Leczenie rozrostów endometrium – kiedy nie operować

The treatment of endometrial hyperplasia – when surgical treatment is unnecessary

Anna Sobczuk

Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński

Przegląd Menopauzalny 2011; 4: 295–301

Streszczenie

Do prawidłowego rozpoznania, a w konsekwencji właściwego leczenia rozrostów endometrium niezbędna jest bliska współpraca ginekologa i patomorfologa oraz jasna, powtarzalna nomenklatura rozrostów. Do 1994 r. nomenklatura zmian rozrostowych błony śluzowej trzonu macicy była nieuporządkowana, niejednolita. Te same terminy w różnych schematach klasyfikacyjnych oznaczały odmienne morfologicznie zmiany. Niewłaściwa diagnoza rozrostów błony śluzowej macicy wiąże się z nieodpowiednim, zbyt radykalnym lub zbyt oszczędzającym i zbyt późno podjętym leczeniem, zbędnymi kosztami zabiegów operacyjnych. Klasyfikacja rozrostów Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) z 1994 r. uporządkowała te podziały, opierając się na kryteriach zaproponowanych przez Kurmana, Kamińskiego i Norrisa w 1985 r. Klasyfikacja WHO z 2003 r. dopuszcza nowy, uproszczony podział rozrostów wg klasyfikacji EIN (*endometrial intraepithelial neoplasia*) zaproponowany w 2000 r. przez Muttera i *The Endometrial Collaborative Group,* wyróżniając 2 grupy rozrostów: łagodny i endometrialną śródnabłonkową neoplazję (*endometrial intraepithelial neoplasia* – EIN) jako rzeczywisty stan przedrakowy. Podział EIN opiera się na obiektywnych kryteriach morfologicznych, morfometrycznych, molekularnych i prognostycznych, jest bardziej satysfakcjonujący dla lekarzy praktyków ze względu na jego wysoką powtarzalność oraz wyższą wartość w przewidywaniu regresji lub progresji zmian do gruczolakoraka. Leczenie rozrostów powinno być rozpatrywane indywidualnie w zależności od typu rozrostu, wieku i stanu zdrowia pacjentki oraz jej planów rozrodczych. Rozrosty bez atypii powinny być leczone zachowawczo progestagenami, rozrosty atypowe – operacyjnie, poprzez usunięcie macicy wraz z przydatkami.

Słowa kluczowe: rozrost endometrium, łagodny rozrost endometrium, endometrialna neoplazja, zmiany przedrakowe endometrium, endometrialna śródnabłonkowa neoplazja, rak endometrium, rak gruczołowy endometrioidalny, rozrost prosty, rozrost złożony, rozrost prosty z atypią, rozrost złożony z atypią, leczenie kliniczne rozrostów.

Summary

Cooperation between gynecologist and pathologist is essential for both proper diagnosis and treatment. Inappropriate diagnosis of endometrial hyperplasia guides wrong clinical therapy, which can be very different depending on the type of hyperplasia found. Until 1994 the classification of endometrial lesions had been in chaos. The World Health Organization (WHO) 1994 classification is based on the seminal work of Kurman, Kaminski and Norris (1985) ordered the terminology, according to degree of architectural complexity and crowding of endometrial glands and the presence or absence of cytological atypia resulting in a classification system of simple or complex hyperplasia, with/or without atypia. In the same time Mutter and the International Endometrial Collaborative Group has proposed a new term, "endometrial intraepithelial neoplasia" (EIN), to characterize early malignant lesions and classified endometrial lesions in 2 group: benign Endometrial Hyperplasia (EH), Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN). The new classification is based on integrated morphological, genetic molecular, cell biological and prognostic morphometrical studies and seems to be satisfying in practical medicine due to it is simple, reproducible, and may contribute to a better predict regression and progression to adenocarcinoma and correlation between surgical pathology and clinical management. Treatment guidelines recommend that women with complex hyperplasia can be treated with progestins and women with atypical hyperplasia should be treated with hysterectomy. Treatment regimens should be individualised and hysterectomy with bilateral oophorectomy considered a somewhat aggressive form of management.

Adres do korespondencji:
Anna Sobczuk, Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 289, 93-338 Łódź, e-mail: ansob@interia.pl

Key words: endometrial hyperplasia, benign hyperplasia, endometrioidal neoplasia, endometrial intraepithelial neoplasia, premalignant lesions of the endometrium, neoplastic precancerous lesions, endometrial carcinoma, adenocarcinoma, endometrioid endometrial adenocarcinoma, simple hyperplasia, complex hyperplasia, simple hyperplasia with atypia, complex hyperplasia with atypia, clinical treatment.

