

Krwawienia w wieku pomenopauzalnym

Karen D. Bradshaw¹, David Tait²

¹ University of Texas Southwestern Medical Center w Dallas, Teksas, USA

² Carolinas Medical Center, Charlotte, Karolina Północna, USA

Menopauzą nazywa się ostateczne ustanie miesiączkowania po ostatnim w życiu kobiety krwawieniu menstruacyjnym, spowodowane trwałym zakończeniem procesu owulacji. Ponieważ w okresie perimenopauzy miesiączki mogą występować rzadko, menopauzę można ostatecznie potwierdzić dopiero po upływie 12 miesięcy od ostatniej miesiączki.

Menopauza może wystąpić w różnym wieku, a mediana wieku wynosi 51,5 roku. Około 10% kobiet w wieku lat 45, 80% kobiet w wieku lat 52, 95% kobiet w wieku lat 55 i blisko 100% kobiet w wieku lat 58 ma za sobą menopauzę. Ponieważ krwawienie jest pierwszym objawem raka endometrium u 90% chorych, w przypadku każdego krwawienia pojawiającego się po 12-miesięcznym braku miesiączki u kobiety w wieku pomenopauzalnym konieczna jest natychmiastowa diagnostyka, niezależnie od tego, jak skąpy czy epizodyczny charakter ma krwawienie. Rzeczywista częstość występowania krwawień pomenopauzalnych maleje wraz z wiekiem, prawdopodobieństwo natomiast raka jako jego przyczyny wzrasta z 9% u chorych między 50 a 60 rokiem życia do 60% u chorych w wieku powyżej 80 lat.

WAŻNE UWAGI

Każde krwawienie u kobiety w wieku pomenopauzalnym należy uznać za objaw choroby nowotworowej do momentu udowodnienia innej etiologii, mimo iż częstość występowania nowotworów w tej grupie wiekowej mieści się w zakresie 4–24% zależnie od czynników ryzyka.

Diagnostykę chorych stosujących hormonalną terapię zastępczą należy prowadzić w taki sam sposób, jak chorych nieleczonych hormonami, gdyż ryzyko zachorowania na raka endometrium jest w obu grupach podobne. Objawy, takie jak nieprawidłowe plamienie, przykry zapach czy obfity wysięk z pochwy, są wskazaniem do diagnostyki w kierunku raka endometrium.

Przed klinicystą, do którego zgłasza się pacjentka z powodu krwawienia w wieku pomenopauzalnym, stoją dwa zadania. Pierwsze polega na wykluczeniu raka, drugie na identyfikacji źródła krwawienia i w przypadku łagodnego charakteru jego usunięciu lub wdrożeniu odpowiedniego leczenia. Nieprzewidziane krwawienia lub plamienia występują u 40% chorych stosujących hormonalną terapię zastępczą, a ich bezpośrednią przyczyną jest działanie hormonów, zmiany

zanikowe lub inne zaburzenia utkania endometrium bądź zmiany patologiczne w jamie macicy. Gdy rozpatruje się krwawienia u wszystkich kobiet w wieku pomenopauzalnym, to głównymi przyczynami są zmiany zanikowe błony śluzowej macicy lub pochwy (40–50%), rak endometrium (10%) oraz polipy (3%). Diagnostykę przyczyny krwawienia u chorej w wieku pomenopauzalnym można przeprowadzić w sposób szybki i skuteczny.

Wywiad i badanie fizykalne

Właściwie przeprowadzony wywiad ma zasadnicze znaczenie w diagnostyce krwawień pomenopauzalnych. Prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór narządu rodno zależy od pewnych określonych czynników ryzyka natury hormonalnej, jak również czynników związanych z wiekiem lub przyjmowaniem pewnych leków, i tych właśnie czynników powinien szukać wnikliwy klinicysta, podczas rozmowy z pacjentką. Lista schorzeń, jakie należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej przyczyny krwawienia pomenopauzalnego, nie jest długa, a przy odpowiednio prowadzonym, ukierunkowanym wywiadzie, właściwie przeprowadzonym badaniu fizykalnym z badaniem wewnętrznym uzupełnionym badaniem obrazowym – ultrasonografią przezpochwową, a także, w miarę możliwości, celowaną biopsją endometrium można postawić rozpoznanie już podczas pierwszej wizyty w gabinecie, o ile jest on wyposażony w ultrasonograf.

Prowadząc wywiad, należy zwrócić uwagę na najbardziej prawdopodobne przyczyny krwawienia, a także ustalić czas i okoliczności jego wystąpienia, nasilenie oraz częstość incydentów. Wśród znanych czynników ryzyka rozwoju raka endometrium wymienić należy wiek, otyłość, cukrzycę, przyjmowanie estrogenów bez progestagenu lub przyjmowanie tamoksyfenu oraz zespół wielotorbielowatości jajników. Wszystkie wymienione czynniki działają w tym samym mechanizmie stymulacji endometrium poprzez zwiększoną pozagruzołową konwersję prekursorów steroidowych do estrogenów w wyniku nadmiernej aktywacji enzymu aromatazy w tkance tłuszczowej lub bezpośredniej stymulacji endometrium przez estrogeny. Natomiast bardziej prawdopodobną przyczyną krwawień u kobiet w wieku pomenopauzalnym leczonych z powodu raka piersi

inhibitorami aromatazy, takimi jak letrozol czy anastrozol, które działają antagonistycznie do estrogenów w gruczole sutkowym i błonie śluzowej macicy, jest atrofia endometrium.

Stwierdzone w wywiadzie przypadki raka trzonu macicy, piersi, jajnika lub jelita grubego u członków rodziny mogą zwiększać ryzyko zachorowania na raka endometrium. Diagnostyki wymagają objawy, takie jak wzdęcia, uczucie pełności po jedzeniu, bóle lub uczucie ucisku w podbrzuszu oraz obniżenie dna miednicy, gdyż mogą one wskazywać na obecność patologii w obrębie macicy lub innych schorzeń, w tym również raka jajnika.

★ WSKAZÓWKI I RADY

Klinicysta powinien upewnić się, że źródłem krwawienia są drogi rodne, a nie drogi moczowe czy przewód pokarmowy, co wymagałoby skierowania do odpowiedniego specjalisty. W wywiadzie należy zwrócić uwagę na dolegliwości, takie jak częstomocz czy bolesne oddawanie moczu, a także niedawno przebyte infekcje dróg moczowych. Krwawienie podczas defekacji, po oddaniu stolca lub po podtarcu może być objawem zewnętrznych lub wewnętrznych guzków krwawniczych, szczeliny odbytu lub nowotworu przewodu pokarmowego. W większości przypadków do potwierdzenia krwawienia z narządu rodno wystarcza stwierdzenie krwi na powierzchni szyjkowej założonego do pochwy tamponu.

U chorych stosujących hormonalną terapię zastępczą należy odnotować rodzaj estrogenu i/ lub progestagenu oraz systematyczność przyjmowania preparatu, gdyż pominięcie tabletki lub zaniechanie przyklejenia plastra może skutkować wystąpieniem nieregularnego krwawienia. Pacjentkę należy również zapytać o datę i wynik ostatniego badania cytologicznego, ewentualne zakażenie HPV, wcześniej stwierdzone nieprawidłowości w badaniach cytologicznych, przeprowadzone kolposkopie i zabiegi chirurgiczne na szyjce macicy.

W wywiadzie trzeba też zwrócić uwagę na wszelkiego rodzaju zaburzenia krzepnięcia,

a także na przyjmowanie leków hamujących czynność płytek, takich jak kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne czy inne. Wykazano, że leczenie przeciwzakrzepowe przyczynia się do zwiększenia nasilenia krwawienia. Mimo iż jedynie niewielki odsetek krwawień w wieku pomenopauzalnym przypisuje się stosowaniu leków przeciwzakrzepowych, chore takie stanowią szczególnie trudne przypadki, gdyż przyczyna nie zawsze zostaje wyjaśniona, a konwencjonalne metody hamowania krwawienia z dróg rodnych bywają nieskuteczne.

Infekcje górnego i dolnego odcinka dróg rodnych bywają przyczyną krwawień u chorych w każdym wieku. W wywiadzie należy zapytać o aktywność seksualną i częstość współżycia. Zapalenie szyjki macicy o etiologii rzeżączkowej bądź związane z zakażeniem *Chlamydia* sp. zdarza się wprawdzie w wieku pomenopauzalnym rzadko, pozostaje jednak możliwą przyczyną nieregularnych krwawień i plamienia po stosunku.

Lekarz powinien także rozmawiać z pacjentką o jej podejściu do choroby. Rozmawiając o jej obawach, powinien się równocześnie upewnić, czy rozumie, na czym ma polegać diagnostyka, proponowane leczenie, jakich wyników można się spodziewać, a także dowiedzieć się, jakie są jej oczekiwania względem przyszłego leczenia i kontroli po jego zakończeniu.

Diagnostyka laboratoryjna powinna obejmować badania przesiewowe w kierunku niedokrwistości, zaburzeń funkcji tarczycy i zaburzeń krzepnięcia. Badanie palpacyjne brzucha może ujawnić obecność powiększonej, mięśniakowatej macicy lub guza jamy brzusznej. Oglądanie sromu i pochwy ma zasadnicze znaczenia dla wykluczenia zmian makroskopowych, takich jak atrofia, zmiany guzowate czy choroby skóry.

★ WSKAZÓWKI I RADY

Podczas oglądania sromu można ocenić stan estrogenizacji. Błada, sucha, atroficzna pochwa z niewielką ilością lub bez śluzu szyjkowego świadczy o przewlekłym hipoenestrogenizmie. Pochwa wilgotna, ciemnoróżowa i pofałdowana świadczy o adekwatnej estrogenizacji, zwłaszcza gdy widoczny jest przezroczysty śluz szyjkowy. Bliższą ocenę estrogenizacji umożliwia proste badanie mikroskopowe pre-

paratu na soli fizjologicznej lub nieco bardziej skomplikowane oznaczenie indeksu dojrzewania w badaniu cytologicznym. W przypadku niedoboru estrogenów w preparacie widoczne są małe komórki parabazalne o rozlanych, nieskondensowanych jądrach. O ekspozycji na estrogeny świadczą natomiast komórki duże, dojrzałe, o potwierdzonej morfologii komórek nabłonka płaskiego i pofałdowanych brzegach z małymi piknotycznymi jądrami.

Badanie szyjki we wziernikach pozwala wykluzyć polipy egzofityczne i widoczne makroskopowo guzy szyjki. Badanie cytologiczne należy wykonać w przypadku widocznych zmian lub gdy przypada właśnie termin badania rutynowego. Jakikolwiek widoczne zmiany w obrębie szyjki są wskazaniem do wykonania kolposkopii. Należy też pobrać wymazy na badanie przesiewowe w kierunku rzeżączki i zakażeń *Chlamydia* sp., a w przypadku wysięku szyjkowego lub podejrzenia infekcji również preparat szkiełkowy w soli fizjologicznej. Wziernik należy obrócić w celu uwidocznienia całej pochwy, gdyż jego ramię przednie lub tylne może zasłaniać ewentualne zmiany patologiczne. Należy również obejrzeć okolicę odbytu w poszukiwaniu szczeliny czy zewnętrznych guzków krwawniczych.

