

P R A C E P O G L Ą D O W E
ginekologia

Aktualne możliwości monitorowania oraz zachowawczego leczenia nienowotworowych rozrostów błony śluzowej macicy

Current possibilities of examination and preservative treatment in endometrial hyperplasia

Kołodziejczak Małgorzata, Knapp Paweł, Kuźmicki Mariusz, Knapp Piotr

Klinika Ginekologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, Polska

Streszczenie

Rozrosty błony śluzowej macicy stanowią jedną z najczęstszych przyczyn krwawień u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

Poznanie biologii nienowotworowych zmian rozrostowych błony śluzowej macicy, przyczyniło się w ostatnich latach do zmiany postępowania klinicznego z omawianym schorzeniem. W licznych przypadkach możliwym stało się zaniechanie leczenia operacyjnego na rzecz postępowania zachowawczego, uwzględniającego także osobiste życzenia pacjentki zachowania narządu rodneho. Również w szczególnych sytuacjach znacznego ryzyka okołoperacyjnego w rozrostach atypowych, liczne algorytmy diagnostyczne dopuszczają również wdrożenie postępowania zachowawczego. Fakt ten powiązany musi być jednak ze ścisłym monitorowaniem biomorfologii endometrium. W tym kontekście zasadnym wydaje się fakt poszukiwania czułego, a zarazem swoistego testu monitorującego biomorfologię błony śluzowej macicy, który wyznaczałby granicę bezpiecznego prowadzenia pacjentki przez lekarza w postępowaniu zachowawczym.

Słowa kluczowe: **rozrosty błony śluzowej macicy / leczenie zachowawcze /
/ diagnostyka endometrium /**

Adres do korespondencji:

Małgorzata Kołodziejczak
Klinika Ginekologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok Polska
tel./fax.: 85 7468502
e-mail: gagen@umwb.edu.pl

Otrzymano: 20.08.2010
Zaakceptowano do druku: 22.06.2011

Abstract

Endometrial hyperplasia is one of the most frequent reasons of pre- and menopausal bleeding. In recent years, knowledge of biology of hyperplastic endometrium has changed some medical guidelines in a group of patients diagnosed with endometrial lesions.

In many cases radical procedures have been replaced with preservative treatment, especially for those women who wished to spare their uterus. Also, in many high-risk surgical procedures there are a number of algorithms which allow to perform non-radical treatment in those cases. Enforcement of those strategy should be linked to precise examination of endometrium morphology.

Summarizing, a preservative treatment in case of endometrial hyperplasia needs sensitive and specific tests which determine safety limits of the procedure.

This paper has presented current possibilities of examination and non-radical treatment of endometrial hyperplasia.

Key words: **endometrial hyperplasia/ preservative treatment/
/ endometrial diagnostics /**

Rozrosty błony śluzowej macicy stanowią jedną z najczęstszych przyczyn krwawień u kobiet w okresie okołomenopauzalnym [1]. W obecnym rozumieniu karcinogenezy raka *endometrium*, stany rozrostowe stanowią grupę, na podłożu których może dochodzić do rozwoju zmian nowotworowych błony śluzowej macicy [2].

Do chwili obecnej nie istnieją bezpośrednie dane epidemiologiczne oceniające skalę zjawiska jakim są rozrosty gruczołowe. Przyjmuje się, iż istniejąca współzależność obserwowana pomiędzy rakami endometrioidalnymi błony śluzowej macicy, a rozrostami szczególnie atypowymi stanowi odzwierciedlenie sytuacji epidemiologicznej w grupie rozrostów [3, 4].

Badania Clarka wykazały, opierając się na spostrzeżeniu współwystępowania obu form, że wielokrotnie zawyżano wyniki badań histologicznych. Według cytowanego autora stało się to podstawą do zwiększonej ilości wykonanych operacji usunięcia macicy [5]. Podobne wnioski przedstawili Winkler [6]. Obaj cytowani autorzy są zgodni, iż postulowane uprzednio przez Gucer i wsp. jednoczesowe współwystępowanie raka endometrioidalnego oraz atypowej hiperplazji związane jest z niższym stopniem zaawansowania histologicznego choroby, jej wolniejszym rozwojem oraz lepszym rokowaniem [5, 6, 7].

