

Rozrosty endometrium – diagnostyka i leczenie

Endometrial hyperplasias – diagnosis and treatment

Leszek Bobin, Andrzej Malinowski

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Malinowski

Przeгляд Menopauzalny 2007; 4: 212–219

Streszczenie

Rozrosty endometrium najczęściej występują u kobiet w wieku okołomenopauzalnym. Podstawową przyczyną ich powstawania jest działanie estrogenów niezrównoważone przez progesteron. Największą wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu rozrostów endometrium ma histeroskopia w połączeniu z celowanym pobraniem materiału do badania histopatologicznego. Sposób leczenia jest dostosowywany indywidualnie do każdej pacjentki i zależy od jej wieku, ogólnego stanu zdrowia, chęci urodzenia w przyszłości dziecka oraz stwierdzenia w pobranej próbce endometrium atypii komórkowej. Postępowanie lecznicze ma wiele opcji – można stosować różne metody terapii hormonalnej, destrukcji endometrium i wycięcia macicy.

Słowa kluczowe: rozrost endometrium, diagnostyka, leczenie

Summary

Endometrial hyperplasias most often occur in perimenopausal women. The basic cause is action of oestrogens uncompensated by progesterone. Hysteroscopy with selective endometrial biopsy has the highest diagnostic value in diagnosis of endometrial hyperplasias. Treatment is individual and depends on patient's age, her general health status, procreative plans and detection of cell atypia in an endometrial sample. Treatment options involve various methods of hormonal therapy, endometrial destruction and hysterectomy.

Key words: endometrial hyperplasia, diagnosis, treatment

Rozrost endometrium (*endometrial hyperplasia*) jest rozpoznaniem histopatologicznym, charakteryzującym nadmierną proliferację gruczołów błony śluzowej macicy z towarzyszącym zwiększeniem stosunku gruczołów do zrębu [1]. Rozrosty błony śluzowej trzonu macicy są klasyfikowane na podstawie oceny budowy gruczołów oraz zmian w jądrze komórkowym. Aktualna klasyfikacja zaakceptowana przez Światową Organizację Zdrowia wyróżnia 4 rodzaje rozrostów endometrium [2]:

- rozrost prosty (*hyperplasia simplex*),
- rozrost złożony (*hyperplasia complex*),
- rozrost prosty atypowy (*hyperplasia simplex atypica*),
- rozrost złożony atypowy (*hyperplasia complex atypica*).

Rozrost prosty jest zmianą proliferacyjną, z minimalnym skróceniem i zagęszczeniem gruczołów oraz obfitym podścieliskiem pomiędzy gruczołami. Od prawidłowego endometrium w fazie wzrostowej różni się zaniem granicy między podstawową a czynnościową

warstwą błony śluzowej macicy. W przypadku rozrostu złożonego gruczoły charakteryzują się dużym stopniem skręcenia i zagęszczenia, mogą się różnić rozmiarem i zajmują powierzchnię znacznie większą niż uciskane przez nie skąpe podścielisko. Oba rodzaje rozrostów dodatkowo klasyfikuje się na podstawie występowania atypii komórkowej, której cechami jest powiększenie komórek nabłonka; zwiększenie stosunku jądra do cytoplazmy; powiększenie, zaokrąglenie i pleomorfizm jąder; hiperchromatyzm z wydatnym jąderkiem; zwiększona aktywność mitotyczna; aneuploidia [1, 3, 4]. Do oceny ryzyka przemiany rozrostu endometrium w raka podstawowe znaczenie ma atypia komórkowa. Według Kurman i wsp. [5] przemianie takiej ulega mniej niż 2% przypadków rozrostu bez atypii (odpowiednio 1% dla *hyperplasia simplex* i 3% dla *hyperplasia complex*). Dlatego rozrosty endometrium bez cech atypii nie są uważane za stany przednowotworowe. Inaczej jest w przypadku rozrostu

Adres do korespondencji:

dr med. **Leszek Bobin**, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

atypowego, gdzie do rozwoju raka dochodzi w 23% przypadków (8% dla *hyperplasia simplex atypica* i aż 29% dla *hyperplasia complex atypica*). Atypia komórkowa powoduje, że rozrost endometrium staje się rzeczywistym stanem przedrakowym. Nowotworem powstającym na podłożu atypowych rozrostów błony śluzowej trzonu macicy jest rak gruczołowy typu endometrioidalnego, o stosunkowo niewielkiej złośliwości i dość powolnym rozwoju, niezależnie od podtypu morfologicznego [3].

