Krwawienia z dróg rodnych w okresie pomenopauzalnym

Abnormal bleeding in postmenopausal women

Małgorzata Sobstyl[1], Joanna Tkaczuk-Włach[1], Grzegorz Jakiel[2]

[1]Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lechosław Putowski
[2]Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przegląd Menopauzalny 2010; 5: 349–352

Streszczenie

Krwawienia z dróg rodnych po menopauzie dotyczą 3% kobiet. Mimo znacznego niepokoju, jaki wywołują u pacjentek, najczęściej są związane ze zmianami łagodnymi. Ryzyko raka endometrium wynosi ok. 1% i zwiększa się wraz z wiekiem oraz przy występowaniu czynników ryzyka, głównie otyłości, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Należy więc przeprowadzić dalszą diagnostykę mającą na celu przede wszystkim wykluczenie rozrostów i raka endometrium. Materiał do badania histopatologicznego powinien być pobrany przy zastosowaniu histeroskopii. Klasyczne wyłyżeczkowanie jamy macicy niesie za sobą duży odsetek fałszywie negatywnych wyników. Stosowanie zastępczej terapii hormonalnej estrogenowo-progestagenowej zwiększa ryzyko nieprawidłowych plamień lub krwawień z dróg rodnych, ale spowodowane są one częściej łagodną zmianą niż poważną patologią endometrium. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentki stosujące tamoksyfen, ponieważ ryzyko raka endometrium jest u nich wielokrotnie wyższe.

Słowa kluczowe: krwawienie po menopauzie, polipy, rozrosty endometrium, rak endometrium.

Summary

Postmenopausal bleedings concern 3% of women. In spite of the considerable anxiety they evoke in patients, they usually constitute mild lesions. The risk of endometrium cancer is about 1% and increases with age and risk factors such as obesity, hypertension and diabetes. Therefore, it is recommended to perform further diagnostics focused on excluding endometrial hyperplasia. The material for surgical pathology should be taken using hysteroscopy. Classic dilatation and curettage usually bring about a considerable percentage of falsely negative results. Use of estrogen-progesterone HRT (Hormone Replacement Therapy) increases the risk of abnormal spottings or bleedings from the uterine cavity, yet they are more often caused by mild lesions rather than serious endometrium pathology. It is recommended to take a closer look at patients who use tamoxifen because the risk of endometrium cancer is much higher.

Key words: postmenopausal bleeding, polyps, endometrial hyperplasia, endometrial cancer.

Wstęp

Krwawienie z dróg rodnych po menopauzie stanowi częstą przyczynę zgłaszania się pacjentek do poradni ginekologicznych. Występuje u 3% kobiet po menopauzie. Przyjmuje się, że krwawienie pojawiające się po roku od epizodu ostatniej miesiączki jest krwawieniem nieprawidłowym i wymaga dalszej diagnostyki. Stosowanie hormonów zwiększa pięciokrotnie prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia [1]. Mimo niepokoju pacjentek najczęstszą przyczyną krwawienia w menopauzie są zmiany łagodne. Ryzyko pojawienia się raka endometrium u kobiet z krwawieniem po menopauzie wynosi 1% w 50. roku życia i zwiększa się wraz z wiekiem do 23% w wieku 80 lat [2]. Z drugiej strony analizując kliniczne objawy raka endometrium, stwierdzono, że u 90% chorych kobiet występują nieregularne lub pomenopauzalne krwawienia z dróg rodnych. Ponadto krwawienie o niewyjaśnionej etiologii jest przeciwwskazaniem do stosowania hormonalnej terapii okresu pomenopauzalnego. Dlatego też zasadne wydaje się skierowanie pacjentki na dalsze badania diagnostyczne po wystąpieniu krwawienia w okresie pomenopauzalnym. Najważniejszym ich celem jest wykluczenie obecności raka i atypowego rozrostu endometrium.

