Endometrioza w wieku przed- i okołomenopauzalnym – jak leczyć?

Endometriosis in pre- and perimenopausal age – how to treat?

Robert Z. Spaczyński, Agnieszka Mitkowska

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk
Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;
kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Marek Spaczyński

Przegląd Menopauzalny 2011; 4: 302–308

Streszczenie

Endometrioza, czyli obecność gruczołów i podścieliska endometrium poza jamą macicy, dotyczy przede wszystkim kobiet w wieku reprodukcyjnym. Rozpoznawana może być jednak także u kobiet po menopauzie i u nastolatek. Częstość zachorowań u kobiet w wieku pomenopauzalnym szacuje się na 2–5% wszystkich przypadków, z czego większość zanotowano u kobiet stosujących estrogenową hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Etiopatogeneza powstawania ognisk endometrialnych po ostatniej miesiączce u pacjentek niestosujących HTZ może być powiązana z pozagonadalną aktywnością aromatazy – enzymu konwertujacego androstendion do estradiolu. Celem leczenia endometriozy w przypadku kobiet po menopauzie jest zniesienie dolegliwości bólowych. Efekt ten może zostać osiągnięty drogą leczenia farmakologicznego lub operacyjnego. Większość leków stosowanych w tej patologii ma na celu zmniejszenie ekspozycji na estrogeny. Do podstawowych grup zalicza się dwuskładnikowe hormonalne leki antykoncepcyjne (tabletki, plastry, pierścień dopochwowy), gestageny, a w terapii drugiego rzutu analogi gonadoliberyny (aGnHR), wkładkę wewnątrzmaciczną wydzielającą lewonorgestrel, danazol i gestrinon. Coraz częściej w przypadku kobiet po menopauzie stosuje się terapie eksperymentalne, zwłaszcza inhibitorami aromatazy, których mechanizm działania ukierunkowany jest na supresję lokalnej produkcji estrogenów. Leczenie operacyjne może także być terapią pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie. W zależności od historii choroby, nasilenia dolegliwości oraz oczekiwań pacjentki zastosować można leczenie chirurgiczne w różnym zakresie – od miejscowego usunięcia zmian, poprzez przerwanie dróg przewodzenia bólu w miednicy mniejszej (neurektomia przedkrzyżowa), po usunięcie macicy bez przydatków lub z przydatkami.

Słowa kluczowe: endometrioza, menopauza, zespół bólowy miednicy mniejszej, leczenie farmakologiczne, laparoskopia, leczenie operacyjne.

Summary

Endometriosis, i.e. extragonadal localization of endometrial stroma and glands is predominantly found in reproductive age women, however it is also diagnosed in teenagers and postmenopausal women. Prevalence of postmenopausal endometriosis is 2-5% of all endometriosis cases, with majority found in patients using estrogen replacement therapy (ERT). Etiopathogenesis of endometriosis after menopause is related to extragonadal aromatase activity (androstendione to estradiol conversion). The aim of endometriosis therapy is to relief pain. This effect can be achieved either through pharmacological or surgical treatment. Majority of endometriosis medications relies on reduction of estradiol production. Combined hormonal contraceptive drugs (oral, transdermal, transvaginal) and gestagens constitute first-line pharmacological therapy. Second-line consists of GnRH analogs, intrauterine system releasing levonorgestrel, danazol, and gestrinone. Progressively more and more experimental treatments are applied in postmenopausal endometriosis, just to name aromatase inhibitors suppressing local estrogen production. Surgical therapy may be also considered as first-line approach. Depending on the history of illness, pain intensity, and patient expectations surgery can cover wide spectrum from local excision of endometriosis through interruption of neural pathways (presacral neurectomy) finishing with total hysterectomy with or without bilateral salpingoophoorectomy.

Key words: endometriosis, menopause, chronic pelvic pain, pharmacology, laparoscopy, surgery.

Adres do korespondencji:
Robert Z. Spaczyński, Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, ul. Polna 33, 60-636 Poznań,
e-mail: rspaczynski@yahoo.com

Endometrioza jest przewlekłą estrogenozależną chorobą o charakterze zapalnym, klasycznie charakteryzującą się obecnością gruczołów i elementów podścieliska endometrium poza jamą macicy.

