Istnieją kontrowersje co do ciągłości procesu transformacji nowotworowej, poczynając od proliferacji poprzez

rozrost bez atypii i z atypią do raka *in situ* i raka inwazyjnego jako stadium końcowego. Kontrowersje dotyczą również wpływu estrogenów na ten proces. Za najbardziej prawdopodobną można uznać hipotezę, że długotrwała stymulacja estrogenami endometrium u kobiety, szczególnie predysponowanej genetycznie, może doprowadzić do powstania raka poprzez stany pośrednie rozrostu [2].

Pod względem strukturalnym rozrost można podzielić na prosty i złożony, a także z atypią i bez atypii. Rozrost bez atypii może ulegać regresji nawet w 80%, natomiast rozrost z atypią stanowi jeden ze stanów przedrakowych. Te różne typy rozrostu mogą jednak pozostać przez bliżej nieokreślony czas w stanie stacjonarnym lub ulec regresji samoistnej, ewentualnie pod wpływem progestagenów. Progestageny mogą być stosowane poprzez dodanie do estrogenów sekwencyjne przez 10–14 dni każdego cyklu lub w każdym trzecim cyklu w celu wywołania regularnego złuszczenia się endometrium i regularnych krwawień albo w systemie ciągłym bez przerw w celu wywołania atrofii endometrium. Obecnie nadal poszukuje się w hormonalnej terapii zastępczej takiej formy podania i dawki, która zapewni największe bezpieczeństwo kobiecie [8].

Cel pracy

Ocena wpływu przeskórnej sekwencyjnej hormonalnej terapii na bezpieczeństwo endometrium oraz profil krwawień u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

Materiał i metody

W badaniu wzięło udział 75 zdrowych kobiet w okresie okołomenopauzalnym, w wieku 48–53 lat (51 ± 3). HT w postaci transdermalnej sekwencyjnej (przez pierwsze 2 tyg. 4 plastry zawierające 17-beta-estradiol 50 $\mu\text{g}/24$ godz., przez kolejne 2 tyg. cyklu 4 plastry zawierające 17-beta-estradiol 50 $\mu\text{g}/24$ godz. + noretisteron 170 $\mu\text{g}/24$ godz.) była stosowana przez 6 mies. Bezpieczeństwo endometrium oceniano za pomocą biopsji pipellowej oraz przezpochwowego badania ultrasonograficznego.

U każdej pacjentki przed leczeniem oraz w 6. mies. badania pomiędzy 8.–10. dniem cyklu został pobrany materiał z jamy macicy, wykonana została biopsja pipellowa, czyli pobranie większej ilości materiału z jamy macicy przy pomocy jednorazowego cewnika Pipella TM (Unimar). Pacjentki, u których nie udało się pobrać materiału, zostały wyeliminowane z badania. Pobrany materiał z jamy macicy został utrwalony w 10% formalinie, następnie wykonano rutynowe preparaty histopatologiczne, barwione hematoksyliną/eozyną i zostały one ocenione przez patomorfologa. Pacjentki zostały poinformowane, że w każdym przypadku wystąpienia nieprawidłowego wyniku zostaną skierowane na oddział ginekologiczno-położniczy celem weryfikacji histopatologicznej poprzez wykonanie abrazyj diagnostycznej.

Przed leczeniem oraz po 6 mies. badania wykonane było również przezpochwowe ginekologiczne badanie ultrasonograficzne. Oceny grubości endometrium wykonywano przy użyciu aparatu Echoson z głowicą dopochwową 7 MHz. Oceniane było jako dwie warstwy endometrium w przekroju strzałkowym w najszerszym miejscu, na granicy pomiędzy echogenicznym endometrium a hipoechogeniczną warstwą wewnętrzną myometrium. Jako granicę normy w wieku okołomenopauzalnym uznano grubość endometrium ≤ 5 mm.

Analizy statystycznej dokonano przy użyciu programu InStat 0.3 (GraphPad, USA), kontroli wyników dokonano programem Prism 0.3 (GraphPad, USA), oceny statystycznej grubości endometrium ocenianego w trakcie nadania USG dokonano za pomocą testu nieparametrycznego dla wyników niesparowanych U Manna-Whitneya.