Przyczyną rozrostów jest działanie estrogenów, które nie jest zrównoważone przez progesteron. Estrogeny powodują proliferację, a progesteron – przemianę wydzielniczą, poprzedzającą złuszczenie błony śluzowej macicy. W normalnym cyklu miesięczkowym w fazie proliferacji działanie estrogenów powoduje wzrost i wykształcenie się gruczołów endometrium, nasilenie mitozy, pogrubienie podścieliska, wzrost naczyń spiralnych, pojawienie się receptorów estrogenowych i progesteronowych, a po wystąpieniu jajczkowania rozpoczyna się wydzielanie przez ciało żółte progesteronu, który mimo stałej stymulacji estrogenowej blokuje dalszy wzrost błony śluzowej trzonu macicy, czyli kończy się faza proliferacji i zaczyna się faza wydzielnicza [3, 6]. Stanowi to fizjologiczne ograniczenie procesu rozrostu, a jeśli nie dochodzi do zapłodnienia, występuje prawidłowe krwawienie miesięczne i cały cykl zaczyna się od nowa. Jeżeli jednak, z jakichkolwiek przyczyn, nie wystąpi owulacja, faza proliferacyjna przedłuża się na cały cykl, endometrium nie przechodzi w fazę wydzielniczą, a po przekroczeniu granicy wydolności układu naczyniowego dochodzi do obumierania błony śluzowej trzonu macicy i krwawienia zbliżonego do normalnej miesiączki. Jest ono zwykle bardziej obfite i trwa dłużej. Jeśli przyczyny, które spowodowały wystąpienie cyklu bezowulacyjnego ustąpią, nie dochodzi do trwałych zmian w endometrium, a w kolejnych cyklach procesy proliferacji i wydzielania odbywają się prawidłowo. W taki sposób sa-

moistnie zanika np. rozrost współistniejący z krótkimi cyklami bezowulacyjnymi w okresie dojrzewania [7]. Inaczej jest jeśli stan przedłużonego wyłącznego działania estrogenów utrzymuje się przez dłuższy czas. Dochodzi wtedy do rozrostów endometrium, które są wynikiem tkankowej reakcji na nadmierną, przedłużoną stymulację estrogenową przy braku równowagi progesteronowej. W okresie okołomenopauzalnym powtarzające się cykle bezowulacyjne są najczęstszą przyczyną nieprawidłowych rozrostów błony śluzowej trzonu macicy, ale zdarza się to także u kobiet młodych, np. z powodu braku owulacji w przebiegu zespołu policystycznych jajników lub na skutek produkcji estrogenów przez hormonalnie czynne guzy jajnika. Zwiększone stężenie estrogenów może być spowodowane też konwersją androstendionu do estronu i estradiolu w tkance tłuszczowej otyłych kobiet. Rzadszą przyczyną rozrostów endometrium jest obwodowa konwersja androgenów do estrogenów w przypadku guzów kory nadnerczy produkujących androgeny. U kobiet po menopauzie rozrosty endometrium mogą mieć miejsce we wszystkich stanach, przebiegających z podwyższeniem poziomu hormonów estrogenowych, zwłaszcza w wyniku terapii estrogenowej, niezrównoważonej przez podawanie gestagenów [8, 9]. Do rozwoju rozrostu atypowego może przyczyniać się również leczenie tamoksyfenem, stosowanym w terapii raka sutka [10]. Przyczyny rozrostów endometrium zestawiono w tab. I.

Najczęstszym objawem klinicznym rozrostu endometrium jest nieprawidłowe krwawienie z jamy macicy. Proces diagnostyczny zaczyna się od badania ginekologicznego, które pozwala stwierdzić lub wykluczyć inne niż jama macicy źródło krwawienia z dróg rodnych oraz obecność mięśniaków macicy, często współistniejących z rozrostem endometrium.

Badanie cytologiczne wymazów z szyjki macicy nie jest specyficznym narzędziem diagnostycznym rozro-

Tab. I. Etiologia rozrostów endometrium

Przyczyny	Uwagi		
działanie estrogenów niezrównoważone przez progesteron	cykle bezowulacyjne	w okresie dojrzewania	rozrost zwykle zanika samoistnie
		w okresie okołomenopauzalnym	najczęstsza przyczyna
		w zespole policystycznych jajników	częsta przyczyna
guzy jajnika produkujące estrogeny			rzadka przyczyna
	zwiększona obwodowa konwersja androgenów do estrogenów	otyłość	częsta przyczyna
		guzy kory nadnerczy produkujące androgeny	rzadka przyczyna
terapia estrogenowa			zwykle w hormonalnej terapii zastępczej
leczenie tamoksyfenem			zwykle w terapii raka sutka

stów endometrium, jednak obecność komórek atypowych gruczolowych (AGC wg systemu Bethesda 2001), szczególnie z kategorii *prawdopodobnie nowotworowe (favor neoplastic)*, powinna skłaniać do rozpoczęcia wczesnej i dokładnej diagnostyki, ponieważ u pacjentek z takim rozpoznaniem cytologicznym w badaniu histopatologicznym stwierdzano zarówno rozrost, jak i raka endometrium [11, 12].