Podstawowym klinicznym objawem rozpoznania patologii błony śluzowej macicy są nieprawidłowe krwawienia z jamy macicy [8, 9]. Wg Iram, u kobiet w wieku pomenopauzalnym, z udokumentowaną histologicznie patologią błony śluzowej macicy, aż 17% nie miało jednakże żadnych objawów [10]. Algorytm diagnostyczny winien więc rozpoczynać się szczegółowo zebrany wywiadem uwzględniającym charakter krwawień. Kolejnym etapem jest badanie ginekologiczne, które pozwala stwierdzić lub wyeliminować inne niż jama macicy krwawienia z dróg rodnych. Według Chang i wsp. badanie cytologiczne wymazów z szyjki macicy ma w tym przypadku mniejsze zastosowanie, choć obecność atypowych komórek gruczołowych z grupy AGC (*Atypical Glandular Cells*), winna wzbudzić szczególną uwagę lekarza diagnosty [11]. Sonoda i wsp. wykazali, iż obecność komórek z grupy AGC ma dość istotne znaczenie w tzw. populacji kobiet asymptomatycznych. Wyniki badań w tej grupie pokazały, że w następnym badaniu histopatologicznym stwierdzano zarówno rozrosty, jak i raka *endometrium* [12].

W ostatnich latach, podstawową nieinwazyjną metodą wstępnej diagnostyki nieprawidłowości błony śluzowej macicy stało się dopochwowe badanie ultrasonograficzne [13]. Głównym parametrem poddawanym ocenie jest grubość obu warstw *endometrium*. U kobiet po menopauzie, które nie przyjmują hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) grubość tej tkanki nie powinna przekraczać 5mm. U osób stosujących HTZ normą jest wartość 8mm. W okresie okołomenopauzalnym wskazaniem do dalszej diagnostyki zarówno u pacjentek z HTZ, jak i bez niej jest grubość *endometrium* powyżej 14mm. Poza standardowo mierzoną grubością błony śluzowej macicy, w badaniu USG ocenia się także jej echostrukturę oraz granice, obecność i symetryczność echa środkowego, kształt jamy macicy, a także obecność płynu w jamie macicy. Proces rozrostowy cechuje wzmożona lub zróżnicowana echogenność *endometrium*, brak lub zniekształcenie echa środkowego, obecność wspomnianego powyżej płynu w jamie macicy [14, 15, 16].

Cennym uzupełnieniem badania standardowego jest ultrasonografia dopplerowska [17]. Kuriak i wsp., a także inni autorzy wskazali na niższy opór naczyniowy w tętnicy macicznej jako czynnik prognostyczny oraz częstsze występowanie nieprawidłowych naczyń w obrębie błony śluzowej macicy u pacjentek z rozrostami w porównaniu do kobiet z prawidłowym *endometrium* [18].

Badanie ultrasonograficzne w diagnostyce rozrostów błony śluzowej macicy nie stanowi jednak do końca precyzyjnego narzędzia diagnostycznego. Jeden z wniosków wskazanych przez Langerę i wsp. w badaniu PEPI (*The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions*) stwierdzał, iż uznanie kryterium grubości błony śluzowej macicy, jako elementu wyznaczającego prawdopodobieństwo wystąpienia zmian rozrostowych wymagałoby przeprowadzenia biopsji *endometrium* u ponad 50% tych kobiet. Z czego tylko u 10% badanych wykazywałoby poważne choroby *endometrium*. W badaniu tym uzyskana duża część wyników była fałszywie dodatnia potwierdzając tym samym, że ultrasonografia jako samodzielne badanie nie może stanowić narzędzia skriningowego u „niesymptomatycznych” kobiet stosujących lub niestosujących substytucję hormonalną [19, 20].

Próbą eliminacji wyżej wymienionych wyników fałszywych stało się wprowadzenie trójwymiarowego badania *endometrium*.

Aktualne możliwości monitorowania oraz zachowawczego leczenia nienowotworowych rozrostów błony śluzowej macicy.

Ocena ta umożliwia analizę przestrzenną, a także pozwala na dokonanie pomiarów objętości *endometrium*, co w opinii wielu autorów jest zdecydowanie lepszym wykładnikiem diagnostycznym w rozpoznawaniu patologii tej tkanki. Za wartość graniczną rozdzielającą normę od zmian rozrostowych przyjęto 13cm³. Jednocześnie należy podkreślić, iż pomimo dość precyzyjnej oceny błony śluzowej macicy w ultrasonograficznych technikach obrazowych, różnicowanie zmian rozrostowych z rakiem *endometrium* pozostaje wciąż kłopotliwe. Jest to szczególnie trudne w sytuacji, gdy obie formy histologiczne obserwowane są równolegle, a cechą charakterystyczną oprócz współwystępowania jest ich ogniskowość [15].

