

# Endometrioza u kobiet po menopauzie

## *Endometriosis in women after menopause*

Krzysztof Szyłto, Anna Kamer-Bartosińska

*Endometrioza jest chorobą o nie w pełni wyjaśnionej etiologii. W większości badań analizuje się występowanie tej choroby u kobiet w wieku rozrodczym, gdyż w tej właśnie grupie jest spotykana najczęściej. Niewiele jednak wiadomo na temat występowania i przebiegu choroby u pacjentek w wieku pomenopauzalnym, a jak podają nieliczne publikacje, także i u tych kobiet może ona powodować dolegliwości obniżające komfort życia, albo też rozwijać się w sposób bezobjawowy. Jednakże nawet w przypadkach bezobjawowego przebiegu choroby nie należy jej ignorować, ze względu na możliwość transformacji nowotworowej samych ognisk endometriozy, a także pewnej predyspozycji do współistnienia niektórych nowotworów. Z analizy piśmiennictwa dotyczącego występowania endometriozy u kobiet po menopauzie wynika, że poza wieloma dyskutowanymi czynnikami wpływającymi na rozwój endometriozy, być może także pewien udział należy przypisać coraz szerzej stosowanej hormonalnej terapii zastępczej, a zwłaszcza monoterapii estrogenowej. Niewątpliwie należy również zwrócić uwagę na zdrowy tryb życia kobiet po menopauzie, gdyż dodatkowa stymulacja estrogenowa wynikająca nie tylko ze wzmożonej konwersji obwodowej związanej z okresem pomenopauzalnym, ale także z jakże częstą otyłością u tych pacjentek może przyczyniać się do rozwoju ognisk endometriozy.*

**Słowa kluczowe:** endometrioza, menopauza

(Przeгляд Menopauzalny 2003; 3:41–45)

Dokładna etiologia endometriozy nie jest w pełni wyjaśniona, choć w wyniku wieloletnich badań powstało kilka teorii próbujących tłumaczyć mechanizmy jej powstawania. Najpowszechniej uznawaną jest teoria Sampsona, odnosząca się do wstecznego przepływu krwi miesięczkowej, wyjaśniająca drogę, jaką tkanka endometrialna może dostawać się do jamy otrzewnowej [1]. Jednakże liczne późniejsze obserwacje dowiodły, iż wsteczny przepływ krwi miesięczkowej występuje u większości zdrowych kobiet, nie może więc stanowić wytłumaczenia dla rozwoju choroby. Niewątpliwie musi dochodzić do współistnienia wielu czynników zachodzących równolegle z tym zjawiskiem, a prowadzących w efekcie do wytworzenia się i rozwoju ognisk endome-

triozy. Rozpatruje się udział czynników genetycznych, środowiskowych, czy też immunologicznych. Wiadomo, że choroba ta występuje głównie wśród kobiet w wieku rozrodczym i dotyczy ok. 10–15% kobiet tej grupy. Niewiele jednak wiadomo na temat częstości i form występowania ognisk endometriozy u kobiet po menopauzie. Związane jest to prawdopodobnie z tym, że w okresie zaniku cyklu menstruacyjnego nie daje ona z reguły dolegliwości klinicznych, a wg dotychczas publikowanych danych choroba ta w tym okresie życia ulega regresji. Atrofia endometrium, do jakiej dochodzi po menopauzie najczęściej dotyczy również śluzówki znajdującej się w ogniskach endometrioidalnych zlokalizowanych poza jamą macicy. Jednakże nawet w tej grupie kobiet opisy-