Nieinwazyjną metodą wstępnej oceny błony śluzowej macicy u kobiet z nieprawidłowymi krwawieniami jest badanie ultrasonograficzne, obecnie standardowo wykonywane z wykorzystaniem głowicy dopochwowej. Podstawowym parametrem w tym badaniu jest grubość obu warstw endometrium (mierzona od przedniej ściany macicy do tylnej), która u kobiet po menopauzie nie powinna przekraczać 5 mm – jeśli nie stosują one hormonalnej terapii zastępczej lub 8 mm – jeśli tę terapię stosują [13]. Krwawienie z jamy macicy przy grubości endometrium poniżej 5 mm zwykle jest spowodowane jego atrofią [14]. W okresie okołomenopauzalnym wskazaniem do dalszej diagnostyki jest grubość błony śluzowej macicy powyżej 14 mm [6]. Szafranko [15], przyjmując za próg grubości endometrium 6 mm dla kobiet po menopauzie bez substytucji hormonalnej i 10 mm z substytucją, z patologii znalezionych ultrasonograficznie właśnie dla podejrzenia przerostu błony śluzowej macicy uzyskał największą zgodność z badaniem histologicznym, bowiem w 61,8% przypadkach. Grubość endometrium w ultrasonografii, w przypadkach rozrostu potwierdzonego histologicznie, wynosiła w tym badaniu 7,4–18,5 mm, średnio 12,6 mm. Inni autorzy stwierdzali rozrost błony śluzowej macicy u pacjentek z krwawieniem po menopauzie przy średniej grubości endometrium w ultrasonografii 9,5–15,6 mm [16–20]. Poza grubością endometrium ocenia się jego echostrukturę i granice, kształt jamy macicy, obecność i symetryczność echa środkowego oraz obecność płynu w jamie macicy. Na proces rozrostowy lub raka wskazuje wzmożona lub zróżnicowana echogenność endometrium, brak lub zniekształcenie echa środkowego, obecność płynu w jamie macicy [6]. Cennym uzupełnieniem ultrasonografii standardowej jest badanie dopplerowskie. Wielu autorów stwierdzało niższy opór naczyniowy w tętnicy macicznej oraz częstsze występowanie nieprawidłowych naczyń w obrębie błony śluzowej macicy u pacjentek z rozrostami w porównaniu do kobiet z prawidłowym endometrium [21–24].

Badanie ultrasonograficzne w diagnostyce rozrostów błony śluzowej macicy jest jednak obarczone sporym odsetkiem wyników fałszywych zarówno pozytywnych, jak i negatywnych. Na rozpoznania fałszywie pozytywne mają wpływ poszerzenia endometrium w przypadkach polipowości, mięśniaków podśluzówkowych, nadmiernej proliferacji czy sekrecji w wyniku działania hormonów. Obrazy wyraźnego poszerzenia błony śluzowej trzonu macicy w ultrasonografii zdarzają się w przypadkach tzw.

torbielowatego zaniku endometrium (*atrophia cystica endometrii*) [3]. Rozpoznania fałszywie negatywne mogą mieć miejsce w przypadkach rozrostu ogniskowego, co zdarza się nawet przy zmierzonej w ultrasonografii grubości endometrium poniżej 5 mm [25–27]. Trudności diagnostyczne konwencjonalnej dwuwymiarowej ultrasonografii ma przewyciężyć wprowadzana ostatnio ultrasonografia trójwymiarowa, która umożliwiła uwidocznienie całej błony śluzowej macicy i ułatwia wykrywanie nawet niewielkich miejsc podejrzanych o patologiczny rozrost [17]. Pozwala ona również na dokonanie dokładnego pomiaru objętości błony śluzowej macicy, co wg niektórych autorów może być lepszym parametrem diagnostycznym w przewidywaniu rozpoznania nowotworów endometrium, niż pomiar samej jej grubości [28, 29].

Ultrasonografia nie daje jednak informacji o typie histologicznym uwidocznionego przerostu błony śluzowej macicy, dlatego badaniem rozstrzygającym o charakterze zmiany jest badanie histopatologiczne. Podstawowym zabiegiem diagnostycznym, wykonywanym w przypadkach nieprawidłowych krwawień z macicy, stanowi frakcjonowane wyłyżeczkowanie kanału szyjki i jamy macicy. To metoda inwazyjna, zwykle wymagająca hospitalizacji, znieczulenia ogólnego i rozszerzenia kanału szyjki macicy. Mało inwazyjnym sposobem pobierania próbek endometrium jest biopsja aspiracyjna za pomocą przyrządu *pipelle*, czyli cienkiej, giętkiej kaniuli jednorazowego użytku, którą wprowadza się do jamy macicy bez rozszerzenia kanału szyjki, a próbkę pobiera się przez wytworzenie podciśnienia. To metoda stosunkowo tania i dobrze tolerowana przez pacjentki, może być wykonywana ambulatoryjnie. Biopsja za pomocą aspiratora *pipelle* bywa bardzo skuteczna w rozpoznawaniu raka endometrium (99–100%), ale czułość tej metody u kobiet z rozrostem błony śluzowej macicy jest jednak mniejsza – 75–83% [30–32]. W 12–13% przypadków otrzymuje się zbyt mało materiału do przeprowadzenia miarodajnej oceny histopatologicznej, w porównaniu do 6,4–9,5% przy zastosowaniu wyłyżeczkowania jamy macicy [32, 33]. W przypadkach bardzo cienkiego endometrium (<5 mm w badaniu ultrasonograficznym) adekwatną próbkę materiału za pomocą aspiratora *pipelle* udało się uzyskać jedynie w 27% [31].

Przeprowadzono próby łączenia biopsji aspiracyjnej z sonohisterografią przezpochwową. Ta ostatnia metoda polega na badaniu ultrasonograficznym bezpośrednio po podaniu środków cieniujących do jamy macicy, najczęściej 4–10 ml jałowego roztworu 0,9% NaCl [34]. Zastosowanie kontrastu daje możliwość lepszej oceny zmian wewnątrzmacicznych, szczególnie mięśniaków podśluzówkowych i polipów endometrialnych, ale w rozpoznawaniu rozrostu i raka endometrium sama sonohisterografia ma ograniczoną wartość. Połączenie tych dwóch tanich metod diagnostycznych, czyli biopsji za pomocą aspiratora *pipelle* i sonohisterografii, może natomiast być użyteczne w rozpoznawaniu przyczyny nieprawidłowego krwawie-

nia z jamy macicy, ponieważ w porównaniu z histeroskopią i łyżeczkowaniem jamy macicy charakteryzuje się czułością na poziomie 94–97% [35, 36].

