

Konsekwencje endometriozy w menopauzie

Consequences of endometriosis in the menopause

Maria Szubert, Jacek Suzin, Katarzyna Kowalczyk-Amico

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, WSSz im. M. Pirogowa w Łodzi,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin

Przeгляд Menopauzalny 2012; 2: 142–145

Streszczenie

U kobiet w okresie menopauzy rozpoznaje się średnio 2–5% przypadków endometriozy. Choroba może pojawić się *de novo* lub istnieć jako tzw. choroba resztkowa. W związku z istniejącą lub przebytą endometriozą w menopauzie mogą wystąpić dolegliwości bólowe miednicy mniejszej powodowane zrostami, ryzyko nawrotu choroby przy ekspozycji na estrogeny egzogenne lub endogenne, złośliwienie zmian. W artykule zaprezentowano podłoże patogenetyczne istnienia zmian endometrialnych w menopauzie oraz najnowsze dane z badań genetycznych dotyczących przemiany nowotworowej ognisk endometrialnych.

Słowa kluczowe: endometrioza, menopauza, POF, torbiele endometrialne.

Summary

Endometriosis can affect between 2% and 5% of postmenopausal women. The disease can occur *de novo* or develop from residual endometriosis. The history of endometriosis can affect the quality of postmenopausal life because of its consequences. Pelvic pain can be a symptom of adhesions caused by endometriosis. The use of hormone therapy may influence the disease recurrence. A serious consequence of endometriosis in the menopause is a possibility of malignant transformation of the lesions. This review summarizes the pathogenic mechanisms that underlie maintaining or development of endometriotic lesions in the hypostrogenic environment after menopause. We present also the newest data about molecular changes leading from benign endometriotic lesions to atypia and cancer.

Key words: endometriosis, menopause, POF, endometriomas.

Wstęp

Endometrioza jest definiowana jako obecność tkanki podobnej do gruczołowej i podścieliska endometrium poza jamą macicy [1]. Od lat trwają dyskusje nad tym, czy różne typy zmian obserwowanych w miednicy mniejszej, a przypisywanych endometriozie, są jedną i tą samą chorobą. Nie jest jasne, czy endometrioza otrzewnowa jest wczesnym stadium choroby przechodzącej później w głęboką (naciekającą) postać choroby lub endometriozę jajnikową, czy też należy zmiany powierzchniowe i głębokie traktować jako 2 osobne jednostki chorobowe.

Obecnie dysponujemy licznymi dowodami przeciwko teorii, że endometrioza występuje tylko u kobiet w wieku rozrodczym. W piśmiennictwie znajdują się opisy endo-

metriozy przed *menarche*, u kobiet po menopauzie, a nawet u mężczyzn [2–4]. W dużym badaniu epidemiologicznym (*Rochester Epidemiology Project*) wykazano, że statystyczne ryzyko rozwoju endometriozy u dziewcząt powyżej 15. roku życia wynosi 11,5%, a jeszcze wyższe dotyczy kobiet pomiędzy 45. a 54. rokiem życia, a więc wkraczających w okres menopauzy. W tym samym badaniu oszacowano, że całkowita zapadalność na endometriozę nie zmieniła się istotnie w ciągu kolejnych dziesięcioleci (1970–1979 i 1987–1999) i wynosiła odpowiednio 2,46/1000 osobolat i 2,49/1000 osobolat w podanych przedziałach czasowych [5]. Opierając się na powyższych danych epidemiologicznych, można wysnuć 2 wnioski: po pierwsze – u kobiet kończących okres rozrodczy nadal istnieje ryzyko rozwoju zmian endometrialnych *de novo*,

Adres do korespondencji:

Maria Szubert, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, WSSz im. M. Pirogowa w Łodzi, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel. +48 42 680 47 22 mail: maja.szubert@interia.pl

po drugie – endometrioza rozpoznana w tym okresie może mieć poważne skutki, o których należy pamiętać, diagnozując i lecząc kobietę po menopauzie.