Wyniki

Całą 6-miesięczną terapię ukończyły 61 kobiet, 14 kobiet przedwcześnie zakończyły udział w badaniu. Po 6 mies. terapii nie stwierdzono żadnego przypadku patologicznego wyniku histopatologicznego endometrium w badaniu za pomocą biopsji pipellowej. Zaobserwowano również na wizycie 6. przewagę wyników endometrium sekrecyjnego (29,5%) i proliferacyjnego (50,6%) w porównaniu do przeważającego rozpoznania endometrium atroficznego (64,9%) przed rozpoczęciem leczenia. Przed terapią endometrium sekrecyjne stwierdzano u 18,6% pacjentek, endometrium proliferacyjne u 15,9%, natomiast endometrium atroficzne obserwowano u 11,4% pacjentek po 6-miesięcznym leczeniu (tab. I). Pomiar grubości endometrium na wizycie 6. ($7 \pm 4,7$ mm) w porównaniu do pomiaru na wizycie pierwszej ($2,9 \pm 1,5$ mm) wykazał wzrost grubości endometrium, jednak dane te nie pozwalają wnioskować o różnicy bezwzględnej statystycznie (tab. II). Nie zaobserwowano znamiennej różnicy w zakresie grubości i struktury echa endometrium w badaniu ultrasonograficznym po 6 mies. terapii. Przedłużone krwawienie stwierdzono u 2,5% pacjentek. U 64,5% pacjentek obserwowano regularne krwawienia, natomiast brak miesiączki stwierdzono u 6,3% pacjentek, a nieregularne krwawienia podawało 29,2% kobiet.

Dyskusja

W podobnym badaniu dotyczącym przeskórnego podawania 50 μg 17-beta-estradiolu oraz transdermalnie octanu NETA w dawkach 170 μg i 350 μg również obserwowano endometrium w badaniu USG oraz wykonywano biopsję endometrium przed leczeniem oraz po roku stosowania terapii. Grubość endometrium przed leczeniem wynosiła $2,8 \pm 1,8$ mm do $3,2 \pm 2,2$ mm. U pacjentek stosujących terapię sekwencyjną grubość wzrosła bardziej niż

Tab. I. Wyniki badania biopsyjnego endometrium

	Wynik	Wizyta 1.	Wizyta 6.
niewystarczająca ilość materiału	1	1	3
endometrium atroficzne	2,1 2,2	37 11	1 6
endometrium sekrecyjne (wydzielnicze)	3,1 3,2 3,3	1 0 11	10 1 20
endometrium proliferacyjne	4,1 4,2	6 8	0 18
rozrost prosty	5,1	0	0
rozrost złożony	5,2	0	0
rozrost prosty z atypią	6,1	0	0
rozrost złożony z atypią	6,2	0	0
nowotwór	7	0	0
inne	8	0	2 pacjentki odmówiły wykonania badania
	razem 75	razem 61	

Tab. II. Grubość endometrium w mm, ocenianego w badaniu ultrasonograficznym podczas wizyty 1. i 6. ($p < 0,05$)

$p < 0,05$	Średnia grubość endometrium (mm)	Odchylenie standardowe	Minimum (mm)	Maksimum (mm)	Mediana (mm)
wizyta 1.	2,9	1,5	1,0	10,0	3,0
wizyta 6.	7,000	4,7	1,0	12,0	6,0

w grupie stosującej terapię ciągłą; obserwowano wartości $1,6 \pm 2,82$ mm i $2,0 \pm 2,79$ mm dla niższej i wyższej dawki NETA w porównaniu do odpowiednio $0,6 \pm 2,64$ mm i $0,4 \pm 2,54$ mm [9]. Biopsję endometrium oceniano przed rozpoczęciem i po roku terapii. Przed leczeniem obserwowano 76–90% rozpoznań endometrium atroficznego, 8–18% proliferacyjnego, a u 1 pacjentki wykryto rozrost endometrium. Wyniki histologiczne biopsji endometrium po roku terapii nie wykazały żadnego przypadku rozrostu, natomiast stwierdzono 1 przypadek raka surowiczego w grupie stosującej terapię ciągłą z wyższą dawką NETA. Po stosowaniu terapii ciągłej u pacjentek obserwowano atrofię wywołaną progestagenami w 66% i 84%, ogólnie wpływ progestagenów na endometrium w postaci zahamowania proliferacji, endometrium sekrecyjnego lub proliferacyjnego w 95% i 89%, a brak efektu działania progestagenu (dominujący wpływ estrogenów) w 2,5% i 0,9%. Natomiast przy stosowaniu terapii sekwencyjnej u pacjentek obserwowano atrofię wywołaną progestagenami w 32% i 38%, ogólnie wpływ progestagenów na endometrium w 84% i 88%, brak efektu działania progestagenu