Innym mało inwazyjnym sposobem diagnostyki błony śluzowej macicy jest biopsja szczoteczkowa, czyli pobieranie wymazów z jamy macicy do badania cytologicznego za pomocą walcowatej szczoteczki, zakończonej kulką zabezpieczającą przed uszkodzeniem ściany macicy (*uterobrush*, inaczej *Tao brush*). Szczoteczka ta, cienka i łatwa do wprowadzenia, jest lepiej akceptowana przez pacjentki, niż aspirator *pipelle* [37]. Czułość biopsji szczoteczkowej oceniano na 95,5%, a specyficzność na 100% [38]. Jeżeli jednak biopsja szczoteczkowa okaże się niewystarczająca z przyczyn technicznych lub diagnostycznych, powinna być uzupełniona badaniem histologicznym. Wyniki wielu badań wskazują, że w przypadkach zmian objawowych, podejrzanych o rozrost lub raka endometrium samo wyłyżeczkowanie jamy macicy, bez kontroli wzrokowej, może być niewystarczające [39–41]. Metoda ta obciążona jest dużym błędem, ze względu na możliwość ominięcia z przyczyn technicznych fragmentów błony śluzowej w obrębie ujść macicznych jajowodów, lub (rzadziej) dna macicy, a właśnie w tych obszarach często znajdują się początkowe stadia rozwoju rozrostu i wczesne postacie raka endometrium [42].

Najdoskonalszą metodą pobierania materiału do badania histologicznego z błony śluzowej macicy jest celowane wyłyżeczkowanie, poprzedzone histeroskopią, która obecnie stanowi *złoty standard* w ocenie jamy macicy. Najważniejszymi wskazaniami do wykonania histeroskopii są nieprawidłowe krwawienia maciczne i nieprawidłowe obrazy ultrasonograficzne jamy macicy. Rozrost endometrium stwierdza się u 8,5% wszystkich kobiet poddanych histeroskopii [43]. Wartość histeroskopii polega na uwidocznieniu kanału szyjki i całej błony śluzowej macicy oraz makroskopowym lokalizowaniu i określeniu rozległości zmian, w celu precyzyjnego pobierania materiału do badania histopatologicznego. W makroskopowym rozpoznaniu rozrostów endometrium punktem odniesienia jest obraz histeroskopowy w fazie proliferacyjnej prawidłowego cyklu miesięczkowego, kiedy błona śluzowa macicy bywa cienka, o różowym zabarwieniu, a naczynia powierzchniowe w powiększonym obrazie są delikatnie zarysowane i linijne. W przypadku rozrostu prostego błona śluzowa macicy ma kolor biały, żółty lub różowoczerwony, często o budowie pseudopolipowatej. W powiększonym obrazie widoczne są rozszerzone naczynia, często pękające, z wynaczynioną krwią – *plączące endometrium* [6]. W rozrostach złożonych błona śluzowa macicy ma budowę pseudopolipowatą, często przypominającą budowę mózgu, a w powiększeniu stwierdza się nieregularny przebieg szerokich naczyń krwionośnych. Jednak obraz histeroskopowy rozrostów atypowych i wczesnych postaci raka jest prawie identyczny, a rozpoznanie hiperplazji endometrium na podstawie samej oceny makroskopowej obciążone jest du-

żym błędem, dlatego zawsze są konieczne badania histopatologiczne [6].

Wprowadzenie instrumentarium minihisteroskopowego pozwala na wykonanie zabiegu w warunkach ambulatoryjnych, bez rozszerzenia kanału szyjki macicy i znieczulenia [44]. Potwierdzono znamienne większą czułość i wartość predykcyjną wyników ujemnych w porównaniu ze zwykłym wyłyżeczkowaniem jamy macicy dla histeroskopii ambulatoryjnej w połączeniu z celowanymi biopsjami [45]. W porównaniu z badaniem histologicznym po histerektonii czułość, swoistość, wartość predykcyjna wyników dodatnich i ujemnych dla histeroskopii ambulatoryjnej wynosiła odpowiednio 98, 95, 96 i 98%.

Wykonanie histeroskopii wiąże się z możliwością przemieszczenia komórek błony śluzowej macicy przez jajowody do jamy otrzewnowej i ryzykiem rozsiewu komórek nowotworowych w przypadku raka endometrium. Jedni autorzy uzyskali dodatni wynik cytologii otrzewnowej po histeroskopii u 25% pacjentek [46], inni u wszystkich badanych uzyskali wynik ujemny [47]. Niewątpliwie mniejsze ciśnienie w jamie macicy przy histeroskopii wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem przedostania się komórek endometrium do jamy otrzewnowej, niektórzy za taką bezpieczną granicę uważają 80 mmHg [48]. Jednak nawet w przypadku rozsiewu komórek nowotworowych w jamie otrzewnowej na skutek histeroskopii brak przekonujących dowodów, żeby taki rozsiew miał jakiegokolwiek znaczenie kliniczne [46, 49]. Dlatego histeroskopia, jako najbardziej wartościowe narzędzie diagnostyczne patologii jamy macicy, powinna być wykonywana nawet w przypadkach wysokiego ryzyka wystąpienia raka endometrium. Różne metody diagnostyczne rozrostów endometrium przedstawia tab. II.