Jednym z podstawowych założeń diagnostycznego uzyskania materiału z jamy macicy jest ustalenie czy stan ten spowodowany jest jeszcze chorobą w fazie przedinwazyjnej czy też rakiem. Podstawową techniką pozyskania błony śluzowej macicy jest frakcjonowane łyżeczkowanie jamy macicy. Ocenia się że efektywność tej techniki diagnostycznej obarczona jest jednakże pewnym odsetkiem błędów. Według Lerner'a mimo, iż określona „złotym standardem”, metoda ta obarczona jest 10% obecnością wyników fałszywie negatywnych [21]. Ludwin i wsp. sugerują nawet 20% występowanie ocen fałszywie negatywnych po frakcjonowanym łyżeczkowaniu jamy macicy na „ślepo” [22]. Badania obu grup wykazały, iż wartość diagnostyczna łyżeczkowania jest w pewnym stopniu ograniczona [21, 22].

Część autorów uważa, że obecnie metodą z wyboru mogłaby być biopsja aspiracyjna przy pomocy cienkiej sondy (np. pipelle, pipete, sonda Vabra, Nowaka). Deckardt i wsp. wykazał na materiale 20 tys. kobiet, że zgodność diagnostyczna z końcowym badaniem histologicznym wynosi 90% [23]. W randomizowanym badaniu Stovalla i wsp. zostały porównane dwie techniki, z użyciem aspiratora (n=149) i łyżeczkowanie jamy macicy (n=126). Niewystarczającą ilość pobranego materiału do badania, uzyskano odpowiednio 12,8% (aspiracja) i 9,5% (łyżeczkowanie) pacjentek. W obu tych grupach diagnoza po usunięciu macicy potwierdzała w 96% przypadków wstępne rozpoznanie [24].

Meta-analiza przeprowadzona przez Dijkuhuizen'a i wsp. oceniająca swoistość pobierania materiału przy pomocy różnego typu sond biopsyjnych, wykazała iż trafność diagnostyczna w grupie pacjentek z rakiem błony śluzowej była wyższa w okresie postmenopauzalnym niż premenopauzalnym. Czułość innego badania analizowanego przez Dijkuhuizen'a, w którym wykorzystano technikę typu „*Pipelle de Cornier*”[®] vs *Vabra* była wyższa dla kobiet w wieku pomenopauzalnym (99,6%), niż u pacjentek przed menopauzą (91%). Sondę *Vabra* cechowała niższa czułość: 97% przed- i 80% u kobiet po menopauzie (współczynnik korelacji Spearmana – 0,09) [25]. Feldman wskazał, iż biopsja aspiracyjna *endometrium* była procedurą częściej preferowaną przez wielu klinicystów niż łyżeczkowanie czy histeroskopia. Badanie to przy dość wysokim wskaźniku trafności diagnostycznej, obniżało koszty uzyskania końcowej diagnozy [26].

Dynamiczny rozwój technik optycznych obserwowany w ostatnim czasie sprawił, iż wiele ośrodków ginekologiczno-onkologicznych włączyło badanie histeroskopowe do ścisłego algorytmu diagnostycznego nieprawidłowych krwawień z narządu rodowego [9].

Przydatność histeroskopii w ocenie błony śluzowej macicy wydaje się niezaprzeczalna. Analiza Clarka i wsp. objęła populację 26 346 kobiet poddanych diagnostyce histeroskopowej,

w której początkowe założenia teoretyczne skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia raka *endometrium* w tej populacji zostały określone na 3,9% (95%CI 3,7-4,2). Wartość ta szacowana w rzeczywistości wzrastała aż do 71,8% (95%CI 51,2-72,5), gdy ten typ raka był rozpoznawany przy pomocy badania histeroskopowego. Ta sama ocena pokazała jednakże, że całkowita dokładność metody jaką jest histeroskopia w wykrywaniu wszystkich zmian obserwowanych w jamie macicy jest jednak niższa. Cytowani autorzy wykazali, że pobieranie tzw. celowanego wycinka z *endometrium* pod kontrolą obrazu histeroskopowego, winno stać się złotym standardem w diagnostyce patologii błony śluzowej macicy [16].

Wszystkie wyżej opisane kryteria związane z przydatnością diagnostyczną histeroskopii cechują także wprowadzoną przez Lindermanna i Mohra w 1976 roku minihisteroskopię (*ang.: outpatient clinic hysteroscopy*). Zmniejszenie średnicy zewnętrznego płaszczka histeroskopu z 5mm do 3mm pozwoliło zredukować czas hospitalizacji, całkowicie ograniczyć wykorzystanie rozszerzadeł szyjkowych, zmniejszyć koszty związane ze stosowaniem leków anastetycznych. Wieloośrodkowe badania kliniczne porównujące klasyczną histeroskopię z minihisteroskopią pokazały statystycznie znamienne ($p<0,0001$) redukcję doznań bólowych, zmniejszenie reakcji naczyniowo-ruchowych podczas zabiegu [23, 27]. Podobne spostrzeżenia zawiera retrospektywna analiza przeprowadzona przez Svirsky, Pansky i wsp. na grupie 2198 pacjentek, gdzie jednoznacznie pokazano, że minihisteroskopia stanowi dobre narzędzie diagnostyczne o stosunkowo wysokim współczynniku trafności diagnostycznej, oraz bardzo niskim współczynniku obserwowanych powikłań po zastosowaniu tej metody [23].

