

ENDOMETRIJ IN HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE

ENDOMETRIUM AND HORMONAL REPLACEMENT THERAPY

Branka Žegura

Slovensko menopavzno društvo, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

Oddelek za splošno in urološko ginekologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Izvleček

- Izhodišča** *Estrogen sproži stimulacijo endometrija in poveča tveganje za hiperplazijo endometrija in karcinom endometrija. Estrogenu dodan progesterogen preprečuje stimulacijo endometrija.*
Tveganje za hiperplazijo endometrija ob hormonskem nadomestnem zdravljenju (HNZ) je odvisno od vrste uporabljenega preparata. Monoterapija z estrogeni je dovoljena le pri ženskah po histerektomiji, saj estrogen v odvisnosti od trajanja zdravljenja in odmerka poveča tveganje za nenormalne krvavitve iz maternice, hiperplazijo in karcinom endometrija.
Pri sekvencijskem HNZ do hiperplazije endometrija ne pride, če se mesečno za 10 dni ali več doda progesterogen. Kombinirano HNZ ne povzroča hiperplazije endometrija. V prvem letu HNZ je več nenormalnih krvavitev iz maternice pri kontinuiranem kombiniranem HNZ, v drugem letu pa pri sekvencijskem HNZ.
- Zaključki** *Zaradi varnosti endometrija je potrebno ženskam, ki imajo maternico predpisati kombinirano HNZ.*
- Ključne besede** *endometrij; varnost endometrija; nenormalna krvavitve iz maternice; hormonsko nadomestno zdravljenje*

Abstract

- Background** *Estrogen induces endometrial stimulation and increases the risk for endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Added progestin diminishes endometrial stimulation.*
The risk for endometrial hyperplasia with hormonal replacement therapy (HRT) depends of the type of formulation. Unopposed estrogen increases the risk of abnormal uterine bleeding, endometrial hyperplasia and carcinoma in a dose and time dependent manner. When progestin was added for 10 or more days, no endometrial hyperplasia has been seen with sequential HRT. No increased risk for endometrial hyperplasia has been found with continuous combined regimens. During the first year of HRT irregular bleeding and spotting was more likely in continuous combined therapy than in sequential therapy. However, during the second year of the therapy it was more likely under sequential regimens.
- Conclusions** *Only women after hysterectomy can use unopposed estrogen.*
- Key words** *endometrium; endometrial safety; abnormal uterine bleeding; hormonal replacement therapy*

Uvod

Že pred več kot 30 leti je bila ugotovljena povezava med monoterapijo z estrogenom in karcinomom endometrija.¹ Zaščito pred tem daje kombinirano hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) z estrogenom in progesteragenom. Ko želimo redne in pričakovane

odtegnitvene krvavitve podobne menstrualni krvavitvi, se progesteragen dodaja ciklično, kar predstavlja sekvencijsko HNZ. Če pride ob takšnem zdravljenju do vmesnih in nerednih krvavitev, je to razlog za skrb, nezadovoljstvo pacientke in pogosto razlog za prenehanje s HNZ. Namen kontinuiranega kombinirane-

ga HNZ je supresija endometrija in preprečitev odtegnitvene krvavitve.

Tveganje za karcinom endometrija in HNZ

Estrogeni povzročajo hiperplazijo endometrija in povečajo nevarnost karcinoma endometrija pri ženskah, ki imajo maternico. Karcinom endometrija je tipično hormonsko odvisna neoplazma, ki je posledica estrogenske stimulacije ob neustrezni izpostavljenosti progesteragenu.² Estrogeni v endometriju povečajo proliferacijo celic in sprožijo nastajanje estrogenskih receptorjev. Progesterageni nasprotujejo obema procesoma in tudi povečajo pretvorbo estradiola v estron, ki ima manjšo afiniteto za estrogenski receptor.³ Progesterageni preprečujejo in zdravijo hiperplazijo endometrija, ki je posledica estrogenske stimulacije.⁴ Razen starosti in zahodnega načina življenja, so dejavniki tveganja za karcinom endometrija zgodnja menarha, pozna menopavza, debelost in kronični anovulatorni ciklusi, katerim je skupna večja izpostavljenost endometrija endogenim ali eksogenim estrogenom.⁵ Relativno tveganje za karcinom endometrija je povečano za 2,8-krat pri ženskah, ki so kdajkoli uporabljale le estrogensko nadomestno zdravljenje (ENZ). Ob tem je pomembna dolžina ENZ, saj se tveganje za karcinom endometrija večja s trajanjem zdravljenja.⁶ Tveganje za karcinom endometrija pada po prenehanju ENZ, a je lahko še po 12 letih za 1,9-krat večje kot pri neuporabnicah.⁶ Vrsta estrogena ne vpliva na tveganje za karcinom endometrija, saj razlika med 3-krat večjim tveganjem pri konjugiranih konjskih estrogenu (KKE) in 2,6-krat večjim tveganjem pri estradiolu ni statistično pomembna.⁶ Tveganje za karcinom endometrija se povečuje z odmerkom uporabljenega ENZ.⁶ Ženske s karcinomom endometrija, ki so uporabljale ENZ imajo boljšo prognozo. ENZ je namreč povezano z nižjim stadijem in gradusom karcinoma endometrija ob odkritju bolezni, najverjetneje zaradi strožjega nadzora in zato zgodnejšega odkritja karcinoma endometrija pri uporabnicah ENZ.⁷ Karcinom endometrija, nastal ob ENZ, je običajno manj agresiven. Ugotovili so 4,8-krat večjo smrtnost zaradi karcinoma endometrija pri ženskah, ki niso nikoli uporabljale ENZ v primerjavi z uporabnicami.^{8,9}