Zdarza się też, że rozpoznanie histopatologiczne rozrostu endometrium w badaniu wyskrobin z jamy macicy nie znajduje potwierdzenia w pooperacyjnym badaniu usuniętej macicy. Można to tłumaczyć tzw. przediagnozowaniem, ale również i tym, że w tych przypadkach podczas łyżeczkowania większość zmienionej błony śluzowej trzonu macicy zostaje usunięta, a pozostałości tkankowe są na tyle niewielkie, że nie można ich odnaleźć [3].

Sposób leczenia rozrostów błony śluzowej macicy zależy od wieku pacjentki, jej ogólnego stanu zdrowia, chęci urodzenia w przyszłości dziecka oraz stwierdzenia w pobranej próbce endometrium atypii komórkowej. Wyróżnia się 3 sposoby postępowania leczniczego w rozrostach endometrium:

- leczenie zachowawcze (terapia hormonalna),
- operacyjne pośrednie (destrukcja endometrium),
- operacyjne radykalne (wycięcie macicy) [50].

Szczegółowy wykaz metod leczenia rozrostów błony śluzowej macicy podano w tab. III.

W przypadkach rozrostów bez oznak atypii i w przypadkach rozrostu atypowego u kobiet w okresie rozrod-

Tab. II. Metody diagnostyczne rozrostów endometrium

Metoda diagnostyczna	Inwazyjność metody	Wartość metody
badanie ginekologiczne	żadna	niska
badanie cytologiczne	żadna	niska
ultrasonografia (dwuwymiarowa, z badaniem dopplerowskim, trójwymiarowa)	żadna	średnia
sonohisterografia	mała	niska
biopsja szczoteczkowa	mała	dość wysoka
biopsja aspiracyjna	mała	dość wysoka
sonohisterografia + biopsja aspiracyjna	mała	wysoka
frakcjonowane wyłżeczowanie kanału szyjki i jamy macicy	duża	wysoka
histeroskopia ambulatoryjna z biopsją celowaną	dość mała	bardzo wysoka
histeroskopia z celowanym wyłżeczowaniem	największa	najwyższa

czym, pragnących zachować płodność oraz u kobiet starszych z przeciwwskazaniami do zabiegu operacyjnego leczeniem z wyboru jest terapia hormonalna. Celem leczenia hormonalnego jest uzyskanie prawidłowych przemian w obrębie błony śluzowej macicy u kobiet miesiączkujących lub atrofii endometrium u kobiet po menopauzie. Ponieważ przyczyną rozrostów jest nadmierna stymulacja estrogenowa, w terapii hormonalnej stosuje się progesteron i jego pochodne. Bezpieczną opcją leczniczą stanowi terapia nienowotworowych rozrostów endometrium naturalnym mikronizowanym progesteronem podawanym w formie tabletek dopochwowych po 100 mg 2 razy na dobę. Po 3 mies. takiego leczenia w 94% przypadków uzyskano prawidłowy wynik histopatologiczny [51]. Skuteczne i bezpieczne jest leczenie octanem megestrolu w dawce dobowej 160–320 mg podawanym doustnie 4 razy dziennie przez 2–3 mies. [7, 52]. Innym schematem może być podawanie octanu megestrolu 40 mg na dobę przez znacznie dłuższy czas. W 52-osobowej grupie kobiet po menopauzie leczonych tym sposobem przez 9–104 mies. (średnio 42 mies.) u ponad 90% uzyskano pełną remisję rozrostu endometrium [53]. Doustne podawanie octanu noretisteronu 5 mg dziennie lub octanu medroksyprogesteronu 10 mg dziennie zwykle stosuje się przez 14 dni każdego miesiąca lub w terapii ciągłej [4, 54–56]. Są też schematy leczenia wysokimi dawkami octanu medroksyprogesteronu, np. po 500 mg domięśniowo 2 razy w tyg. przez 3 mies. [57]. Rzadziej stosowany jest kapronian 17-hydroksyprogesteronu podawany domięśniowo w dawce 150 mg na dobę lub 1000 mg na tydz. przez 3 mies. [50]. Zwykły rozrost endometrium bez atypii można też cofnąć, stosując doustne tabletki antykoncepcyjne. Do leczenia rozrostu z atypią trzeba wybrać gestagen silniej działający (np. megestrol) i podawać go

w większych dawkach, przez dłuższy czas [4]. W przypadkach, gdy gestageny są przeciwwskazane, można zastosować danazol. Mariani i wsp. podawali danazol kobietom po menopauzie z rozrostem endometrium bez atypii w dawce dobowej 400 mg przez 3 mies., uzyskując cofnięcie rozrostu u 83% pacjentek [58]. Przeprowadzono też udane próby leczenia rozrostów endometrium analogami GnRH [59, 60]. W przypadkach rozrostu złożonego szczególnie skuteczna okazała się 6-miesięczna terapia octanem leuproreliny lub triptoreliną, gdzie w grupie 12 kobiet (w tym 2 z rozrostem atypowym) u żadnej nie stwierdzono nawrotu po średnio 19 mies. obserwacji histopatologicznej; w grupie 30 pacjentek z rozrostem prostym u 7 doszło do nawrotu i przeprowadzenia histerektomii [59]. W innym badaniu oceniano skuteczność leczenia rozrostu atypowego przez łączne podawanie gestagenów i analogów GnRH. Stosowano 500 mg octanu noretisteronu tygodniowo przez 3 mies. i 3,75 mg triptoreliny *depot* co miesiąc przez 6 mies. Po 5 latach obserwacji wśród 19 pacjentek u 16 stwierdzono regresję, u 1 utrzymywanie się zmian, u 1 nawrót i u 1 progresję [60].

