

IUMPA: przedstawienie celów zastosowania systemu wewnątrzmacicznego podawania octanu medroksyprogesteronu w przedoperacyjnym leczeniu raka endometrium oraz leczeniu nieprawidłowych krwawień z jamy macicy

IUMPA: The presentation of the aim of using the intrauterine drug delivery system for the hormone preoperative treatment of endometrial cancer and the hormone treatment of abnormal uterine bleeding

Andrzej J. Kowalski, Andrzej Zdziennicki, Jakub Welfel, Grzegorz Surkont, Jacek Suzin

I Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej, I Katedra Ginekologii i Płodnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;
kierownik Kliniki i Katedry: prof. dr hab. med. Jacek Suzin

Przeгляд Menopauzalny 2007; 1: 16–18

Streszczenie

Wprowadzenie: W pracy przedstawiono system wewnątrzmacicznego uwalniania leku (*Drug Delivery System*) zawierającego octan medroksyprogesteronu. System ten zastosowano do przedoperacyjnego leczenia raka endometrium oraz leczenia nieprawidłowych krwawień z jamy macicy (*abnormal uterine bleeding*). Wewnątrzmaciczny system podawania gestagenu autorzy proponują określić akronimem IUMPA (*IntraUterine MedroxiProgesterone Acetate*).

Cel: IUMPA-1 przygotowano do przedoperacyjnej terapii raka endometrium, IUMPA-2 do leczenia nieprawidłowych krwawień z jamy macicy.

Metody: Do obu wkładek jako materiału terapeutycznego użyto octanu medroksyprogesteronu. Zastosowano IUMPA-1: 350 mg przez 7 dni, IUMPA-2: 2000 mg przez 30 dni.

Materiał: Badaną populację stanowiły: chore na raka endometrium – IUMPA-1, chore z nieprawidłowymi krwawieniami z jamy macicy – IUMPA-2.

Dyskusja: Potwierdzono skuteczność preterapii raka endometrium przy użyciu wkładki IUMPA-1. W stosunku do wkładki IUMPA-2 uzyskano efekt terapeutyczny w przypadkach konieczności miejscowego zastosowania wysokiej podaży gestagenu w stosunku do względnego hiperestrogenizmu. W innych przypadkach nie uzyskano poprawy.

Podsumowanie: System terapeutyczny IUMPA jest kolejnym narzędziem uzupełniającym możliwości terapeutyczne w wybranych przypadkach ginekologicznych.

Słowa kluczowe: rozrost endometrium, rak endometrium, hormonoterapia, IUMPA

Summary

Introduction: In the review the intrauterine drug delivery system releasing medroxyprogesterone acetate is shown. This system has been used for preoperative treatment of endometrial cancer and hormone treatment of abnormal uterine bleeding. The system is named IUMPA (*IntraUterine MedroxiProgesterone Acetate*).

Aim: IUMPA-1 has been prepared for preoperative treatment of endometrial cancer, IUMPA-2 for cases of abnormal bleeding from the uterine cavity.

Methods: Medroxyprogesterone acetate was used in both systems.

Materials: IUMPA-1 – patients with endometrial cancer, IUMPA-2 – patients with abnormal bleeding.

Conclusions: IUMPA-1 was found to be an effective system for preoperative treatment of endometrial cancer. IUMPA-2 only in cases with relative hyperoestrogenism, in which increased administration of progestogen was needed, was successful. In other cases success was not noted.

Recapitulation: The Drug Delivery System IUMPA can be used as an alternative or supplementary instrument in selected gynaecological cases.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial cancer, hormone therapy, IUMPA

Adres do korespondencji:

dr med. Andrzej J. Kowalski, I Katedra Ginekologii i Płodnictwa, Uniwersytet Medyczny, I Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź

Wprowadzenie

Celem projektu było opracowanie wewnątrzmacicznego systemu uwalniania leku (*Drug Delivery System*), zawierającego octan medroksyprogesteronu. System zastosowano do przedoperacyjnego leczenia raka endometrium w celu ograniczenia śródoperacyjnego rozsiewu komórek nowotworowych. Drugim zastosowaniem było leczenie nieprawidłowych krwawień z jamy macicy (*abnormal uterine bleeding*) [1]. Biorąc pod uwagę sposób oddziaływania hormonów steroidowych na tkankę docelową, tj. drogą dyfuzji biernej bezpośrednio poprzez błonę komórkową, celowe jest opracowanie nośnika leku zdolnego do długotrwałej podaży leku w miejscu jego działania, a więc w jamie macicy [2]. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa światowego, tego typu system zastosowany w ww. celach nie został do tej pory opracowany. Dotychczas hormonoterapia w wymienionych zastosowaniach wymagała leczenia gestagenami stosowanymi enteralnie bądź parenteralnie.