**Klinika Ginekologii Operacyjnej ICZMP w Łodzi,  
kierownik: dr hab. n. med. Krzysztof Szyłto**



wane są przypadki rozwoju endometriozy. Najczęściej ogniska endometriozy wykrywane są u nich zupełnie przypadkowo w badaniu histopatologicznym, przeprowadzonym na materiale operacyjnym uzyskiwanym w trakcie zabiegów wykonywanych z zupełnie innych wskazań ginekologicznych. W latach 60. i 70. kilku badaczy przedstawiło doniesienia, mówiące o przypadkach przetrwałej endometriozy w okresie pomenopauzalnym, dającej silne dolegliwości kliniczne i poważne powikłania, co może w znacznym stopniu wpływać na komfort życia tych kobiet [2, 3, 4]. Znane są też doniesienia mówiące o występowaniu endometriozy zlokalizowanej głównie w obrębie pęcherza moczowego lub tkanki podskórnej u kobiet po menopauzie [5, 6]. Chociaż niewiele jest badań dotyczących występowania endometriozy u kobiet po menopauzie, to z reguły w publikowanych pracach sugeruje się wpływ coraz powszechniej stosowanej hormonalnej terapii zastępczej, a szczególnie terapii estrogenowej na rozwój ognisk endometriozy u tych kobiet. Wynika to z faktu powszechnie znanej i udokumentowanej podatności tkanki endometrioidalnej na działanie zmieniających się w przebiegu prawidłowego cyklu miesięczkowego stężeń hormonów. Niewątpliwie hormonalna terapia zastępcza i dostarczana tą drogą stymulacja estrogenowa może stanowić pewne wytłumaczenie rozwoju choroby u kobiet po menopauzie, jednakże nadal pozostaje otwarte pytanie o mechanizm rozwoju tej choroby u kobiet, u których takiej terapii nie stosowano. Punnonen i wsp. [7] przedstawili w swojej pracy analizę przypadków endometriozy, stwierdzonej u 20 kobiet w wieku pomenopauzalnym, wśród których jedynie w jednym przypadku stosowano wcześniej terapię estrogenową. Określili oni częstość występowania choroby na 2,2% kobiet po menopauzie, czyli nieco mniejszą niż podawane wcześniej dane Henriksena – 3,9% [8] i Ranneya – 4,8% [9]. Zwrócili oni natomiast uwagę na fakt, iż u 70% z grupy badanych kobiet wykazano otyłość. Zdaniem tych autorów otyłość i związana z nią wzmożona obwodowa konwersja androstendionu do estronu, wynikająca nie tylko z wieku pacjentek, może w pewnym stopniu stanowić wytłumaczenie zwiększonej aktywności estrogenowej w badanej grupie kobiet. Podobnie McCanna i wsp. [10] analizując czynniki środowiskowe wpływające na rozwój endometriozy w całej populacji kobiet sugerują, że pomimo uzyskanego w ich badaniach braku znaczenia samego BMI, istnieje pewien związek między ryzykiem rozwoju choroby, a rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej. Jego zdaniem endometrioza częściej występuje u kobiet z obwodowo rozmieszczoną tkanką tłuszczową.

Nieco inne stanowisko prezentują zaś autorzy pracy opisującej występowanie endometriozy w powłokach u pacjentki po menopauzie, u której wcześniej wykonano zabieg usunięcia macicy wraz z przydatkami [6]. 58-letnia chora, u której stwierdzono pierwotne ogniska endometriozy skórnej otrzymywała przez 5 lat poprze-

dzających potwierdzone histopatologicznie rozpoznanie choroby 0,625 mg estrogenów/dobę. Zdaniem autorów tej pracy to właśnie egzogenna stymulacja estrogenową terapią zastępczą mogła stanowić przyczynę wieloogniskowego rozwoju choroby, nawet po menopauzie i usunięciu macicy wraz z przydatkami. Zgodnie z obserwacjami prezentowanymi przez Hulka [11] pozbawienie kobiety macicy i przydatków nie jest równoznaczne z niemożnością rozwinięcia się u niej endometriozy. Zarówno Hulka [11], jak i Sung Woo Choi [6] sugerują, iż wystarczy odpowiednio silna stymulacja estrogenowa, aby u pewnych kobiet doszło do rozwoju tej choroby. Estrogeny mogą wszak stymulować metaplastję endometrialną śródbłonna i nabłonka pochodzenia embrionalnego [12], co znalazło też odzwierciedlenie w niektórych teoriach powstawania endometriozy, opartych na zdolności przewodów Müllera, nabłonka germinacyjnego jajnika i nabłonka otrzewnej mniejszej, czyli elementów pochodzących z jednego listka zarodkowego, do różnicowania się w kierunku endometrium [13], czy też rozwoju endometriozy z resztek przewodów Müllera, pozostałych z okresu zarodkowego (teoria Russela) [14]. Potwierdzeniem dla takiej teorii może być też opisywany przez Madgara i wsp. [15] przypadek 58-letniej pomenopauzalnej pacjentki, u której stwierdzono zaburzenia funkcji nerek w wyniku zwężenia moczowodów przez powstałe w nich ogniska endometriozy. Pacjentka przedstawiona w powyższej pracy otrzymywała 1,25 mg skoniugowanych estrogenów/dobę. Zbliżone poglądy prezentują autorzy badań endometriozy u 136 kobiet po menopauzie, którzy wykazali wysoką korelację pomiędzy komórkową aktywnością gruczołów ektopowego endometrium a stymulacją estrogenową w endometrium eutopowym, co sugeruje, iż endometrioza w okresie pomenopauzalnym może wynikać z wysokich stężeń estrogenów w układzie krążenia. W przypadku kobiet po menopauzie, u których własne poziomy estrogenów są niskie, źródłem indukcji metaplastji w kierunku endometrium mogą być estrogeny egzogenne [16]. W pewnym stopniu odpowiedzialnością za możliwość rozwoju endometriozy u kobiet po menopauzie obarczają też terapię estrogenową autorzy, opisujący przypadek 54-letniej chorej operowanej po 7 latach stosowania plastrów transdermalnych w dawce 0,1 mg estradiolu, u której podczas zabiegu usunięto, ważącą ponad 3 kg, torbiel endometrioidalną [17]. Terapię estrogenową włączono u tej pacjentki po usunięciu macicy z powodu zmian o charakterze mięśniakowatym. Kurioka [18] z kolei przedstawił przypadek 55-letniej pacjentki, u której nie stosowano jakiegokolwiek hormonalnej terapii zastępczej, a u której w wyniku poperacyjnego badania histopatologicznego stwierdzono obecność zarówno *adenomyosis* w mięśniówce macicy, jak i torbieli endometrioidalnej w przydatkach. Zastanawiające jest, iż opisana chora nie była otyła, a jej prawidłowo zlokalizowane endometrium wykazywało cechy atrofii. Określone jednocześnie poziomy estrogenów we krwi obwodowej wy-