Za uznaną metodę uważa się miejscowe leczenie hormonalne za pomocą wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej lewonorgestrel w dawce 20 µg na dobę. Ten rodzaj terapii już po kilku miesiącach powodował regresję różnych typów rozrostów błony śluzowej macicy [61, 62]. Skutecznym postępowaniem u pacjentek w wieku rozrodczym, u których stwierdza się rozrost endometrium bez atypii, może być indukcja owulacji [6, 7].

Leczenie zachowawcze powinno być monitorowane przez badanie histologiczne próbek endometrium przeprowadzane co 3–6 mies. W przypadku utrzymywania się rozrostu zwiększa się dawkę leku, podając go przez kolejne 3 mies. Przy braku regresji zalecane jest postępowanie operacyjne pośrednie lub radykalne [6].

Tab. III. Leczenie rozrostów endometrium

I Leczenie zachowawcze – terapia hormonalna				
wskazania	lek	dawka	sposób podawania	długość podawania
rozrost bez atypii	tabletki antykoncepcyjne	zwykła	doustnie	minimum 3 mies.
	lewonorgestrel	20 µg/dobę	wkładka wewnątrzmaciczna	minimum rok
	progesteron	200 mg/dobę	dopochwowo	3 mies.
	octan noretisteronu	5 mg/dobę	doustnie	3–6 mies.
	octan medroksyprogesteronu	10 mg/dobę		
	octan megestrolu	160–320 mg/dobę	doustnie	3 mies.
		40 mg/dobę	doustnie	9–104 mies.
	analogi GnRH (leuprorelina lub triptorelina)	3,75 mg/mies.	domięśniowo	6 mies.
rozrost bez atypii + przeciwwskazania do gestagenów	danazol	400 mg/dobę	doustnie	3 mies.
rozrost z atypią w wieku rozrodczym	octan medroksyprogesteronu	500–1000 mg/dobę	doustnie	3 mies.
rozrost z atypią + przeciwwskazania do operacji	octan megestrolu	160–320 mg/dobę	doustnie	minimum 9 mies.
	octan medroksyprogesteronu	1000 mg/tyg.	domięśniowo	minimum 3 mies.
	kapronian 17-hydroksyprogesteronu	150 mg/dobę		
		1000 mg/tyg.		
	gestageny (octan noretisteronu) + analogi GnR (triptorelina)	500 mg/tyg. 3,75 mg/mies.	domięśniowo	3 mies. 6 mies.
II Leczenie operacyjne pośrednie – destrukcja endometrium				
wskazania	metody	możliwość oceny histopatologicznej materiału pozyskanego w czasie zabiegu		
rozrost bez atypii po nieskutecznej hormonoterapii	elektroresekcja	tak		
	elektrokoagulacja	nie		
	termoablacja			
	ablacja mikrofalowa			
	laserowa ablacja			
	destrukcja bipolarna			
	kriodestrukcja			
III Leczenie operacyjne radykalne – wycięcie macicy				
wskazania	metody			
rozrost z atypią po menopauzie lub w wieku rozrodczym	histerektomia pochwowa			
po nieskutecznej hormonoterapii	histerektomia laparoskopowa			
rozrost bez atypii po nieskutecznej hormonoterapii	histerektomia brzuszna			

Leczenie operacyjne pośrednie rozrostów błony śluzowej macicy polega na destrukcji endometrium. Do tego sposobu postępowania kwalifikuje się pacjentki po nieskutecznej hormonoterapii lub z nawracającymi krwawieniami z jamy macicy, u których w badaniu histopatologicznym endometrium wykluczono raka lub atypię. Do metod destrukcji błony śluzowej macicy należą:

- histeroskopowa elektroresekcja endometrium za pomocą pętli elektrycznej,
- histeroskopowa elektrokoagulacja endometrium z użyciem obrotowej elektrody kulkowej,
- termoablacja endometrium za pomocą gorących mediów płynnych, podgrzewanych poza organizmem pacjentki i tłoczonych pompą wewnątrzmacicznie do balonów gumowo-lateksowych lub (rzadziej) bezpośrednio do jamy macicy bez osłonki balonu,
- niszczenie endometrium przy użyciu energii mikrofalowej, lasera, siatki metalowej przewodzącej prąd (destrukcja bipolarna),
- kriodestrukcja endometrium [50].