Wstęp

Rozrosty błony śluzowej trzonu macicy dotyczą zwykle kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub po menopauzie. Łagodny rozrost występuje częściej w okresie okołomenopauzalnym, kiedy dochodzi do zaburzenia cykliczności produkcji estrogenów i progesteronu, a także występuje u młodych kobiet z cyklami bezowulacyjnymi. Najczęstszym wspólnym objawem klinicznym pacjentek z rozrostem endometrium (*endometrial hyperplasia* – EH) są nieprawidłowe krwawienia z macicy. Rozrosty endometrium rozpoznaje sie u ponad 2–10% kobiet z nieprawidłowymi krwawieniami miesięcznymi [1], a w 15% są przyczyną krwawień pomenopauzalnych [2]. Szacuje się, że u 43% pacjentek z rozpoznaną cytologiczną atypią współistnieje rak [3], a nieleczony rozrost atypowy w ok. 20–52% ulega progresji do raka [4]. Średni wiek pacjentek z rozpoznaniem rozrostu wynosi 52 lata, a wiek rozpoznawania raka endometrium – 61 lat [5]. Rozrost endometrium może pojawić się również u kobiet młodszych – bywa wówczas efektem cykli bezowulacyjnych, otyłości, zespołu policystycznych jajników i – rzadziej – guzów jajnika hormonalnie czynnych [6].

Dylematy diagnozy

Określenie „rozrost endometrium" jest terminem często nadużywanym i mylącym. Wynika to ze stosowania różnych terminologii, a także braku porozumienia co do zdefiniowania różnych obrazów histopatologicznych. Niewłaściwe użycie słowa „atypia" często przesądzało o postępowaniu terapeutycznym i prowadziło do niepotrzebnego usunięcia macicy (*overteatment*). Od wielu lat próbowano usystematyzować pojęcia związane z rozrostem, wprowadzając różne podziały i interpretacje [6–12]. W 1974 r. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) próbowała uporządkować klasyfikację, wprowadzając podział na 3 grupy, by następnie dopiero w 1994 r. usystematyzować ostatecznie ten podział, wyróżniając 4 grupy, w zależności od zagęszczenia gruczołów i obecności lub braku atypii komórkowej [13]. Dziś większość patologów posługuje się klasyfikacją WHO z 1994 r. [14–16]. Również większość ginekologów uzależnia terapię od rozpoznań bazujących na obowiązującej obecnie klasyfikacji rozrostów WHO94, zaadaptowanej także przez Międzynarodowe Towarzystwo Patologów Ginekologów (*International Society of Gynaecological Pathologists* – ISGP).

Tab. I. Porównanie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 1975 i 1994 r.

Klasyfikacja z 1975 r.	Klasyfikacja z 1994 r.
rozrost gruczołowo-torbielowaty (*cystic glandular hyperplasia*)	rozrost endometrium prosty złożony
rozrost gruczolakowaty (*adenomatous hyperplasia*)	
atypowy rozrost endometrium (*atypical endometrial hyperplasia*)	atypowy rozrost endometrium prosty złożony

Również i ten podział nie do końca satysfakcjonuje klinicystów. Zdaniem wielu krytyków, podział rozrostów – zarówno bez atypii, jak i atypowych na dwie podgrupy: proste i złożone, wydaje się zbędny z uwagi na brak implikacji klinicznych [17–19]. Na przykład rozrost atypowy prosty (*simple hyperplasia with atypia* – SAH) jest bardzo rzadko rozpoznawany, a odróżnienie rozrostu atypowego (*atypical hyperplasia* – AH) i mało zaawansowanego raka (*endometrial carcinoma* – EC) jest często bardzo trudne [20, 21]. W tym samym czasie dwie równoległe grupy badaczy: Europejskiej Grupy Ekspertów (*The European Group of Experts*; Bergeron i wsp., 1999) [22] oraz *Endometrial Collaborative Group* (Mutter i wsp., 2000) [20] zaproponowali alternatywną do WHO, uproszczoną klasyfikację rozrostów endometrium, redukując cztery kategorie do dwóch: EH oraz endometrialna neoplazja (*endometrioid neoplasia* – EN) [21, 22] lub EH i endometrialna śródnabłonkowa neoplazja (*endometrial intraepithelial neoplasia* – EIN) [19, 20, 23]. Endometrialna śródnabłonkowa neoplazja to bardzo wczesna, ogniskowa, monoklonalna, potencjalnie złośliwa zmiana, która jest bezpośrednim prekursorem raka endometrioidalnego [24].