w 12,5% i 6,2% przy stosowaniu niskiej i wyższej dawki NETA odpowiednio. Stosowany w grupie referencyjnej dostny dydrogesteron u 32% wywoływał atrofię wywołaną progestagenami, ogólnie wpływ progestagenów na endometrium wykazano w 89%, a brak efektu działania progestagenu w 7,1%. Efekty działania progestagenu obserwowano w większym odsetku wśród pacjentek stosujących terapię ciągłą, co można tłumaczyć prawdopodobnie większą ogólną dawką podanego progestagenu oraz samym sposobem jego stosowania. Z badania tego można wnioskować, że niska dawka 170 μ g NETA jest wystarczająca do ochrony endometrium przy stosowaniu przezskórnej HT [9].

W badaniu Lindgrena oceniającym stosowanie sekwencyjnej przezskórnej terapii 50 μ g 17-beta-estradolu i 250 μ g NETA obserwowano po 12 cyklach leczenia u 136 kobiet, 1 przypadek rozrostu atypowego i 1 przypadek polipa endometrialnego, wynik biopsji wykazał ponadto endometrium atroficzne w 24%, endometrium proliferacyjne w 3%, a sekrecyjne w 65% [10]. Ponadto w innych obserwacjach stwierdzono większy procent

przypadków rozrostu u kobiet przed zastosowaniem HT, jak 0,6% czy 2,7% w porównaniu do 0,13% (1 przypadek) w badaniu Rozenberga [9]. Roczne występowanie rozrostu endometrium bez HT wynosi ponad 1%, przy stosowaniu HT estrogenowo-progestagenowej może wynosić ok. 1%, a przy samej ET stwierdzano średnio 20% [11]. W badaniu Johannissona przed włączeniem HT prawie 14% kobiet miało endometrium z zaznaczonym estrogenowym efektem proliferacyjnym, 23% w badaniu Korhonen, a pod koniec terapii obserwowano je w podobnym odsetku jedynie w grupie stosującej estrogenową terapię ciągłą w porównaniu do 10-krotnie mniejszego występowania w pozostałych grupach [9, 12, 13].

Najczęstszym objawem zmian rozrostowych endometrium w okresie reprodukcji są krwawienia maciczne w postaci nieregularnych cykli, obfitych krwawień, jak *menorrhagia* i *metrorrhagia*, czy też krwawień w środku cyklu. Również w okresie pomenopauzalnym rozrosty mogą charakteryzować się krwawieniami o różnym nasileniu z objawami bólowymi podbrzusza. Istotne jest również, że nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych są najczęstszym objawem nowotworów endometrium. Biorąc pod uwagę brak dużych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, porównujących różne strategie postępowania diagnostycznego w przypadku nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych, takie jak biopsja endometrium, ultrasonografia, histerosonografia i histeroskopia diagnostyczna, przy wyborze którejś z nich klinicysta powinien wziąć pod uwagę opanowanie techniki poszczególnych metod, jej dostępność, miejsce wykonywania i inwazyjność oraz efektywność w stosunku do kosztów. Bardzo dobrą metodą wykrywania patologii wewnątrzmacicznych jest ultrasonografia przezpochwowa [14]. W wielu pracach wykazano związek między grubością endometrium a patologią w jamie macicy u kobiet z krwawieniami po menopauzie. Wraz ze wzrostem grubości endometrium u kobiet rośnie ryzyko rozwoju raka atypowego i rozrostu atypowego, przy endometrium 5–7 mm ryzyko to wynosi 16,7% oraz 37,5% dla endometrium >8 mm. Hulka i wsp. twierdzą, że grubość błony śluzowej wynosząca ponad 6 mm w okresie pomenopauzalnym może przemawiać za rozrostem. Stwierdzono ponadto, że patologia endometrium u kobiet z pomenopauzalnymi krwawieniami w 60–80% występuje przy grubości błony śluzowej powyżej 5 mm, a tylko w 3–14% przypadków przy grubości poniżej 4 mm [15].