Epidemiologia i etiopatogeneza

Endometrioza rozpoznawana jest przede wszystkim u miesiączkujących kobiet w wieku 24–45 lat, jednak może również występować u pacjentek po menopauzie i nastolatek [1]. Dokładna częstość występowania endometriozy w ogólnej populacji kobiet pozostaje nieznana, ze względu na brak odpowiednich badań na reprezentatywnej grupie badanych. Wyniki dostępnych dotychczas opracowań znacznie różnią się między sobą, co może mieć związek z niejednorodnością grup badanych oraz stosowaniem różnych kryteriów diagnostycznych w poszczególnych ośrodkach badawczych [2]. Występowanie endometriozy u kobiet w wieku reprodukcyjnym szacuje się na 3–10% [3]. Badania przeprowadzone w grupie kobiet poddanych leczeniu chirurgicznemu z powodu mięśniaków macicy oraz w celu podwiązania jajowodów sugerują występowanie endometriozy odpowiednio u ok. 10% i 4% kobiet [2, 4]. Badania szacujące występowanie endometriozy u kobiet ze stwierdzoną niepłodnością wykazały wyniki w zakresie 9–50%, a u pacjentek z dolegliwościami bólowymi w obrębie miednicy mniejszej – nawet do 80–90% [4]. Brak także danych precyzujących zapadalność na endometriozę w różnych grupach wiekowych: częstość zachorowań maleje po menopauzie i szacowana jest w tej grupie kobiet na 2–5% wszystkich przypadków endometriozy, z czego większość zanotowana została u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ), zwłaszcza w formie preparatów zawierających wyłącznie estrogeny [5]. Endometriozę rozpoznawano również u kobiet po usunięciu macicy z przydatkami, co prawdopodobnie związane jest pozagonadalną aktywnością aromatazy, konwertującą w nadnerczach androstendion do estradiolu. Z obserwacji wynika, że prawie 97% kobiet ze zdiagnozowaną wcześniej endometriozą przestaje odczuwać dolegliwości bólowe po menopauzie [6]. Część badań sugerowała, że częstość występowania endometriozy wzrasta wraz z wiekiem, aż do ostatniej miesiączki, jednak nowsze publikacje nie potwierdziły takiej tendencji. Nie stwierdzono także zależności pomiędzy wiekiem rozpoznania choroby a jej nasileniem [2]. Do czynników ryzyka wystąpienia endometriozy należą: anomalie układu płciowego skutkujące zaburzeniem odpływu krwi miesiączkowej, ekspozycja *in utero* na dietylostilbestrol, przedłużona ekspozycja na endogenne estrogeny (wczesna pierwsza miesiączka, późna menopauza, otyłość), krótkie cykle miesiączkowe oraz prawdopodobnie mała masa urodzeniowa. Wykazano 7–10 razy zwiększoną częstość zachorowania u krewnych pierwszego stopnia. Spożywanie czerwonego mięsa i potraw bogatych w tłuszcze trans wydaje się zwiększać ryzyko zachorowania, podczas gdy owoce, zielone warzywa oraz posiłki bogate w n-3 długołańcuchowe kwasy tłuszczowe mogą mieć działanie protekcyjne. Endometrioza jest związana ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na choroby autoimmunologiczne oraz nowotworowe, w tym jasnokomórkowego i endometrioidalnego raka jajnika [standaryzowany wskaźnik zapadalności (*standardized incidence ratio* – SIR) = 1,9; 95-procentowy przedział ufności (*95% confidence interval* – 95% CI) 1,3–2,8] [7, 8].

Nadal nie przedstawiono jednej, unifikującej teorii wyjaśniającej etiopatogenezę endometriozy. Obok wcześniejszych teorii: wstecznego odpływu krwi miesiączkowej, metaplastycznej oraz rozsiewu limfo- i hematogennego pojawiła się teoria rozsiewu komórek macierzystych, które drogą naczyń krwionośnych mogą docierać do różnych lokalizacji i różnicować się w komórki endometrioidopodobne [38].

Implantacja komórek endometrium lub endometrioidopodobnych nie byłaby możliwa bez zaburzeń w lokalnej produkcji steroidów, cytokin i prostaglandyn oraz obniżonej odpowiedzi immunologicznej. W ektopowym endometrium u kobiet z endometriozą wykazano zwiększoną aktywność aromatazy, co prowadzi do zwiększonej syntezy estradiolu, hormonu stymulującego proliferację i hamującego jednocześnie apoptozę komórek endometrioidopodobnych. Ponadto u kobiet z endometriozą stwierdzono zmniejszoną aktywność typu 2 17β hydroksysteroidowej dehydrogenazy odpowiedzialnej za redukcję estradiolu do mniej aktywnego estronu [39]. Lokalny proces zapalny, który nieodłącznie współtowarzyszy endometriozie, charakteryzuje się zwiększonymi stężeniami w płynie otrzewnowym wybranych cytokin [interleukiny 1β (IL-1β), IL-6 i IL-8 oraz czynnika martwicy guza (*tumor necrosis factor alpha* – TNF-α) i monokin [białka chemotaktycznego monocytów-1 (*monocyte chemoattractant protein 1* – MCP-1) oraz regulowane przy aktywacji, normalnie wyrażone i wydzielające komórki T (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted* – RANTES)]. Zaobserwowano również wzmożoną ekspresję proteolitycznych metaloproteinaz i proangiogennego czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), co łącznie prowadzi do nasilenia adhezji ektopowego endometrium, angiogenezy oraz aktywacji granulocytów i makrofagów. W ogniskach endometriozy zaobserwowano jednocześnie nasiloną ekspresję cyklooksygenazy-2 (COX-2), co może prowadzić do zwiększonej produkcji prostaglandyny E_2 (PGE_2). Co ciekawe, wykazano również, że ekspresja COX-2 jest stymulowana przez IL-1β, VEGF, PGE_2 oraz estradiol działający przez receptor typu β. Równocześnie PGE_2, działając przez receptor jądrowy [czynnik steroidogenny 1 (*steroidogenic factor-1* – SF-1)], stymuluje ekspresję genów dla enzymów steroidogenezy niezbędnych do produkcji