Wewnątrzmaciczny system podawania gestagenu do leczenia nieprawidłowych krwawień z jamy macicy autorzy proponują określić akronimem IUMPA (*IntraUterine MedroxiProgesterone Acetate*).

Metody

Przedmiotem zainteresowania badaczy było opracowanie systemu w postaci wkładki domacicznej zawierającej octan medroksyprogesteronu, którego czas uwalniania do środowiska jamy macicy wynosiłby odpowiednio 7 dni (rak endometrium – IUMPA-1) [3] oraz 30 dni (nieprawidłowe krwawienia z jamy macicy – IUMPA-2) [4]. Obie wkładki zostały skonstruowane we współpracy z badaczami z zespołu Chemii Radiacyjnej Stosowanej Międzyresortowego Instytutu Techniki Radiacyjnej Politechniki Łódzkiej. Dawkę leku we wkładce IUMPA-1 na podstawie piśmiennictwa oraz w oparciu o doświadczenia własne oraz obliczenia podaży leku określono na 350 mg/dobę [5]. We wkładce IUMPA-2 dawkę leku określono na 1–2 g/30 dób. Niższa z tych dawek pozwala uzyskać w obrębie jamy macicy podaż leku w wysokości 33 mg/dobę; przy parenteralnym podaniu octanu medroksyprogesteronu w dawce 1 g/dobę szacunkowa podaż w obrębie jamy macicy wynosi 20 mg/dobę, a więc jest o ok. 33% mniejsza. Należy podkreślić, że w przypadku terapii miejscowej całkowite obciążenie ustroju lekiem wynosi 1 g, a w przypadku terapii parenteralnej skojarzonej z enteralną wynosi 30 g, tj. 30-krotnie więcej. Dawkę octanu medroksyprogesteronu w wysokości 2 g postanowiono włączyć do badań do celów porównawczych efektów terapeutycznych. Zastosowanie we wkładce domacicznej octanu medroksyprogesteronu umożliwia porównanie uzyskanych wyników z jego zastosowaniem w innych postaciach [6].

IUMPA-1

Stosunkowo nowym elementem w hormonoterapii raka endometrium jest zastosowanie gestagenów w celu poprawy śródoperacyjnej aseptyki onkologicznej. Według tej koncepcji, wstępne podanie przed operacją przez kilka dni dużych dawek gestagenów (np. 700–1400 mg/tydzień octanu medroksyprogesteronu) zmniejsza śródoperacyjny rozsiew komórek nowotworowych przez ograniczenie proliferacji nowotworu [7]. Przeprowadzone doświadczenia wykazały maksymalny spadek stężenia receptorów cytozolowych w 4. dobie oraz następnie zmniejszenie wielkości macicy w 5. dobie po podaniu MPA. Badania materiału pooperacyjnego po wstępnej hormonoterapii potwierdzają wystąpienie korzystnego efektu progestacyjnego, tak w stosunku do zrębu gruczołowego, jak i podścieliska [8]. Dodatkowo zaobserwowano poprawę stanu klinicznego chorych przed operacją, poprzez polepszenie się stanu ogólnego, ustąpienie krwawienia, upławów krwisto-surowicznych oraz poprawę samopoczucia. Stwierdzono również zmniejszenie wielkości macicy. Zastosowanie dla uzyskania wyżej wymienionych korzystnych efektów miejscowo działającej wkładki IUMPA-1 jest szczególnie uzasadnione ze względu na uniknięcie ogólnoustrojowych skutków ubocznych dużych dawek gestagenu.

IUMPA-2

Zastosowanie wkładki IUMPA-2 ma miejsce w następujących przypadkach [9]:

1. Krwawienia czynnościowe, okresu okołomenopauzalnego (spowodowane zanikaniem czynności hormonalnej jajników).
2. Krwawienia z przyczyn miejscowych:
 - a. mięśniaki macicy (u młodych kobiet oraz przypadki małych zmian bez krwawienia zagrażającego życiu),
 - b. rozrosty endometrium gruczołowo-torbielowate.
3. Krwawienia jatrogenne:
 - a. w przebiegu leczenia preparatami SERM (np. tamoxifen) raka sutki,
 - b. w przebiegu leczenia HTZ (z wyłączeniem i bez wyłączenia estrogenów podawanych ogólnoustrojowo) [10].
4. Krwawienia o nieustalonej przyczynie (próba leczenia w przypadkach z krwawieniem nie zagrażającym życiu).