Nowy podział rozrostów zaproponowany przez Muttera, oparty na obiektywnych kryteriach morfologicznych, morfometrycznych, molekularnych i prognostycznych, wydaje się bardziej satysfakcjonujący niż klasyfikacja WHO94, z uwagi na dobrą korelację z obrazem klinicznym, wysoką powtarzalność i wyższą wartość w przewidywaniu progresji do raka gruczołowego [19, 23]. W licznych pracach porównujących obie klasyfikacje wykazano, że EIN zawiera 80% zmian zakwalifikowanych do złożonego rozrostu atypowego (*complex atypical hyperplasia* – CAH) wg kryteriów WHO94 [25–27]. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz przyjmuje się, że u pacjentek z EIN ryzyko raka w porównaniu z kobietami bez EIN zwiększa się o 89–100% [28, 29]. W 2003 r. podział EIN został zaadaptowany przez WHO jako alternatywna klasyfikacja rozrostów [30–32].

Tab. II. Podział rozrostów błony śluzowej trzonu macicy według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia, *The Endometrial Collaborative Group* i Europejskiej Grupy Ekspertów

Klasyfikacja WHO (Scully i wsp., 1994) [11]	**Klasyfikacja EIN (*The Endometrial Collaborative Group*; Mutter i wsp., 2000) [20]**	**Klasyfikacja Europejskiej Grupy Ekspertów (Bergeron i wsp., 1999) [22]**
rozrost prosty bez atypii (*simple non-atypical hyperplasia* – SH)	rozrost endometrium (*endometrial hyperplasia* – EH)	rozrost endometrium (*endometrial hyperplasia* – EH)
rozrost złożony bez atypii (*complex non-atypical hyperplasia* – CH)		
rozrost prosty atypowy (*simple atypical hyperplasia* – SAH)	endometrialna śródnabłonkowa neoplazja (*endometrial intraepithelial eoplasia* – EIN)	endometrioidalna neoplazja (*endometrioid neoplasia* – EN)
rozrost złożony atypowy (*complex atypical hyperplasia* – CAH)		

Ryzyko progresji i regresji rozrostów, niedoleczenia lub przeleczenia

Rozrosty proste i złożone wg WHO94 oraz rozrost łagodny wg klasyfikacji EIN nie stanowią zagrożenia rakiem i kwalifikowane są do leczenia zachowawczego [10]. Najważniejszym czynnikiem prognostycznym progresji rozrostu do raka jest obecność cytologicznej atypii [17, 33]. Rozrost prosty często ulega spontanicznej regresji, rzadko progresji do raka [16]. Wykazano, że rozrost złożony (*complex hyperplasia* – CH) także może ulegać regresji, ale ma większą tendencję do przetrwałej formy (22%) [32–36], a w 4% ulega progresji do raka ze średnim czasem trwania progresji ok. 10 lat [16]. Obie postaci rozrostu – prosty i złożony bez atypii – nie są traktowane jako rzeczywiste stany przedrakowe.

Opisano wiele przypadków samoistnej spontanicznej regresji tej zmiany [16, 33], w 18% rozpoznano przetrwały rozrost [37], w 3% przypadków uległ progresji do CAH [4, 5, 7, 19, 22] i 1% do EC [16, 29].

Według Kurmana i wsp., CAH ulega progresji do raka w 29% przypadków, a średni czas trwania progresji wynosił 4,1 roku [16]. Horn i wsp. wykazali, że ryzyko progresji tego rozrostu jest jeszcze większe i wynosi 51,8% [27].

Dylematy leczenia – leczenie zachowawcze czy operacyjne?

