

Terapia hormonalna u chorych po leczeniu raka trzonu macicy

II Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie, Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii,
Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP, Szpital Bielański
Correspondence to: II Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie, Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii,
Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP, Szpital Bielański im. ks. J. Popiełuszki, ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa,
tel.: 022 569 02 74, e-mail: aldek@post.pl

Streszczenie

W ostatnich latach pojawiły się dwie duże prace epidemiologiczne oceniające zależność pomiędzy stosowaniem terapii pomenopauzalnej a ryzykiem rozwoju raka *endometrium*. W badaniach WHI w grupie kobiet stosujących 0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA w trwającej przeciętnie ponad 5,5 roku obserwacji nie stwierdzono wpływu terapii na ryzyko rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy (HR=0,81; 95% CI 0,48-1,36). W badaniach Million Women Study wykazano, że stosowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko rozwoju raka *endometrium* (RR=1,5; 95% CI 1,0-2,1), ale jeszcze wyraźniejszy wzrost zaobserwowano przy stosowaniu tibolonu (RR=1,8; 95% CI 1,4-2,3), szczególnie przy stosowaniu długotrwałym, trwającym powyżej 3 lat (RR=2,0). Z kolei przyjmowanie ciągłej dwuskładnikowej terapii hormonalnej zmniejsza ryzyko rozwoju raka *endometrium* (RR=0,7; 95% CI 0,6-0,9), zwłaszcza u kobiet otyłych (RR=0,28). Stosowanie pomenopauzalnej terapii hormonalnej u kobiet uprzednio leczonych z powodu raka *endometrium* jest tematem kilku doniesień. Reasumując, można przyjąć, że chore skutecznie leczone operacyjnie w pierwszym stadium zaawansowania klinicznego bezpiecznie mogą stosować suplementację hormonalną, bez wzrostu ryzyka choroby przetrwałej czy wznowy. Jednak w odczuciu autora tocząca się od lat dyskusja nad możliwością ogólnoustrojowej substytucji hormonalnej u kobiet po leczeniu nowotworów estrogenozależnych przypomina burzę w szklance wody. Grupa pacjentek ze wskazaniami do leczenia objawów wypadowych jest tak mała, dostępny jest szereg metod alternatywnych, a preferencje zdrowotne pacjentek nowotworowych są tak jednoznacznie określone, że grupa kobiet, która będzie miała rzeczywiste wskazania do suplementacji oraz która będzie spełniała warunki i podejmie świadomą decyzję o terapii hormonalnej, jest w rzeczywistości na tyle znikoma, iż jest to raczej rozważanie kazuistyczne i jako takie zawsze powinno być rozpatrywane indywidualnie.

Słowa kluczowe: rak trzonu macicy, hormonalna terapia zastępcza, menopauza, nowotwory estrogenozależne

Rozpatrując zagadnienie związku pomiędzy stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej a rakiem trzonu macicy, trzeba znaleźć odpowiedź na dwa pytania: po pierwsze czy suplementacja pomenopauzalna wiąże się ze zmianą ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową, po wtóre czy zastosowanie terapii u kobiet uprzednio leczonych z powodu raka *endometrium* ma wpływ na skuteczność leczenia onkologicznego i ryzyko wznowy. Dość powszechnie, choć nie w pełni słusznie przyjmuje się, że jeżeli jakiś czynnik zwiększa ryzyko wystąpienia schorzenia, to również pogarsza rokowanie i ogranicza szanse na trwałe wyleczenie. Nie jest to do końca prawda, ale rozumowanie takie jest na tyle mocno zakorzenione w świadomości ludzi, że niezbyt rozsądne jest sugerowanie, że eliminacja czynnika sprawczego jakiejś choroby nie musi wcale oznaczać poprawy rokowania. Zatem pierwsze pytanie, na które należy odpowiedzieć, to czy terapia hormonalna nie jest czynnikiem wywołującym raka *endometrium*. Od czasu badania PEPI, czyli od 1996 roku,

jednoznacznie wiadomo, że stosowanie samych estrogenów u kobiet z zachowaną macicą zwiększa ryzyko przerostu *endometrium*. W trzyletnim badaniu PEPI aż u 62% otrzymujących same estrogeny stwierdzono hiperplazję (prosta – 27,7%, złożona – 22,7% i z atypią – 11,7%) w porównaniu z 2,5% ryzykiem w grupie placebo (odpowiednio 0,8%, 0,8% i 0,7%). W badaniu tym wykazano również, że w grupie kobiet stosujących różne warianty terapii złożonej E+P odsetek ten wynosił mniej niż 1%. Wysoką częstość występowania hiperplazji automatycznie aproksymowano na wzrost częstości występowania raka *endometrium*, co nie jest chyba tak do końca zależnością liniową.

W ostatnich latach pojawiły się dwie epidemiologiczne prace oceniające zależność pomiędzy stosowaniem terapii hormonalnej a rozwojem raka *endometrium*. W badaniach WHI w grupie 16 608 kobiet randomizowanych do grupy stosującej 0,625 mg estrogenów skoniugowanych z 2,5 mg medroksyprogesteronu lub placebo, w obserwacji trwającej przeciętnie ponad 5,5 roku, nie

stwierdzono znamiennego statystycznie wpływu terapii na ryzyko rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy (HR=0,81; 95% CI 0,48-1,36). W grupie kobiet otrzymujących terapię ciągłą nie zaobserwowano przypadków przerostu złożonego, w porównaniu z 1,7% ryzykiem w grupie terapii sekwencyjnej i 0,8% ryzykiem w grupie placebo.