Dyskusja

Należy podkreślić, że zaproponowany system terapeutyczny nie ma do chwili obecnej odpowiednika w medycynie światowej. Inny i jedyny system o zbliżonej idei to mechaniczna wkładka antykoncepcyjna *Mirena*, wzbogacona o system uwalniania lewonorgestrelu w celu polepszenia efektu antykoncepcyjnego. Z uwagi na niezwykle niskie dawki hormonu (ok. 20 ng/dobę) przy mniej-

szej gestagenności lewonorgestrelu w stosunku do octanu medroksyprogesteronu, wkładka antykoncepcyjna nie może być stosowana w celach terapeutycznych. Z doświadczeń autorów wynika, że zastosowanie wkładki IUMPA-1 w wymierny sposób wpływa na ograniczenie aktywności mitotycznej raka endometrium, obniża poziom receptorów estrogenowych jako wskaźnika ekspresji tego nowotworu, hamuje krwawienie z chorobowo zmienionej jamy macicy. Uzyskane efekty wskazują na potencjalne ograniczenie rozsiewu raka endometrium, a więc wpływa na poprawę śródoperacyjnej aseptyki onkologicznej. Szczegółowe wyniki, będące efektem naszych badań poszczególnych wymienionych elementów, zostały opublikowane w innych pracach [5, 7, 8].

Zastosowanie wkładki IUMPA-2 w nieprawidłowych krwawieniach z jamy macicy okazało się szczególnie przydatne w leczeniu rozrostów prostych endometrium (grupa II.2.). Na drugim miejscu, w wybranych przypadkach uzyskano poprawę w grupie chorych z krwawieniami czynnościowymi okresu okołomenopauzalnego (grupa I) oraz w przebiegu leczenia preparatami HTZ (grupa III.2.). Nie udało się uzyskać efektu terapeutycznego w grupie kobiet z mięśniakami macicy (grupa II.1.), w krwawieniach spowodowanych długotrwałą terapią preparatami SERM (grupa III.1.) oraz w krwawieniach o nieustalonej etiologii (grupa IV).

Podsumowanie

System hormonoterapii wewnątrzmacicznej IUMPA wydaje się kolejnym przydatnym narzędziem do zastosowania w ginekologii. Nie zastępuje on innych sposobów leczenia, ale stanowi alternatywę w wybranych przypadkach, w których celem leczenia jest uzyskanie wysokiej podaży gestagenu w jamie macicy.

Decyzją Urzędu Patentowego RP z 24.02.2006 r. udzielono na przedstawiony system patentu pod numerem P-336614.

Piśmiennictwo

1. Marbaix E, Brun J-L. Concise survey of endometrial pathologies detected at hysteroscopy. *Gynecol Surg* 2004; 1: 151-7
2. Ehrlich CE, Young PC, Cleary E. Cytoplasmic Progesterone and Estradiol Receptors in Normal, Hyperplastic, and Carcinomatous Endometria: Therapeutic Implications *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 539-46.
3. Kowalski AJ, Dec W. IUMPA – Intrauterine medroxyprogesterone acetate in preoperative treatment of endometrial cancer, Monduzzi Editore, Bologna 1997; 217-221.
4. Kowalski AJ, Strużycki K, Welfel J, et al. IUMPA-2: uterine arteries flow velocimetry in patients with hyperplastic endometrium after intrauterine medroxyprogesterone treatment. *Abstract Book of 5th International Symposium Women's Health and Menopause*, Florence 2004; 37.
5. Kowalski A J, Suzin J. IUMPA – the modulation of the oestrogen receptor level of endometrial carcinoma by the intrauterine application of medroxyprogesterone acetate. *Eur J Cancer*. 2000; 36 (suppl. 4): 104.
6. Porpiglia M, Piacentino R, Cellura A, et al. Abnormal uterine hemorrhage in climacteric. Medical management. *Minerva Ginecol* 1998; 50: 475-9.
7. Kowalski AJ, Suzin J. IUMPA – Mitotic activity and grading according to endometrial carcinoma clinical stage. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9 (suppl. 1): 81.
8. Kowalski AJ, Suzin J. IUMPA – Endometrial carcinoma estrogen and progesterone receptors status in relation to BMI. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 54-5.
9. Apgar BS. Dysmenorrhea and dysfunctional uterine bleeding. *Prim Care* 1997; 24: 161-78.
10. Bakour SH, Dwarakanath LS, Khan KS, et al. The diagnostic accuracy of ultrasound scan in predicting endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 447-51.

Podziękowania dla prof. dr. Janusza M. Rosiaka, kierownika Zespołu Chemii Radiacyjnej Stosowanej, Międzyresortowego Instytutu Techniki Radiacyjnej Politechniki Łódzkiej.