estradiolu – głównie aromatazy i białka regulującego steroidogenezę (*steroidogenic acute regulatory protein* – StAR) [7, 39]. Tym samym w etiopatogenezie endometriozy powstaje najprawdopodobniej mechanizm błędnego koła, w którym lokalnie produkowany estradiol nasila stan zapalny, którego mediatory pobudzają z kolei steroidogenezę estradiolu.

Leczenie

Podstawowymi objawami klinicznymi związanymi z endometriozą są przewlekłe dolegliwości bólowe w obrębie miednicy mniejszej, występujące stale lub cyklicznie, często w postaci silnego bólu miesiączkowego oraz bólu podczas współżycia. W konsekwencji endometrioza może prowadzić również do rozwoju niepłodności. Ból w przebiegu endometriozy jest najprawdopodobniej spowodowany:

- zniszczeniem tkanek przez głębokie nacieki endometrialne;
- procesem zapalnym w jamie otrzewnej;
- włóknieniem w obrębie implantów endometrialnych;
- tworzeniem się zrostów;
- neurogenezą – infiltracją ognisk przez nerwy czuciowe, współczulne i przywspółczulne.

Metody leczenia powinny być dobierane indywidualnie do każdej pacjentki, zależnie od zasadniczego celu terapii (zniesienie bólu czy też leczenie niepłodności), jej dalszych planów prokreacyjnych, stopnia nasilenia dolegliwości, ewentualnych przeciwwskazań do stosowania poszczególnych leków i po przeanalizowaniu efektów dotychczasowej terapii. Złotym standardem w rozpoznaniu endometriozy jest laparoskopia, najlepiej z weryfikacją histopatologiczną wyciętego ogniska. Pojawia się jednak pytanie, czy rozpoznanie operacyjne jest niezbędne przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego. W opinii większości towarzystw naukowych – Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (*American Society of Reproductive Medicine* – ASRM), Kanadyjskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* – SOGC) oraz Europejskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (*European Society for Human Reproduction and Embryology* – ESHRE) – rozpoznanie operacyjne nie jest wymagane przed próbą leczenia farmakologicznego [8, 16, 31]. Za takim stanowiskiem przemawia fakt, że histopatologiczne potwierdzenie endometriozy w ognisku uwidocznionym w laparoskopii uzyskuje się tylko w ok. 60–70%, a liczba kobiet, które miałyby być poddane operacji, znacząco przekracza możliwości wszystkich ginekologów [40].

Leczenie bólu

Podstawową metodą leczenia bólu związanego z endometriozą jest leczenie farmakologiczne. Większość powszechnie stosowanych grup leków u podstaw działania ma zmniejszenie ekspozycji na aktywność endogennych estrogenów. Do leków pierwszego rzutu, ze względu na możliwość długoterminowego stosowania, małe nasilenie objawów ubocznych i stosunkowo niski koszt zalicza się dwuskładnikowe hormonalne leki antykoncepcyjne (tabletki, plastry, pierścienie dopochwowe) oraz gestageny, często w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). W terapii drugiego rzutu zastosowanie znajdują analogi gonadoliberyny (aGnRH), wkładka wewnątrzmaciczna wydzielająca lewonorgestrel (*levonorgestrel-relesing intrauterine system* – LNG-IUS), danazol oraz gestrinon. Aktualnie coraz częściej w leczeniu endometriozy stosuje się różnorodne terapie eksperymentalne, podejmując próby z zastosowaniem m.in. inhibitorów aromatazy, selektywnych modulatorów receptora estrogenowego i progesteronowego oraz innych preparatów. W przypadku braku wystarczającego efektu terapeutycznego, przeciwwskazań do leczenia farmakologicznego lub braku akceptacji pacjentki dla efektów ubocznych terapii należy rozważyć leczenie chirurgiczne – oszczędzające lub radykalne.