Diagnostyka

Krwawienie po menopauzie może być pierwszym objawem poważnej patologii endometrium, jakkolwiek

dopiero zaawansowany wiek pacjentki i inne czynniki ryzyka rozwoju raka endometrium zwiększają znacznie ryzyko zachorowania. Dlatego przed rozpoczęciem inwazyjnych badań niezmiernie ważne jest dokładne zebranie wywiadu i ginekologiczne zbadanie pacjentki. Do czynników ryzyka rozrostu i raka endometrium należą głównie: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, wczesna pierwsza miesiączka, późna menopauza, stosowanie niezrównoważonej terapii estrogenowej [3]. Badanie ginekologiczne pozwoli wykluczyć te schorzenia sromu, pochwy czy szyjki macicy, które mogą powodować krwawienie. W przypadku wystąpienia podejrzanych zmian w obrębie szyjki macicy należy pobrać wymaz cytologiczny. Przyczyną krwawień u pacjentek mogą być schorzenia ogólnoustrojowe, takie jak: trombocytopenia, leukemia, pancytopenia wywołana leczeniem immunosupresyjnym, stosowanie leków przeciwkrzepliwych, koagulopatie.

Ultrasonografia przezpochwowa jest powszechnie dostępną, relatywnie tanią i możliwą do powtórzenia metodą badania, wykorzystywaną w pierwszym rzucie w diagnostyce krwawień. Średnia grubość endometrium u pacjentek po menopauzie jest mniejsza niż przed menopauzą. W wielu pracach opisywano średnią grubość endometrium w granicach 2,6–3,9 mm [4]. Zazwyczaj przyjmuje się, że górna granica grubości prawidłowego endometrium u kobiet po menopauzie wynosi 4 mm. Im śluzówka jest grubsza, tym większe prawdopodobieństwo pojawienia się poważnej patologii, nie wyłączając raka endometrium. U pacjentek, u których wystąpiło krwawienie z dróg rodnych po menopauzie, mających cienkie endometrium w badaniu USG, ryzyko pojawienia się poważnej patologii jest małe. Powinno się jednak pamiętać, że nie ma określonej granicy grubości błony śluzowej, poniżej której można zupełnie wykluczyć obecność wczesnego raka endometrium. Opisywane są zmiany nowotworowe endometrium przy bardzo cienkiej śluzówce jamy macicy [4]. W badaniach Ciatto i wsp. [5] przyjęto górną granicę normy grubości endometrium 4 mm; w wykrywaniu raka endometrium uzyskano czułość tej metody na poziomie 91%, a specyficzność 78%. Inni autorzy badając 182 pacjentki z krwawieniem po menopauzie i przyjmując granicę 5 mm, nie stwierdzili obecności raka endometrium, jedynie u 3 pacjentek stwierdzono rozrost endometrium. Z kolei badania Bruchima i wsp. [6] nie wykazały obecności raka endometrium u pacjentek, u których jego grubość była mniejsza od 5 mm, ale gdy wynosiła 9 mm, odsetek występowania raka endometrium wynosił 18,5%. Średnia grubość endometrium przy raku wynosiła 13,5 ±7,7 mm. Inne badania wykazały [6], że częstość występowania raka endometrium przy grubości śluzówki 4 mm to 6%, natomiast 19%, gdy grubość endometrium przekraczała 5 mm. Autorzy zasugerowali, że pacjentki z endometrium mającym 4 mm grubości nie wymagały jego biopsji [7]. Jakkolwiek nie ma zgodności co do granicy grubości endometrium, wydaje się, że 4–5 mm jest granicą, poniżej której ryzyko raka jest bardzo małe. Wykorzystywanie technik kolorowego dopplera w diagnostyce i różnicowaniu patologii endometrium jest dyskutowane. Wielu autorów sugeruje przydatność tej metody w rozpoznawaniu łagodnych i złośliwych zmian w endometrium [8–11]. Inni natomiast w swoich pracach stwierdzili, że zastosowanie kolorowego dopplera nie pomogło w rozpoznawaniu patologii endometrium [12]. U wszystkich pacjentek po menopauzie, u których wystąpiło krwawienie, a grubość endometrium przekracza 4 mm, celowe wydaje się przeprowadzenie weryfikacji histopatologicznej [13]. Natomiast u pacjentek z cienkim endometrium, bez nawrotów krwawienia, niektórzy autorzy nie zalecają przeprowadzania dalszej diagnostyki inwazyjnej [14].