Dwuręczne badanie ginekologiczne umożliwia ocenę wielkości i ruchomości macicy, stwierdzenie tkliwości w obrębie miednicy lub obecności dostępnego palpacji guza przydatków. Należy również zbadać pacjentkę *per rectum* w celu dokładnej oceny zachyłka odbytniczno-pochwowego oraz potwierdzenia wniosków wynikających z badania dwuręcznego. Badanie takie pozwoli także na wykrycie guzków krwawniczych oraz innych zmian w obrębie odbytu. Dodatkowo należy pobrać próbkę kału na obecność krwi utajonej.

Diagnostyka wstępna

Celem postępowania diagnostycznego w przypadku krwawienia pomenopauzalnego jest wykluczenie procesu nowotworowego oraz identyfikacja przyczyny krwawienia umożliwiająca podjęcie optymalnego leczenia. Strategia diagnostyki krwawień pomenopauzalnych zmieniła się wraz z wprowadzeniem ultrasonografii przezpochwowej. Biopsję endometrium, histeroskopię z biopsją celowaną oraz rozszerzenie i łyżeczkowanie (D&C) wyko-

nuje się wówczas, gdy zachodzi potrzeba pobrania próbki materiału błony śluzowej jamy macicy do badania histopatologicznego. Punktem centralnym algorytmów diagnostycznych krwawień pomenopauzalnych jest identyfikacja raka endometrium, gdyż pierwszym objawem tej choroby jest w 90% przypadków krwawienie z dróg rodnych.

Diagnostyka laboratoryjna powinna obejmować morfologię krwi obwodowej w celu wykluczenia niedokrwistości oraz oceny stopnia utraty krwi i zastosowania w razie potrzeby suplementacji żelaza. Opierając się na liczbie płytek, można wykluczyć małopłytkowość. Ocena funkcji tarczycy polegająca na oznaczeniu poziomu tyreotropiny (TSH) i wolnej tyroksyny (fT4) jest wskazana u chorych z objawami niedoczynności tarczycy, takimi jak niska tolerancja zimna czy uczucie zmęczenia, w przypadku występowania schorzeń tarczycy u członków rodziny, odchyień w badaniu fizykalnym tarczycy i u chorych, które nie wykonywały tych badań w ciągu ostatnich trzech lat. Wskazaniem do wykonywania badań skriningowych układu krzepnięcia – czasu protrombinowego (PT), czasu aktywowanej tromboplastyny częściowej (APTT) oraz czasu krzepnięcia – są dane z wywiadu, takie jak łatwe tworzenie się siniaków, krwawienia z dziąseł, bardzo obfite miesiączki od momentu *menarche* oraz inne sugerujące rozpoznanie skazy krwotocznej u pacjentki lub u członków jej rodziny. Oznaczenie poziomu folikulotropiny (FSH) nie ma znaczenia diagnostycznego w okresie pomenopauzalnym.

☆ WSKAZÓWKI I RADY

Przyczyną nieprawidłowych krwawień macicznych może być rak szyjki macicy, rak trzonu macicy (endometrium) oraz inne nowotwory narządu rodnego, a cechy tych schorzeń można czasem stwierdzić w badaniu cytologicznym. Do najczęściej spotykanych odchyień od normy zalicza się obraz patologiczny komórek nabłonka płaskiego, który może odzwierciedlać zapalenie szyjki macicy, nowotwory śródnabłonkowe lub raka. Rzadziej stwierdza się zmiany patologiczne komórek gruczołowych lub endometrialnych. Każdy z tych objawów może mieć związek z krwawieniem i w zależności od wyniku badania cytologicznego stanowi wskazanie do wykonania kolposkopii, biopsji endometrium lub obu tych badań.

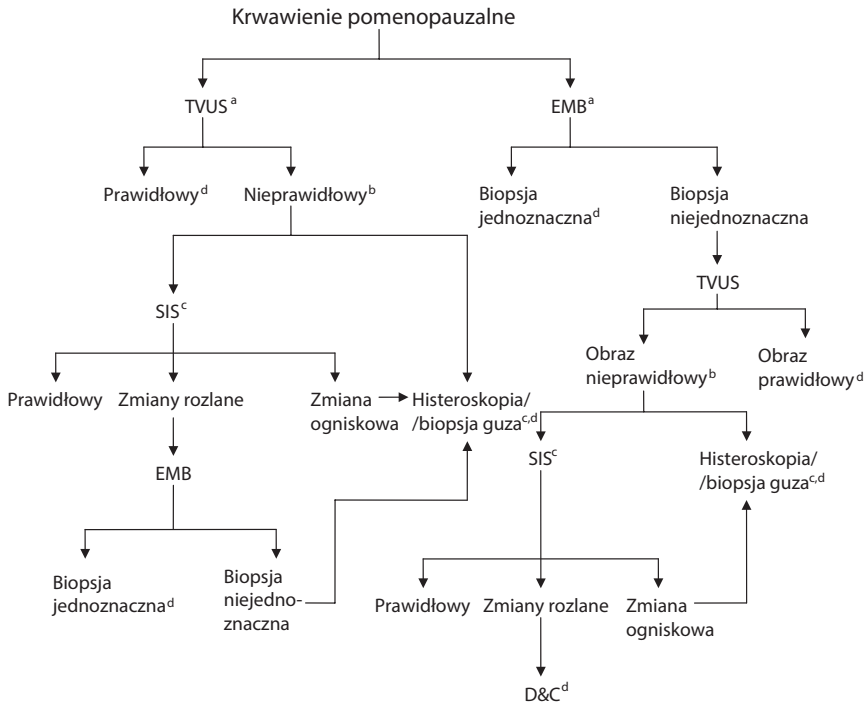
Ocena jamy macicy (ryc. 11.1)

Ocena endometrium u chorej z krwawieniem pomenopauzalnym ma na celu poszukiwanie nieprawidłowości zarówno strukturalnych, jak i histopatologicznych. Do realizacji tych celów może służyć ultrasonografia przezpochwowa (TVUS), biopsja endometrium, D&C, histeroskopia z biopsją celowaną lub rezonans magnetyczny. Wszystkie te metody można stosować zarówno pojedynczo, jak i w różnego rodzaju kombinacjach.

Ultrasonografia przezpochwowa

Dzięki powszechnej obecnie dostępności oraz coraz lepszej rozdzielczości ultrasonografia przezpochwowa jest metodą pierwszego wyboru w diagnostyce krwawień pomenopauzalnych. Stwierdzenie w TVUS grubości endometrium nieprzekraczającej 4 mm pozwala na rozpoznanie atrofii i czyni biopsję endometrium zbędną, jeżeli krwawienie nie ma charakteru nawrotowego. Jeżeli przyczyną krwawienia pomenopauzalnego są zmiany patologiczne w obrębie błony mięśniowej macicy, takie jak mięśniaki, gruczolistość wewnętrzna czy mięśniakomięsak gładkokomórkowy, to ultrasonografia przezpochwowa dostarcza informacji anatomicznych, których nie można uzyskać, wykonując histeroskopię czy biopsję endometrium. Dodatkową zaletą TVUS w porównaniu z histeroskopią i biopsją endometrium jest wyższy komfort chorej przy porównywalnej skuteczności wykrywania hiperplazji i raka endometrium. Pogrubiała błona śluzowa macicy (> 4 mm) lub obecność płynu w jamie macicy wskazują na podwyższone ryzyko procesu nowotworowego czy innej patologii, takiej jak hiperplazja bądź polipy. W takiej sytuacji wskazana jest biopsja endometrium.

Ultrasonografia przezpochwowa jest wprawdzie metodą mniej inwazyjną niż biopsja endometrium czy histeroskopia, nie przyczynia się jednakże do rozpoznania histopatologicznego. Zastosowanie jej w krwawieniach pomenopauzalnych sprowadza się przede wszystkim do diagnostyki wstępnej pozwalającej wyodrębnić chore wymagające dalszego postępowania diagnostycznego. W dużym badaniu klinicznym, wykonując TVUS we wstępnym etapie diagnostyki i kwalifikując pacjentki do biopsji endometrium na podstawie grubości błony śluzowej jamy macicy przekraczającej 5



Rycina 11.1 Algorytm diagnostyczny ułatwiający identyfikację zmian patologicznych endometrium u chorych z krwawieniem pomenopauzalnym. D&C – rozszerzenie i łyżeczkowanie, EMB – biopsja endometrium, SIS – ultrasonografia z infuzją soli fizjologicznej, TVUS – ultrasonografia przezpochwowa. ^aTVUS lub EMB według preferencji lekarza. ^bPodwójna warstwa endometrium powyżej 4 mm lub widoczna ewidentna patologia. ^cSIS lub histeroskopia według preferencji lekarza. ^dPowinno przynieść właściwe rozpoznanie i umożliwić podjęcie odpowiedniego postępowania.

mm, uzyskano zmienną redukcję kosztów w porównaniu z biopsją endometrium wykonywaną jako badanie pierwszego rzutu w typowej populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z krwawieniem z dróg rodnych.

PODSTAWOWE WIADOMOŚCI

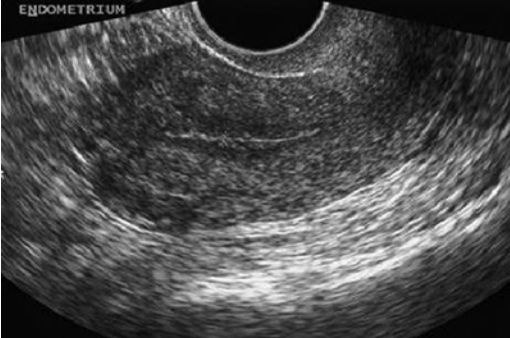
Na potrzeby diagnostyki krwawień pomenopauzalnych określono zakres wartości prawidłowych i nieprawidłowych grubości błony śluzowej macicy. Wartości pomiaru równe 3,4 mm (zakres $\pm 1,2$ mm) spotyka się u kobiet w wieku pomenopauzalnym z atrofią endometrium (ryc. 11,1), wartości $9,7 \pm 2,5$ mm w przypadku hiperplazji endometrium, a wartości $18,2 \pm 6,2$ mm w przypadku raka endometrium. Czułość tak

dobrych kryteriów szacuje się na 95–97% przy grubości endometrium poniżej 4 mm przyjętej jako kryterium wykluczenia raka endometrium. Standardy te znajdują zastosowanie u wszystkich chorych niezależnie od stosowanej hormonalnej terapii zastępczej.

Stwierdzenie grubości błony śluzowej macicy powyżej 4 mm u pacjentki w wieku pomenopauzalnym z krwawieniem z dróg rodnych jest wskazaniem do dalszej diagnostyki z użyciem ultrasonografii z infuzją soli fizjologicznej (SIS), biopsji endometrium lub histeroskopii. Postępowanie takie musi prowadzić do ustalenia rozpoznania (ryc. 11.1).