Nadal toczy się debata na temat korzyści leczenia operacyjnego (histerektomii) w porównaniu z leczeniem zachowawczym progestagenami u kobiet z CAH [10, 28, 29, 33–36]. Z uwagi na brak algorytmów diagnozowania i leczenia rozrostów lekarze praktycy nadal zdani są na podejmowanie ważnych decyzji klinicznych na podstawie słabo określonych kryteriów. Zawodność rozpoznań i niepewność co do rokowania w różnych typach rozrostów tłumaczy nieprawidłowe leczenie: niedoleczenie zmian dużego ryzyka lub nadmierne leczenie zmian łagodnych (*overtreatment*). Często dochodzi do tzw. przediagnozowania (*overdiagnosis*) rozrostów prostych (68%) i złożonych (nawet 73%) [21, 37]. O trudnościach w diagnozowaniu zmian w endometrium świadczyć mogą badania pooperacyjne usuniętych z powodu AH macic. Oszacowano, że w blisko 50% usuniętych macic nie potwierdza się podejrzewanych zmian, co świadczy o przediagnozowaniu [31, 35, 38]. Przediagnzowanie można wytłumaczyć małą ilością tkanek uzyskanych w czasie zabiegów diagnostycznych [biopsja, rozwarcie i łyżeczkowanie (*dilatation and curretage* – D&C)] lub też trudnościami w różnicowaniu poszczególnych typów rozrostów [3, 12, 39]. Z drugiej strony wczesna, ogniskowa postać rozrostu mogła zostać usunięta w całości w czasie zabiegu diagnostycznego wyłyżeczkowania. Niebezpieczniejsze dla pacjenta jest tzw. niedoszacowanie (*underdiagnosis*). Ocenia się, że niedoszacowanie AH może wynosić nawet 50% [21]. Wykazano, że czas progresji EIN do raka endometrium oraz prawdopodobieństwo rozwoju raka nie jest takie samo dla wszystkich kobiet [19, 34, 40]. Z tego powodu poziom ryzyka i rodzaj leczenia musi być rozpatrywany indywidualnie dla każdej pacjentki. Znajomość czynników ryzyka raka

Tab. III. Ryzyko progresji różnych typów rozrostów do raka endometrium (na podstawie [27])

	Rozrost prosty	**Rozrost złożony**	**Rozrost atypowy**
Kurman i wsp., 1985 [16]	1/93 (1,1%)	1/29 (3,4%)	10/35 (28,6%)
Baak i wsp., 1992 [29]	0,8 (0%)	1/6 (16,7%)	5/11 (45,4%)
Horn i wsp., 2004 [27]	–	8/390 (2,0%)	58/112 (51,8%)
średnio	**1/110 (1,0%)**	**15/455 (3,5%)**	**73/158 (46,2%)**

Tab. IV. Korelacja między typem rozrostu błony śluzowej trzonu macicy a leczeniem

Rodzaj zmian	Status	Leczenie
łagodny rozrost	stymulacja estrogenowa	terapia hormonalna (progestageny)
śródnabłonkowa neoplazja endometrium (*endometrial intraepithelial neoplasia* – EIN)	stan przedrakowy	leczenie operacyjne lub w wybranych przypadkach leczenie progestagenami
adenocarcinoma	gruczolakorak	**leczenie operacyjne** wyjątkowo leczenie progestagenami

może pomóc w wyłonieniu grupy kobiet bardziej narażonych na rozwój EC.

Protokół leczenia EH powinien być indywidualizowany i uwzględniać takie czynniki, jak nasilenie zmian (typ histologiczy rozrostu), wiek pacjentki, jej status menopauzalny, wywiad medyczny (choroby towarzyszące), preferencje i plany rozrodcze pacjentki. Towarzyszące zmiany w macicy (mięśniaki, adenomioza, utrzymujące się krwawienia) mogą przyspieszyć decyzję o operacji bez podejmowania próby leczenia zachowawczego. Z kolei liczne choroby towarzyszące mogą stanowić przeciwwskazanie do leczenia operacyjnego. U młodych kobiet należy zawsze najpierw rozważyć możliwość oszczędzającego leczenia: terapia hormonalna (progestageny), wyjątkowo antyestrogeny (tamoksyfen) [41, 42], analogi gonadoliberyny (GnRH) [35] lub postępowania zabiegowe, ale z zachowaniem macicy – resekcja lub zniszczenie endometrium [43, 44].

W ostatnich latach ukazało sie wiele prac oceniających skuteczność leczenia za pomocą wkładki wewnątrzmacicznej wydzielającej lewonorgestrel. Ten sposób leczenia jest szczególnie przydatny u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, otyłych, z przeciwwskazaniami do leczenia hormonami, leczonych antykoagulantami [46–50]. Wykazano skuteczność takiej terapii u 70% badanych [50].