Prezentowane badania stały się przyczynkiem do licznych dyskusji na temat poszukiwania czulego i swoistego testu w monitorowaniu biologii błony śluzowej macicy. Jest to tym bardziej istotne, iż poznanie molekularnych podstaw nienowotworowych zmian rozrostowych, przyczyniło się do zmiany postępowania klinicznego. W licznych przypadkach możliwym stało się zaniechanie leczenia radykalnego na rzecz postępowania zachowawczego, uwzględniającego osobiste życzenia pacjentki zachowania narządu rodowego, zachowania płodności, czy też w szczególnych sytuacjach unikania znacznego ryzyka okołoperacyjnego. Fakt ten powiązany musi być jednak ze ścisłym monitorowaniem biomorfologii *endometrium*. Mahmud i Johnson w przeprowadzonej metaanalizie wykazali, że w prawie 70% histerektomia jest postępowaniem zbyt agresywnym (*over-treatment*) do pierwotnego rozpoznania histologicznego, szczególnie złożonego rozrostu typowego. Z pracy wynikają także inne ciekawe wnioski – autorzy postawili hipotezę, że wspomniany *over-treatment* wynika z „psychologicznego strachu” przeoczenia zainicjowanego, w definicji tego schorzenia wieloogniskowego procesu transformacji nowotworowej. Zatem, statystycznie zdecydowanie częściej wybierano radykalne rozwiązania terapeutyczne, niż postępowanie zachowawcze [28]. Próbą eliminacji wspomnianego postępowania *over-treatment* był zaproponowany przez Muttera i wsp. oraz *The Endometrial Collaborative Group* podział, oparty na kryteriach EIN (*endometrial intraepithelial neoplasia*). Podział ten stał się także próbą uproszczenia obowiązującej klasyfikacji WHO (4-stopniowy podział wg Scully'ego i wsp.) rozrostów szczególnie w kontekście rozpoznania atypii komórkowej oraz wdrożenia następnego postępowania terapeutycznego.

Endometrialna śródnabłonkowa neoplazja została w tym podziale zdefiniowana jako klonalna proliferacja architektonicznie i cytologicznie zmienionych gruczołów, w których może być obserwowana transformacja do złośliwej postaci raka *endometrium* [51,52].

Wprowadzenie do terapii zmian rozrostowych *endometrium* algorytmów leczenia zachowawczego spowodowało, iż zaczęto poszukiwać czułego i wysoce swoistego testu monitorującego takie postępowanie. Wspomniane badania Sonoda i wsp., w którym przedstawiono istniejącą korelację pomiędzy nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego (AGC) oraz występowaniem zmian w błonie śluzowej macicy, stały się katalizatorem poszukiwań możliwości wykorzystania badania cytologicznego, jako testu weryfikującego biomorfologię *endometrium* podczas leczenia zachowawczego.

Pewnym przełomem w diagnostyce cytologicznej stało się wprowadzenie techniki *Thin-Prep*.[®] W 2003 roku Garcia i wsp. wykazali, że technika jednowarstwowego rozmazu cytologicznego cechuje się bardzo wysoką czułością – 96%, dobrą swoistością badania – 78%, a ilość niedostatecznych rozmazów to tylko 15% [29].

W tym samym roku Buccoliero i wsp., uzyskali podobne wyniki zgodności badania materiału cytologicznego pobranego z błony śluzowej macicy [30]. Prospektywna ocena przeprowadzona przez Papaefthimiou i wsp. w 2005 roku, gdzie analizie poddano wyniki wszystkich badań oceniających przydatność rozmazu cytologicznego z *endometrium* przygotowanego techniką jednowarstwową „Thin-Prep.[®]” jednoznacznie wykazała, że badanie to cechuje się wysoką czułością, swoistością, dodatnim i ujemnym wskaźnikiem predykcji [31]. Wnioski te zostały potwierdzone dwa lata później w dużych, randomizowanych badaniach klinicznych w grupie 917 kobiet przez Buccoliero i wsp. [30].

W początkach lat 2000 badania nad wykorzystaniem cytologicznego rozmazu *endometrium* przebiegały więc dwukierunkowo. Jeden z głównych nurtów badawczych skupiony został na analizie poprawy jakości uzyskiwanych preparatów oraz technik pobrania materiału z jamy macicy, drugi zaś stanowił próbę odpowiedzi na pytanie czy istnieją czułe i swoiste testy diagnostyczne zapewniające tzw. „komfort terapeutyczny” prowadzenia terapii zachowawczej. Fakt ten spowodował, iż wśród wielu znanych sposobów diagnostycznych związanych z analizą cytologiczną *endometrium*, zwrócono uwagę na techniki fluorescencyjne [32, 33].