Leczenie bólu – terapia I rzutu

Dwuskładnikowa tabletka antykoncepcyjna

Dwuskładnikowa tabletka antykoncepcyjna (DTA; *combined oral contraceptive* – COC) od wielu lat jest szeroko stosowana w leczeniu bólu związanego z endometriozą, pomimo że istnieje niewiele badań z randomizacją oceniających jej skuteczność. W 2008 r. Harada i wsp. przeprowadzili badanie z randomizacją w grupie 100 pacjentek z dolegliwościami bólowymi w przebiegu endometriozy, porównując skuteczność DTA (1 mg noretysteronu + 0,035 mg etynyloestradiolu) i placebo. Po czterech cyklach leczenia zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie dolegliwości bólowych wśród pacjentek stosujących DTA. Zmniejszenie nasilenia objawów dotyczyło zarówno bólu miesiączkowego, jak i niemiesiączkowego. Dodatkowo zanotowano znaczące zmniejszenie objętości torbieli endometrialnych jajników jedynie w grupie zażywającej DTA [9]. We wcześniejszym badaniu Vercellini i wsp. porównywali skuteczność DTA (0,15 mg dezogestrelu + 0,02 mg etynyloestradiolu) i aGnRH (3,6 mg depot gosereliny). Wyniki wykazały znaczące zmniejszenie dolegliwości bólowych podczas współżycia w obu grupach badanych, przy lepszym efekcie terapeutycznym w grupie stosującej gozerelinę oraz porównywalne zmniejszenie dolegliwości bólowych pozamiesiączkowych w obu grupach badanych. W grupie stosującej DTA znacząco zmniejszyło się także nasilenie bólu miesiączkowego [10]. Podobne wyniki uzyskano w ostatniej analizie bazy Cochrane (2007 r.). Nie wykazano istotnych statystycz-

nie różnic w zniesieniu bólu związanego z endometriozą przy zastosowaniu DTA i aGnRH w trakcie 6 miesięcy od ukończenia terapii [11].

Kobiety, u których cykliczne stosowanie DTA wiąże się z niewystarczającym zniesieniem dolegliwości bólowych, zwłaszcza w okresie krwawienia z odstawienia, mogą odnieść korzyść z zastosowania terapii ciągłej DTA; brak jednak jednoznacznych dowodów naukowych nad wyższością takiego postępowania [12]. Jednocześnie terapia ciągła może wiązać się z brakiem miesiączki oraz nieregularnym plamieniem lub krwawieniem. W ostatnich latach pojawiły się również badania potwierdzające skuteczność hormonalnego pierścienia dopochwowego w łagodzeniu bólu związanego z endometriozą, zwłaszcza w przypadkach endometriozy rektowaginalnej.

Gestageny

Gestageny stanowią istotną alternatywę dla stosowania DTA – zwłaszcza dla pacjentek, u których niewskazane jest przyjmowanie estrogenów. Zastosowanie w leczeniu bólu związanego z endometriozą znajdują m.in. preparaty dienogestu, octanu noretysteronu oraz medroksyprogesteronu. Wśród doustnych preparatów gestagennych zaleca się stosowanie dienogestu (2–4 mg/dobę doustnie) ze względu na jego dużą aktywność gestagenną i antyandrogenną oraz brak aktywności glikokortykosteroidowej i mineralokortykosteroidowej. Wyniki badań z randomizacją wykazały, że zastosowanie dienogestu w dawce 2 mg/dobę w porównaniu z placebo wiąże się ze znacząco większym zmniejszeniem przewlekłego bólu w miednicy mniejszej i bólu miesiączkowego związanych z endometriozą oraz jest równie efektywne jak zastosowanie aGnRH. Równocześnie wykazano właściwości cytoredukcyjne dienogestu wobec implantów endometrialnych [13, 14].

Dobre wyniki zanotowano także przy zastosowaniu preparatów octanu noretysteronu (5–20 mg/dobę doustnie), wykazując znaczne zmniejszenie bólu miesiączkowego i przewlekłego bólu w miednicy mniejszej, demonstrując przy tym pozytywny efekt na gospodarkę wapniową i gęstość mineralną kości (*bone mineral density* – BMD). Jako efekty niepożądane zanotowano występowanie nieregularnych krwawień i możliwość negatywnego wpływu na profil lipidowy pacjentek [15, 16].