W budzącym wiele zastrzeżeń metodologicznych, ale niezwykle licznych badaniach Million Women Study wykazano, że stosowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko rozwoju raka *endometrium* nie w tak wielkim stopniu (RR=1,45; 95% CI 1,02-2,06); ale wyraźniejszy wzrost zaobserwowano przy stosowaniu tibololu (RR=1,79; 95% CI 1,43-2,25), szczególnie przy stosowaniu długotrwałym, trwającym powyżej 3 lat (RR=2,03; 95% CI 1,51-2,72). Wzrost ten jest szczególnie wyraźny u kobiet szczupłych, z BMI < 25 (RR=2,99; 95% CI 2,08-4,30). Z kolei przyjmowanie ciągłej dwuskładnikowej terapii hormonalnej zmniejsza ryzyko rozwoju raka *endometrium* (RR=0,7; 95% CI 0,6-0,9), głównie u kobiet otyłych (RR=0,28; 95% CI 0,14-0,55). Stosowanie pomenopauzalnej terapii hormonalnej u kobiet uprzednio leczonych z powodu raka *endometrium* jest tematem kilku doniesień. Niektóre z nich sugerują, że rak *endometrium* powstały w trakcie stosowania terapii hormonalnej jest lepiej zróżnicowany i mniej agresywny. Sugestiom tym przeczą obserwacje poczynione w badaniach WHI.

Około 25% raków *endometrium* diagnozuje się u kobiet przed ukończeniem 50. r.ż., 2-3% u kobiet przed 35. r.ż. Oczywiście kobiety te stanowią mogą grupę zapotrzebowania dla terapii substytucyjnej po leczeniu operacyjnym, przebiegającym zawsze z usunięciem gonad. Około 3/4 raków *endometrium* rozpoznawanych jest w pierwszym stopniu zaawansowania z szansą uzyskania kryterium pięcioletniego wyleczenia sięgającą prawie 100%. Przeprowadzono kilka badań obserwacyjnych w takiej grupie pacjentek. W badaniu Creasmana i wsp. stwierdzono, że ryzyko wznowy u kobiet otrzymujących estrogeny wynosi jedynie 2,1% w porównaniu z 14,9% u kobiet niestosujących suplementacji.

Podobne wyniki uzyskali w trakcie sześciolletniej obserwacji Suriano i wsp. W grupie stosującej terapię hormonalną zaobserwowali oni przeciętnie dłuższy okres wolny od choroby i niższy wskaźnik ryzyka wznowy (2,7%) w porównaniu z grupą kontrolną, w której wskaźnik wznów wyniósł 14,7%.

Reasumując, można przyjąć, że kobiety skutecznie leczone operacyjnie w pierwszym stadium zaawansowania klinicznego mogą bezpiecznie stosować suplementację hormonalną, bez wzrostu ryzyka choroby przetrwałej czy wznowy. Pytanie, czy mają być to same estrogeny czy estrogeny wraz z progestagenami, nie uzyskało jednoznacznej odpowiedzi. Badania epidemiologiczne wskazują, że ciągła terapia E+P jest bezpieczniejsza w aspekcie

ryzyka rozwoju raka *endometrium*, badania obserwacyjne sugerujące wręcz spadek ryzyka wznowy oparte są na grupach kobiet otrzymujących same estrogeny.

Autor jest jednak przekonany, że tocząca się od lat dyskusja nad możliwością ogólnoustrojowej substytucji hormonalnej u kobiet po leczeniu nowotworów estrogenozależnych przypomina burzę w szklance wody. Grupa pacjentek ze wskazaniami do leczenia objawów wypadowych jest bardzo mała, tylko niewielka część chorych operowana jest w okresie premenopauzalnym. Większość pacjentek z rakiem *endometrium* ma nadwagę lub otyłość i sporadycznie tylko uskarża się na objawy wypadowe. Nadmierna konwersja obwodowa będąca głównym czynnikiem rozwoju raka *endometrium* jest równocześnie czynnikiem ochronnym przed nasilonymi objawami wypadowymi. Obecnie na rynku dostępny jest szereg mniej lub bardziej skutecznych metod alternatywnych. Niezwykle ważne jest to, że chore po przebytych leczeniach onkologicznych mają bardzo jednoznacznie określone preferencje zdrowotne. Zatem grupa kobiet, która będzie miała rzeczywiście tak silne dolegliwości wypadowe, których nie uda się opanować metodami alternatywnymi, więc zaistnieją u niej wskazania do zastosowania suplementacji hormonalnej, grupa kobiet, która będzie spełniała warunki prowadzenia terapii i podejmie świadomą decyzję o leczeniu hormonalnym, jest w rzeczywistości tak znikoma, że jest to raczej rozważanie kazuistyczne i w ten sposób należy rozpatrzyć każdy przypadek indywidualnie.

PIŚMIENNICTWO:

1. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1996; 275: 370-375.
2. Anderson G.L., Judd H.L., Kaunitz A.M. i wsp.: Women's Health Initiative Investigators: Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290: 1739-1748.
3. Beral V., Bull D., Reeves G.; Million Women Study Collaborators: Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365: 1543-1551.
4. Creasman W.T., Henderson D., Hinshaw W., Clarke-Pearson D.L.: Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. Obstet. Gynecol. 1986; 67: 326-330.
5. Creasman W.T.: Recommendations regarding estrogen replacement therapy after treatment of endometrial cancer. Oncology (Williston Park) 1992; 6: 23-26, 28.
6. Suriano K.A., McHale M., McLaren C.E. i wsp.: Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. Obstet. Gynecol. 2001; 97: 555-560.