Omawiając sposoby nieoperacyjnego leczenia pacjentek z EH, należy także wspomnieć o technikach ablacji endometrium [43]: *Therma Choice* (*Uterine Balloon Therapy*, *Hydro ThermAblator*, *Endometrial Ablation System*), *Her Option* (*Cryoablation Therapy System*), *NovaSure System* (*Endometrial Ablation*) czy *Microvave Endometrial Ablation* (MEA). Leczenie polegające na destrukcji endometrium znajduje zastosowanie w wybranych sytuacjach klinicznych, szczególnie w nieskutecznej hormonoterapii stosowanej w leczeniu nawracających nieprawidłowych krwawień macicznych. Ich przydatność w leczeniu rozrostów jest dyskusyjna, dlatego nie będą one omawiane szerzej w niniejszym opracowaniu [12, 26]. Ablacja endometrium jest przeciwwskazana w AH i podejrzeniu EC. Techniki ablacji endometrium nie powinny być stosowane nawet w leczeniu AH u kobiet młodszych, z uwagi na możliwość koegzystencji raka i brak adekwatnego materiału do oceny histopatologicznej po zabiegu. Większość autorów uważa, że ablacja endometrium nie jest wskazana u kobiet, które są już w okresie pomenopauzalnym, mają zbyt cienkie endometrium, u kobiet z podejrzeniem bardziej zaawansowanego EH lub EC, a także u kobiet, które mają jeszcze plany rozrodcze, oraz przy podejrzeniu stanów zapalnych macicy [43]. Przed zabiegami niszczenia endometrium, szczególnie w przypadku zastosowania technik, które nie pozwalają na uzyskanie materiału pooperacyjnego, należy bezwzględnie przeprowadzić diagnostykę histopatologiczną. U kobiet młodszych, z nawracającymi krwawieniami, z rozpoznanym rozrostem bez cech atypii, dopuszczalne są techniki histeroskopowej resekcji endometrium (resektoskopia) [34].

Leczenie rozrostów endometrium bez atypii

Pacjentki z rozpoznaniem rozrostu bez atypii powinny być kwalifikowane do leczenia zachowawczego, ponieważ rozrosty bez atypii mają małe ryzyko progresji do raka [16, 27, 29]. Dobrze dobrana terapia progestagenowa prowadzi najczęściej do całkowitego cofnięcia się zmian [33, 41, 42, 48]. Progestageny oddziałują na endometrium w dwojaki sposób: pośrednio – wykazując działanie antyestrogenowe – i bezpośrednio na gruczoły, wywołując efekt antyproliferacyjny. Dane dostępne w piśmiennictwie wskazują, że przetrwały rozrost lub progresja rozrostu obserwowane są u ok. 1/3 pacjentek leczonych zachowawczo [33, 35, 38].

W rozrostach bez atypii progestageny mogą być podawane ogólnie – same lub w kombinacji z estrogenem, w postaci złożonych doustnych tabletek antykoncepcyjnych lub menopauzalnej terapii hormonalnej (*menopausal hormonal therapy* – MHT) z przewagą gestagenu lub miejscowo w postaci wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej lewonorgestrel [26, 46, 47]. Oba sposoby podawania wykazują 75–90% skuteczności, prowadząc do przekształcenia rozrostu w prawidłowe endometrium [46, 47]. Metaanaliza 24 dużych badań (ponad 1000 przypadków) wykazała, że progestageny stosowane ogólnie prowadzą do regresji endometrium w nieco mniejszym odsetku niż wkładka uwalniajaca lewonorgestrel (*levonorgestrel-releasing intrauterine*) [45].

Wiele dostępnych badań wykazało regresję rozrostów bez atypii do prawidłowego endometrium w 80–90% przy stosowaniu następujące dawek progestagenów, stosowanych przez 3 miesiące:

- octan medroksyprogesteronu 10–20 mg dziennie w sposób ciągły lub cyklicznie 12–14 dni w miesiącu [33];
- wkładka domaciczna zawierająca lewonorgestrel (Mirena), stosowana 1–5 lat [46, 47];

- mikronizowany dopochwowy progesteron, 100–200 mg w sposób ciągły lub cyklicznie 12–14 dni w miesiącu [27];
- octan noretyndronu 1 mg/dobę [34];
- octan megestrolu 40 mg/dobę [48];
- octan medroksyprogesteronu 500 mg, podawany domięśniowo 2 razy w tygodniu [42];
- wkładka domaciczna zawierająca lewonorgestrel (LNG-IUD) po 2 latach stosowania [50].