Podawanie preparatów depot medroksyprogesteronu (104 mg podskórnie lub 150 mg domięśniowo) wydaje się efektywne w zwalczaniu bólu związanego z endometriozą u ok. 75% pacjentek, może być jednak źle tolerowane ze względu na możliwość wystąpienia przedłużających się i obfitych nieregularnych krwawień, a także utratę masy kostnej. Leczenie tego typu nie jest także wskazane u pacjentek planujących ciążę, ze względu na długotrwałe zablokowanie owulacji. Wskazaniem do stosowania depot medroksyprogesteronu może być przetrwała endometrioza po radykalnym leczeniu operacyjnym [16].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są często stosowane w leczeniu endometriozy, chociaż jedyne badanie z randomizacją nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zniesieniu bólu związanego z endometriozą pomiędzy NLPZ a placebo oraz pomiędzy różnymi lekami z grupy NLPZ [17].

Leczenie bólu – terapia II rzutu

Analogi gonadoliberyny

Analogi gonadoliberyny hamując wydzielanie gonadotropin, doprowadzają do wytworzenia silnie hipoestrogenowego środowiska, co skutkuje inaktywacją zmian endometrialnych w miednicy i ustąpieniem dolegliwości bólowych. Ostatnia metaanaliza bazy Cochrane wykazała jednak bardzo niewielkie różnice lub brak różnic w skuteczności działania aGnRH i innych leków stosowanych w leczeniu bólu związanego z endometriozą (DTA, danazol, gestrinon), przy jednoczesnym występowaniu istotnych różnic związanych z występowaniem objawów ubocznych i wysokich kosztów terapii [18, 19]. Do wdrożenia terapii aGnRH z dodatkową suplementacją estrogenowo-progesterenową (terapia *add-back*) mogą zostać zakwalifikowane pacjentki, u których nie uzyskano klinicznej poprawy po zastosowaniu preparatów DTA lub gestagenów lub u których nastąpił nawrót choroby po początkowo skutecznym leczeniu pierwszego rzutu. Negatywne efekty zastosowania aGnRH wiążą się z małymi stężeniami estrogenów i występowaniem uderzeń gorąca, zaburzeń snu, suchości pochwy, utraty libido oraz z utratą masy kostnej [16]. W celu zmniejszenia nasilenia efektów ubocznych leczenia stosuje się dodatkową suplementację niskimi dawkami estrogenów z gestagenami, zgodnie z teorią Barbieriego, że istnieje progowe stężenie estradiolu w surowicy, które jest wystarczająco duże, aby zapobiegać objawom ubocznym hipoestrogenizacji i jednocześnie wystarczająco małe, by nie stymulować wzrostu zmian endometrioidalnych [20]. Zasadność stosowania aGnRH w terapii przed- i pooperacyjnej pozostaje przedmiotem sporów i wymaga dalszych badań.

Wkładka domaciczna wydzielająca lewonorgestrel

Lewonorgestrel jest gestagenem, pochodną 19-nortestosteronu wykazującą działanie antyestrogenne i androgenne. System wewnątrzmaciczny z lewonorgestrelem wydziela miejscowo 20 µg hormonu/dobę, powodując atrofię endometrium. Dotychczasowe badania potwierdzają skuteczność działania LNG-IUS u nieco ponad połowy pacjentek z przewlekłym bólem w miednicy mniejszej i towarzyszącą endometriozą małego i średniego stopnia [21]. Wydaje się, że

LNG-IUS może stanowić skuteczną metodę leczenia endometriozy rektowaginalnej [22]. Do zalet metody należą: uzyskanie dużych stężeń gestagenu miejscowo, w obrębie miednicy mniejszej, przy niewielkiej sekrecji do krążenia systemowego, co pozwala znacznie ograniczyć ogólnoustrojowe efekty uboczne terapii oraz możliwość stosowania ciągłej terapii przez 5 lat działania wkładki. W przypadku stosowania tej terapii nie można wykluczyć wzmożonego ryzyka rozwoju torbieli endometrialnych w jajnikach wobec braku zahamowania owulacji [16].

Danazol

Danazol jest preparatem androgennym, który powoduje brak miesiączki w wyniku supresji czynności osi podwzgórze–przysadka–jajnik z towarzyszącym zmniejszeniem stężenia estrogenów i zwiększeniem stężenia androgenów w surowicy krwi [19]. Jego działanie ograniczające dolegliwości bólowe w przebiegu endometriozy zostało udowodnione w wielu badaniach i potwierdzone w metaanalizie Cochrane [23]. Obecnie doustne zastosowanie danazolu jest ograniczone ze względu na znaczne efekty uboczne związane z hiperandrogenizacją, jak zwiększenie masy ciała, retencja płynów, atrofia gruczołów sutkowych, trądzik, uderzenia gorąca i hirsutyzm. Dodatkowo notuje się negatywny wpływ danazolu na profil lipidowy [16]. Ostatnio podejmuje się próby zastosowania danazolu w formie systemów dopochwowych lub domacicznych, co ma ograniczyć ogólnoustrojowe działania niepożądane. Potrzebne są jednak dalsze badania potwierdzające ich skuteczność i bezpieczeństwo [24, 25].