Ze wszystkich wymienionych metod tylko elektroresekcja endometrium pozwala na ocenę histopatologiczną materiału pozyskanego w czasie zabiegu. Leczenie operacyjne pośrednie, w porównaniu do radykalnego, pozwala zachować macicę i wiąże się, w porównaniu do histerektomii, z krótszym pobytem pacjentki w szpitalu i szybszym powrotem do pełnej aktywności życiowej. W celu uzyskania większej skuteczności i skrócenia czasu zabiegu oraz zmniejszenia krwawienia śródoperacyjnego zaleca się przygotowanie farmakologiczne pacjentek do elektroresekcji endometrium przez podawanie przez co najmniej 4 tyg. gestagenów, antyestrogenów lub analogów GnRH [6]. Powoduje to zmniejszenie grubości błony śluzowej macicy i jej unaczynienia.

Kobiety po menopauzie z atypowym rozrostem, u których nie stwierdza się przeciwwskazań do operacji, od razu powinny być kwalifikowane do wycięcia macicy drogą pochwową, przy zastosowaniu technik laparoskopowych, lub brzusznej. U pacjentek w wieku rozrodczym można dokonać próby leczenia rozrostu atypowego wysokimi dawkami gestagenów (np. doustnie 500–1000 mg octanu medroksyprogesteronu dziennie), jednak jeśli po 3 mies. takiej terapii atypia się utrzymuje, zalecane jest operacyjne leczenie radykalne [6, 7].

Piśmiennictwo

1. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 368-77.
2. Ronnet BM, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Kurman RJ (ed.). Springer-Verlag, New York 2002; 467-500.
3. Łukaszek S. Rozrosty błony śluzowej trzonu macicy w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym. Uwagi patomorfologa. *Prz Menopauz* 2003; 2: 6-11.
4. Speroff L, Fritz MA. Krwawienia maciczne czynnościowe. W: *Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i niepłodność*. Speroff L, Fritz MA (red.). MediPage, Warszawa 2007: 631-60.
5. 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.
6. Obrębowska A, Sajdak S. Zmiany rozrostowe endometrium – rozpoznawanie i terapia. *Współcz Onkol* 2000; 3: 111-3.
7. Spaczyński M, Michalska M, Sajdak S i wsp. Rak błony śluzowej trzonu macicy. W: *Onkologia ginekologiczna*. Spaczyński M (red.). Wrocław: Urban & Partner 1997: 169-96.
8. Kurman RJ, Felix JC, Archer DA, et al. Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 373-9.
9. Portman DJ, Symons JP, Wilborn W, Kempfert NJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study that assessed the endometrial effects of norethindrone acetate plus ethinyl estradiol versus ethinyl estradiol alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 88: 334-42.
10. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 343: 1318-21.
11. Chan CW, Cheung KB. Clinical significance and management of cervical atypical glandular cells of undetermined significance. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 346-51.
12. Tam KF, Cheung AN, Liu KL, et al. A retrospective review on atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) using the Bethesda 2001 classification. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 603-7.
13. Spaczyński M, Kędzia W, Nowak-Markwitz E. *Onkologia ginekologiczna*. W: *Położnictwo i ginekologia* Bręborowicz GH (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006: 805-59.
14. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of post-menopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 401-8.
15. Szafranko K. Ocena ultrasonograficzna endometrium u kobiet po menopauzie diagnozowanych z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy. *Pol J Radiol* 2004; 69: 50-7.
16. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 47-52.
17. Gruboeck K, Jurkovic D, Lawton F, et al. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 272-6.
18. Botsis D, Kassanos D, Pyrgiotis E, Zourlas P. Vaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Clin Experiment Obstet Gynecol* 1992; 19: 189-92.
19. Fistonic I, Hodek B, Klaric P, et al. Transvaginal sonographic assessment of premalignant and malignant changes in the endometrium in postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 431-5.
20. Sawicki W, Śpiewankiewicz B, Stelmachów J. Przydatność ultrasonografii przezpochwowej w ocenie zmian endometrium. *Ultrasonogr Pol* 1994; 4: 43-7.
21. Czekirowski A, Sikorski M, Józefczak M i wsp. Analiza przepływu krwi wokół pomenopauzalnego endometrium przy zastosowaniu kolorowego dopplera. *Gin Pol* 1997; 68: 391-4.
22. Dańska A, Szperek D, Kędzia H, Spaczyński M. Ultrasonografia dopplerowska w wykrywaniu zmian patologicznych błony śluzowej trzonu macicy. *Gin Pol* 1997; 68: 604-9.
23. Fleisher AC, Wheeler J, Lindsay I, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 70-5.
24. Englert-Golon M, Szperek D, Moszyński R i wsp. Wartość diagnostyczna oceny przepływu krwi przy pomocy techniki power-angio doppler w tętnicach macicznych oraz naczyniach endometrium u kobiet z krwawieniami w okresie pomenopauzalnym. *Gin Pol* 2006; 77: 759-63.
25. Maksem J, Sager F, Bender R. Endometrial collection and interpretation using the Tao brush and the CytoRich fixative system: a feasibility study. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 339-46.
26. Maksem J. Endometrial brush cytology of advanced postmenopausal endometrium: does endometrial intraepithelial neoplasia exist in the absence of hyperplasia? *Diagn Cytopathol* 1998; 19: 338-43.
27. Archer DF, Lobo RA, Land HF, et al. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endome-

