

## **Hormonsko nadomestno zdravljenje po zdravljenju raka telesa maternice**

### ***Hormone replacement therapy and endometrial cancer***

Monika Colja

#### **Izvleček**

Napredek zdravljenja na področju ginekološke onkologije je privedel do izboljšanja preživetja bolnic, ki živijo dovolj dolgo, da dočakajo naravno menopavzo ali inducirano menopavzo kot stranski učinek onkološkega zdravljenja. Pomisleki glede varnosti nadomestnega hormonskega zdravljenja po raku materničnega telesa vključujejo možnosti napredovanja ali ponovitve bolezni. Razpoložljivi podatki posameznih študij ne kažejo pomembnega tveganja za ponovitev bolezni, če se nadomestno hormonsko zdravljenje uporablja po zdravljenju zgodnjega stadija bolezni - stadij I ali II.

Rak materničnega telesa je v večini primerov hormonsko odvisna bolezen, zato se kljub temu hormonska nadomestna terapija načeloma odsvetuje. Priporočajo se nehormonske alternative lajšanja menopavznih težav. Odločitev o zdravljenju s hormonsko nadomestno terapijo pri bolnicah po zdravljenju raka telesa maternice je kljub vsemu individualna in možna izjemoma za bolnice z zgodnjim stadijem bolezni po skrbnem premisleku glede koristi upoštevajoč možna tveganja. V nadaljevanju je predstavljen pregled literature na področju hormonskega nadomestnega zdravljenja po zdravljenju raka materničnega telesa.

**Ključne besede:** Rak materničnega telesa, nadomestno hormonsko zdravljenje, menopavza

#### **Uvod**

Napredek zdravljenja na področju ginekološke onkologije je privedel do izboljšanja preživetja bolnic, ki živijo dovolj dolgo, da dočakajo naravno menopavzo ali inducirano menopavzo kot stranski učinek onkološkega zdravljenja. Menopavza je definirana kot izguba menstruacije zaradi prenehanja delovanja jajčnikov, katero zaznamuje padec serumske ravni estrogena. Določimo jo retrogradno po 12 mesecih od zadnje menstruacije. Nastopi lahko naravno ali pa je inducirana s kirurško odstranitvijo jajčnikov, radioterapijo ali aplikacijo citostatikov. Pomanjkanje estrogena ima vpliv na številna tkiva, kar se pri ženskah kaže s skupkom simptomov in znakov v različni intenziteti, kar imenujemo klimakterični sindrom. Med kratkoročne posledice hormonskih sprememb spadajo vazomotorična nestabilnost, psihološke in psihosomatske motnje, med srednjeročne posledice uvrščamo urogenitalni sindrom, dolgoročne posledice pa so srčno-žilna obolenja, osteoporoza in Alzheimerjeva bolezen. Obravnava menopavznih težav je pri vsaki ženski individualna. Najučinkovitejša terapija je hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ), ki je prvi izbor terapije za izrazite menopavzne težave.

Mnoga desetletja je veljalo, da je pri bolnicah, ki so bile zdravljene zaradi raka, nadomestno hormonsko zdravljenje absolutno kontraindicirano, vendar pa ni bila ta prepoved nikoli strokovno utemeljena. Smernic oziroma priporočil v povezavi z uporabo HNZ pri bolnicah po zdravljenju ginekoloških malignih obolenj ni. Za uvedbo HNZ se tako pri vsaki bolnici odločamo glede na celotno sliko osnovnega malignega obolenja in menopavznih težav.

Čeprav je prvi cilj doseganje najboljšega onkološkega izida, moramo pri rehabilitaciji bolnic upoštevati tudi kakovost življenja in dolgoročne zdravstvene težave. Nedvomno je res, da dogodki, povezani z odkritjem bolezni in njenim zdravljenjem ter strah pred prihodnostjo, pomenijo bolnicam trpko preizkušnjo, ki jih dodatno bremeni.

### **Rak materničnega telesa**

V Sloveniji je rak materničnega telesa najpogostejši ginekološki rak in 5. najpogostejši rak pri ženskah. Za rakom materničnega telesa zbolevalo predvsem starejše pomenopavzalne ženske. Bolezen je najpogostejša med 60. in 65. letom starosti, manj kot 10 % bolnic zboli pred 50. letom, pred 40. letom pa le 5 % bolnic. Pred 40. letom zbolijo predvsem ženske z genetsko predispozicijo in hiperestrogenim stanjem, kot so sindrom policističnih jajčnikov, debelost in anovulatorni menstrualni ciklusi, ki predstavljajo glavne dejavnike tveganja za nastanek raka endometrija tipa I. Pri raku materničnega telesa ločimo več histoloških tipov, ki pa jih glede na klinično - patološke značilnosti lahko razdelimo v dve skupini. Endometrijski karcinomi tipa I so hormonsko odvisni in imajo praviloma ugoden potek. Vzniknejo iz atipične hiperplazije, pojavijo se predvsem pri pre- in perimenopavznih bolnicah, za razliko od tumorjev tipa II, ki so hormonsko neodvisni in se tipično pojavljajo po menopavzi ali pa v sklopu Lynch sindroma. So redkejši, agresivnejši in imajo slabšo prognozo. Približno 5 % vseh rakov materničnega telesa je dedno pogojenih.