nosiły poniżej 10 pg/ml. Opis tego przypadku może więc stanowić całkowite zaprzeczenie wyznawanych przez wyżej cytowanych autorów poglądów, mówiących o rozwoju endometriozy po menopauzie pod wpływem stymulacji estrogenową terapią zastępczą czy też estrogenami produkowanymi w wyniku konwersji obwodowej w tkance tłuszczowej.

Niewątpliwie niezwykle istotną i nadal nie w pełni wyjaśnioną jest sprawa współistnienia endometriozy z rozwojem zmian o cechach złośliwych przemian nowotworowych. Znane są prace mówiące o częstych powikłaniach w postaci raka nabłonkowego lub endometrioidalnego jako efektu transformacji histologicznej endometriozy [19, 20], a także o większym ryzyku rozwoju u kobiet z endometriozą chorób nowotworowych, co może z kolei być związane z obniżoną u nich aktywnością komórek NK [21, 22]. W badaniach prowadzonych przez Kempersa i wsp. [16], obejmujących 41 kobiet w wieku pomenopauzalnym ze stwierdzonymi ogniskami endometriozy, jedynie u 4 pacjentek stwierdzono obecność guzów o cechach złośliwości. Autorzy ci zdecydowanie częściej obserwowali współistnienie nowotworów łagodnych w postaci mięśniaków, które przy obecności ognisk endometriozy zewnętrznej współistniały w 50%, a przy *adenomyosis* w 32%. W całej badanej w powyższej pracy grupie kobiet, jedynie w jednym przypadku wykazano obecność nisko zróżnicowanego raka jajnika o charakterze *adenocarcinoma*, który spełniał prawie wszystkie kryteria Sampsona i Scotta [23, 24], świadczące o jego pochodzeniu silnie wiążącym się z endometriozą jajnikową. U 2 innych pacjentek stwier-

dzono zaś występowanie raka endometrium, przy obserwowanej znacznej aktywności komórkowej śluzówki jamy macicy, co z kolei wiązane jest z nadaktywnością estrogenową, jako pierwotną przyczyną zarówno rozwoju ognisk endometriozy, jak i samego raka endometrium. Jak wynika z przedstawionych przez tych autorów danych, nie zawsze w obserwacjach klinicznych częstość współistnienia endometriozy i zmian złośliwych osiąga ilości statystycznie istotne.