Ocenę zjawisk zachodzących *in vivo* w komórkach poddanych przyżyciowemu działaniu fluorobarwników wprowadził do badania cytologicznego Sherif i wsp. [34]. Całościowe opracowanie technik fluorescencyjnych zostało przedstawione jednocześnie w 1964 roku przez Berthalanffy oraz Sani i wsp. [35,36]. Autorzy ci opisali zjawisko tzw. fluorescencji wtórnej, stwierdzając, iż rozpoczęty proces zmian strukturalnych w komórce powoduje zmiany ilościowe i jakościowe w DNA. Dochodzi zatem do różnego jakościowo łączenia się molekuł oranżu akrydyny z poszczególnymi sekwencjami DNA. Różnowartościowe kompleksy cząsteczek fluorobarwnika oraz par zasad łańcucha DNA poddane działaniu promieniowania ultrafioletowego (czynnika wzbudzającego reakcję fluorescencyjną), emitują różne długości fal świetlnych. Dochodzi do zmiany długości fali emitowanej przez układy komórek nieprawidłowych w stosunku do struktur

niezmienionych. W zależności od stopnia zaawansowania procesu chorobowego tym uzyskuje się spektrum od koloru zielonego, poprzez żółty, pomarańczowy do czerwonego [35, 36].

Możliwości zachowawczego leczenia nienowotworowych rozrostów *endometrium*. Progesteron i progestageny

Postulowany przez licznych autorów model niezrównoważonego działania estrogenów w rozwoju nienowotworowych rozrostów *endometrium*, czy raka błony śluzowej macicy, zapoczątkował serię badań oceniających możliwości zastosowania progestagenów poprzez ich hamujące działanie w stosunku do zdolności proliferacyjnych *endometrium*.

Badania del Carmen i Bristow wykazały, że niezrównoważona ekspozycja na estrogeny winna być traktowana jako proces o charakterze endokrynopatii i jako taki może być leczony progestagenami w celu przywrócenia zahamowanego balansu hormonalnego [37]. Badania Gal pokazały, iż zastosowanie octanu medroksyprogesteronu w leczeniu zmian o charakterze złożonej atypowej hiperplazji powodował pozytywną odpowiedź terapeutyczną prawie w 84% [38]. Ferenczy i wsp. badając wpływ progestagenów w grupie kobiet przedmenopauzalnych z potwierdzoną złożoną hiperplazją bez atypii, uzyskał regresję tego stanu w 80% przypadków, nie zaobserwowano progresji do raka inwazyjnego u tych pacjentek. Równoległe badania przeprowadzone u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym z rozpoznaniem złożonym rozrostem atypowym, leczonych octanem medroksyprogesteronu pozwoliły uzyskać regresję zmian w 25%, natomiast w przetrwałych rozrostach bez zmiany stopnia histologicznego zaawansowania – w 75% przypadków [39]. Bohnmann i wsp. wykazali, iż mniej więcej 1/3 pacjentek leczonych dużymi dawkami progestagenów, po początkowej dobrej odpowiedzi związanej z cofaniem się zmian, w okresie ok. 10 lat (średnia – 6,4) obserwowano nawrót choroby.

Wszystkie badania jednoznacznie stwierdziły, że wnikliwy monitoring biomorfologii *endometrium* podczas leczenia progestagenami stanowi warunek konieczny prowadzenia takiej terapii. Stwarza też przesłanki do wcześniejszego wykrycia progresji obserwowanych zmian, a tym samym redukcji odsetka kobiet traktowanych jako „niepowodzenia terapii zachowawczej” [37, 39].

Poznanie roli progestagenów w leczeniu rozrostowych zmian błony śluzowej macicy zapoczątkowała szereg badań poszukujących właściwego algorytmu dozowania tego hormonu. Marsden i Hacker, Frenczy, Czang oraz inni autorzy są jednomyślni, że tylko wysokodawkowa, lub długoterminowa ekspozycja progestagenna jest w stanie zapewnić obserwowane, regresywne zmiany w *endometrium* [11, 39, 40].

Analogi GnRH

Poznanie biofarmakokinetyki analogów GnRH (a-GnRH) sprawiło, że leki te coraz częściej wykorzystywane są w leczeniu zachowawczym nienowotworowych zmian *endometrium* [41].