Gestrinon

Gestrinon jest pochodną 19-nortestosteronu o działaniu gestagennym, antygestagennym i androgennym. Powoduje zahamowanie rozwoju pęcherzyków jajnikowych i syntezy estradiolu [19]. Wykazano jego działanie w zmniejszaniu dolegliwości bólowych związanych z endometriozą porównywalne z danazolem i aGnRH. Jego działania niepożądane są podobne do danazolu, a zła tolerancja leczenia przez pacjentki znacznie ogranicza jego zastosowanie.

Terapie eksperymentalne

Obiecujące wyniki w leczeniu bólu związanego z endometriozą uzyskano w przypadku zastosowania **inhibitorów aromatazy** (anastrozol 1 mg/dobę, letrozol 2,5 mg/dobę doustnie), które hamują lokalną produkcję estrogenów. W kilku małych badaniach z randomizacją wykazano ich skuteczność w redukcji bólu, porównywalną z efektem aGnRH. Postępowanie takie wydaje się niezwykle atrakcyjną opcją terapeutyczną u kobiet w wieku okołomenopauzalnym, gdy produkcja estrogenów przebiega pozagonadalnie [1, 3, 5]. Należy jednak pamiętać o konieczności współstosowania DTA ze względu na znaczne ryzyko utraty masy kostnej. Niektórzy badacze kwestionują znaczenie aromatazy w patogenezie endometriozy i wskazują na potencjalną rolę nadmiernej ekspresji sulfatazy steroidowej (odpowiedzialnej za dekoniugację siarczanów: estronu, estradiolu i dehydroepiandrosteronu) w ogniskach endometriozy. Badacze ci postulują zastosowanie **inhibitorów sulfatazy steroidowej** (np. estradiol-3-O-amidosulfonian – E2MATE) w leczeniu endometriozy [42].

W badaniach eksperymentalnych *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych zastosowanie znalazły również liczne preparaty **antyangiogenne** (m.in. endostain, angin ex, TNP-470, przeciwciała przeciw VEGF), **inhibitory metaloproteinaz** (m.in. ONO4711), **inhibitory kinazy białka aktywowanego przez mitogen** (*mitogen-activated protein* – MAP) oraz **immunomodulatory** (m.in. interferon α-2b, lewamizol, loksorybina) [40]. W małym badaniu z randomizacją przeprowadzonym w 2008 r. wykazano skuteczność przeciwciała monoklonalnego przeciwko TNF-α (infliksymab) w redukcji dolegliwości bólowych związanych z endometriozą [41].

Dostępne są również ciekawe doniesienia (głównie faza I i II badań klinicznych oraz modele zwierzęce) na temat zastosowania w leczeniu endometriozy **selektywnych modulatorów receptora progesteronowego** (m.in. asoprisnil, megestron), aGnRH (m.in. abareliks, cetroreliks), **inhibitorów COX-2** (m.in. indometacyna, rofekoksyb) oraz statyn (m.in. symwastatyna i atorwastatyna) [40].

Leczenie bólu – leczenie chirurgiczne

Leczenie operacyjne bólu związanego z endometriozą powinno być rozważane u pacjentek, u których leczenie farmakologiczne nie odniosło pożądanego efektu, a także u kobiet, u których istnieją przeciwwskazania do terapii hormonalnej lub brak akceptacji takiego leczenia. Wskazaniem do interwencji zabiegowej są także ostre incydenty związane z pęknięciem lub skręceniem torbieli endometrialnych lub ciężka postać choroby połączona z zajęciem przez zmiany endometrialne jelit, pęcherza moczowego, moczowodów lub nerwów miednicznych. Leczenie operacyjne w przypadku ciężkiej, rozsianej postaci endometriozy wymaga podejścia interdyscyplinarnego, niekiedy poszerzenia diagnostyki (rezonans magnetyczny – RM, kolonoskopia, cystoskopia) oraz konsultacji chirurga i urologa [16].