Przed erą badań ultrasonograficznych praktycznie wszystkie pacjentki po menopauzie z krwawieniem kierowane były na zabieg wyłyżeczkowania kanału i jamy macicy. Jest to procedura wykonywana bez kontroli wzroku i jej wartość diagnostyczna jest znacznie mniejsza niż oczekiwano. W 60% wykonywanych zabiegów ocenie poddawana jest mniej niż połowa endometrium. Stwierdzono, że fałszywie negatywny materiał uzyskano podczas wyłyżeczkowania jamy macicy w 2–6% przypadków raka i hiperplazji endometrium [4].

W miejsce tradycyjnego wyłyżeczkowania kanału i jamy macicy coraz częściej wykorzystuje się inne metody biopsji endometrium. Badania Dijkhuizana [15] z zastosowaniem kaniuli Pipelle i aspiratora Vebra wykazały taką samą wartość diagnostyczną jak wyłyżeczkowanie jamy macicy, ale były związane z mniejszą liczbą powikłań.

Histeroskopia jako metoda umożliwiająca pod kontrolą wzroku pobranie celowanego materiału do badania histopatologicznego jest dużo lepszym rozwiązaniem niż wyłyżeczkowanie macicy. Szczególnie polecana jest w przypadku leczenia polipów i mięśniaków podśluzówkowych oraz w biopsjach celowanych. Wiąże się jednak z możliwością większych powikłań podczas zabiegu, takich jak przebicie macicy, krwotok, komplikacje anestezjologiczne [16]. Coraz powszechniej stosuje się ambulatoryjną histeroskopię Bettochiego, która nie wymaga stosowania znieczulenia ogólnego, używania dodatkowych sprzętów (wzierników, kulociągów) oraz hospitalizacji pacjentki [17]. Wykorzystanie tej metody w ambulatorium zmniejsza koszty związane z zabiegiem [18].

Istotnym problemem u kobiet po menopauzie jest takie wykonanie zabiegu (łyżeczkowania, biopsji przy użyciu kaniuli czy aspiratora), aby uzyskać wystarczającą ilość materiału, pozwalającą na rzetelną ocenę histopatologiczną. Jednak większa liczba niepowodzeń pojawia się w przypadku pacjentek z atroficznym endometrium niż w przypadku raka endometrium.

Rozrosty i polipy endometrium

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, wyróżnia się następujące rozrosty endometrium: 1) prosty rozrost endometrium, 2) złożony rozrost endometrium, 3) prosty rozrost endometrium z atypią, 4) złożony rozrost endometrium z atypią.

Na podstawie doniesień w literaturze przyjmuje się, że częstość rozwoju raka endometrium na podłożu nieleczonego rozrostu wynosi odpowiednio:

1) prosty rozrost endometrium 1%;
2) złożony rozrost endometrium < 5%;
3) prosty rozrost endometrium z atypią 5–10%;
4) złożony rozrost endometrium z atypią 25–39%.

Dane te dotyczą krótkiego okresu obserwacji, ponieważ średnio 6–12 mies. po rozpoznaniu rozrostu większość pacjentek miała usuniętą macicę [19]. W przypadku stwierdzenia rozrostu z atypią należy bezwzględnie wykonać zabieg operacyjny wycięcia macicy [20]. Rozrosty bez atypii można leczyć hormonalnie (gestageny doustne, wkładka wewnątrzmaciczna z lewonorgestrelem) [21].

Polipy endometrialne, podobnie jak rozrosty endometrium, powstają na podłożu hiperestrogenizmu. Rozrost endometrium jest opisywany w 3% polipów [22]. Postępowaniem z wyboru w przypadku kobiet po menopauzie ze stwierdzonym polipem w badaniu USG powinno być wykonanie histeroskopii z możliwością biopsji i usunięcia polipa [23]. Przy stwierdzeniu rozrostu atypowego w obrębie polipa endometrialnego zalecane jest usunięcie macicy z przydatkami.