W metaanalizie 20 badań klinicznych, gdzie jako bezpieczne granice grubości endometrium przyjmowano granicę 4 mm, 5 mm i 6 mm, Gull i wsp. wykazali, że za bezpieczne endometrium można uznać nieprzekraczające 4 mm, wtedy ryzyko nierozpoznania raka endometrium wynosi 0,25%. Również w zaleceniach amerykańskich radiologów i ultrasonografistów za graniczną wartość grubości endometrium w patologii endometrium uważa się 5 mm [16]. W metaanalizie badań bazy Medline z lat 1966–1996 przy ocenianiu różnych grubo-

ści błony śluzowej macicy w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym (3–10 mm) przy stosowaniu HT wykazano przy zastosowaniu granicy 5 mm u 92% pacjentek patologiczne endometrium (rozrost prosty, złożony, atypowy, rak), a równocześnie u 96% pacjentek z rakiem endometrium grubość endometrium w badaniu USG była większa niż 5 mm [17]. Natomiast w badaniu *The Postmenopause Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI) przy ocenie endometrium za pomocą USG i biopsji wykazano dla granicy 5 mm grubości endometrium w badaniu przezpochwowym USG słabą dodatnią prognozę wartości, ale wysoką negatywną prognozę wartości dla wykrycia poważnych patologii endometrium u bezobjawowych pacjentek [18].

Voigt ocenił ryzyko rozwoju raka endometrium przy 3-letnim stosowaniu HT na RR=5,7, a przy terapii z progestagenami na 1,3; Brinton ogólne ryzyko na RR=3,4, przy 10-letnim stosowaniu na 16,1 (przy dawce 0,625 CEE na 4,0, przy dawce 1,25 na 3,8) a wg Rubin ryzyko rosło wraz z czasem stosowania HT; przy stosowaniu krótszym niż 2 lata RR wynosiło 1,3; dla 2–5 lat RR=2,1; a stosowanie HT przez 6 lub więcej lat powodowało wzrost RR do 3,5 (przy dawce 0,625 CEE RR= 1,2, przy dawce 1,25 RR=3,8). Również w badaniu społeczności Leisure World w badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej macicy, gdzie RR przy 15-letnim stosowaniu wynosiło 20,0 [19, 20, 21].

Analiza 30 wybranych badań bazy Medline przeprowadzona przez Grady i wsp. wykazała, że względne ryzyko rozwoju raka endometrium wynosiło 2,3 (95%CI 2,1–2,5) dla kobiet stosujących estrogeny w porównaniu z niestosującymi i było tym wyższe, im dłuższy był czas stosowania. Dla kobiet stosujących estrogeny 10 lub więcej lat ryzyko to wynosiło 9,5. Pozostawało ono podwyższone jeszcze przez 5 lat po zaprzestaniu terapii.

Progestageny dodane do estrogenów zabezpieczają przed rozwojem rozrostu błony śluzowej trzonu macicy. Wraz ze zwiększającą się liczbą dni stosowania progestagenu zmniejsza się częstość występowania rozrostu. Szacowane odsetki ryzyka wynoszą 4% przy 7 dniach, 2% przy 10 dniach oraz 0% przy 12 dniach stosowania progestagenów w miesiącu. Dlatego też Amerykańskie Stowarzyszenie Ginekologów i Położników zaleca dodanie gestagenu przez 12 dni w miesiącu do dziennej dawki estrogenów [22, 23].

W badaniu PEPI występowanie rozrostu prostego, złożonego lub atypowego było znacząco wyższe u kobiet otrzymujących jedynie estrogeny w porównaniu do grupy *placebo*. Natomiast u kobiet otrzymujących jeden z trzech typów terapii estrogenowo-progestagenowej częstość występowania rozrostu endometrium była taka sama jak w grupie *placebo* [17].

W badaniach Beresforda i wsp. u kobiet stosujących tylko estrogeny RR wynosiło 4,0 (95%CI 1,0–1,9), a wśród kobiet stosujących estrogeny z wstawką cykliczną proge-

stagenów RR=1,4 (95%CI 1,0–1,9). W tej drugiej grupie w przypadku stosowania progestagenów przez okres mniejszy niż 10 dni na mies. RR wynosiło 3,1 (95%CI 1,7–5,7), a przez 10–21 dni RR równało się 1,3 (95%CI 0,8–2,2). Jick i wsp. przy stosowaniu terapii skojarzonej z progestagenami ocenili ryzyko rozwoju raka endometrium na sporadyczne. Voigt i wsp. podczas stosowania estrogenów przy dodaniu progestagenów średnie ryzyko ocenili na RR=1,6 [24, 25]. Gdy progestageny stosowano krócej niż 10 dni, ryzyko wzrosło do 2,4 (1,7–9,4), a powyżej 10 dni ryzyko praktycznie nie istniało; RR=0,9 (0,3–3,0) [21]. Persson ocenił względne ryzyko na RR=1,4, a Grady i wsp. ocenili ogólne względne ryzyko przy zastosowaniu progestagenów na RR=0,8 [22–24].