Zakres operacji zależy od zaawansowania choroby oraz wieku i planów reprodukcyjnych pacjentki. U młodych kobiet oraz pacjentek planujących posiadanie potomstwa stosuje się podejście oszczędzające, mające na celu usunięcie lub zniszczenie zmian chorobowych, uwolnienie zrostów i przywrócenie właściwych stosunków anatomicznych narządów miednicy mniejszej. Dostępem operacyjnym z wyboru w przypadku operacyjnego leczenia bólu związanego z endometriozą jest dostęp laparoskopowy, umożliwiający lepszą wizualiza-

cję zmian i szybszą rekonwalescencję [16]. Zniszczenie ognisk endometrialnych obecnych na otrzewnej miednicy mniejszej możliwe jest poprzez wycięcie, fulgurację lub ablację laserową. Badanie z randomizacją przeprowadzone przez Abbotta i wsp. w 2004 r. w grupie 39 kobiet wykazało lepszy efekt terapeutyczny w zniesieniu bólu 6 miesięcy po operacji w grupie pacjentek, u których dokonano wycięcia zmian, niż w grupie, w której wykonano jedynie diagnostyczną laparoskopię (80% *vs* 32%) [28]. Nadal nie jest jednoznacznie rozstrzygnięta kwestia, czy skuteczniejsze jest wycięcie, czy też ablacja ognisk otrzewnowych endometriozy [29].

Torbiele endometrialne jajników są specyficzną formą endometriozy. Mogą powodować ból i wiązać się z niepłodnością, charakteryzują się wysokim odsetkiem nawrotów. Są to zmiany łagodne cechujące się stosunkowo niskim prawdopodobieństwem przemian złośliwych, natomiast duże torbiele mogą ulec pęknięciu lub skręceniu [8, 30]. Zgodnie z wytycznymi ESHRE z 2005 r., wskazaniem do usunięcia torbieli endometrialnych jajników jest wielkość zmiany powyżej 3 cm [31]. Postępowanie operacyjne może polegać na wycięciu zmiany razem z torebką lub drenażu z następową koagulacją łoża torbieli. Metaanaliza bazy Cochrane wykazała, że całkowite wyłuszczenie torebki torbieli skutkuje lepszymi wynikami w zniesieniu bólu, niższym odsetkiem nawrotów i kolejnych interwencji chirurgicznych w porównaniu z prostą ablacją zmiany [32].

Alternatywną metodą operacyjnego zniesienia bólu związanego z endometriozą jest przerwanie dróg przewodzenia bólu w obrębie miednicy mniejszej. Wykazano pozytywny efekt zastosowania neurektomii przedkrzyżowej w przypadkach bólu zlokalizowanego w linii środkowej ciała [33]. Nie potwierdzono natomiast skuteczności laparoskopowej ablacji nerwów krzyżowo-macicznych [34].

Kobiety z ciężką postacią endometriozy i nieplanujące dalszego rozrodu, u których leczenie oszczędzające nie jest efektywne, mogą zostać zakwalifikowane do leczenia radykalnego polegającego na obustronnym usunięciu przydatków i macicy [16]. W badaniu retrospektywnym Namnoum i wsp. opisali częstość nawrotów objawów związanych z endometriozą w grupie kobiet poddanych histerektomii bez przydatków oraz z przydatkami, uzyskując wyniki odpowiednio 62% i 10% [35]. W późniejszym badaniu Shakiba i wsp. obserwowali 120 pacjentek poddanych histerektomii z przydatkami i bez przydatków przez okres 7–11 lat. Większość pacjentek nie wymagała kolejnych interwencji chirurgicznych, także w grupie z pozostawionymi jajnikami [36]. Przedstawione wyniki sugerują, iż u kobiet z prawidłowymi jajnikami można rozważyć postępowanie polegające na usunięciu macicy oraz wycięciu widocznych zmian endometrialnych z pozostawieniem przydatków [8].

Leczenie operacyjne często jest leczeniem pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie prezentujących objawy kliniczne związane z endometriozą. W tej grupie kobiet najczęściej opisywane zmiany dotyczą jajników, a także jelit, pęcherza moczowego i moczowodów. Leczenie polega na usunięciu ognisk i często histerektomii z przydatkami [1, 3, 5].

W niektórych przypadkach do nawrotów choroby dochodzi mimo leczenia radykalnego (histerektomii z przydatkami). Najczęstszą lokalizacją zmian w takich przypadkach jest jelito cienkie i grube, co może wiązać się z rozwojem przetrwałych ognisk nieusuniętych podczas operacji. Leczenie jest trudne i często wymaga interwencji chirurgicznej. Można rozważyć zastosowanie inhibitorów aromatazy, chociaż wyniki nie zawsze są zadowalające [8, 37].

Leczenie niepłodności związanej z endometriozą

Niepłodność związana z endometriozą nie jest typową dolegliwością wieku okołomenopauzalnego oraz późnego wieku przedmenopazualnego i nie jest szczegółowo omawiana w tym opracowaniu. W skrócie należy jednak podkreślić, że terapia farmakologiczna endometriozy nie leczy niepłodności i nie poprawia odsetka uzyskiwanych ciąż. Jednocześnie leczenie operacyjne, nawet endometriozy minimalnej i łagodnej, skutkuje zwiększonym prawdopodobieństwem zajścia w ciążę w porównaniu z leczeniem farmakologicznym lub oczekiwaniem. Należy jednak pamiętać, że nie jest zalecane operowanie torbieli endometrialnych mniejszych niż 3–4 cm. Postępowanie takie może powodować znaczące zmniejszenie rezerwy jajnikowej, a dostępne badania kliniczne oraz rekomendacje wskazują na większą skuteczność zapłodnienia pozaustrojowego w uzyskiwaniu ciąży [8, 16, 31].