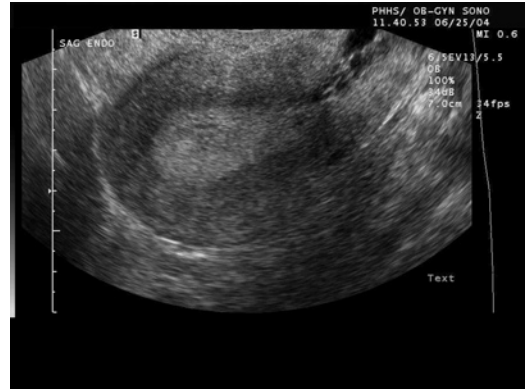
☆ WSKAZÓWKI I RADY

Grubość endometrium należy mierzyć w płaszczyźnie strzałkowej macicy (w osi długiej), a pomiaru należy dokonywać w miejscu, gdzie błona śluzowa jest najgrubsza z wykluczeniem hipoechogenicznej zewnętrznej warstwy błony mięśniowej. Pomiar taki obejmuje „podwójną grubość” od błony do błony podstawnej (ryc. 11.2).



Rycina 11.2 Ultrasonografia przezpochwowa w płaszczyźnie strzałkowej ukazuje prawidłowy dla wieku pomenopauzalnego wąski prążek endometrium.

Stwierdzono korelację między grubością błony śluzowej macicy a ryzykiem rozwoju raka endometrium u kobiet w wieku pomenopauzalnym. W przekroju podłużnym leżące naprzeciw siebie powierzchnie błony śluzowej tworzą hiperechogeniczny prążek endometrium biegnący wzdłuż osi środkowej trzonu macicy. Płyn w jamie macicy spotyka się zwykle w przypadku zwężenia szyjki i atrofii. W przypadku obecności płynu grubość przeciwnych warstw błony śluzowej należy mierzyć oddzielnie, a uzyskane wartości powinny być jednakowe (ryc. 11.3). Pod uwagę bierze się również inne poza grubością cechy endometrium, a zmieniona struktura echa może przemawiać za obecnością zmian patologicznych. Zmiany torbielowate mogą odpowiadać polipom. Guzy hipoechogeniczne odkształcające endometrium i wywodzące się z wewnętrznej warstwy błony mięśniowej są najczęściej mięśniakami podśluzówkowymi. Do objawów ultrasonograficznych raka endometrium zalicza się



Rycina 11.3 Ultrasonografia przezpochwowa ukazuje zniekształcenie i pogrubienie prążka endometrium.

obszary mieszanego obniżonego i wzmożonego echa, zbiorniki płynu oraz nieregularny zarys granicy błony śluzowej i mięśniowej macicy (strefy przejściowej).

☆ WSKAZÓWKI I RADY

Wiarygodna ocena grubości błony śluzowej macicy wymaga spełnienia warunków w postaci jednorodnego echa endometrium oraz jego otoczenia przez nienaruszoną hipoechogeniczną strefę przejściową. Ultrasonografista musi też mieć świadomość trójwymiarowości podlegającej jego ocenie jamy macicy. Zastosowanie ultrasonografów trójwymiarowych pomaga wyeliminować błędy pojawiające się w toku przechowywania obrazów do dalszego obrazowania i oceny. W diagnostyce polipów alternatywna w stosunku do sonohisterografii jest ultrasonografia wykonywana za pomocą kolorowego dopplera umożliwiającą identyfikację centralnych naczyń odżywczych patognomicznych dla polipów endometrialnych. Przydatność predykcyjną tej metody szacuje się na 81%. U chorych w wieku pomenopauzalnym z nawracającymi krwawieniami należy jednak mimo wszystko pobrać próbki endometrium do badania histopatologicznego niezależnie od jego grubości w przypadku obecności w jego obrębie zbiorników płynowych o niejednorodnej echogeniczności.



Rycina 11.4 Ultrasonografia z infuzją soli fizjologicznej dokładniej ukazuje wymiary i cechy guza endometrium.

Ze względu na kluczową rolę ultrasonografii przezpochwowej w diagnostyce krwawień macicznych opis badania powinien zawsze zawierać informację o jakości technicznej uzyskanego obrazu. Czasem konieczne jest wykonanie badania z użyciem bardziej zaawansowanego sprzętu. Wizualizację utrudniają często mięśniaki, przebyte zabiegi chirurgiczne, znaczna otyłość lub macica położona w osi wiązki ultradźwięków. W takiej sytuacji za możliwy do zaakceptowania i właściwy wniosek z badania uznać można stwierdzenie: błona śluzowa macicy niewystarczająco uwidoczniła. W takim przypadku w następnym etapie należy wykonać SIS, histeroskopię lub być może MR, zależnie od możliwości technicznych oraz preferencji lekarza i pacjentki. Metodą najbardziej efektywną w odniesieniu do kosztów spośród wymienionych metod diagnostycznych wydaje się SIS.

Ultrasonografia z infuzją soli (SIS)

Badanie polega na wprowadzeniu do jamy macicy obrazowanej w ultrasonografii przezpochwowej roztworu soli fizjologicznej we wlewie kropłowym w celu wzmocnienia obrazowania. Na ogół w toku badania podaje się 10 ml soli fizjologicznej przez cewnik Soules (lub inny podobny), obrazując jamę macicy w ultrasonografii przezpochwowej. Płyn oddziela dwie przeciwległe ściany endometrium i tworzy przezierną dla ultradźwięków okno, przez które można badać błonę śluzową macicy i zmiany wewnątrz-

macicy. SIS umożliwia zdecydowanie bardziej precyzyjną ocenę macicy pod kątem zmian wewnątrzmacicznych niż sama ultrasonografia przezpochwowa. Połączenie wypełnienia jamy macicy płynem z zastosowaniem głowic dopochwowych wysokiej rozdzielczości zwiększa wartość diagnostyczną metody skądinąd taniej, prostej i dostępnej w warunkach ambulatoryjnych.

Biopsja błony śluzowej macicy

Na podstawie wyników biopsji endometrium można rozpoznać zakażenie, polipy, atrofię, efekt działania egzogennych estrogenów oraz zmiany nowotworowe, takie jak rak czy hiperplazja endometrium. Czułość ambulatoryjnej biopsji aspiracyjnej wynosi 67–99% zależnie od wielkości i pola powierzchni zmiany chorobowej oraz jej położenia. Zaletą ambulatoryjnego łyżeczkowania aspiracyjnego jest szybkość wykonania, brak konieczności znieczulenia ogólnego i niższy niż przy D&C odsetek powikłań. Ocenie poddano szeroki wachlarz cienkich, giętkich pipet plastikowych, a wyniki badań histopatologicznych pobranego z ich użyciem materiału były porównywalne z uzyskiwanymi z materiału pozyskanego w toku D&C, histerektomii lub pobranego łyżką metalową. W metaanalizie badań przyrządów do biopsji endometrium najlepiej wypadła kaniula Pipelle (Cooper-Surgical, Trumbull, CT, USA). Z badań wynika, że za pomocą kaniuli Pipelle adekwatny preparat endometrium uzyskano u 99% badanych kobiet.

WAŻNE UWAGI

Technika ambulatoryjnej biopsji aspiracyjnej endometrium z użyciem kaniuli, obok niezaprzeczalnych zalet ma również, pewne wady. Po pierwsze, w 28% prób biopsji uzyskuje się próbkę, której nie można poddać adekwatnej ocenie histologicznej bądź też napotyka się trudności we wprowadzaniu cewnika do jamy macicy. Najczęstszą przyczyną niedrożności jest zwężenie kanału szyjki macicy. Niemożność uzyskania wiarygodnego rozpoznania obliuguje do prowadzenia dalszej diagnostyki z użyciem ultrasonografii przezpochwowej lub histeroskopii diagnostycznej z celowanym łyżeczkowaniem. Po drugie, odsetek fałszywie ujemnych rozpoznań raka endometrium

wynosi w przypadku biopsji endometrium 0,9%, a zatem jest to metoda pozwalająca na rozpoznanie raka przy odpowiednim wyniku badania histopatologicznego, niewystarczająca natomiast do jego wykluczenia. Z tego powodu prawidłowy obraz tkanek pobranych metodą biopsji endometrium u chorej w wieku pomenopauzalnym z nawracającym krwawieniem macicznym nie zwalnia z obowiązku dalszej diagnostyki. W przypadku krwawień nawrotowych zaleca się wykonanie histeroskopii z biopsją lub ultrasonografią przezpochwowej z biopsją celowaną.

Odsetek fałszywie ujemnych wyników biopsji endometrium wzrasta w przypadku ogniskowego charakteru zmian patologicznych, np. gdy są to polipy endometrialne. W jednym z badań wyniki fałszywie ujemne uzyskano u 11 spośród 65 chorych poddanych biopsji endometrium z użyciem kaniuli Pipelle z powodu krwawienia pomenopauzalnego. U pięciu spośród 11 chorych utkanie nowotworowe występowało wyłącznie w polipach endometrialnych, u kolejnych trzech zmiany chorobowe miały charakter ograniczony i obejmowały zaledwie 5% powierzchni endometrium. Ze względu na powyższe ograniczenia autorzy badania poddali ocenie zastosowanie ultrasonografii, histeroskopii lub obu tych metod jako odpowiednika bądź też uzupełnienia biopsji endometrium.

Histeroskopia

Histeroskopia umożliwia bezpośrednią wizualizację jamy macicy. Jest to metoda o udowodnionej wysokiej skuteczności w diagnostyce polipów endometrialnych i mięśniaków podśluzówkowych, które łatwo przeoczyć w biopsji endometrium, ultrasonografii przezpochwowej lub „ślepych” wyłyżczkowaniu. Histeroskopię diagnostyczną można wykonać w warunkach ambulatoryjnych bez znieczulenia lub w ramach chirurgii jednego dnia w znieczuleniu dożylnym.

Histeroskopia uważana jest przez wielu autorów za standard w diagnostyce nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych. Umożliwia ona wykrycie niektórych mięśniaków i polipów niezauważonych w diagnostyce polegającej na połączeniu ultrasonografii przezpochwowej z biopsją

endometrium kaniulą Pipelle. Zaleca się jednak ostrożność w bezkrytycznym zalecaniu histeroskopii u chorych z podejrzeniem raka endometrium, gdyż zabieg może wywierać niekorzystny wpływ na rokowanie. Wykazano, że histeroskopia może powodować rozsiew komórek nowotworowych z dotkniętego procesem nowotworowym trzonu macicy do jamy brzusznej. Komórki takie mają wprawdzie zdolność przeżycia, są to jednak przypadki niezwykle rzadkie, a wszelkie dowody opierają się wyłącznie na opisach przypadków.

Rezonans magnetyczny

Rezonans magnetyczny wykazuje jako metoda pierwszego wyboru w diagnostyce przyczyn *menorrhagii* niewielką przewagę nad ultrasonografią, znajduje natomiast swe miejsce w rozwiązywaniu problemów wynikających z niejednoznacznych wyników badania ultrasonograficznego lub niemożności wykonania badania przezpochwowego lub przezbrzusznego związanej ze stanem chorej.