Lethaby i wsp. dokonali przeglądu literatury *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Register of Trials* w celu oceny, czy HT zapewnia skuteczną ochronę przed rozwojem hiperplazji i raka endometrium. Stwierdzono, że terapia kobiet z zachowaną macicą niezrównoważonymi estrogenami w średnich lub dużych dawkach znamienne podwyższa ryzyko rozwoju hiperplazji endometrium, które rośnie wraz z czasem trwania terapii; przy 6 mies. terapii OR=5,4–16,0 po 36 mies. terapii. Włączenie progestagenu w sposób sekwencyjny lub ciągły zapobiegało rozwojowi hiperplazji endometrium oraz podwyższało wskaźniki kontynuacji terapii. Chociaż nieregularne krwawienia występują częściej podczas terapii E-P estrogenowo-progestagennej ciągłej niż sekwencyjnej, to w dłuższym czasie terapia ciągła zapewnia lepszą ochronę endometrium (OR=0,3) [22, 26, 27].

Wnioski

Badany schemat hormonalnej terapii wydaje się spełniać kryteria skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa w zakresie endometrium oraz profilu krwawień.

Piśmiennictwo

1. Wronkowski Z, Zwierko M. Malignant neoplasms in postmenopausal women. *Antyaging* 2003; 5 (5): 71-5.
2. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-7.
3. Deligdisch J, Cohen CJ. Histologic correlates and virulence implications of endometrial carcinoma associated with adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1985; 56: 1452-5.
4. Kaku T, Tsukamoto Hachisuga T, et al. Endometrial carcinoma associated with hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 22-5.
5. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 522-7.
6. Smith D, Prentice R, Thompson DJ, et al. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164-7.
7. Wang Z, Kyo S, Takakura M, et al. Progesterone regulates human telomerase reverse transcriptase gene expression via activation of mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Cancer Res* 2000; 60: 5376-81.
8. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, et al. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 1981; 305: 1599-605.
9. Rozenberg S, Ylikorkala O, Arrenbrecht S. Comparison of continuous and sequential transdermal progestogen with sequential oral progestogen in postmenopausal women using continuous transdermal estrogen: vasomotor symptoms, bleeding patterns, and serum lipids. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42 (suppl. 2): 376-87.
10. Lindgren R, Risberg B, Hammar M et al. Endometrial effects of transdermal estradiol/norethisterone acetate. *Maturitas* 1992; 15: 71-8.
11. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1213-23.
12. Johannisson E, Holinka CF, Arrenbrecht S. Transdermal sequential and continuous hormone replacement regimens with estradiol and norethisterone acetate in postmenopausal women: effects on the endometrium. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42 (suppl. 2): 388-98.
13. Korhonen MO, Symons JP, Hyde BM, et al. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 women undergoing screening for Continuous Hormones as Replacement Therapy. CHART 2 Study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 377-80.
14. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 47-52.
15. Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, et al. Endometrial polyps, hyperplasia and carcinoma in postmenopausal women. Differentiation with endovaginal sonography. *Radiology* 1994; 191: 755-8.
16. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 1025-36.
17. Smith-Bindman R. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510-7.
18. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996; 275: 370-5.
19. Brinton LA, Hoover RN. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. The Endometrial Cancer Collaborative Group. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 265-71.
20. Rubin GL, Peterson HB, Lee NC, Maes EF. Estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer: remaining controversies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 148-54.
21. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338: 274-7.
22. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-13.
23. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2003; 10: 113-32.
24. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-61.
25. Jick SS, Walker AM, Jick H, et al. Estrogens, progesterone and endometrial cancer. *Epidemiology* 1993; 4: 20-4.
26. Persson J, Adami HO, Bergkvist L, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989; 298: 147-51.
27. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD000402.