Podsumowanie

Należy podkreślić, że celem leczenia objawowej endometriozy jest zmniejszenie dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej. Brak jest obecnie dobrych i dużych badań klinicznych potwierdzających wyższość jednej terapii nad drugą. W większości przypadków wybór metody leczniczej jest indywidualny i oparty na ciężkości objawów, lokalizacji ognisk endometriozy, wieku pacjentki oraz kosztach leczenia. Pomimo że laparoskopia pozwala nie tylko na rozpoznanie endometriozy, ale również na usunięcie ognisk i zrostów, potencjalnie opóźniając progresję choroby, empiryczne zastosowanie leczenia farmakologicznego (DTA, gestageny, aGnRH) w zmniejszaniu dolegliwości bólowych związanych z endometriozą jest postępowaniem rekomendowanym, które może dać zadowalające efekty i pozwolić na uniknięcie operacji.

Piśmiennictwo

1. Sasson IE, Taylor HS. Aromatase inhibitor for treatment of a recurrent abdominal wall endometrioma in a postmenopausal woman. Fertil Steril 2009; 92: 1170.e1-4.

2. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18: 177-200.
3. Bailey AP, Schutt AK, Modesitt SC. Florid endometriosis in a postmenopausal woman. Fertil Steril 2010; 94: 2769e1-4.
4. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. Ann N Y Acad Sci 2002; 955: 11-22.
5. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2007; 86: 1158-64.
6. Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, Moen MH. Life after a diagnosis with endometriosis – a 15 years follow-up study. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 914-9.
7. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. N Engl J Med 2010; 362: 2389-98.
8. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. Obstet Gynecol 2010; 116: 1223-36.
9. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril 2008; 90: 1583-8.
10. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril 1993; 60: 75-9.
11. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; 3: CD001019.
12. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. Fertil Steril 2003; 80: 560-3.
13. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod 2010; 25: 633-41.
14. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis-a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. Fertil Steril 2009; 91: 675-81.
15. Muneyyirci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. Int J Fertil Womens Med 1998; 43: 24-7.
16. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS; SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32: S1-32.
17. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD004753.
18. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, at al. WITHDRAWN: Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; 2: CD000346.
19. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, et al. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. Drugs 2009; 69: 649-75.
20. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 740-5.
21. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. Fertil Steril 1999; 72: 505-8.
22. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. Fertil Steril 2001; 75: 485-8.
23. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2001; 4: CD000068.
24. Cobellis L, Razzi S, Fava A, et al. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. Fertil Steril 2004; 82: 239-40.
25. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, et al. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. Fertil Steril 2007; 88: 789-94.
26. Fedele L, Bianchi S, Viezzoli T, et al. Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis. Fertil Steril 1989; 51: 781-5.
27. Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. Gestrinone Italian Study Group. Fertil Steril 1996; 66: 911-9.
28. Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2004; 82: 878-84.
29. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. Fertil Steril 2005; 83: 1830-6.
30. Nishida M, Watanabe K, Sato N, Ichikawa Y. Malignant transformation of ovarian endometriosis. Gynecol Obstet Invest 2000; 50 Suppl 1: 18-25.
31. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 2005; 20: 2698-704.
32. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev 2008; 2: CD004992.
33. Zullo F, Palomba S, Zupi E, et al. Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with laparoscopic conservative surgery: a 1-year prospective randomized double-blind controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 5-10.
34. Daniels J, Gray R, Hills RK, et al. Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. JAMA 2009; 302: 955-61.
35. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. Fertil Steril 1995; 64: 898-902.
36. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. Obstet Gynecol 2008; 111: 1285-92.
37. Bohrer J, Chen CC, Falcone T. Persistent bilateral ureteral obstruction secondary to endometriosis despite treatment with an aromatase inhibitor. Fertil Steril 2008; 90: 2004.e7-9.
38. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. Ann N Y Acad Sci 2008; 1127: 106-15.
39. Bulun SE. Endometriosis. N Engl J Med 2009; 360: 268-79.
40. Jacobson TZ. Potential cures for endometriosis. Ann N Y Acad Sci 2011; 1221: 70-4.
41. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, et al. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. Hum Reprod 2008; 23: 2017-23.
42. Colette S, Donnez J. Are aromatase inhibitors effective in endometriosis treatment? Expert Opin Investig Drugs. 2011; 20: 917-31.