Diagnostyka różnicowa

Do trzech wiodących przyczyn krwawień pomenopauzalnych zalicza się atrofię endometrium (40–50% przypadków), raka błony śluzowej macicy (10% przypadków) oraz łagodne polipy endometrialne (odpowiedzialne za 3% przypadków krwawień). Hormonalnej terapii zastępczej towarzyszą krwawienia aż u 40% chorych. Przyczyną krwawienia może być również postać wrzodziejąca nowotworu sromu, pochwy lub szyjki macicy. Pod maską krwawienia macicznego przebiegać też może rak jajowodu z cofającą się do jamy macicy surowiczo-krwiwą wydzieliną lub produkujący estrogeny rak jajnika powodujący hiperplazję endometrium. Źródłem pomyłek bywa również krwawienie z odbytnicy, pochwy lub cewki moczowej, a kluczowe znaczenie ma tutaj identyfikacja źródła krwawienia.

Przyczyny mechaniczne

Wiele kobiet w wieku pomenopauzalnym cierpi na choroby skóry obejmujące srom. W liszaju twardzinowym skóra sromu i przedsionka pochwy jest cienka, łatwo ulega pęknięciom i rozdzarciom, które mogą krwawić. W leczeniu liszaja twardzinowego stosuje się przez dwa tygodnie maść z klobetazolem aplikowaną dwa razy na dobę, a następnie krem steroidowy przez kolejny tydzień. Zmia-

ny zanikowe sromu i pochwy mogą prowadzić do krwawień po stosunku lub z powodu innych uszkodzeń mechanicznych. Krwawienia związane z atrofią ustępują pod wpływem leczenia zmian zanikowych sromu i pochwy podawanymi miejscowo lub ogólnie estrogenami. W diagnostyce różnicowej krwawień sromu uwzględnić należy liszaj płaski, choroby skóry sromu, raka płaskokomórkowego, chorobę Pageta i wszystkie schorzenia przebiegające ze świadem i prowadzące do powstania otarć związanych z drapaniem.

Zmiany zanikowe błony śluzowej macicy

Atrofia endometrium jest najczęstszą przyczyną krwawień pomenopauzalnych (40%). Chore, u których przyczyną krwawienia są zmiany zanikowe błony śluzowej macicy, podają często w wywiadzie nieregularne plamienia. Stwierdzana w ultrasonografii przezpochwowej grubość endometrium nieprzekraczająca 4 mm sugeruje atrofię. Jednakże, w przypadku grubości endometrium powyżej 4 mm lub jej niejednorodnej struktury należy uznać badanie ultrasonograficzne za nieadekwatne i wykonać biopsję.

Samo wyjaśnienie przyczyny krwawienia w postaci zmian zanikowych o łagodnym charakterze bywa rozwiązaniem wystarczającym w sytuacji, gdy plamienie nie jest kłopotliwe. Wiele pacjentek pragnie jednak ustąpienia problemu, a cel ten można zwykle osiągnąć poprzez krótkotrwałe leczenie hormonalne.

PODSTAWOWE WIADOMOŚCI

W badaniu z udziałem 250 kobiet z krwawieniem pomenopauzalnym i grubością błony śluzowej macicy 4 mm lub mniejszą wykazano 10% ryzyko nawrotu krwawienia. Mediana czasu wystąpienia nawrotu wyniosła 49 tygodni, a czas ten mieścił się w zakresie od 9 do 186 tygodni. U dwóch chorych z krwawieniem nawrotowym ustalono rozpoznanie raka błony śluzowej macicy (8%), a u jednej czerniaka złośliwego. Czas od menopauzy, wiek, wskaźnik masy ciała, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca ani stosowanie antykoagulantów nie były czynnikami predykcyjnymi nawrotu. We wnioskach z badania zalecono ponowną diagnostykę chorych z nawrotem krwawienia i cienką błoną śluzową macicy ze względu na istotne ryzyko raka.

Zapalenie błony śluzowej macicy

Na podstawie biopsji endometrium wykonywanej z powodu krwawienia pomenopauzalnego można postawić rozpoznanie zapalenia błony śluzowej macicy, ponieważ w badaniu histopatologicznym z użyciem konwencjonalnych oraz specjalnych metod barwienia widoczne są plazmocyty. Z pobranego materiału należy wykonać posiewy na obecność dwoinek rzeźączki i *Chlamydia* sp. oraz rozpocząć leczenie doksylicyną w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 10 dni do momentu uzyskania wyników posiewu.

Polipy endometrialne i szyjkowe

Do momentu menopauzy polipy są najczęściej rozpoznawaną zmianą ogniskową w obrębie macicy. Są odpowiedzialne za 3% krwawień po menopauzie. Polipy endometrialne usuwa się w celu zwalczania objawów krwawienia, a także w celu pozyskania materiału do badania histopatologicznego niezbędnego do wykluczenia hiperplazji lub raka endometrium.

Polipy szyjkowe powstają w wyniku ogniskowej hiperplazji nabłonka gruczołowej błony śluzowej szyjki macicy, zwykle mają charakter uszypułowany i wymiary między 2 a 30 mm. Może im towarzyszyć hiperplazja endometrium, co wskazuje na potencjalną istotną rolę estrogenów w ich patogenezie. Większość polipów szyjkowych ma charakter łagodny, jednakże w 0,2–1,5% przypadków mogą one ulegać przemianie nowotworowej. Opisywano przypadki guza mieszanego mezodermalnego Müllera (*adenosarcoma*) oraz mięsaka prążkowanego-komórkowego typu groniastego (*rhabdomyosarcoma botryoides*) przebiegające pod postacią polipoidalnego guza szyjki macicy.

Polipom szyjkowym towarzyszy 25% ryzyko rozwoju polipów endometrialnych. U chorych z polipami błony śluzowej szyjki macicy przyjmujących tamoksyfen polipy endometrialne występują w 99% przypadków. U wszystkich chorych z polipami szyjkowymi należy wykonać ultrasonografię przezpochwową w celu wykluczenia zmian w obrębie jamy macicy.

☆ WSKAZÓWKI I RADY

Polipy wewnątrzmaciczne są również najczęstszą przyczyną pogrubienia błony śluzowej macicy, a w obrazie ultrasonograficznym

mogą przybierać postać zmian ogniskowych lub rozlanych. Z tego powodu odróżnienie hiperplazji i raka endometrium na podstawie samego badania ultrasonograficznego stanowi niekiedy duży problem. Bardziej wiarygodną od ultrasonografii przezpochwowej metodą diagnostyki polipów jest ultrasonografia z infuzją soli fizjologicznej.

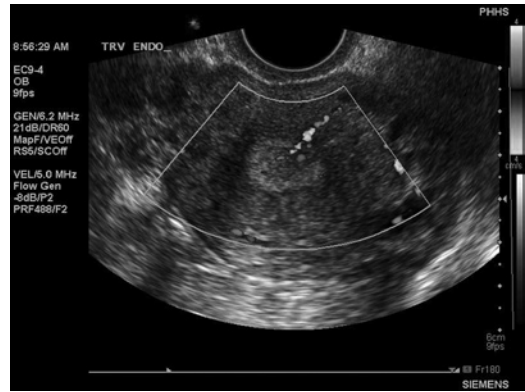
Wśród czynników ryzyka przemiany nowotworowej i hiperplastycznej polipów endometrialnych wymienia się menopauzę, wiek, hormonalną terapię zastępczą, nadciśnienie tętnicze oraz średnicę polipa powyżej 1,5 cm. Wyniki badań wykazały, że częstość występowania polipów hiperplastycznych w populacji kobiet z krwawieniem pomenopauzalnym wynosi 11,8%, a polipów o utkaniu nowotworu złośliwego 10,9%. Dziesięć procent chorych z nowo rozpoznanym polipem miało już wcześniej usuwany polip. Prawie połowa przypadków raka nie została rozpoznana w ambulatoryjnej biopsji endometrium, a dodatkowo w większości tych przypadków we wstępnym badaniu mikroskopowym stwierdzano zmiany łagodne, błąd zaś nie wynikał z niewystarczającego do oceny materiału.

Polipy wykazują na ogół jednorodną echogeniczność, mają wyraźnie odgraniczone brzegi i wąską szypułę, na którą składa się zwykle pojedyncze naczynie odżywcze widoczne w badaniu za pomocą kolorowego dopplera. Stwierdzenie takiego obrazu w badaniu dopplerowskim wyklucza również obecność masy tkankowej, np. skrzepłej krwi (ryc. 11.5). Z dostępnych danych wynika, że metodą pozwalającą skutecznie zwalczać objawy krwawienia pomenopauzalnego u większości chorych (75–100%) zarówno w aspekcie doraźnym, jak i średnio odległym jest polipektomia histeroskopowa.

Tradycyjne D&C lub prosta polipektomia szyjkowa są metodami nieskutecznymi, gdyż nie dają pewności całkowitego usunięcia polipa. Histeroskopia umożliwia nie tylko skuteczną wizualizację szypuły polipa, lecz także identyfikację i ewentualne leczenie współistniejących zmian wewnątrzjamowych.

Mięśniak gładkomórkowy

Mięśniaki gładkomórkowe macicy (mięśniaki) są wywodzącymi się z mięśniówki guzami ła-



Rycina 11.5 Ultrasonografia przezpochwowa w opcji kolorowego dopplera polipa endometrialnego. Cechy przepływu w kolorowym dopplerze wskazują na pojedyncze naczynie odżywcze, charakterystyczne dla polipa endometrialnego.

godnymi błony mięśniowej macicy. Występują one u co czwartej kobiety. Mięśniaki, zwłaszcza położone podśluzówkowo i odkształcające jamę macicy, mogą być przyczyną krwawień pomenopauzalnych. Komórki mięśniaka gładkomórkowego wykazują ekspresję aktywności enzymu aromatazy, mają zatem zdolność lokalnej produkcji estrogenów. Obserwacja ta wyjaśnia, dlaczego nie zawsze ulegają one regresji w okresie pomenopauzalnym. Mięśniaki cechują się na szczęście niskim, nieprzekraczającym 1%, potencjałem złośliwości. Dolegliwości związane z obecnością mięśniaka gładkomórkowego macicy u kobiety w wieku pomenopauzalnym wymagają bardziej wnikliwej diagnostyki niż u kobiet młodszych ze względu na ogólnie wyższe ryzyko choroby nowotworowej w tej grupie wiekowej.

Wprowadzie precyzyjną ocenę wymiarów i lokalizacji mięśniaków umożliwiają metody, takie jak ultrasonografia przezpochwowa, rezonans magnetyczny czy tomografia komputerowa, jednak szczegółowe informacje dotyczące topografii zmian wewnątrzjamowych i śródściennych najpewniej uzyskać można, wykonując ultrasonografię z infuzją soli fizjologicznej (SIS). Takich informacji nie daje nawet bezpośrednia wizualizacja w histeroskopii. W histeroskopii widoczna jest jedynie część mięśniaka, bez pomocy

metod obrazowych nie można stwierdzić natomiast, jak duża jego część pozostaje w ukryciu. Krwawieniem pomenopauzalnym objawiają się najczęściej mięśniaki podśluzówkowe, w drugiej kolejności mięśniaki śródścienne. W przypadku mięśniaków główna rola badań diagnostycznych polega na ułatwieniu opracowania optymalnego planu leczenia chirurgicznego.