Medina i wsp., oraz Marsden i wsp. potwierdzili ich antyproliferacyjne działanie na komórki błony śluzowej macicy [40, 42]. Prezentowane prace zapoczątkowały serie badań nad synergistycznym działaniem progestagenów i a-GnRH.

Wykazano, że oczekiwany efekt terapeutyczny zawarty jest w przedziale od 68 do prawie 100% analizowanych przypadków związanych z leczeniem zmian o typie hiperplazji *endometrium*

Aktualne możliwości monitorowania oraz zachowawczego leczenia nienowotworowych rozrostów błony śluzowej macicy.

(Colocurci – 68%, Pace – 92%, Bonferrano – 100%) [40].

Stosowanie a-GnRH jest wysoce kosztowne, a długi czas stosowania indukuje wystąpienie osteoporozy. Z tego względu terapia ta nie znalazła szerszego zastosowania w praktyce. Postulowane przez Medina i wsp. łączenie progestagenów z analogami GnRH jako terapii skojarzonej jest wciąż na etapie badań klinicznych, i nieznane są wyniki końcowe tych prac.

Inhibitory aromatazy

Ważnym etapem w leczeniu zmian rozrostowych błony śluzowej macicy stała się próba wprowadzenia do terapii inhibitorów aromatazy (niesteroidowe – anastrozol, letrozol, czy steroidowe – exemestan [43, 44]. W 2005 roku Osborne i wsp. potwierdzili antyproliferacyjny efekt działania inhibitorów aromatazy u kobiet otyłych w okresie przedmenopauzalnym [45].

Autorzy ci stwierdzili, że w przypadku rozrostu prostego praktycznie w 100% uzyskano obraz prawidłowego *endometrium* po zastosowaniu leków z tej grupy. Procent remisji w odniesieniu do rozrostów o typie złożonym był niższy i wyniósł 86%. We wszystkich cytowanych badaniach uzyskane wyniki po współstosowaniu inhibitorów aromatazy wiązały się ze zmniejszeniem grubości *endometrium*, częstotliwością wystąpienia krwawień i wykazywały statystyczną znamienność rzędu ($p < 0,0001$). Podobnie jak analogii GnRH, leki te nie stanowią jednak terapii pierwszego rzutu w leczenie zmian rozrostowych. Traktowane są raczej jako leczenie wspomagające główne działanie gestagenne [46].

Domaciczna wkładka z lewonorgestrelm

Jednym z głównych założeń zachowawczego leczenia zmian o typie nienowotworowych rozrostów błony śluzowej macicy jest z jednej strony zachowanie płodności u kobiet wyrażających chęć posiadania dalszego potomstwa, z drugiej zaś zmniejszenie nieprawidłowych krwawień z macicy towarzyszących temu schorzeniu, czy najważniejsze – zabezpieczenie pacjentki przed progresją zmian do raka inwazyjnego. Jest to szczególnie istotne w grupie, w której usunięcie narządu rodowego z różnych względów jest problematyczne. W tym aspekcie, zastosowanie domacicznej wkładki uwalniającej progestagen (lewonorgestrel) jest również alternatywnym sposobem terapii rozrostowych zmian *endometrium* [47].

Van Vliet i wsp. w swej pracy oceniającej skuteczność leczenia rozrostów błony śluzowej macicy w różnych grupach wiekowych przy pomocy tej wkładki, w 5-letnim okresie obserwacji stwierdzili regresję zmian aż w 90% przypadków. Analiza statystyczna wykazała brak znamiennej różnicy pomiędzy typem hiperplazji, a czasem uzyskania regresji. Średni czas uzyskania tego stanu został określony na 9 m-cy (95% CI 7,0-11,1) we wszystkich analizowanych grupach [48]. Wildemeersch i wsp. uzyskali podobne wyniki – regresję zmian stwierdzono w 88% ogółem; w 95% cofnięcie się zmian w grupie rozrostów typowych, 86% w grupie zmian atypowych [49]. Analiza przeprowadzona przez Wildemeerscha była badaniem długoterminowym, a przedstawione wyniki uzyskały swą powtarzalność w innych badaniach: Wheeler i wsp., Garugi i wsp., Clark i wsp. oraz inni [5, 50].

We wszystkich cytowanych pracach ryzyko transformacji do raka inwazyjnego przy stałej ekspozycji gestagennej z wkładki wewnątrzmacicznej określono na 1,23% [48, 49, 50].

Jak do tej pory brak randomizowanych badań sprawił, iż wartość terapeutyczna takiego algorytmu zajmuje wciąż miejsce drugoplanowe i nie stanowi jednej z równorzędnych metod leczniczych.