Próba wyjaśnienia obecności zmian endometrialnych w menopauzie

Współcześnie prowadzone badania genetyczne wskazują na różnice pomiędzy jajnikową i głęboko naciekającą endometriozą [6, 7]. Są one jednak prowadzone wśród pacjentek w określonym wieku i z określonym stadiem zaawansowania choroby. Nie wykluczają one teorii metaplazji embriopochodnej mezenchymy, zgodnie z którą embriopochodne pasma znajdujące się na tylnej ścianie otrzewnej miednicy mniejszej albo od razu zawierają endometriozę, albo mogą ulec metaplazji w kierunku tkanki endometrialnej lub włóknikowo-mięśniowej. Zgodnie z tą teorią zmiany endometrialne fluktuują w trakcie życia kobiety z niewidocznych lub drobnych cętkowań otrzewnej ściennej u nastolatek, poprzez ciemne, krwotoczne ogniska, do zwłókniałych białawych, a ostatecznie do tworzenia się guzków i zrostów [2]. Podobny tok myślenia prezentuje jedna z ostatnich teorii (lata 2004–2008) dotycząca udziału progenitorowych komórek endometrialnych w patogenie schorzenia. W badaniach prowadzonych *in vitro* wykazano, że komórki te mają zdolność różnicowania zarówno w dojrzałe komórki endometrialne, jak i mezodermalne. Jako pluripotencjalne komórki macierzyste mogłyby wobec tego w sprzyjających warunkach odróżnicować się w kierunku charakterystycznym dla endometriozy w obrębie jamy otrzewnej [8]. Należy zauważyć, że konieczny byłby wówczas transport tychże komórek z macicy do jamy otrzewnej zapewniany przez wsteczny odpływ krwi miesięczkowej. Odpływ ten może być obecny jedynie do czasu ostatniej miesiączki, więc zgodnie z tą teorią cały łańcuch patogenetyczny musiałby zostać zapoczątkowany przed menopauzą.

Endometrioza w menopauzie

Rozpoznanie endometriozy w menopauzie przez długi czas było postrzegane jako mało prawdopodobne. Jedynie 2–5% przypadków endometriozy diagnozowanych jest w tym okresie życia kobiety [9]. Naturalny hipoestrogenizm powinien zatrzymać progresję choroby. Sugeruje się, że wpływ na ujawnienie się zmian może mieć stosowanie terapii hormonalnej [9, 10] lub otyłość (tkanka tłuszczowa jako źródło estrogenów) [11]. Obecność lub brak estrogenów to nie jedyny czynnik odpowiedzialny za rozwój zmian endometrialnych, które zresztą stężenie tych hormonów mogą ponadto regulować na drodze autokrynej [12]. Do innych czynników należą: białka angiogenne, chemokiny, mediatory zapalne, czynniki odpowiedzialne za hipoksję i apopto-

zę. Indracoło i wsp. opisują przypadek kobiety z wywołaną sztucznie (pooperacyjną) menopauzą, u której rozwinęła się pozanerkowa niewydolność nerek. Powodem okazały się dwa niebolesne guzy zajmujące miednicę mniejszą. Zmiany te w badaniu histopatologicznym określono jako torbiele endometrialne. Pacjentka w wywiadzie podała obustronne usunięcie jajników przed laty właśnie z powodu torbieli endometrialnych, a od kilku lat przyjmowała terapię hormonalną. Endometrioza przebyta w wieku rozrodczym nie stanowi przeciwwskazania do stosowania hormonalnej terapii zastępczej, jeśli kobieta cierpi na nasilone objawy wypadowe. Należy jednak pamiętać, że ryzyko nawrotu zmian w menopauzie istnieje i dotyczy głównie pacjentek z pozostawioną tzw. chorobą resztkową podczas leczenia operacyjnego w wieku rozrodczym. Sugeruje się, że zminimalizowanie tego ryzyka można osiągnąć poprzez stosowanie terapii ciągłej estrogenowo-progestagenowej lub podawanie tibolonu [13].

Endometrioza po menopauzie może zostać wykryta *de novo*, bez uprzedniego wywiadu choroby czy stosowania leków hormonalnych. Opiswane są również lokalizacje pozapłciowe w menopauzie [14, 15]. Diagnostyka różnicowa zmian miednicy mniejszej po ostatniej miesiączce, choć nakierowana w pierwszej kolejności na choroby nowotworowe, powinna obejmować również endometriozę. Nawet w przypadku mocnego podejrzenia etiologii endometrialnej diagnozowanych zmian, pierwszym krokiem powinno być leczenie chirurgiczne z weryfikacją histopatologiczną usuniętych tkanek, dopiero w następnym etapie można zaordynować typowe leczenie stosowane w endometriozie [10].

Konsekwencje endometriozy

Początek menopauzy

Ingerencja chirurgiczna związana z usunięciem torbieli endometrialnych lub ognisk endometriozy z jajnika skutkuje uszkodzeniem zarówno zrębu, jak i komórek rozrodczych. Dla pacjentki z zaburzeniami płodności powodowanymi endometriozą i operowanej przy tym z powodu powyższych rozpoznań największe znaczenie ma z pewnością upośledzenie rezerwy jajnikowej. Uszkodzenie jajnika (operacyjne, jak również przez samą chorobę) może mieć jednak odleglejsze skutki w postaci wcześniejszej menopauzy. Coccia i wsp. zebrali dane z kilkunastoletniej obserwacji pacjentek z endometriozą, które przebyły obustronne lub jednostronne wyłuszczenie torbieli endometrialnych. Według autorów kobiety po obustronnej cystektomii wcześniej przechodziły menopauzę w porównaniu z kobietami po jednostronnym zabiegu ($42,1 \pm 5,1$ roku vs $47,1 \pm 3,5$ roku, $p = 0,003$). Czynnikiem istotnie wpływającym na przyspieszenie ostatniej miesiączki był również rozmiar torbieli, jeśli występowały one obustronnie (w przypadku zmian o ty-