- trium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6: 201-8.
28. Weber AM, Belinson JL, Bradley LD, Piedmonte MR. Vaginal ultrasonography versus endometrial biopsy in women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 924-9.
 29. Bonilla-Musoles F, Ballester MJ, Marti MC, et al. Transvaginal color Doppler assessment of endometrial status in normal postmenopausal women: the effect of hormone replacement therapy. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 503-7.
 30. Dijkhuizen FP, Mol BW, Broilman HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial cancer and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89: 1765-72.
 31. Elsandabese D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 32-4.
 32. Malinowski A, Bartosiak I, Cieślak J i wsp. Wartość biopsji aspiracyjnej w ocenie endometrium. *Prz Menopauz* 2003; 2: 55-60.
 33. Stovall TG, Ling FW, Morgan PL. A prospective, randomized comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1287-90.
 34. Laughead MK, Stones LM. Clinical utility of saline solution infusion sonohysterography in a primary care obstetric-gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1313-6.
 35. O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E, Brehm W. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 956-61.
 36. Mihm LM, Quick VA, Brumfield JA, et al. The accuracy of endometrial biopsy and saline sonohysterography in the determination of the cause of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 858-60.
 37. Belowska A. Zastosowanie biopsji szczołeczkowej w monitorowaniu endometrium u pacjentek otrzymujących hormonalną terapię zastępczą. *Gin Pol* 2004; 75: 475-81.
 38. Del Priore G, Williams R, Harbatkin CB, et al. Endometrial brush biopsy for the diagnosis of endometrial cancer. *J Reprod Med* 2001; 46: 439-43.
 39. Karlsson B, Granberg S, Hellberg P, Wikland M. Comparative study of transvaginal sonography and hysteroscopy for the detection of pathologic endometrial lesions in women with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1994; 4: 616-9.
 40. Randolph JF, Ying YK, Maier DB, et al. Comparison of real-time ultrasonography, hysterosalpingography and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency. *Fertil Steril* 1986; 46: 828-32.
 41. Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Sawicki W, Kietlinska Z. Hysteroscopy with selective endometrial sampling after unsuccessful dilatation and curettage in diagnosis of symptomatic endometrial cancer and endometrial hyperplasias. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16: 26-9.
 42. Sajdak S. Diagnostyka endoskopowa rozrostów i raka endometrium. W: *Ginekologia onkologiczna*. Markowska J (red.). Urban & Partner, Wrocław 2006: 716-9.
 43. Niewolin M, Stypa T, Wasilewski A i wsp. Zastosowanie histeroskopii w przypadkach nieprawidłowych krwawień macicznych oraz nieprawidłowych obrazów ultrasonograficznych jamy macicy – doświadczenia własne. *Gin Pol* 2004; 75: 281-7.
 44. Campo R, Van Belle Y, Rombauts L, et al. Office mini-hysteroscopy. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 73-81.
 45. Ceci O, Bettocchi S, Pellegrino A, et al. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings for assessing the diagnostic accuracy of office hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002; 78: 628-31.
 46. Nagele F, Wieser F, Deery A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomized cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Hum Reprod* 1999; 14: 2739-42.
 47. Biewenga P, de Blok S, Birnie E. Does diagnostic hysteroscopy in patients with stage I endometrial carcinoma cause positive peritoneal washings? *Gynecol Oncol* 2004; 93: 194-8.
 48. Sajdak S. Diagnostyka endoskopowa rozrostów i raka endometrium. W: *Ginekologia onkologiczna*. Markowska J (red.). Urban & Partner, Wrocław 2006: 716-9.
 49. Obermair A, Geramou M, Gucer F, et al. Impact of hysteroscopy on disease-free survival in clinically stage I endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 275-9.
 50. Sajdak S. Leczenie rozrostów błony śluzowej trzonu macicy. W: *Ginekologia onkologiczna*. Markowska J (red.). Urban & Partner, Wrocław 2006: 735-9.
 51. Szymańska B, Gardyszewska A, Pabich J, Czajkowski K. Rozrosty endometrium: skuteczność leczenia naturalnym mikronizowanym progesteronem podawanym dopochwowo. *Prz Menopauz* 2006; 2: 75-9.
 52. Güven M, Dikmen Y, Terek MC, et al. Metabolic effects associated with high-dose continuous megestrol acetate administration in the treatment of endometrial pathology. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 183-6.
 53. Gal D, Edman CD, Vellios F, Forney JP. Long-term effect of megestrol acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 46: 316-22.
 54. 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.
 55. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progesterone-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 126-31.
 56. Figueroa-Casas PR, Ettinger B, Delgado E, et al. Reversal by medical treatment of endometrial hyperplasia caused by estrogen replacement therapy. *Menopause* 2001; 8: 420-3.
 57. Lindahl B, Willen R. Endometrial hyperplasia. Clinico-pathological considerations of a prospective randomised study after abrasio only or high-dose gestagen treatment. Results of 2 years follow-up of 292 patients. *Anticancer Res* 1991; 11: 403-6.
 58. Mariani L, Sedati A, Giovinnazzi R, et al. Postmenopausal endometrial hyperplasia: role of danazol therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 44: 155-9.
 59. Agorastos T, Bontis J, Vakiani A, et al. Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 102-14.
 60. Perez-Medina T, Bajo J, Folgueira G, et al. Atypical endometrial hyperplasia treatment with progestogens and gonadotropin-releasing hormone analogues: long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 299-304.
 61. Perino A, Quartararo P, Catinella E, et al. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Eur Fertil* 1987; 18: 137-40.
 62. 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.