Podkreślane wielokrotnie w tym opracowaniu poznanie biologii nienowotworowych zmian błony śluzowej macicy, ich aspektów genetycznych, stało się podstawą do wdrożenia leczenia zachowawczego. W licznych przypadkach możliwym stało się zaniechanie leczenia operacyjnego szczególnie w grupie pacjentek, gdzie ryzyko okołoperacyjne określone zostało jako znamienne wysokie. Postępowanie takie było istotne również w grupie, w której zachowanie płodności czy osobiste życzenie pacjentki pozostawienia narządu rodowego determinowało dalsze postępowanie medyczne.

Jak wynika z przedstawionych danych, poszczególne ośrodki onkologiczne na świecie prowadzą liczne próby ustalenia najbardziej optymalnych schematów postępowania diagnostycznego u kobiet z nieprawidłowymi krwawieniami czy u tych, u których jedynym wykładnikiem mogących się rozwijać nieprawidłowości jest obraz ultrasonograficzny.

Większość cytowanych autorów jest jednak zgodna, że możliwość wprowadzenia terapii zachowawczej musi być ściśle warunkowana obecnością czulego i swoistego testu monitorującego biomorfologię błony śluzowej macicy. W dalszym ciągu aspekt ten pozostaje przedmiotem wielu dyskusji i kontrowersji.

Piśmiennictwo

1. Reed S, Newton K, Clinton W, [et al.]. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009, 200, 1-6.
2. Buchanan E, Weinstein L, Hillson C. Endometrial cancer. *Am Fam Physician.* 2009, 80, 1075-1080.
3. Greer B, Koh W, Abu-Rustum N, [et al.]. Uterine Neoplasms. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009, 7, 498-531.
4. Amant F, Moerman P, Neven P, [et al.]. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005, 366, 491-505.
5. Clark T, Neelakantan D, Gupta J. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006, 125, 259-264.
6. Winkler D, Emery J, Alan C. Amyloidosis of the endometrium: an asymptomatic presentation. *Obstet Gynecol.* 2004, 104, 1144-1147.
7. Gücer F, Sayin C, Tamussino K. Association between initial diagnostic procedure and hysteroscopy and abnormal peritoneal washing in patients with endometrial carcinoma. *Cancer.* 2002, 96, 123-124.
8. Bobin L, Malinowski A. Rozrosty endometrium - diagnostyka i leczenie. *Przegl Menop.* 2007, 4, 212-219.
9. Obrębowska A, Sajdak S. Zmiany rozrostowe endometrium - rozpoznanie i terapia. *Wsp Onkol.* 2000, 4, 111-113.
10. Iram S, Musonda P, Ewies A. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? - A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010, 148, 86-89.
11. Chang W, Chen C, Yu M. Conservative therapy of stage I endometrial adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia for the preservation of fertility. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006, 92, 137-138.
12. Sonoda Y, Barakat R. Screening and the prevention of gynecologic cancer: endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006, 20, 363-377.
13. Testa A, Ferrandina G, Fruscella E, [et al.]. The use of contrasted transvaginal sonography in the diagnosis of gynecologic diseases: a preliminary study. *J Ultrasound Med.* 2005, 24, 1267-1278.
14. Fishman A, Altras M, Bernheim J, [et al.]. The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high and low grade endometrial cancer and in comparison to frozen section in grade 1 disease. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000, 21, 128-130.