Zahvaljujoč simptomatiki večino bolnic odkrijemo v zgodnjih stadijih, kar omogoča učinkovito zdravljenje v skladu s smernicami in dobro preživetje. Standardno zdravljenje obsega totalno histerektomijo z obojestransko adneksektomijo, kar pomeni, da pre- in perimenopavzne bolnice po zdravljenju vstopijo v kirurško menopavzo, ki je lahko simptomatsko zelo zahtevna. Ta predstavlja velik izziv, saj večina rakov materničnega telesa velja za hormonsko odvisne in torej obstaja nevarnost, da HNZ poveča tveganje za ponovitev maligne bolezni.

### **HNZ po zdravljenju raka materničnega telesa**

HNZ po zdravljenju raka materničnega telesa je negotova tema s pomanjkljivimi podatki med raziskavami ginekološkega raka. Ker je estrogen dobro poznan etiološki dejavnik raka materničnega telesa predstavlja HNZ velik izziv. Posamezni biološki dogodki pri karcinogenezi so ključni za razumevanje domnevnega delovanja spolnih steroidnih hormonov v tem procesu. Estrogeni bi lahko vplivali na nastanek in razvoj raka s povečevanjem delitve celic, povečevanjem estrogenskih in progesteronskih receptorjev in vaskularizacije. Vendar pa estrogeni ne povzročajo neposredno mutacij DNA, pač pa stimulirajo celično proliferacijo in tako posredno vplivajo na možnost nepopravljivih okvar v celici. Aktivacija onkogenih genov in na drugi strani inaktivacija supresorskih genov je pri nastanku rakave celice bistvena. V eksperimentalnih pogojih estrogeni in progesteron delujejo stimulatивно na procese, ki so pomembni pri karcinogenezi. V karcinomskih celicah endometrija povečujejo encim telomerazno transkriptazo, ki pospešuje rast karcinomskih celic. Po daljšem času progesteron zmanjšuje telomerazno transkriptazo, povzročeno z delovanjem estrogenov. V endometrijskih

karcinomskih celicah estrogen preko rastnih faktorjev povečuje angiogenezo in vaskularizacijo tumorja, medtem ko jo progesteron zmanjšuje.

Estrogeni in progesteron so najpomembnejši endokrini regulatorji rasti in delovanja endometrija. Preko lokalno delujočih rastnih faktorjev, predvsem inzulinu podobnega rastnega faktorja, vsaj v določeni meri lahko vplivajo pospešujoče ali zaviralno na rast endometrijskih celic. Dokazano je, da kronična izpostavljenost maternične sluznice estrogenski monoterapiji poveča tveganje za razvoj endometrijske hiperplazije in raka endometrija. Tveganje je povečano ne glede na ciklično ali kontinuirano uporabo estrogenov in se po prekinitvi uporabe postopno in enakomerno zmanjšuje, vendar je večje tudi 10 let po prekinitvi estrogenske stimulacije. HNZ povečuje relativno tveganje za karcinom endometrija za 1,0 vsako leto uporabe, tako, da je po 10 letih tveganje večje za 10-krat. Dodajanje progestagenov je zato nujno pri vseh ženskah s HNZ, pri katerih maternica pred tem ni bila odstranjena. Kombinirana terapija (estrogen v kombinaciji s progestageni) pa ima zaščitni učinek na razvoj predrakavih in rakavih sprememb endometrija. Čeprav ima lahko lokalna oblika estrogena nekaj sistemske absorpcije, nimamo podatkov glede količine absorbiranega zdravila in njegovih posledičnih učinkov. Pomisleki glede varnosti HNZ po raku materničnega telesa vključujejo možnosti napredovanja ali ponovitve bolezni in tveganje za tromboembolične zaplete, ki so pogostejši pri onkoloških bolnicah, ne glede na status hormonskih receptorjev.