pie *endometrioma*, ale jednostronnych ten wpływ nie był znamienny). Ponadto obustronne wyłuszczenie torbieli jest czynnikiem ryzyka przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajników (tzw. zespołu POF – *premature ovarian failure*) [16]. W populacji kobiet japońskich uzyskano zbliżone dane. W niedawno opublikowanej pracy Yasui i wsp. podkreślają, że najsilniejszym czynnikiem wśród tych związanych z rozrodem, który determinuje początek menopauzy, jest niepłodność na tle endometriozy [17]. Czynniki zmniejszające w wieku rozrodczym ryzyko wystąpienia endometriozy (późna *menarche*, rodność, długość laktacji) wpływają także na wydłużenie czasu do pojawienia się ostatniej miesiączki [18].

Zrosty

Endometrioza może powodować zrosty w miednicy mniejszej. Efekt ten potęguje ingerencja chirurgiczna – po laparotomii wykonywanej z powodu endometriozy zrosty wystąpią praktycznie w 100%; po laparoskopii w ok. 40%. Konsekwencje ich powstania nie muszą być przez kobietę odczuwane, mogą jednak również być poważne i prowadzić np. do uporczywych dolegliwości bólowych miednicy mniejszej lub niedrożności jelita grubego [19]. Wytyczne dotyczące profilaktyki zrostów mówią o stosowaniu w jak najmniejszym stopniu inwazyjnych technik operacyjnych, po to, by zminimalizować uraz tkanek przyczyniający się do powstawania zrostów. Operacje endometriozy powinny być więc w możliwie wysokim odsetku wykonywane laparoskopowo [20].

Złośliwienie zmian

Endometrioza stanowi czynnik ryzyka rozwoju raka jajnika. Fakt ten znany jest już od czasów badań Sampsona nad tą chorobą (lata 30. ubiegłego wieku). Zgodnie z najnowszym przeglądem systematycznym piśmiennictwa ryzyko to jest umiarkowane i wynosi 1,32–1,9 (95% CI) [21]. Najprawdopodobniej do złośliwej transformacji zmian endometrialnych dochodzi wskutek patologicznej reakcji zapalnej w miejscu ectopowego umiejscowienia endometrium. Zwiększone stężenia cytokin prozapalnych i czynników angiogennych w płynie otrzewnowym, wykazywane w endometriozie otrzewnowej, są także charakterystyczne dla raka jajnika. Również tzw. reprodukcyjne czynniki ryzyka są podobne dla obu tych chorób [22]. Najczęściej dochodzi do złośliwienia zmian w lokalizacji jajnikowej. Klinicysta ma głównie do czynienia z gruczolakorakami endometrioidalnymi, rzadziej z rakiem jasnokomórkowym [23]. W zmianach endometrialnych może dochodzić do utraty heterozygotyczności, mutacji genów supresorowych *tp53* oraz *PTEN* [24]. Progresja od zmiany łagodnej, jaką jest endometrioza, poprzez atypię i metaplastję, guzy typu *borderline*, aż do nowotworu inwazyjnego trwa kilkanaście lat i następuje wskutek

gromadzenia się zmian genetycznych [25]. Yamamoto i wsp. udowadniają, że mutacje genu *PIK3CA* (fosfatydylinozitol-3-kinazy) mogą być jednym z pierwszych zdarzeń zapoczątkowujących przemianę ognisk endometriozy w raka jasnokomórkowego – jeden z najgorzej rokujących typów raka jajnika [26]. Kolejną zmianą charakterystyczną zarówno dla atypowych ognisk endometriozy, raka endometrioidalnego, jak i dla raka jasnokomórkowego, jest mutacja genu supresorowego *ARID1A* (*AT-rich interactive domain-containing protein 1A*) [27]. Niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka jest wymiar torbieli endometrialnej stwierdzanej – u kobiet 45-letnich i starszych większy niż 9 cm [23].

Nowotwory wywodzące się z endometriozy mają kilka cech wspólnych: najczęściej występują u pacjentek młodszych w stosunku do chorych na płaskonabłonkowego raka jajnika, wykrywane są w niższych stopniach zaawansowania, z wyższym stopniem zróżnicowania, a przez to mają lepsze rokowanie [24]. W piśmiennictwie można ponadto znaleźć opisy pojedynczych przypadków innych zmian złośliwych, których podłożem była endometrioza, np. raka kolczystokomórkowego [28], *acanthoma* [29] oraz *adenosarcoma* [30]. Munksgaard i wsp. opublikowali w 2011 r. przegląd danych epidemiologicznych dotyczących również asocjacji endometriozy z innymi nowotworami okresu menopauzy. Wskazują oni na niejasny związek choroby z rakiem piersi (brak wystarczających danych do sformułowania takiego twierdzenia) oraz na niższe ryzyko rozwoju raka szyjki macicy przy endometriozie. Nie ma związku pomiędzy chorobą a rakiem endometrium [24].