Jednakże, z drugiej strony, wielu autorów wyraża pogląd, iż sama endometrioza jest inwazyjną i agresywną chorobą [25], o czym mogą świadczyć niektóre jej cechy, jak np. zaburzenia funkcji organów czy niecharakterystyczne objawy kliniczne. Pomimo istnienia drobnych rozbieżności uważa się, że częstość, z jaką endometrioza ulega transformacji nowotworowej sięga 0,7–1%, choć dane te mogą być zaniżone, głównie ze względu na niszczenie przez guz pierwotnej tkanki endometrialnej, która umożliwiałaby potwierdzenie histopatologiczne endometriozy [25]. Istnieją także doniesienia mówiące o istnieniu związku pomiędzy rozwojem endometriozy a rakiem jajnika, oparte głównie na analizach wykazujących, iż pomimo możliwości rozwoju raka w każdej okolicy miednicy mniejszej przy wcześniej stwierdzonej endometriozie, to w 80% przypadków ma to miejsce właśnie w jajniku [26, 27]. Dokładna analiza stopnia zaawansowania i przeżywalności pacjentek z rakiem jajnika, którego podłoże związane jest z endometriozą przeprowadzona przez Erzena i wsp. wykazała, że rak jajnika związany z endometriozą cechuje się mniejszym stopniem zaawansowania, a także wyższym odset-

**Tab. I. Lokalizacja ognisk endometriozy w przykładach badanych grup kobiet po menopauzie**

Umiejscowienie endometriozy	HRT-rodzaj	Liczba przypadków	Autor
jajnik	ERT – 1 pacjentka	11	Punnonen R [7]
mięśniówka macicy ( <i>adenomyosis</i> )	brak	8	Punnonen R [7]
mięśniówka macicy + jajnik	brak	1	Punnonen R [7]
pęcherz moczowy	brak	1	Habuchi T [5]
pęcherz moczowy	ERT	1	Steward WW [4]
pęcherz moczowy	ERT	1	Skor AB [29]
moczowód	ERT	1	Kapadia SB [30]
skóra	ERT (0,625 mg/dobę)	1	Choi SW [6]
moczowód	ERT (1,25 mg/dobę)	1	Madgar I [15]
mięśniówka macicy ( <i>adenomyosis</i> )	ERT – 3 pacjentki	22	Kempers RD [16]
jajnik, otrzewna, jelito	ERT – 1 pacjentka	136	Kempers RD [16]
jajnik	ERT	1	Bellina JH [17]
jajnik + mięśniówka macicy ( <i>adenomyosis</i> )	brak	1	Kurioka H [18]



kiem przeżywalności tych pacjentek, aniżeli w przypadkach, w których nie wykazano związku z tą chorobą. Brinton i wsp. przeprowadzili szeroko zakrojone badania obejmujące ponad 20 tys. kobiet, u których analizowali związek pomiędzy endometriozą a występowaniem różnych postaci raka [28]. Zgodnie z przedstawionymi przez nich wynikami u kobiet z endometriozą istnieje realnie większe ryzyko rozwoju raka piersi i raka jajnika.

Z przedstawionego powyżej przeglądu piśmiennictwa (tab. I.) wyłania się coraz wyraźniejszy związek po-

między rozwojem ognisk endometriozy u kobiet po menopauzie, a stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej, szczególnie w postaci monoterapii. Jednocześnie nadal istnieje zbyt mało wyników badań, mogących w sposób niepodważalny potwierdzić powyższą zależność. W obliczu gwałtownego wzrostu liczby kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą, wyjaśnienie ewentualnego związku pomiędzy rozwojem endometriozy a hormonalną terapią, a w szczególności transformacją nowotworową ognisk endometriozy staje się pilnym problemem, wymagającym szczegółowego wyjaśnienia.

### Summary

*Endometriosis is a disease of unclear etiology. Studies concerning its occurrence and course most often refer to women at the reproductive age, because its frequency is the highest in this group of patients. However there is not much information about the occurrence and clinical course of endometriosis in postmenopausal women, although few reports reveal the possibility of severe complaints influencing the quality of life and caused by endometriosis, or the development of this disease with no clinical symptoms. The cases with no complaints should not be ignored either due to the ability of endometriosis lesions to transform into malignant and the predisposition to some neoplasms coexistence. An analysis of bibliography concerning endometriosis occurrence in women after menopause shows that the hormonal replacement therapy, especially estrogen monotherapy should be discussed apart from several of other factors contributing to the development of the endometriosis disease. Moreover a healthy life style is also very important in postmenopausal women, because of enhanced peripheral estrogen conversion contributing to the development of endometriosis and caused not only by the age but by the obesity, so often seen in these patients, as well.*