Podatkov o uporabi HNZ po zdravljenju raka endometrija ni veliko. Leta 1986 so Creasman et al. bili prvi, ki so v retrospektivni nerandomizirani raziskavi dokazali, da pri bolnicah, ki so prejemale oralno ali vaginalno estrogensko terapijo po zdravljenju raka materničnega telesa ni bilo večjega tveganja za ponovitev bolezni. Razpoložljivi podatki posameznih retrospektivnih nerandomiziranih študij in ene randomizirane kontrolirane študije ne kažejo pomembnega tveganja za ponovitev bolezni, če se HNZ uporablja po zdravljenju zgodnjega stadija raka adenokarcinoma endometrija - stadij I ali II. Prav tako meta-analiza (Shim et al) ni pokazala povezave med uporabo HNZ in tveganjem za ponovitev bolezni v primeru nizkega stadija bolezni (I in II). V omenjenih raziskavah je bila HNZ uvedena v obdobju od 1 do 60 mesecev po operaciji, v večini primerov je bil interval po operaciji med 3 in 12 meseci. Povzetek študij je zbran v tabeli 1.

Čeprav ni neposrednih dokazov, ki bi dokazovali ali ovrgli dolgoročni negativni učinek HNZ na preživele osebe z rakom materničnega telesa, je glede na hormonsko aktiven značaj tovrstnih tumorjev varneje, da pri teh bolnicah HNZ ne uvajamo. Po drugi strani pa trenutni dokazi kažejo, da bi lahko pri bolnicah po zdravljenju zgodnjega stadija bolezni (stadij I in II) uporabili celostni in multidisciplinaren pristop z individualno oskrbo in informiranjem bolnic o inherentnih tveganjih HNZ, njihovem osnovnem tveganju za ponovitev bolezni in jim nato omogočili, da se odločajo na podlagi svojega razumevanja. Če presodimo, da so koristi večje od tveganja je v izjemnih primerih bolj priporočeno predpisovanje kombiniranega HNZ. V prid bolezni pa govorijo podatki, da je zdravljenje akutnih klimakteričnih simptomov pri bolnicah z rakom materničnega telesa redko potrebno, saj naj bi višji nivo estrogenov, ki nastajajo v obilnem maščobnem tkivu bolnic, preprečeval nastanek hujših klimakteričnih simptomov.

Praviloma se pri vseh onkoloških bolnicah odločimo za HNZ šele po izrabljenih nehormonskih alternativah lajšanja menopavznih težav. Danes vemo, da HNZ ne odpravlja samo fizičnih in psihičnih tegob, ki jih prinaša nastop menopavze, ampak preprečuje izgubo kostne mase, ki vodi k osteoporozi, ter ščiti ženske pred kardiovaskularnimi boleznimi. Odločitev glede dolgotrajnega HNZ zaradi preprečevanja osteoporoze ali kardiovaskularnih bolezni pa bo zagotovo upravičeno šele takrat, ko bodo znani izsledki številnih randomiziranih prospektivnih raziskav.