★ WSKAZÓWKI I RADY

Widoczne w badaniach radiologicznych okrągłe guzy wewnątrzjamowe budzą wątpliwości diagnostyczne, gdyż mogą one odpowiadać polipom, mięśniakom lub skrzepłej krwi.

W różnicowaniu przydatne jest czasem USG w opcji kolorowego dopplera, gdyż mięśniaki gładkomórkowe nie mają na ogół wyraźnych naczyń odżywczych. Unaczynienie ich ma charakter rozlany, czasem widoczny jest też wzmożony przepływ obwodowy. Polipy mają na ogół pojedyncze naczynie odżywcze, podczas gdy guzy nowotworowe mają wiele takich naczyń.

MR jest najlepszą metodą umożliwiającą zobrazowanie mięśniaków śródściennych, zwłaszcza gdy inne, tańsze metody nie są wystarczające do opracowania optymalnego planu terapeutycznego. Zdaniem niektórych radiologów interwencyjnych, mięśniak wykazujący niską intensywność sygnału w sekwencji T2-zależnej jest mięśniakiem dobrze unaczynionym rokującym duże szanse powodzenia embolizacji tętnic macicznych. Za pomocą dostępnych obecnie metod obrazowania nie można wyodrębnić cech wystarczająco swoistych do odróżnienia łagodnych guzów macicy od złośliwych, np. mięsaków, bez użycia metod inwazyjnych.

Optymalną metodą leczenia nawracających krwawień, których przyczyną są mięśniaki podśluzówkowe, jest miomektomia histeroskopowa. Histerektomia wskazana jest wówczas, gdy pacjentka poszukuje definitywnego rozwiązania lub w przypadku mnogich mięśniaków objawowych. Opisano również przypadki skutecznego leczenia związanych z mięśniakami krwawień z użyciem inhibitora aromatazy anastrozolu u chorych niewyrażających zgody na leczenie

chirurgiczne lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia. Zagrożenia oraz korzyści wynikające ze stosowania tej metody są obecnie przedmiotem dalszych badań.

Nowotwory

Srom

Rak sromu jest chorobą rzadką, stanowiącą zaledwie 0,5% wszystkich nowotworów u kobiet oraz 4,5% nowotworów narządu rodnych kobiet. W Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się co roku około 3400 nowych przypadków (w Polsce 365 nowych przypadków w roku 1999 – *przyp. tłum.*). Pierwszym objawem bywa często uczucie podrażnienia okolic intymnych oraz krwawienie. Rak sromu jest chorobą kobiet w wieku pomenopauzalnym, średni wiek zachorowania wynosi 65 lat. Do czynników ryzyka zalicza się palenie papierosów, dystrofię sromu, np. liszaj twardzinowy, dysplazję sromu, kłykciny oraz immunosupresję. Często spotykaną postacią kliniczną raka sromu jest guz lub owrzodzenie sromu, któremu towarzyszy krwawienie, świąd, wysięk lub ból. Objawy podmiotowe i przedmiotowe raka sromu przypominają często do złudzenia objawy występujące w chorobach bez podłoża nowotworowego, co bywa przyczyną opóźnienia rozpoznania z winy zarówno chorej, jak i lekarza.

★ WSKAZÓWKI I RADY

Diagnostykę chorej z podejrzeniem raka sromu rozpoczyna się od biopsji. Konieczna jest ocena pełnej grubości skóry z warstwami naskórka i skóry właściwej, a wycinek należy pobierać z brzegu zmiany, tak by zawierał fragmenty skóry zdrowej. Okolicę biopsji nastrzykuje się 1% roztworem lidokainy i pobiera wycinek sztancą biopsyjną Keyesa 3–5 mm lub kleszczykami biopsyjnymi szyjkowymi Tishlera.

Oprócz badania histopatologicznego mającego na celu potwierdzenie postaci inwazyjnej, zachodzi też czasem potrzeba wykonania innych badań diagnostycznych, których dobór zależy od stopnia klinicznego zaawansowania choroby. W celu określenia zasięgu zmian można wyko-

nać tomografię komputerową, badania radiologiczne jelita grubego z użyciem kontrastu (barytu), sigmoidoskopię lub cystoskopię. Najczęstszą postacią histopatologiczną raka sromu jest rak płaskonabłonkowy (85%), zdecydowanie rzadszą rak gruczołu Bartholina (4%), a spośród innych nowotworów czerniak złośliwy (6%). Nowotwory sromu szerzą się trzema drogami: poprzez bezpośrednie naciekanie sąsiednich tkanek, przerzuty drogą układu chłonnego oraz przerzuty krwio-pochodne.

W terapii raka sromu dominuje leczenie chirurgiczne. W przypadku zmian ograniczonych do sromu bez klinicznego podejrzenia rozsiewu do węzłów chłonnych lub narządów sąsiednich (stadium 1 i 2) wykonuje się radykalną wulwektomię i limfadenektomię pachwinową. Wprowadzenie nowocześniejszej modyfikacji tej metody polegającej na technice trzech cięć z osobnymi cięciami w okolicy sromu i okolicach pachwinowych przyniosło znakomite efekty w postaci ograniczenia niekorzystnych następstw leczenia w aspekcie kosmetycznym, psychologicznym i seksualnym obserwowanych w przypadku stosowania starszych metod. W wyższych (3 i 4) stadiach zaawansowania, kiedy zmiany chorobowe obejmują węzły chłonne, cewkę moczową, pochwę lub odbytnicę, konieczne jest często leczenie skojarzone – radioterapia i leczenie chirurgiczne. Odsetek przeżyć wynosi 90% w stadium 1, 75% w stadium 2, 50% w stadium 3 oraz 20% w stadium 4.

Pochwa

Nowotwory pochwy stanowią mniej niż 1% wszystkich nowotworów u kobiet. W Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się co roku około 2000 nowych przypadków nowotworów pochwy (w Polsce 87 nowych przypadków w roku 2006 – *przyp. tłum.*). Pierwotny rak pochwy jest chorobą rzadką, zmiany nowotworowe pochwy mają zdecydowanie częściej charakter przerzutowy z ogniskiem pierwotnym w szyjce lub trzonie macicy, jelicie grubym, jajniku, nerce lub piersi. Szczyt zachorowań na raka pochwy przypada na wiek między 60 a 80 rokiem życia. Do czynników ryzyka zachorowania na raka pochwy zalicza się przebytą dysplazję lub raka dolnego odcinka dróg rodnych związaną z infekcją HPV. W około połowie przypadków pierwszym objawem choroby jest krwawienie. Najczęstszym

umiejscowieniem raka pochwy jest 1/3 górnego odcinka pochwy, zwłaszcza w okolicach tylnego sklepienia.

★ WSKAZÓWKI I RADY

Podczas pierwszego badania chorej krwawiącej ognisko raka pochwy może pozostać niezauważone, gdyż jest przysłonięte łopatką wziernika pochwowego. W celu uzyskania widoczności całej pochwy należy podczas badania odwrócić wziernik o 90° i obejrzeć wszystkie cztery ściany pochwy.

Rozpoznania histopatologicznego nowotworu pochwy można dokonać, opierając się na badaniu materiału pobranego sprzętem do biopsji szyjki macicy. Do najczęstszych typów nowotworów pochwy należą rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak, czerniak złośliwy oraz mięsak. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka pochwy jest oparta na stopniu szerzenia się guza do tkanek głębszych oraz okolicznych narządów, takich jak pęcherz moczowy czy odbytnica, co najlepiej może określić specjalista ginekologii onkologicznej, wykonując badanie wewnętrzne. Metodą pierwszego rzutu w leczeniu nowotworów pochwy jest radioterapia. Zmiany w 1 i 2 stopniu zaawansowania można leczyć brachyterapią intrakawitarną, w większości przypadków konieczne jest jednak naświetlenie zewnętrzną wiązką promieniowania z następową brachyterapią intrakawitarną. Leczenie chirurgiczne odgrywa w nowotworach pochwy niewielką rolę. Odsetek przeżyć waha się od 70% w stadium 1 do 20% w stadium 4 zaawansowania choroby.

Szyjka macicy

Rak szyjki macicy jest drugą co do częstości przyczyną zgonów kobiet z powodu choroby nowotworowej na świecie. W Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się co roku 11 000 nowych przypadków (w Polsce 3345 nowych przypadków w roku 2004 – *przyp. tłum.*). Średni wiek rozpoznania wynosi 51 lat, czynniki ryzyka obejmują zakażenie HPV, przebytą chorobę przenoszoną drogą płciową, immunosupresję, zakażenie HIV, licznych partnerów seksualnych oraz wielorództwo. Zakażenie HPV jest jednym z czynników

etiologicznych raka szyjki macicy. Zidentyfikowano kilka onkogennych podtypów tego wirusa, do najważniejszych należą jednak podtypy HPV 16 i 18 odpowiedzialne za 70% wszystkich zachorowań na raka szyjki macicy. Najczęstszym objawem choroby jest krwawienie z dróg rodnych przybierające postać podbarwionych krwią upławów, krwawienia po stosunku lub masywnego krwawienia. Do innych objawów zgłaszanych przez pacjentki chore na raka szyjki macicy należą bóle w podbrzuszu, bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu lub stolca, niedokrwistość, osłabienie oraz zmęczenie. Pacjentki chore na raka szyjki macicy podają w wywiadzie, że nie wykonywały rutynowych badań cytologicznych zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

U chorych z prawidłowym w badaniu ginekologicznym obrazem szyjki macicy pierwszym objawem wskazującym na chorobę nowotworową może być nieprawidłowy wynik badania cytologicznego. Badanie to ma natomiast niewielką przydatność u chorych z makroskopowo widocznym guzem szyjki macicy ze względu na obecność zmian zapalnych i martwiczych na powierzchni guza. Biopsję szyjki macicy można wykonać za pomocą kleszczyków biopsyjnych Tishlera lub podczas zabiegu konizacji szyjki macicy. Silne krwawienie z miejsca biopsji lub też samoistne krwawienie z guza można opanować, zakładając do pochwy tampon nasączony roztworem Monsela (siarczynem żelaza).

Stopień zaawansowania raka szyjki macicy określa się na podstawie objawów klinicznych i badania wewnętrznego w celu określenia miejscowej rozległości guza. Z badań dodatkowych można wykonać tomografię komputerową, urografię, rentgen klatki piersiowej, cystoskopię oraz rektoskopię. Najczęstszym typem histologicznym nowotworu szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy stanowiący 75% przypadków, do rzadziej spotykanych należy gruczolakorak, rak gruczolowo-płaskonabłonkowy, guz neuroendokryny oraz chłoniak.