Po 3–6 miesiącach leczenia powinna być przeprowadzona histeroskopia z ponowną biopsją endometrium, by upewnić się, że wystąpiła hormonalna ablacja [33, 40]. Zabieg należy zaplanować po 2–6 tygodniach od odstawienia progestagnów, by dobrze ocenić regresję zmian po cofnięciu się reakcji gestagennych endometrium, które mogą maskować przetrwałe zmiany rozrostowe [27, 34, 36].

W przypadku braku poprawy po pierwszych 3–6 miesiącach leczenia rozrostów bez atypii u pacjentek w wieku rozrodczym należy zwiększyć dawkę gestagenów lub podawać je w sposób ciągły, przez cały cykl miesięczny i przeprowadzić ponowną kontrolę po 3 miesiącach. W przypadku utrzymywania się rozrostu (przetrwały rozrost) lub cech progresji choroby po kolejnych 6 miesiącach leczenia zalecana jest histerektomia z przydatkami [33–35]. Opisywane są także próby leczenia z zastosowania analogów GnRH 3,75 mg co 28 dni podskórnie. Po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano zmiany zanikowe w 70%, prawidłowe endometrium w 27%, rozrost w 3%. Po 19-miesięcznej kuracji zaobserwowano nawrót rozrostu u 24% badanych [49].

U pacjentek w wieku okołomenopauzalnym z rozrostem bez atypii należy wyeliminować źródła nadmiernej podaży lub produkcji estrogenów, leczyć choroby towarzyszące (otyłość, cukrzycę). Przez okres 3–6 miesięcy podawać średnie dawki progestagenów cyklicznie lub ciągle, a następnie przeprowadzić badanie histeroskopowe z biopsją endometrium (badanie histopatologiczne). W razie utrzymywania się rozrostu lub jego progresji po kolejnych 3–6 miesiącach należy chorą zakwalifikować do leczenia operacyjnego – usunięcia macicy z przydatkami [34, 42].

Leczenie rozrostów endometrium z atypią

Leczeniem z wyboru pacjentek z rozpoznanym AH jest leczenie operacyjne (histerektomia z obustronną salpingo-ooforektomią) [42]. Leczenie oszczędzające (progestageny) stosuje się tylko wyjątkowo u młodszych pacjentek niemających potomstwa, w celu zachowania płodności lub u kobiet schorowanych, z poważnymi przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego. Wskazania do leczenia zmian typu EIN są podobne jak AH w klasyfikacji WHO94 [20, 27]. Przy podejmowaniu decyzji o rodzaju leczenia należy wziąć pod uwagę wysoką częstość współistnienia raka (43%) [39] oraz to, że w badanej macicy może współwystępować bardziej zawansowana postać raka [18, 19, 27, 30, 31, 39]. Widra i wsp. [38] u 37,5% kobiet z AH znaleźli współistniejącego EC w stopniu zaawansowania Ib lub więcej wg Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* – FIGO).

W piśmiennictwie opisywane są alternatywne, farmakologiczne metody leczenia oraz mało inwazyjne zabiegi usuwania samego endometrium (elektroresekcja, ablacja endometrium) [40–45, 48, 49]. W wyjątkowych przypadkach kwalifikacji chorej do leczenia zachowawczego (pacjentka dopiero planuje potomstwo lub przy współistnieniu poważnych przeciwwskazań do leczenia operacyjnego) rozpoznanie raka musi być potwierdzone w histeroskopii z D&C przed rozpoczęciem właściwego leczenia hormonalnego [30], ponieważ sam zabieg wyłyżeczkowania oraz biopsja Pipelle pozwalają uzyskać jedynie 50–60% endometrium i małe ogniska raka mogą być przeoczone [10, 12].

Po 3 miesiącach leczenia należy przeprowadzić kontrolną biopsję w celu sprawdzenia odpowiedzi na zastosowaną terapię. Większość pacjentek wymaga z reguły minimum 6–9 miesięcy leczenia [33]. Zalecany jest ciągły nadzór po regresji rozrostu co 6–12 miesięcy, jeśli ryzyko rozrostu utrzymuje się. Powtórna biopsja jest konieczna w każdym przypadku nawracających plamień lub krwawień [27, 44]. Wielu autorów wykazało skuteczność wysokich dawek progestagenów w ponad 80% leczonych przypadków AH i częściową odpowiedź u niecałych 20% leczonych przez 25–73 miesięcy [42, 43, 46].