**Tabela 1:** Endometrijski adenokarcinom in HNZ  
**Zaključek**

| <b><u>RAK MATERNIČNEGA TELES</u></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AVTOR, LETO OBJAVE</b>            | <b>OPIS RAZISKAVE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>ZAKLJUČKI</b>                                                                                                                                                                       |
| 1. Creasman et al, 1986              | Retrospektivna nerandomizirana raziskava. Primerjali so 47 bolnic, ki so prejemale oralno ali vaginalno estrogensko terapijo, s 174 bolnicami brez HNZ. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrijskega adenokarcinoma stadija I.                                                                                                                                                                                                                        | Pri bolnicah, zdravljenih z estrogenskim preparati, ni bilo večjega tveganja za ponovitev bolezni.                                                                                     |
| 2. Chapman et al, 1996               | Retrospektivna nerandomizirana raziskava. Primerjali so 62 bolnic po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma, ki so prejemale oralno ali transdermalno estrogensko terapijo, s 61 bolnicami, ki terapije niso prejemale. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrija stadija I ali II.                                                                                                                                                                | Pri bolnicah zdravljenih s HNZ, ni bilo večje smrtnosti ali večjega tveganja za ponovitev bolezni.                                                                                     |
| 3. Lee et al, 1990                   | Retrospektivna nerandomizirana raziskava. Primerjali so 44 bolnic po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma, ki so prejemale oralno estrogensko terapijo, z 99 bolnicami po zdravljenju brez HNZ. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrija stadija I ali II. Bolnice, ki so prejemale nadomestno zdravljenje z estrogenom, so imele nizek stadij bolezni (I ali II). V skupino brez HNZ so bile vključene tudi bolnice z višjimi stadiji bolezni. | Pooperativno zdravljenje z estrogenskim HNZ je varno pri bolnicah z nizkim stadijem bolezni (I in II).                                                                                 |
| 4. Suriano et al, 2001               | Retrospektivna nerandomizirana raziskava. Primerjali so 75 bolnic po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma, ki so prejemale kombinirano HNZ, s 75 bolnicami po zdravljenju, ki so prejemale le estrogensko HNZ. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrija stadija I, II ali III.                                                                                                                                                                  | Estrogensko HNZ v monoterapiji ali v kombinaciji s progestageni ne poveča smrtnosti ali tveganja za ponovitev bolezni.                                                                 |
| 5. Barakat RR et al, 2006            | Randomizirana kontrolirana raziskava. Primerjali so 618 bolnic po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma, ki so prejemale estrogensko HNZ, s 618 bolnicami brez HNZ. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrija stadija I ali II.                                                                                                                                                                                                                   | Študija je bila predčasno zaključena. Ni dokončnih zaključkov o vplivu eksogenega estrogena na ponovitev bolezni, vendar je v splošnem bila absolutna stopnja ponovitve bolezni nizka. |
| 6. Ayhan A et al, 2006               | Retrospektivna nerandomizirana raziskava. Primerjali so 50 bolnic po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma, ki so prejemale kombinirano HNZ, s 52 bolnicami po zdravljenju, ki niso prejemale HNZ. Vse bolnice so bile zdravljenje zaradi raka endometrija stadija I ali II.                                                                                                                                                                                    | Pri bolnicah zdravljenih s kombiniranim HNZ, ni bilo večje smrtnosti ali večjega tveganja za ponovitev bolezni.                                                                        |
| 7. Cho et al, 2019                   | Retrospektivna obresvacijska populacijska raziskava. Primerjali so delež recidiva bolezni pri 847 bolnicah po zdravljenju endometrijskega adenokarcinoma stadija I, ki so prejemale HNZ (vse vrste - estrogenska monoterapija ali kombinirana monoterapija) in 4820 bolnicah po zdravljenju, ki niso prejemale HNZ.                                                                                                                                                  | HNZ ne poveča tveganja za ponovitev bolezni.                                                                                                                                           |

Večina ginekoloških tumorjev ima hormonske receptorje in nimamo natančnega podatka o njihovi vlogi ob eventuelnem zdravljenju s hormonsko nadomestno terapijo, zato je vedno potrebna skrbna presoja koristi in tveganj ob uvedbi le-te. Zavedati pa se moramo, da mora biti poleg poglobitnega onkološkega cilja – ozdraviti bolezen s čim boljšim onkološkim izhodom, v sodobni onkologiji naša naloga tudi skrb za čim boljšo kvaliteto življenja naših bolnic.

Rak materničnega telesa je v večini primerov hormonsko odvisna bolezen, zato se HNZ načeloma odsvetuje. Priporočajo se nehormonske alternative lajšanja menopavznih težav. Odločitev o zdravljenju s HNZ pri bolnicah po zdravljenju raka telesa maternice je kljub vsemu individualna in možna izjemoma za bolnice z zgodnjim stadijem bolezni po skrbnem premisleku glede koristi upoštevajoč možna tveganja. V koliko pretehtamo, da je korist HNZ večja od potencialnega tveganja, je priporočeno zdravljenje s kombinirano HNZ. O uporabi HNZ pri raku materničnega telesa v višjih stadijih bolezni (FIGO stopnja II in višje) ni dovolj podatkov in je zdravljenje s HNZ odsvetovano. Vsakokrat, ko bolnici predpišemo HNZ je potrebno temeljito opraviti pojasnilno dolžnost. Razložiti ji moramo tveganja in pomanjkanje strokovnih smernic in raziskav na tem področju. Ginekološko - onkološka stroka bi morala spodbujati raziskave na tem področju in nuditi enotna priporočila o rabi HNZ pri bolnicah z anamnezo zdravljenja ginekološkega malignega obolenja. Na ta način bi pomagali ginekologom v vsakdanji praksi in bolnicam pri lajšanju vsakodnevnih težav v menopavzi.

#### **Literatura:**

1. WHO: European Health Information. Dostopno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause> (2.2.2023).
2. Sourouni M, Kiesel L. Hormone Replacement Therapy After Gynaecological Malignancies: a Review Article. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021 May;81(5):549-554.
3. Chlebowski RT. et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. J Natl Cancer Inst. 2015 Dec 14;108(3).
4. Chlebowski RT, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. J Natl Cancer Inst. 2015 Dec 14;108(3):350.
5. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. Obstet Gynecol. 1986 Mar;67(3):326-30.
6. Cho HW, Ouh YT, Lee JK, Hong JH. Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors: a nationwide study using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service database. J Gynecol Oncol. 2019 Jul;30(4):e51.
7. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2014 Jun;50(9):1628-37.