Metodą najczęściej stosowaną w leczeniu nowotworów szyjki macicy na całym świecie jest radioterapia. W stadium I choroby, gdy guz ogranicza się do szyjki macicy, można też wykonać radykalną histerektomię z usunięciem węzłów chłonnych miednicy. U chorych w I stadium zaawansowania choroby leczenie chirurgiczne i radioterapia dają takie same wyniki, o odse-

tek przeżyć 5-letnich wynosi 85–90%. Wśród czynników prognostycznych istotnych dla przeżycia wymienia się zajęcie węzłów chłonnych, wielkość guza, głębokość inwazji oraz stopień inwazji naczyń chłonnych przez guz. Odsetek przeżyć wynosi 65% w stadium 2, 40% w stadium 3 i 15% w stadium 4.

Trzon macicy

Nowotwory złośliwe trzonu macicy są najczęstszą przyczyną krwawień pomenopauzalnych, związaną z procesem nowotworowym w obrębie narządu rodnego, a ogółem przyczyną 10% wszystkich krwawień pomenopauzalnych. Co roku rozpoznaje się w Stanach Zjednoczonych 40 000 nowych przypadków nowotworów trzonu macicy (w Polsce 4196 nowych przypadków raka endometrium w roku 2005 – *przyp. tłum.*), co plasuje trzon macicy na czwartym miejscu wśród narządów dotkniętych procesem nowotworowym u kobiet. Gruczolakorak endometrium stanowi 90% wszystkich przypadków nowotworów trzonu macicy. Stanem, na którego podłożu rozwija się rak błony śluzowej macicy, jest jej rozrost (hiperplazja endometrium), który również może objawiać się krwawieniem pomenopauzalnym. Najrzadszym typem nowotworów złośliwych macicy są mięsaki stanowiące poniżej 10% wszystkich przypadków.

Hiperplazja endometrium

Hiperplazję endometrium można podzielić na prostą i złożoną z atypią lub bez atypii. Hiperplazja z atypią jest uważana za stan przedrakowy. Podział na hiperplazję prostą oraz złożoną opiera się na cechach budowy gruczołów błony śluzowej, podczas gdy o atypowości decyduje atypia jąder komórkowych. We wszystkich postaciach pierwszym objawem może być krwawienie z dróg rodnych, a podstawą rozpoznania jest biopsja błony śluzowej macicy. Ryzyko progresji do raka jest bardzo różne w przypadku poszczególnych typów rozrostu, w rozroście prostym bez atypii wynosi 1%, w rozroście złożonym bez atypii 3%, w rozroście prostym z atypią 8%, a w rozroście złożonym z atypią aż 30%. Hiperplazję endometrium bez atypii można leczyć zachowawczo, stosując terapię hormonalną lub chirurgicznie – wykonać histerektomię.

WAŻNE UWAGI

U pacjentek w wieku pomenopauzalnym z atypową hiperplazją endometrium należy wykonać histerektomię, o ile nie występują przeciwwskazania do leczenia operacyjnego. Leczenie farmakologiczne z zastosowaniem dużych dawek progestagenu w postaci octanu megestrolu w dawce 120–160 mg na dobę doustnie lub octanu medroksyprogesteronu w dawce 10–20 mg doustnie przez okres 6 miesięcy może skutecznie odwrócić zmiany rozrostowe endometrium u większości chorych. Pacjentki z hiperplazją złożoną, z atypią należy przed zabiegiem poinformować o 30% ryzyku rozpoznania raka w momencie histerektomii i wynikającej stąd ewentualnej konieczności powtórnej oceny stopnia zaawansowania choroby.

Rak błony śluzowej trzonu macicy (rak endometrium)

Krwawienie pomenopauzalne jest najczęstszym spośród początkowych objawów raka błony śluzowej macicy, wśród innych wymienia się ból lub uczucie ucisku w podbrzuszu, częstomocz lub nietrzymanie moczu oraz upławy. W celu potwierdzenia rozpoznania wykonuje się ultrasonografię przezpochwową lub biopsję błony śluzowej macicy. W warunkach ambulatoryjnych przeszkodą do wykonania biopsji może być zwężone ujście kanału szyjki macicy. W celu rozszerzenia szyjki można posłużyć się rozszerzaczem teflonowym ułatwiającym wprowadzenie przyrządu biopsyjnego do jamy macicy. W celu zmiękczenia szyjki i łatwiejszego jej rozszerzenia można podać pacjentce mizoprostol w dawce 100 µg doustnie wieczorem przed zabiegiem oraz rano w dniu zabiegu. W niektórych wypadkach konieczne jest wykonanie zabiegu rozszerzenia i lyżeczkowania w znieczuleniu ogólnym.

W 75% przypadków rozpoznanie choroby następuje w stadium 1 zaawansowania choroby, gdy zmiany chorobowe ograniczone są do macicy. Średnia wieku rozpoznania wynosi 61 lat, jednakże 25% chorych stanowią kobiety w wieku przedmenopauzalnym. Do czynników ryzyka zalicza się otyłość, nierództwo, późną menopauzę, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę. Dużą grupę chorych stanowią kobiety z cechami hiperestro-



Rycina 11.6 Zdjęcie preparatu macicy z gruczolakorakiem endometrioidalnym. Widoczny guz wypełniający jamę macicy i naciekający błonę mięśniową.

genizmu związanego z konwersją androgenów nadnerczowych do estrogenów w tkance tłuszczowej, obecnością guzów wydzielających estrogeny lub przyjmowaniem leków hormonalnych, stany takie zatem powinny budzić u lekarza czujność ukierunkowaną na możliwość wystąpienia choroby nowotworowej.

Postępowaniem z wyboru w raku błony śluzowej macicy jest leczenie chirurgiczne, na które składa się radykalna histerektomia z obustronną adnektomią, limfadenektomią miedniczną, a czasem także okołoaortalną (ryc. 11.6). Stopień zaawansowania choroby określa się na podstawie opisu zabiegu chirurgicznego. Czynniki prognostyczne, takie jak stopień zróżnicowania guza, głębokość inwazji miometrium, przerzuty do węzłów chłonnych oraz inwazja naczyń chłonnych, służą do ustalenia wskazań do leczenia uzupełniającego w postaci radio-, chemo- lub hormonoterapii. Wraz z postępem chirurgii endoskopowej w leczeniu raka endometrium coraz częściej wykonuje się zabiegi laparoskopowe lub z udziałem robotów. U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego i 1 lub 2 stadium zaawansowania choroby można zastosować radioterapię lub leczenie hormonalne wysokimi dawkami progestagenu. Wyniki leczenia są dobre w stadium 1, a odsetek przeżyć sięga 90%, gorsze natomiast w przypadku znacznego zaawansowania choroby z przeżyciem niższym niż 25% w stadium 4.

Mięsak

Mięsaki macicy stanowią około 6% wszystkich nowotworów złośliwych tego narządu. Można je podzielić na trzy grupy: mięsakoraki (*carcinosarcoma*), mięsaki gładkokomórkowe oraz mięsaki podścieliska. Wszystkie typy mięsaka macicy występują często u kobiet w wieku pomenopauzalnym, objawiając się krwawieniem, bólem lub uciskiem w podbrzuszu. Mięsak gładkokomórkowy wzrasta po menopauzie w przeciwieństwie do mięśniaka, który ulega wówczas obkurczeniu. W ocenie rozległości guza przydatny jest rezonans magnetyczny miednicy z kontrastem. Leczenie polega na wykonaniu całkowitej histerektomii, obustronnej adnektomii oraz pobraniu węzłów chłonnych do badania histopatologicznego. W leczeniu uzupełniającym stosowano zarówno radioterapię, jak i chemioterapię, nie obserwowano jednak wpływu tego leczenia na przeżycie. U chorych w stadium I ryzyko nawrotu wynosi co najmniej 50%, a łączny odsetek przeżyć w przypadku mięsaków macicy jest zdecydowanie niższy niż w przypadku raka w takim stadium zaawansowania.

Jajnik

Nowotwory jajnika są piątą co do częstości przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej u kobiet, w Stanach Zjednoczonych rozpoznano w 2008 roku 21 650 nowych przypadków (w Polsce 3300 nowych przypadków w roku 1999 – *przyp. tłum.*). Ryzyko zachorowania na raka jajnika w ciągu całego życia wynosi 1,5%. Najczęściej spotykanym nowotworem jajnika jest rak nabłonkowy stanowiący 90% przypadków. Dwa kolejne, zdecydowanie rzadsze to guzy z komórek sznurów płciowych i guzy z komórek rozrodczych stanowiące odpowiednio 6% i 4% nowotworów jajnika. Guzy z komórek rozrodczych to nowotwory występujące u młodych dziewcząt, rzadko spotykane w wieku pomenopauzalnym. Czynniki ryzyka kojarzone z zachorowaniem na raka jajnika mają charakter genetyczny i obejmują przebyte zachorowanie na raka jajnika lub raka piersi oraz takie zachorowania u członków rodziny. Genetyczna predyspozycja ma związek z mutacją genu *BRCA1* i *BRCA2*, która zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika do 45%.

Do objawów klinicznych raka jajnika zalicza się powiększenie obwodu brzucha, wzdęcia, niestrawność, obecność guza w jamie brzusznej lub

krwawienie z dróg rodnych. Rozpoznanie potwierdza stwierdzenie guza miednicy w badaniu fizykalnym, ultrasonograficznym lub tomografii komputerowej. Leczenie rozpoczyna się od oceny stopnia klinicznego zaawansowania oraz postępowania cytoredukcyjnego obejmującego całkowitą histerektomię, obustronną adnektomię, mastektomię oraz resekcję wewnątrzbrzuszej masy guza do maksymalnej średnicy 1 cm.

Raki nabłonkowe jajnika rozpoznaje się najczęściej u kobiet między siedemdziesiątym a osiemdziesiątym rokiem życia. Mimo iż najczęściej spotykanym objawem jest powiększenie obwodu brzucha, u niektórych chorych mogą występować krwawienia z dróg rodnych z ognisk przerzutowych do tylnego sklepienia pochwy i zagłębienia maciczno-odbytniczego. U 75% rozpoznanie następuje w zaawansowanym stadium choroby ze względu na brak wczesnych objawów i badań przesiewowych umożliwiających wczesną diagnostykę. Po przeprowadzeniu chirurgicznego leczenia cytoredukcyjnego stosuje się chemioterapię opartą na cisplatynie lub taksolu. Leczenie takie jest zwykle bardzo skuteczne w aspekcie doraźnym, u ponad 50% chorych prowadzi do całkowitej remisji klinicznej. Jednakże w zaawansowanych stadiach choroby ryzyko nawrotu jest wysokie, a ogólna przeżywalność niska – około 30% w przypadku wszystkich stadiów klinicznych.