Najczęściej stosowane są progestageny w wysokich dawkach w sposób ciągły [12, 45, 48]:

- kapronian hydroksyprogesteronu 150 mg na dobę lub 2 razy w tygodniu 500 mg przez okres 3 miesięcy (domięśniowo);
- octan megestrolu w dawce 80–160 mg lub 160–320 mg/dobę przez 2–3 miesiące (doustnie);
- octan medroksyprogesteronu 600 mg dziennie do 1000 mg/dobę (doustnie, domięśniowo) przez 3 miesiące.

Po 3 miesiącach leczenia obowiązuje kontrola ultrasonograficzna (USG) i histeroskopowa. W razie niepowodzenia leczenia hormonalnego lub nawrotu chorą należy zakwalifikować do leczenia operacyjnego – usunięcia macicy z przydatkami [27, 33, 34]. Badania Randalla i Kurmana [35] wykazały 94-procentową skuteczność progestagenów w leczeniu AH u kobiet poniżej 40. r.ż. stosowanych przez 3–18 miesięcy. Nawet 5 kobiet z tej grupy zaszło w ciążę i urodziło zdrowe dziecko w terminie. Z kolei Ferenczy i Gelfand opisują, że w badanej przez nich grupie 20 kobiet po menopauzie z rozpoznanym AH, leczonych średnimi dawkami medroksyprogesteronu tylko u 5 (25%) udało się uzyskać regresję, u 5 leczonych wystąpiła progresja do raka [33].

Mimo licznie prezentowanych w piśmiennictwie naukowym badań na temat możliwości leczenia rozrostów wybór właściwej opcji leczenia jest nadal trudny z uwagi na brak jasnych algorytmów postępowania. Brakuje prospektywnych badań z randomizacją na temat sku-

teczności dostępnych na rynku progestagenów, wciąż nieznana jest standaryzowana dawka gestagenów do skutecznego leczenia poszczególnych typów rozrostów, nie sprecyzowano minimalnego i maksymalnego czasu leczenia zachowawczego oraz nieznane jest ryzyko progresji rozrostów w prezentowanych schematach leczenia. Potrzebne są dalsze badania porównujące różne typy progestagenów i skuteczne dawki w leczeniu różnych typów rozrostów w różnych grupach wiekowych kobiet. Opublikowane dostępne badania prezentują zazwyczaj efekty leczenia zbyt małych grup, jednym wybranym preparatem, bez możliwości obiektywnego porównania z innymi sposobami leczenia.

Podsumowanie

1. Wybór leczenia rozrostów powinien być uzależniony od typu rozrostu w oparciu o jasny, zrozumiały podział rozrostów, potwierdzony badaniami na temat ryzyka progresji do raka bądź szansy spontanicznej regresji oraz wieku chorej, jej statusu menopauzalnego, ewentualnych planów rozrodczych i chorób towarzyszących.
2. Właściwą terapią dla większości kobiet z EH bez atypii jest leczenie zachowawcze – terapia progestagenami. Wciąż brak jest konsensusu, jak długo i jakimi dawkami należy leczyć.
3. Leczenie operacyjne (histerektomia z usunięciem przydatków) powinno być leczeniem z wyboru u kobiet z AH, z uwagi na duże ryzyko współistnienia raka oraz progresji AH do EC.
4. Leczenie operacyjne nie jest dobrą opcją do leczenia AH u młodych kobiet mających jeszcze plany rozrodcze. Akceptowaną formą terapii AH oraz EC w początkowym stopniu zaawansowania (Ia, G-1) u młodych kobiet jest pierwotna terapia progestagenami w wysokich dawkach.