Podsumowanie

Menopauza jest okresem życia, w którym wystąpią konsekwencje wcześniej przebytej i leczonej endometriozy. Zmiany o typie endometrialnym są wówczas trudne do rozpoznania i zawsze wymagają weryfikacji histopatologicznej. Dokładny wywiad pozwala na wskazanie czynników ryzyka rozwoju endometriozy w menopauzie: obecności tzw. choroby resztkowej czy przyjmowania terapii hormonalnej. Najpoważniejszym powikłaniem u kobiety w okresie około- i pomenopauzalnym jest jednak złośliwienie zmian, następujące głównie w lokalizacji jajnikowej.

Praca finansowana ze środków na naukę w latach 2009–2012 (projekt badawczy Nr N N407 243137 – grant Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego).

Piśmiennictwo

1. Kennedy S, Bergquist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698-704.
2. Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR. W: *Ginekologia kliniczna*. Dębski R (red.). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009; 165-85.

3. Vicino M, Parazzini F, Cipriani S, Frontino G. Endometriosis in young women: the experience of GISE. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 223-5.
4. Indraccolo U, Barbieri F. Silent onset of postmenopausal endometriosis in a woman with renal failure in hormone replacement therapy: a case report. *J Med Case Reports* 2010; 4: 248.
5. Leibson CL, Good AE, Hass SL, et al. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertil Steril* 2004; 82: 314-21.
6. Gomes FM, Bianco B, Teles JS, et al. PTPN22 C1858T polymorphism in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 227-32.
7. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, et al. Differential expression of genes in eutopic and ectopic endometrium from patients with ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86: 548-53.
8. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127: 106-15.
9. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 1158-64.
10. Manero MG, Royo P, Olarteocochea B, Alcázar JL. Endometriosis in a postmenopausal woman without previous hormonal therapy: a case report. *J Med Case Reports* 2009; 3: 135.
11. Rosa-e-Silva JC, Carvalho BR, Barbosa H de F, et al. Endometriosis in postmenopausal women without previous hormonal therapy: report of three cases. *Climacteric* 2008; 11: 525-8.
12. Bailey AP, Schutt AK, Modesitt SC. Florid endometriosis in a postmenopausal woman. *Fertil Steril* 2010; 94: 2769.
13. Moen MH, Rees M, Brincat M, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas* 2010; 67: 94-7.
14. Maeda T, Uchida Y, Nakajima F. Vesical endometriosis following the menopause. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 1515-7.
15. Sasson IE, Taylor HS. Aromatase inhibitor for treatment of a recurrent abdominal wall endometrioma in a postmenopausal woman. *Fertil Steril* 2009; 92: 1170.
16. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, et al. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod* 2011; 26: 3000-7.
17. Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, et al. Association of endometriosis-related infertility with age at menopause. *Maturitas* 2011; 69: 279-83.
18. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 965-74.
19. Pramateftakis MG, Psomas S, Kanellos D, et al. Large bowel obstruction due to endometriosis. *Tech Coloproctol* 2010; 14 (Suppl.) 1: 87-9.
20. Robertson D, Lefebvre G, Leyland N, et al. Adhesion prevention in gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 598-608.
21. Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol* 2011; 2011: 140310.
22. Markowska J. W: *Ginekologia onkologiczna*. Markowska J (red.). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006; 805.
23. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, et al. Ovarian endometriosis – risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 187-93.
24. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and gynecological cancers and breast cancer: a review of epidemiological data. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 157-63.
25. Wei JJ, William J, Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30: 553-68.
26. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, et al. PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *J Pathol* 2011; 225: 189-94.
27. Staebler A. Preneoplasias of ovarian carcinoma: Biological and clinical aspects of different pathways of tumorigenesis. *Pathologie* 2011; 32 (Suppl.) 2: 265-70.
28. Hasegawa E, Nishi H, Terauchi F, Isaka K. A case of squamous cell carcinoma arising from endometriosis of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011; 32: 554-6.
29. Ferraro LR, Janelli DE. Primary adeno-acanthoma of ovary arising in endometriosis. *N Y State J Med* 1966; 66: 985-8.
30. Manipadam MT, Munemane A, Emmanuel P, McCluggage WG. Ovarian adenosarcoma with extensive decidual morphology arising in endometriosis: a case report. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 398-401.