Hormonalna terapia zastępcza

Stosowanie samych estrogenów u kobiet z zachowaną macicą powoduje wzrost ryzyka zachorowania na raka endometrium. Jest to uzależnione również od czasu trwania terapii. Opisywano nawet pięciokrotny wzrost przy stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej trwającej 10 lat [24]. W celu zrównoważenia działania estrogenów wprowadzono progestageny podawane w sposób cykliczny lub ciągły. Spowodowało to, że terapia estrogenowo-progesteronowa w schemacie ciągłym wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia raka endometrium [24]. Może jednak powodować, szczególnie w początkowym okresie, pojawienie się nieregularnych plamień lub krwawień. Ich mechanizm jest słabo poznany i nie koreluje dobrze z obrazem histologicznym endometrium, typem oraz dawką stosowanej terapii hormonalnej. W badaniach wykazano wzrost komórek *natural killer* (NK) i zmianę w endometrium ekspresji metaloproteinaz tkankowych (MMP) oraz ich inhibitorów u pacjentek z krwawieniami. Trwają badania nad oceną zmian w gęstości i morfologii naczyń w obrębie endometrium pacjentek z nieprawidłowymi krwawieniami [25].

W badaniu WHI-EP w grupie przyjmującej placebo, liczącej 368 kobiet, wykonano jedną biopsję endometrium lub więcej w ciągu 5,6 roku. U 6 pacjentek wykryto rozrost endometrium (0,29% przez rok). Spośród 439 kobiet, u których przeprowadzono biopsję endometrium z powodu krwawienia, u 21 pacjentek wykryto rozrost endometrium (4,9% przez rok). U kobiet nieprzyjmujących hormonów i niekrwawiących ryzyko pojawienia się rozrostu endometrium wynosi 1% w ciągu roku, natomiast z krwawieniem ryzyko to zbliża się do 5% w ciągu roku [26]. W badaniu PEPI u kobiet stosujących skoniugowane, końskie estrogeny rozrost endometrium występował zależnie od dawki estrogenów: 0,4%; 3%; 8% dla dawek: 0,3; 0,45; 0,625 mg w ciągu roku [27]. Pacjentki stosujące terapię estrogenowo-progesteronową w badaniu WHI-EP nie wykazywały częstszego występowania rozrostów endometrium w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [26].

Badania dużej grupy pacjentek w *Milion Women Study Collaboration* z 2005 r. wykazały, że dodanie progestagenów do terapii estrogenowej redukowało ryzyko wystąpienia raka endometrium, zwiększając przy tym ryzyko raka piersi [28].

Tamoksyfen

Pacjentki stosujące tamoksyfen w leczeniu raka piersi są w szczególności narażone na ryzyko pojawienia się patologii w zakresie endometrium. Ryzyko rozwoju raka endometrium jest u nich 3–6 razy wyższe niż u pacjentek niestosujących tego leku [29]. Ponadto zwiększenie ryzyka raka endometrium jest uzależnione od czasu trwania leczenia i przyjmowanej dawki tamoksyfenu [30]. Lek ten powoduje również nieco zmieniony obraz endometrium w badaniu USG (zmniejszenie echogeniczności podścieliska i myometrium), dlatego też grubość endometrium, powyżej której powinniśmy rozpocząć dalszą diagnostykę, jest większa i wynosi 9 mm [31].

Podsumowanie

Krwawienie po menopauzie wymaga w większości przypadków dalszego postępowania diagnostycznego. Dzięki rozpowszechnieniu badań USG udaje się wyselekcjonować pacjentki z grupy bardzo małego ryzyka, których można nie narażać na zabiegi inwazyjne [32]. Należy jednak pamiętać, że rak może występować w obrębie niskiego endometrium. Preferowanym sposobem jego biopsji wydaje sie być histeroskopia, w tym ambulatoryjna. Należy również zwrócić baczną uwagę na pacjentki stosujące tamoksyfen, ponieważ są one wielokrotnie bardziej narażone na występowanie raka endometrium.