Piśmiennictwo

1. Vercellini P, Cortesi I, Oldani S, et al. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. Hum Reprod 1997; 12: 1768-71.
2. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. Obstet Gynecol Surv 2004; 59: 368-78.
3. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 2006; 106: 812-9.
4. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. Maturitas 2009; 63: 39-44.
5. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. Surveillance Epidemiology and Results Cancer Statistics Review 1975-2007. National cancer institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/.
6. Palmer JE, Perunovic B, Tidy JA. Endometrial hyperplasia. The Obstetrician & Gynaecologist 2008; 10: 211-6.
7. World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tavassoéli FA, Devilee P (eds). IARC Press. Lyon (France) 2003.
8. Hertig AT, Gore H. Tumors of the Female Sex Organs. Part 2-Supplement. Tumors of the Vulva, Vagina and Uterus. Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology. Washington 1968; 312-26.
9. Vellios F. Endometrial hyperplasia and carcinoma in situ. Gynecol Oncol 1974; 2: 152-61.
10. Gusberg SB, Kaplan AL. Precursors of corpus cancer. IV. Adenomatous hyperplasia as Stage of carcinoma of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 1963; 87: 662-78.
11. Scully RE. Definition of precursors in gynecologic cancer. Cancer 1981; 48: 531-7.
12. Hannemann MM, Alexander HM, Cope NJ, Acheson N. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. Obstet Gynaecol Reprod Biol 2007; 17: 169-72.
13. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, et al. Histological typing of female genital tract tumors. Springer. Berlin 1994.
14. Skov BG, Broholm H, Engel U, et al. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. Int J Gynecol Pathol 1997; 16: 33-7.
15. Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO94. J Clin Pathol 2005; 58: 1-6.
16. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56: 403-12.
17. Scully RE, Bonffiglio TA, Kurman RJ, et al. Uterine corpus in Histological Typing of Female Genital Tract Tumors (WHO-Fasciale). Springer. Berlin, Heidelberg, New York 1994.
18. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. Am J Surg Pathol 1998; 22: 1012-9.
19. Mutter GL. Endometrial praeconcers: the Benign Endometrial Hyperplasia and EIN. http://www.endometrium.org/.
20. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. Gynecol Oncol 2000; 76: 287-90.
21. Salman MC, Usubutun A, Boynukalin K, Yuce K. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol 2010; 21: 97-101.
22. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. Am J Surg Pathol 1999; 23: 1102-8.
23. Sobczuk A, Wrona M, Pertyński T. [New views on hyperplastic endometrial lesions classification – endometrial intraepithelial neoplasia (EIN)]. Ginekol Pol 2007; 78: 986-9.
24. Mutter GL. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. Int J Gynecol Pathol 2000; 19: 301-9.
25. Sobczuk A, Wrona M, Romanowicz-Makowska H. Ewolucja systemów klasyfikacyjnych rozrostów błony śluzowej macicy. Przegl Menopauz 2007; 3: 134-9.
26. Sivridis E, Giatromanolaki A. The endometrial hyperplasias revisited. Virchows Arch 2008; 453: 223-31.
27. 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.
28. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 2006; 106: 804-11.
29. Baak JP, Wisse-Brekelmans EC, Fleege JC, et al. Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features. Pathol Res Pract 1992; 188: 856-9.
30. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. Ann Diagn Pathol 2007; 11: 297-311.
31. Shutter J, Wright TC Jr. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. Int J Gynecol Pathol 2005; 24: 313-8.
32. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. Cancer 2005; 103: 2304-12.
33. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 126-31.

34. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 125: 259-64.
35. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. Obstet Gynecol 1997; 90: 434-40.
36. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. J Obstet Gynaecol Res 1997; 23: 223-30.
37. Winkler B, Alvarez S, Richart RM, Crum CP. Pitfalls in the diagnosis of endometrial neoplasia. Obstet Gynecol 1984; 64: 185-94.
38. Widra EA, Dunton CJ, McHugh M, Palazzo JP. Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma. Int J Gynecol Cancer 1995; 5: 233-5.
39. Gücer F, Reich O, Tamussino K, et al. Concomitant endometrial hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1998; 69: 64-8.
40. Hammond R, Johnson J. Endometrial hyperplasia. Curr Obstet Gynaecol 2004; 14: 99-103.
41. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. Obstet Gynecol 2003; 102: 718-25.
42. Gültekin M, Diribaş K, Dursun P, Ayhan A. Current management of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). Eur J Gynaecol Oncol 2009; 30: 396-401.
43. Garry R. Evidence and techniques in endometrial ablation: consensus. Gynecological Endoscopy 2002; 11: 5-17.
44. Janicek MF, Rosenshein NB. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. Gynecol Oncol 1994; 52: 373-8.
45. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. Cancer Lett 2001; 167: 39-48.
46. Volpe A, Botticelli A, Abrate M, et al. An intrauterine progesterone contraceptive system (52 mg) used in pre- and peri-menopausal patients with endometrial hyperplasia. Maturitas 1982; 4: 73-9.
47. Scarselli G, Tantini C, Colafranceschi M, et al. Levo-norgestrel-nova-T and precancerous lesions of the endometrium. Eur J Gynaecol Oncol 1988; 9: 284-6.
48. 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: 479-84.
49. Vilos GA, Tureanu V, Garcia M, Abu-Rafea B. The levonorgestrel intrauterine system is an effective treatment in women with abnormal uterine bleeding and anticoagulant therapy. J Minim Invasive Gynecol 2009; 16: 480-4.