W typowych przypadkach większość nowotworów jajnika nie powoduje krwawień pomenopauzalnych, wyjątek stanowią hormonalnie czynne guzy sznurów płciowych. Guzy z komórek sznurów płciowych i podścieliska stanowią 6% wszystkich nowotworów jajnika i znaczną większość guzów hormonalnie czynnych. Najczęściej spotykanym guzem z komórek podścieliska jest ziarniszcak, którego szczyt zachorowań przypada na okres menopauzy. Guzy te wydzielają estrogeny, a do objawów należą krwawienia pomenopauzalne lub nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, rak endometrium lub przedwczesne dojrzewanie płciowe u dziewcząt. W 90% przypadków do rozpoznania dochodzi w stadium I zaawansowania, a rokowanie jest bardzo dobre. W przypadku podejrzenia ziarniszczaka u chorej z guzem jajnika należy przed zabiegiem oznaczyć poziom estradiolu oraz inhibiny surowicy. W 20% przypadków chorobie towarzyszy rak endometrium związany z wy-

sokim poziomem estrogenów produkowanych przez guz, a w 40% hiperplazja endometrium. W diagnostyce przedoperacyjnej należy rozważyć biopsję endometrium. Leczenie ziarniszczaka polega na jego chirurgicznym usunięciu. Do nawrotu choroby dochodzi czasem wiele lat po ustaleniu rozpoznania. Są to na ogół guzy wolno rosnące, a w leczeniu można zastosować ponowną resekcję chirurgiczną lub chemioterapię. Odsetek 10-letnich przeżyć w stadium I choroby wynosi 80–90%.

Jajowód

Rak jajowodu jest najrzadszym spośród nowotworów żeńskich narządów płciowych, stanowi zaledwie 1% przypadków. Średni wiek rozpoznania wynosi 55 lat, coraz częściej obserwuje się też związek zachorowań z mutacjami *BRCA1* i *BRCA2*. Objawy raka jajowodu występują nierzadko wcześniej, zwykle bywa to krwawienie pomenopauzalne lub ból związany z rozdęciem jajowodu. Na triadę typowych objawów raka jajowodu składają się: wodnista wydzielina z pochwy, ból oraz guz w podbrzuszu określane łącznie jako *hydrops tubae profluens*. Triada taka występuje u mniej niż 20% chorych, a najczęstszym objawem jest krwawienie z dróg rodnych. Leczenie jest chirurgiczne, analogiczne do stosowanego w raku jajnika, i obejmuje histerektomię, adnektomię oraz omentektomię. U większości chorych wskazana jest uzupełniająca chemioterapia identyczna ze stosowaną w raku jajnika.

Hormonalna terapia zastępcza

Niektóre spośród licznych schematów hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) mogą prowadzić do występowania krwawień. Aż u 40% kobiet w wieku pomenopauzalnym przyjmujących hormonalną terapię zastępczą pojawia się przynajmniej jeden incydent krwawienia pomenopauzalnego. W zależności od stosowanego schematu terapii w błonie śluzowej macicy dochodzi do zmian proliferacyjnych, sekrecyjnych, może ona również przybierać obraz bliski atrofii lub mieszanym, a krwawienie jest wynikiem dominacji estrogenów w stosunku do progestagenów. Wspomnianym procesom mogą towarzyszyć zmiany chorobowe.

WAŻNE UWAGI

Stosowanie w ramach hormonalnej terapii zastępczej samych estrogenów powoduje zmiany proliferacyjne błony śluzowej macicy, wzrost ryzyka hiperplazji oraz dwukrotny lub nawet trzykrotny wzrost zachorowań na raka endometrium. U kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą występują dwa rodzaje krwawień: planowane krwawienie z odstawienia oraz nieplanowane krwawienie z przełomu.

Krwawienie planowane

Krwawienie planowane to krwawienie, które pojawia się cyklicznie w toku sekwencyjnej terapii hormonalnej po zaplanowanym odstawieniu progestagenu. Takie kontrolowane, zaplanowane krwawienie, uważane za odpowiednik fizjologicznej miesiączki, nazywane bywa również krwawieniem tygodnia placebo w przypadku stosowania doustnych leków antykoncepcyjnych. W badaniu z udziałem 590 kobiet stwierdzono, że 38% kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą co najmniej raz zgłosiło się do lekarza z powodu niespodziewanego krwawienia, a u 12% konieczna była biopsja błony śluzowej macicy.

PODSTAWOWE WIADOMOŚCI

Nasilenie krwawienia z odstawienia u kobiet stosujących sekwencyjną terapię hormonalną jest zwykle nieco mniejsze niż podczas fizjologicznej miesiączki. Stwierdzono, że utrata krwi związana ze stosowaniem dwóch różnych hormonalnych preparatów sekwencyjnych mieściła się w zakresie od 16 do 26 ml. Wyniki te różniły się znacznie od uzyskanych w przypadku miesiączki fizjologicznej, w przypadku której średnia utrata krwi wyniosła 30–35 ml wahając się od 5 do 80 ml. Niemniej jednak nie jest powszechnie wiadome, że aż u 13% kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą występują krwawienia o nasileniu spełniającym kryteria *menorrhagii* (zmierzona utrata krwi ≥ 80 ml na jeden incydent krwawienia).

W terapii sekwencyjnej estrogeny podaje się codziennie przez pierwszy 25 dni miesiąca. Progestagen, np. mikronizowany progesteron lub octan medroksyprogesteronu, można podawać przez ostatnich 10–13 dni cyklicznego stosowania estrogenów lub przez pierwszy 10–13 dni miesiąca kalendarzowego podczas ciągłego stosowania estrogenów. U większości kobiet stosujących sekwencyjną terapię hormonalną występuje krwawienie z odstawienia. Mimo iż częstość występowania krwawień z odstawienia zmniejsza się wraz z wiekiem i czasem stosowania HTZ, u większości leczonych w ten sposób kobiet pojawiają się one incydentalnie lub co miesiąc.

W celu zmniejszenia częstości krwawień z odstawienia w wielu schematach terapii hormonalnej stosuje się w sposób ciągły, codziennie małe dawki estrogenów i progestagen. Zaletą schematów ciągłych opartych na skojarzeniu niskich dawek estrogenu i progestagenu jest stopniowe ustawianie krwawień po okresie kilku miesięcy, podczas którego jednak mogą wystąpić nieregularne, trudne do przewidzenia krwawienia. Niektóre pacjentki źle tolerują wstępną fazę nieregularnych krwawień, stąd problem z przestrzeganiem regularnego przyjmowania leku. Pominięcie dawki może prowadzić do wystąpienia krwawienia lub plamienia, które – mimo łagodnego charakteru – bywa uciążliwe dla pacjentki. Krwawienie wykazuje zależność od dawki: podczas stosowania niższych dawek estrogenu i progestagenu krwawienia i plamienia występują rzadziej.

Krwawienie nieplanowane

WAŻNE UWAGI

Krwawienie nieplanowane lub krwawienie z przełomu występuje w czasie, w którym nie przypada zaplanowane odstawienie egzogennego estrogenu lub progestagenu, i może pojawić się w toku stosowania każdego ze schematów terapii hormonalnej. Krwawienie takie bywa trudne do przewidzenia, całkowicie nieskoordynowane i charakteryzuje się zmiennym nasileniem i czasem trwania. Wiele kobiet miewa uciążliwe plamienia. Nieprzewidziane krwawienia i plamienia pozostają w korelacji z pewnymi czynnikami klinicznymi. Należą do nich: (1) nieprzestrzeganie reżimu przyjmowania leku – pacjentki zapominają wziąć tabletkę; (2) zmiany patologiczne w obrębie jamy macicy, takie jak polipy endometrialne, hiperplazja i rak oraz (3) większa produkcja endogennych estrogenów u kobiet otyłych. Po menopauzie endogenne estron i estradiol produkowane są nadal w kilku źródłach drogą obwodowej konwersji androgenów. Jednym z takich udowodnionych źródeł jest tkanka tłuszczowa, a u kobiet o większych zasobach tłuszczu produkowanych jest więcej endogennych estrogenów, które mogą wywierać wpływ na błonę śluzową macicy.

W okresie okołomenopauzalnym krwawienia z przełomu podczas stosowania ciągłej, skojarzonej hormonalnej terapii zastępczej występują częściej niż w wieku pomenopauzalnym. Przyczyną tego zjawiska jest prawdopodobnie zachowana, acz nieskoordynowana czynność pęcherzyków jajnikowych w okresie okołomenopauzalnym.

Poddano analizie dzienniczki miesięczkowe kobiet stosujących różnego rodzaju schematy hormonalnej terapii zastępczej w toku kilku różnych badań klinicznych. Aż u dwóch trzecich chorych krwawienia przebiegały w sposób nieprzewidywalny. Co więcej, rodzaj stosowanego estrogenu i progestagenu, jak również droga ich stosowania pozostawały bez wpływu na przewidywalność krwawienia. U ponad połowy kobiet stosujących schematy sekwencyjne odnotowano krwawienia występujące przed dniem 11 fazy progestagenowej, a u 7% występowały nawroto-

PODSTAWOWE WIADOMOŚCI

W jednym z badań stwierdzono, że 42% pacjentek rozpoczynających ciągłą, skojarzoną terapię hormonalną zgłasza się co najmniej raz z powodu niespodziewanego krwawienia. W badaniu Women's Health Initiative około 40% kobiet zgłaszało nieprawidłowe krwawienia pojawiające się podczas stosowania schematu bez krwawienia, na który składały się skoniugowane estrogeny końskie w dawce 0,625 mg i octan medroksyprogesteronu w dawce 2,5 mg na dobę.

we epizody krwawienia z przełomu. U pacjentek w fazie okołomenopauzalnej miesięczne, skojarzone schematy hormonalne mogą nie hamować owulacji, a zachowana aktywność jajników może być przyczyną większości nieregularnych krwawień z przełomu. Nieskoordynowana aktywność jajników jest częstą przyczyną krwawień w takich schematach terapii, gdy wprowadza się je wcześniej niż jeden rok przed menopauzą. Mając na uwadze częstość występowania krwawień pomenopauzalnych u chorych stosujących hormonalną terapię zastępczą, nie należy zaniedbywać diagnostyki w celu wykluczenia hiperplazji lub raka, mięśniaka podśluzówkowego i polipów endometrialnych.

PODSTAWOWE WIADOMOŚCI

W badaniu histeroskopowym obejmującym 84 chore z krwawieniem pomenopauzalnym związanym ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej stwierdzono polipy u 22% chorych. U dwunastu chorych były to polipy pojedyncze, u sześciu natomiast mnogie polipy endometrialne. U czterech chorych polipy miały charakter nawrotowy. Stwierdzono również inne współistniejące zmiany patologiczne – mięśniaki gładkokomórkowe u 6 chorych, zapalenie błony śluzowej macicy u 4, punktowe krwawienie powierzchowne u 5 oraz raka endometrium u 1. U 48% chorych nie stwierdzono uchwytnej przyczyny nieprawidłowego krwawienia.

W przypadku braku uchwytnej przyczyny istnieje kilka możliwości opanowania krwawień z kontynuacją hormonalnej terapii zastępczej w celu łagodzenia dolegliwości związanych z menopauzą: rzadsze przerwy w stosowaniu progestagenu (4 razy w ciągu roku), równoczesne stosowanie wkładki wewnątrzmacicznej zawierającej progestagen lub stosowanie niższych dawek hormonów.