Piśmiennictwo

1. Annon. Endometrial bleeding. Hum Reprod 2007; 13: 421-31.
2. Gredmark T, Kvint S, Havel G, et al. Histopathological finding in women with postmenopausal bleeding. Br J Obstet Gynecol 1995; 102: 133-6.
3. ACOG committee opinion. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2009; 113: 426-64.
4. Dimitraki M, Tsikouras P, Bouchlariotou S, et al. Clinical evaluation of women with PMB. Is it always necessary an andometrial biopsy to be performed? A review of the literature. Arch Gynecol Obstet 2010; [Epub ahead of print].
5. Ciatto S, Cecchini S, Gervasi G, et al. Association of endometrial thickness assessed at trans-vaginal ultrasonography to endometrial cancer in postmenopausal asymptomatic or with abnormal uterine bleeding. Radiol Med 2002; 104: 437-42.
6. Bruchim I, Biron-Shental T, Altaras MM, et al. Combination of endometrial thickness and time since menopause in predicting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. J Clin Ultrasound 2004; 32: 219-24.
7. Gull B, Karlsson B, MIlsom I, et al. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 401-8.
8. Epstein E, Valentin L. Grey-scale ultrasound morphology in the presence or absence of intrauterine fluid and vascularity as assessed by color Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28: 89-95.
9. Epstein E, Skoog L, Isberg P, et al. An algorithm including results of grey-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20: 370-6.
10. Dragojevic S. The role of transvaginal color Doppler sonography in evaluation of abnormal uterine bleeding. Arch Gynecol Obstet 2005; 271: 332-5.
11. Kanat-Pektas M, Gungor T, Mollamahmutoglu L. The evaluation of endometria tumour by transvaginal and Doppler ultrasonography. Arch Gynecol Obstet 2008; 277: 495-9.
12. Wilailak S, Jirapinyo M, Theppisai U. Transvaginal Doppler sonography: is there a role for this modality in the evaluation of women with postmenopausal bleeding? Maturitas 2005; 50: 111-6.
13. Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. J Obstet Gynecol 2004; 24: 736-41.
14. Garuti G, Sambruni I, Cellani F, et al. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. Int J Gynecol Obstet 1999; 65: 25-33.
15. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. Cancer 2000; 89: 1765-72.
16. Etherington IJ, Read MD, A comparison of outpatient endometrial sampling with hysteroscopy, curettage and cystoscopin the evaluation of postmenopausal bleeding. J Obstet Gynecol 1999; 39: 115-8.
17. Baranowski W, Doniec J, Bettocchi S. Histeroskopia ambulatoryjna – nowa technika diagnostyczno-lecznicza. Przegl Menopauz 2007; 1: 8-12.
18. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, et al. What does diagnostics hysteroscopy mean today? The role of the new techniques. Cur Opt Obstet Gynecol 2003; 15: 303-8.
19. Hunter JE, Tritz DE, Howell MG, et al. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia. Gynecol Oncol 1994; 55: 66-71.
20. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 348-53.
21. Wildemeersch D, Janssens D, Pylyser K, et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. Maturitas 2007; 57: 210-3.
22. Kelly P, Dobbs SP, McCluggage WG. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: report of a series and discussion of the significance in an endometrial biopsy specimen. Br J Obstet Gynecol 2007; 114: 944-50.
23. Martin-Ondarza C, Gil-Moreno A, Torres-Cuesta L, et al. Endometrial cancer in polyps: a clinical study of 27 cases. Eur J Gynecol Oncol 2005; 26: 55-8.
24. Dębski R, Paszkowski T Pawelczyk L, Pertyński T. Terapia hormonalna okresu menopauzalnego – stan wiedzy w 2010 r. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy. Przegl Menopauz 2010; 3: 121-7.
25. Hickey M, Doherty AD, Fraser IS, et al. Why does menopausal hormone therapy lead to irregular uterine bleeding? Changes to endometrial blood vessels. Hum Reprod 2008; 23: 912-8.
26. The ESHRE Capri Workshop Group. Endometrial bleeding. Hum Reprod Up 2007; 13: 421-31.
27. PEPI Trial Writing Group. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. JAMA 1996; 275: 370-5.
28. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365: 1543-51.
29. Fisher B, Costantio JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-88.
30. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1654-62.
31. Frnchi M, Ghezzi F, Donadello N, et al. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictior of endometrial disease. Obstet Gynecol 1999; 93: 1004-8.
32. Breijer MC, Timmermans A, van Doorn HC, et. al. Diagnostic strategies for postmenopausal bleeding. Obstet Gynecol Int 2010; 2010: 850812.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego krwawień z dróg rodnych w okresie pomenopauzalnym, zamieszczonego w numerze 4/2010 *Przeglądu Menopauzalnego*:

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

Sprostowanie od autorów:
Autorzy pracy „Powikłania zakrzepowe w onkologii" opublikowanej w numerze 4/2010 *Przeglądu Menopauzalnego* to Joanna Stanisławiak, Janina Markowska, Radosław Mądry.