Ustrezna sočasna uporaba progesteragena izniči povečano tveganje za karcinom endometrija ob nadomeščanju estrogena.¹⁰⁻¹² Trajanje izpostavljenosti progesteragenu v enem ciklusu ima bistven pomen pri zniževanju tveganja za karcinom endometrija. Relativno tveganje za karcinom endometrija pri manj kot 10-dnevni sočasni uporabi progesteragena je 2, pri več kot 10-dnevni sočasni uporabi progesteragena je 1,3 in pri kontinuirani uporabi je 0,9. Manj kot 5-letno sekvencijsko HNZ ni povezano s povečanim tveganjem za karcinom endometrija ne glede na trajanje izpostavljenosti progesteragenu v vsakem ciklusu. Po petih letih sekvencijskega HNZ, pa je manjše tveganje za karcinom endometrija pri več kot 10-dnevni uporabi progesteragena v vsakem ciklusu. Pri kontinuirani uporabi progesteragena skupaj z estrogenom tveganje za karcinom en-

dometrija ni povečano ne glede na trajanje HNZ.^{13,14} Dodajanje progesteragena za 12 do 14 dni po dolgi shemi, npr. vsake 3 do 6 mesecev, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti endometrija ni priporočeno.

S študijo WHI niso ugotovili povečanega tveganja za karcinom endometrija pri skupini žensk, ki je prejela KKE in medroksiprogesteron acetat (MPA) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo.¹⁵ Z »Million Women Study« (MWS) so ugotovili manjše tveganje za karcinom endometrija pri ženskah, ki so uporabljale kontinuirano kombinirano HNZ v primerjavi z neuporabnicami HNZ, medtem ko pri uporabnicah sekvencijskega HNZ le-tega niso zasledili.¹⁶

Krvavitve iz maternice ob HNZ

Z analizo 30 randomiziranih, kontroliranih raziskav so potrdili učinek ENZ in ugoden učinek dodanega progesteragena. Ugotovili so, da je bilo v prvem letu HNZ manj nerednih krvavitev pri sekvencijskem HNZ v primerjavi s kontinuiranim HNZ, po drugem letu pa se je stanje zamenjalo in je bilo manj nerednih krvavitev ob kontinuiranem HNZ. Slednje je tudi v daljšem časovnem obdobju bolj kot sekvencijsko HNZ ščitilo pred hiperplazijo endometrija. Ugotovili so tudi, da je bila hiperplazija endometrija verjetnejša pri režimu dolgega ciklusa, ko se progesteragen dodajali le vsake 3 mesece.¹⁷

Zaradi različne metodologije in različnih kombinacij estrogena in progesteragena je težko primerjati in analizirati raziskave, s katerimi so proučevali krvavitve ob HNZ. Med študijami se zelo razlikujejo definicije krvavitev, interpretacija le-teh temelji predvsem na samo-oceni žensk, ki so v teh raziskavah sodelovale. Predlagali so standardizirano metodo za spremljanje krvavitev ob HNZ, kar bi primerjavo različnih oblik HNZ olajšalo.¹⁸ Krvavitve ob HNZ se povezuje z odmerkom estrogena, manj pa progesteragena. HNZ z ultra-nizkimi odmerki estrogenov (npr. 0,5 mg estradiola ali 0,3 mg KKE) obeta manj krvavitev ob pričetku zdravljenja. Pred kratkim so s kontrolirano randomizirano raziskavo v kateri so primerjali ultra-nizek odmerek estradiola (0,5 mg) in dva nizka odmerka noretisteron acetata (0,25 mg in 0,1 mg) s placebom, ugotovili, da pri tako nizkih odmerkih obeh hormonov ni pomembne razlike v krvavitvah v primerjavi s placebom. Posledično je zelo malo preiskovank (1-2 %) prenehalo s HNZ zaradi krvavitev.¹⁹