Tamoksyfen

Tamoksyfen jest selektywnym modulatorem receptora estrogenowego szeroko stosowanym w leczeniu wszystkich stadiów raka piersi. Spadek śmiertelności w tej chorobie w krajach za-

chodnich można częściowo przypisać stosowaniu tamoksyfenu. Zalecana dawka leku wynosi 20 mg na dobę. Tamoksyfen wywiera silne działanie antyestrogenne w tkance gruczołu piersiowego, stwierdzono natomiast, że zwiększa on ryzyko zachorowania na raka błony śluzowej trzonu macicy oraz ryzyko zakrzepicy żyłnej w wyniku działania estrogenowego na endometrium i na układ krzepnięcia.

WAŻNE UWAGI

Chore przyjmujące tamoksyfen są narażone na wyższe (dwu- a nawet trzykrotnie) względne ryzyko zachorowania na raka błony śluzowej trzonu macicy, a ryzyko wzrasta wraz z czasem leczenia i przyjmowaną dawką. Względne ryzyko wynosi 2 w przypadku stosowania tamoksyfenu przez okres 2–5 lat i 6,9 w razie stosowania tamoksyfenu przez okres dłuższy niż 5 lat.

Częstość występowania zmian łagodnych u kobiet w wieku pomenopauzalnym stosujących tamoksyfen jest wyższa niż częstość występowania nowotworów złośliwych, co wskazuje, że tylko niewielka część tych zmian ulega przemianie nowotworowej. W zakończonym niedawno badaniu obejmującym 40 kobiet w wieku pomenopauzalnym z krwawieniem związanym ze stosowaniem tamoksyfenu stwierdzono atrofię endometrium u 30% z nich, polipy u 30%, zmiany proliferacyjne endometrium u 15%, zmiany nowotworowe u 10%, hiperplazję prostą u 10%, mięśniaki u 2,5% i hiperplazję z atypią u 2,5%. W przypadku uporczywych krwawień związanych ze stosowaniem tamoksyfenu bez towarzyszących zmian anatomicznych niektórzy onkolodzy specjalizujący się w leczeniu raka piersi zalecają zastąpienie tamoksyfenu inhibitorem aromatazy. Nie stwierdzono natomiast równoważących koszty korzyści wynikających z wykonywania badań przesiewowych u stosujących tamoksyfen chorych bez objawów krwawienia.

Leki przeciwzakrzepowe

Leczenie przeciwzakrzepowe stosuje się w celu zapobiegania lub zwalczania powikłań zakrzepowych różnych jednostek chorobowych. Wska-

zaniem do podawania leków przeciwzakrzepowych są różnego rodzaju stany, takie jak udar mózgu, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i zatorowość płucna, migotanie przedsionków, miażdżycza tętnic obwodowych, nowotwory oraz dyslipidemie. Głównym powikłaniem leczenia przeciwzakrzepowego jest krwawienie.

Warfaryna (w Polsce stosuje się również acenokumarol o takim samym mechanizmie działania – *przypr. tłum.*) hamuje produkcję zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia II, VII, IX i X. Monitorowanie leczenia polega na oznaczaniu czasu protrombinowego wyrażanego w postaci międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Podczas leczenia warfaryną dąży się do uzyskania wartości INR między 2 a 3. Częstość powikłań krwotocznych związanych z leczeniem warfaryną wzrasta wraz ze wzrostem INR. Przy wartości INR 4 ryzyko krwawień wzrasta pięciokrotnie w porównaniu z zakresem terapeutycznym INR 2–3, a przy INR 6 jest ono aż 10-krotnie wyższe. Działanie warfaryny można odwrócić stosując witaminę K lub świeżo mrożone osocze.

Heparyna hamuje aktywność trombiny (czynnika II). Można ją podawać dożylnie lub podskórnie. Działanie heparyny monitoruje się, oznaczając czas aktywowanej tromboplastyny częściowej (APTT, czas kaolinowo-kefalinowy). Zakres terapeutyczny obejmuje 2–3-krotne wydłużenie APTT. W leczeniu powikłań krwotocznych związanych ze stosowaniem heparyny podaje się siarczan protaminy oraz świeżo mrożone osocze, należy również odstawić heparynę.

Leki przeciwplatekcyjne to grupa leków hamujących aktywność płytek. Dwa najczęściej stosowane z nich to kwas acetylosalicylowy i dipirydamol. Kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek oraz przeciwdziała skurczowi naczyń poprzez hamowanie produkcji tromboksanu A₂. Kwas acetylosalicylowy jest szeroko stosowany w kardiologii u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, w prewencji ostrego zespołu wieńcowego i zgonu, jest natomiast mniej skuteczny od warfaryny i acenokumarolu lub heparyny w zapobieganiu nawrotom udaru i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Aspiryna nasila działanie heparyny i doustnych antykoagulantów oraz dipirydamolu, zwiększając ryzyko krwawień. Mechanizm działania dipirydamolu polega na hamowaniu agregacji płytek poprzez wzrost poziomu cyklicznego

adenozynomonofosforanu (cAMP) w płytkach. Działanie przeciwplatekowe kwasu acetylosalicylowego i dipirydamolu ma charakter długotrwały, leki te należy odstawić 7 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

WAŻNE UWAGI

Krwawienie z dróg rodnych związane z niezdiagnozowanym nowotworem lub innymi nienowotworowymi zmianami w obrębie jamy macicy, a także zmianami atroficznymi dolnego odcinka dróg rodnych może mieć różne nasilenie – od skąpego plamienia do gwałtownego krwotoku zależnie od stopnia antykoagulacji. Czasami konieczna bywa natychmiastowa hospitalizacja i przetaczanie preparatów krwiopochodnych.

Przyczyny układowe

Niewydolność wątroby rozwija się w wielu różnych stanach chorobowych. Towarzyszy jej często przewlekła koagulopatia i miernie nasilone rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe związane z niedoborem czynników krzepnięcia. W takich warunkach stosunkowo niewinne krwawienia z macicy, guzków krwawniczych czy w przebiegu drobnego urazu zmienić się może w zagrażający życiu krwotok. W niewydolności wątroby dochodzi też nierzadko do dysfunkcji płytek i trombocytopenii związanej z sekwestracją płytek w śledzionie. W celu zahamowania krwawienia konieczne jest przetaczanie świeżo mrożonego osocza, krioprecypitatu lub masy platekcyjnej.

Przyczyną krwawień mogą być również nieprawidłowości płytek wyrażające się zmniejszeniem ich liczby (małopłytkowość) lub zaburzeniem funkcji. Liczba płytek przekraczająca 100 000/ μ l przemawia przeciw małopłytkowości jako przyczynie krwawienia, przy wartościach między 20 000 a 50 000 występuje wzmogona skłonność do krwawień przy drobnych urazach, a przy wartościach poniżej 20 000 istnieje istotne ryzyko krwawień samoistnych.

Przyczyną krwawień z dróg rodnych mogą być również wrodzone skazy krwotoczne. Do najczęściej spotykanych zalicza się chorobę von Willebranda oraz hemofilię. Do wczesnych objawów

tych schorzeń należą łatwo powstające siniaki oraz krwawienia z błon śluzowych, a obfite, przedłużające się miesiączki występują u ponad 50% dotkniętych nimi kobiet. W leczeniu stosuje się desmopresynę (DDAVP), czynnik von Willebranda oraz czynnik VIII.

Podsumowanie

Krwawienia u kobiet w wieku pomenopauzalnym stosujących bądź niestosujących hormonalną terapię zastępczą są przyczyną 10% wszystkich wizyt w gabinetach ginekologicznych. Kobiety powinny mieć świadomość, że żadne niespodziewane bądź nieprzewidziane krwawienie po menopauzie nie jest zjawiskiem fizjologicznym, a przeciwnie niepokojącym i wymagającym konsultacji lekarskiej. Diagnostyką przyczyny krwawienia, której głównym celem jest wykluczenie choroby nowotworowej, powinien się zająć doświadczony ginekolog. Najczęstsze przyczyny krwawień pomenopauzalnych to atrofia błony śluzowej macicy (40–50%), rak błony śluzowej trzonu macicy (10%) oraz polipy endometrialne (3%).

Ponieważ u podłoża aż u 90% krwawień pomenopauzalnych leżą choroby o łagodnym, nienowotworowym charakterze, w diagnostyce stosuje się głównie metody nieinwazyjne. Według obecnie obowiązujących standardów diagnostykę taką rozpoczyna się od wykonania ultrasonografii przezpochwowej lub biopsji endometrium. Grubość błony śluzowej macicy nieprzekraczająca 4 mm świadczy o jej atrofii i zwalnia z obowiązku wykonywania biopsji, gdyż rak endometrium rzadko występuje u chorych z wąskim prążkiem endometrium w USG. Jeżeli grubość endometrium jest większa niż 4 mm lub też nie jest możliwe wykonanie ultrasonografii przezpochwowej, konieczne jest wykonanie biopsji endometrium lub histeroskopii zabiegowej z biopsją celowaną w celu wykluczenia zmian nowotworowych w obrębie narządu rodno. Rozszerzenie z lyżeczkowaniem (D&C) straciło na znaczeniu jako metoda pierwszego rzutu w diagnostyce przyczyn krwawień pomenopauzalnych ze względu na niemożność celowanego pobrania próbek endometrium

Wybrane piśmiennictwo

ACOG Committee Opinion No. 426. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 1):462–4.

Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58:76.

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987;60:2035–41.

Dibi RP, Zettler CG, Pessini SA, Ayub AV, de Almeida SB, da Silveira GP. Tamoxifen use and endometrial lesions: hysteroscopic, histologic, and immunohistochemical findings in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause* 2009;16:293–300.

Fisher B, Constantino JP, Fisher ER et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the national Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527–37.

Goldstein RB, Bree RB, Benson CB et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 2001;20:1025–36.

Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:5–11.

Hatasaka H. The evaluation of abnormal uterine bleeding. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:258–73.

Moschos E, Ashfaq R, McIntire DD, Liriano B, Twickler DM. Saline-infusion sonography endometrial sampling compared with endometrial biopsy in diagnosing endometrial pathology. *Obstet Gynecol* 2009;113:881–7.

Siller BS, Alvarez RD, Conner WD et al. T2/T3 vulvar cancer: a case-control study of triple incision versus en block radical vulvectomy and inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995;57:335–40.

Smith JS, Lindsay L, Hoots B et al. Human papilloma type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621–32.

Stat bite: age-specific incidence and mortality rates for ovarian cancer 1998–2002. *J Natl Cancer Inst* 2002;98:511.

Stuart GC, Dawson LM. Update on granulosa cell tumors of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:33–7.

Timmermans A, van Doorn LC, Opmeer BC et al. Follow-up of women after a first episode of postmenopausal bleeding and endometrial thickness greater than 4 millimeters. *Obstet Gynecol* 2008;111:137–43.