**Key words:** endometriosis, menopause

### Piśmiennictwo

1. Sampson JA. *Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity* Amer J Obstet Gynecol 1927; 14: 422-7.
2. Williams C Jr. *Endometriosis of the colon in elderly women.* Ann Surg. 1963; 157: 974-9.
3. Dick AL, Lang DW, Bergman RT, et al. *Postmenopausal endometriosis with ureteral obstruction.* Brit J Urol 1973; 45: 153-5.
4. Stewart W, Ireland G. *Vesical endometriosis in a postmenopausal woman: a case report.* J Urol 1977; 118: 480-1.
5. Habuchi T, Okagaki T, Miyakawa M. *Endometriosis of bladder after menopause.* J Urol 1991; 145: 361-3.
6. Choi SW, Lee HN, Kang SJ, Kim HO. *A case of cutaneous endometriosis developed in postmenopausal woman receiving hormonal replacement.* J Am Acad Dermatol 1999; 41: 327-9.
7. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. *Postmenopausal endometriosis.* Europ J Obstet Gynec Reprod Biol 1980; 11: 195-200.
8. Henriksen E. *Endometriosis.* Amer J Surg 1955; 90: 331-337
9. Ranney B. *Endometriosis III complete operations.* Amer J Obstet Gynecol. 1971; 109: 1137-44.
10. McCann SE, Freudenheim JL, Darrow SL, et al. *Endometriosis and body fat distribution.* Obstet Gynecol 1993; 82: 545-9.
11. Hulka BS. *Links between hormone replacement therapy and neoplasia.* Fertl Steril 1994; 62: 1685-755.
12. Novak ER, Hoge AF. *Endometriosis of the lower genital tract.* Obstet Gynecol 1958; 12: 687-93.
13. Witz CA. *Current Concepts in the Pathogenesis of Endometriosis* Clin Obstet Gynecol 1999; 42 (3): 566-85.



14. Russell WW. *Aberrant portions of the mullerian duct found in an ovary. Ovarian cysts of mullerian origin.* Bull Johns Hopkins Hospital, 1899; 10: 8-10.
15. Madgar I, Ziv N, Many M, Jonas P. *Ureteral endometriosis in postmenopausal women.* Urology 1982; 20: 174-6.
16. Kempers RD, Dockerty MB, Hunt AB, Symmonds RE. *Significant postmenopausal endometriosis.* Surg Gynecol Obstet 1960; 111: 348-56.
17. Bellina JH, Schenck D. *Large postmenopausal ovarian endometrioma.* Obstet Gynecol 2000; 96: 846.
18. Kurioka H, Takahashi K, Okada M, et al. *A case of postmenopausal endometriosis unrelated to neoplasm.* Int J Fertil 1999; 44 (3): 160-2.
19. Cuesta RSC, Eichhorn JH, Rice LW. *Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer.* Gynecol Oncol 1996; 60: 238-44.
20. Kumar D, Anderson W. *Malignancy in endometriosis interna.* J Obstet Gyn Brit Empire 1958; 65: 435-7.
21. De Placido G, Alviggi C, Carravetta C. *Endometriosis and immune response.* Acta Europaea Fertilitatis 1994, 25; 6: 335-7.
22. Szyłło K, Lewy J, Tchórzewski H, et al. *Lymphocyte subpopulations and NK cells in the peripheral blood of women with endometriosis.* Pol J Gynaecol Invest 1999; 2: 25-9.
23. Sampson JA. *Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ.* Arch Surg 1925; 10: 1-72.
24. Scott RB. *Malignant changes in endometriosis.* Obstet Gynecol 1953; 2: 283-9.
25. Jones KD, Sutton C. *Endometriosis: an invasive disease.* Gynecol Endosc 2001; 10: 79-82.
26. Heaps JM, Berek JS. *Malignant neoplasms arising in endometriosis.* Obstet Gynecol 1990; 75: 1023-8.
27. Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, et al. *Endometriosis and ovarian cancer.* Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 181-2.
28. Brinton LA, Gridley G, Persson I, et al. *Cancer risk after hospital discharge diagnosis of endometriosis.* Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 572-9.
29. Skor AB, Warren MM, Mueller EO. *Endometriosis of bladder.* Urology 1977; 9: 689.
30. Kapadia SB, Russak RR, O'Donnell WF, et al. *Postmenopausal ureteral endometriosis with atypical adenomatous hyperplasia following hysterectomy, bilateral oophorectomy, and long-term estrogen therapy.* Obstet Gynecol 1984; 64: 60S.

## Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Krzysztof Szyłło  
 Klinika Ginekologii Operacyjnej  
 Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki  
 ul. Rzgowska 281/289  
 93-338 Łódź.