Novosti

Že pred raziskavo WHI se je kazal trend zniževanja odmerkov progesteragena v preparatih HNZ, predvsem zaradi določenih neželenih učinkov le-tega. Izsledki raziskave WHI so nakazali neugoden vpliv MPA na dojko. Progesteragen je zato indiciran le za zaščito endometrija. Ugotovili so, da tudi 2-letno HNZ, ki vsebuje skoraj polovico manj MPA kot običajno ne povzroča hiperplazije endometrija.²⁰ V ZDA je registriran obliž, ki vsebuje le 14 µg estradiola. Z 2-letno raziskavo so ugotovili, da pri tem ultra-nizkem odmerku estradiola ni bilo razlik v stimulaciji endometrija in v

vorcu krvavitev v primerjavi s placebom.²¹ Glede na to, da je progesteragen indiciran le za zaščito endometrija, je zanimiva ideja o neposredni aplikaciji le-tega v maternično votlino. Proučevali so različne načine aplikacije estrogenov v kombinaciji z intrauterinim sistemom, ki sprošča 12 µg levonorgestrela dnevno.²² V petih letih uporabe niso ugotovili niti enega primera hiperplazije endometrija.²³ Nožnična aplikacija progesterona obeta in ima podoben učinek na endometriji, vendar je trenutno še premalo podatkov, ki bi zagotavljali varnost zdravljenja, zato je pri takšni uporabi priporočen strožji nadzor.²⁴

Zaključki in komentar

Glavna indikacija za dodajanje progesteragena HNZ je zaščita endometrija pri nadomeščanju estrogena (stopnja soglasja 1a). Kombinirano kontinuirano HNZ ne poveča tveganja za karcinom endometrija, lahko ga celo zmanjša (stopnja soglasja 1a). Pri sekvencijskem HNZ je potrebno progesteragen dodati za vsaj 10 dni v ciklusu (stopnja soglasja 1a). Ženske po menopavzi, ki nimajo maternice, progesteragena ne potrebujejo. Progesteragen ni indiciran pri lokalnem estrogenem zdravljenju zaradi težav z atrofijo nožnice (stopnja soglasja 1b).

Literatura

- Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293: 1167-70.
- King R, Whitehead M, Campbell S, et al. Effect of estrogen and progestin treatments on endometria from postmenopausal women. *Cancer Res* 1979; 39: 1094-101.
- Whitehead M, Townsend P, Campbell S, Pryse-Davies J, et al. effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 1981; 305: 1599-605.
- PEPI Trial Writing Group. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 1996; 275: 370-5.
- Kelsey JL, Whittemore AS. Epidemiology and primary prevention of cancers of the breast, endometrium, and ovary: a brief overview. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 89-95.
- Collins JA, Schlesselman JJ. Hormone replacement therapy and endometrial cancer. In: Lobo RA, ed. *Treatment of the postmenopausal woman*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 503-12.
- Antunes C, Stolley P, Rosenshein N, et al. Endometrial cancer and estrogen use: report of a large case-control study. *N Engl J Med* 1979; 300: 9-13.
- Collins JA, Allen L, Donner A, et al. Oestrogen use and survival in endometrial cancer. *Lancet* 1980; 2: 961-3.
- Schwartzbaum JA, Hulka BS, Fowler WC, et al. The influence of exogenous estrogen use on survival after diagnosis of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 851-60.
- Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF, et al. risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 45: 8-61.
- Hill DA, Weiss NS, Beresford SA, et al. Continuous combine hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1456-61.
- Persson I, Adami H-O, Bergkvist L, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989; 298: 147-51.
- Pike MC, Peters RK, Cozen W, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1110-6.
- Varma T. Effect of long-term therapy with estrogen and progesterone of the endometrium of post-menopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 41-6.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51.
- Lethaby A, Suckling J, Barlow D, et al. hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD 000402.
- Archer DF, Pickar JH. The assessment of bleeding patterns in postmenopausal women during continuous combined hormone replacement therapy: a review of methodology and recommendations for reporting of the data. *Climacteric* 2002; 5: 45-59.
- Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopause symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120-31.
- Pickar JH, Yeh IT, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine oestrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. *Fertil Steril* 2003; 80: 1234-40.
- Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 779-87.
- Riphagen FE. Intrauterine application of progestins in hormone replacement therapy. *Climacteric* 2000; 3: 199-211.
- Hampton NR, Rees MC, Lowe DG, Rauramo I, Barlow DH, Guillebaud J. Levonorgestrel intrauterine system with conjugated equine estrogens: a successful regimen for HRT in perimenopausal women. *Hum Reprod* 2005; 20: 2653-60.
- Cicinelli E, de Ziegler D, Alfonso R, et al. Endometrial effects, bleeding control, and compliance with a new postmenopausal hormone therapy regimen based on transdermal estradiol gel and every-other-day vaginal progesterone in capsules: a 3-year pilot study. *Fertile Steril* 2005; 83: 1859-63.

Prispelo 2008-09-09, sprejeto 2008-10-14