15. Dubinsky T. Value of sonography in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding. *J Clin Ultrasound*. 2004, 32, 348-353.
16. Clark T. Hysteroscopy and ultrasonography in the diagnosis of endometrial cancer. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2006, 46, 3-12.
17. Sawicki W, Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Cendrowski K. Color Doppler assessment of blood flow in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005, 26, 279-284.
18. Kurjak A, Shalan H, Sosic A, [et al.]. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 1993, 169, 1597-1603.
19. Johnson S, Mebane-Sins J, Hogan P, Stoy D. Recruitment of postmenopausal women in the PEPI Trial. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Control Clin Trials*. 1995, 16, 20S-35S.
20. Miller V, Byington R, Espeland M, Langer R. Baseline characteristics of the PEPI participants. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Control Clin Trials*. 1995, 16, 54S-65S.
21. Lerner J, Timor-Tritsch I, Monteagudo A. Use of transvaginal sonography in the evaluation of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Obstet Gynecol Surv*. 1996, 51, 718-725.
22. Ludwin A. Value of saline infusion sonohysterography and hysteroscopy in postmenopausal patient with persistent abnormal ultrasonographic images after endometrial curettage with normal histological results. *Ginekol Pol*. 2003, 74, 786-792.
23. Deckardt R, Lueken R, Galliant A, [et al.]. Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002, 9, 277-282.
24. Stovall T, Photopoulos G, Poston W, [et al.]. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991, 77, 954-956.
25. Dijkhuizen F, Mol B, Brölmann H, Heintz A. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000, 89, 1765-1772.
26. Feldman S, Shapter A, Welch W, Berkowitz R. Two-year follow-up of 263 patients with post/perimenopausal vaginal bleeding and negative initial biopsy. *Gynecol Oncol* 1994, 55, 56-59.
27. Cicinelli E, Tinelli R, Colafoglio G, [et al.]. Reliability of the diagnostic fluid mini-hysteroscopy in the diagnosis of intrauterine pathologies. *Minerva Ginecol*. 2009, 61, 431-437.
28. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2007, 114, 1313-1320.
29. Garcia F, Barker B, Davis J, [et al.]. Thin-layer cytology and histopathology in the evaluation of abnormal uterine bleeding. *J Reprod Med*. 2003, 48, 882-888.
30. Buccoliero A, Gheri C, Castiglione F, [et al.]. Liquid-based endometrial cytology: cyto-histological correlation in a population of 917 women. *Cytopathology*. 2007, 18, 241-249.
31. Papaefthimiou M, Symiakaki H, Mentzelopoulou P, [et al.]. The role of liquid-based cytology associated with curettage in the investigation of endometrial lesions from postmenopausal women. *Cytopathology*. 2005, 16, 32-39.
32. Wu H, Schuetz M, Cramer H. Significance of benign endometrial cells in Pap smears from postmenopausal women. *J Reprod Med*. 2001, 46, 795-798.
33. Ciesla M, Guidos B, Selvaggi S. Cytomorphology of small-cell (neuroendocrine) carcinoma on ThinPrep cytology as compared to conventional smears. *Diagn Cytopathol*. 2001, 24, 46-52.
34. McGeorge M, Sherif M, Smirk F. Observations on the properties of S-methyl iso-thiourea sulphate, with particular reference to the circulatory effects. *J Physiol*. 1942, 100, 474-483.
35. Quinto P, Sani G. Early Diagnosis of Carcinoma of the Uterus by Means of Fluorescent Microscopy. *Arch Ital Sci Med Trop Parasitol*. 1965, 46, 135-152.
36. Bertalenfy L. Acridine orange fluorescence in cell physiology, cytochemistry and medicine. *Protoplasma*. 1963, 1-4.
37. del Carmen M, Bristow R, Montz F. Hormonal management of early endometrial cancer. *Prim Care Update Ob/Gyns*. 2003, 10, 105-109.
38. Gal D, Recio F, Zamurovic D. The new International Federation of Gynecology and Obstetrics surgical staging and survival rates in early endometrial carcinoma. *Cancer*. 1992, 69, 200-202.
39. Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas*. 2003, 45, 1-14.
40. Marsden D, Hacker N. Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001, 15, 393-405.
41. Park D, Choi K, MacCalman C, Leung P. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I and GnRH-II induce cell growth inhibition in human endometrial cancer cells: involvement of integrin beta3 and focal adhesion kinase. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009, 7, 81.
42. Medina R, Menses A, Vera J, [et al.]. Differential regulation of glucose transporter expression by estrogen and progesterone in Ishikawa endometrial cancer cells. *J Endocrinol*. 2004, 182, 467-478.
43. Morales L, Paridaens R, Timmerman D, Neven P. Aromatase inhibitors and postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen-induced endometrial pathology. *Clin Cancer Res*. 2006, 12, 5603.
44. Berstein L, Kovalevskij A, Zimarina T, [et al.]. Aromatase and comparative response to its inhibitors in two types of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005, 95, 71-74.
45. Osborne C, Schiff R. Aromatase inhibitors: future directions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005, 95, 183-187.
46. Markovitch O, Tepper R, Fishman A, [et al.]. Aromatase inhibitors reverse tamoxifen induced endometrial ultrasonographic changes in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2007, 101, 185-190.
47. Fambrini M, Bargelli G, Peruzzi E, [et al.]. Levonorgestrel-releasing intrauterine system alone as primary treatment in young women with early endometrial cancer: case report. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009, 16, 630-633.
48. van Vliet H, Tchaikovski S, Rosendaal F. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the resistance to activated protein C (APC). *Thromb Haemost*. 2009, 101, 691-695.
49. Wildemeersch D, Janssens D, Andrade A. The Femilis LNG-IUS: contraceptive performance-an interim analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009, 14, 103-110.
50. Wheeler D, Bristow R, Kurman R. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol*. 2007, 31, 988-998.
51. Mutter G. Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol*. 2000, 76, 287-290.
52. Sobczuk A, Wrona M. Porównanie klasyfikacji zmian rozrostowych błony śluzowej trzonu macicy – wg Światowej Organizacji Zdrowia I EIN (Endometrial Intraepithelial Neoplasia). *Przeg Menop*. 2007, 4, 199-203