

# Miejscowa terapia estrogenowa a ryzyko choroby nowotworowej

## *Local oestrogen therapy and the risk of neoplastic disease*

Tomasz Rechberger<sup>1</sup>, Marta Kokot<sup>2</sup>, Aleksandra Bartuzi<sup>1</sup>, Andrzej Wróbel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Rechberger

<sup>2</sup>Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. w Warszawie

Przeгляд Menopauzalny 2008; 3: 123–126

### Streszczenie

Miejscowa terapia estrogenowa uważana jest za standard terapeutyczny w leczeniu atrofii urogenitalnej. U kobiet, które były uprzednio leczone z powodu nowotworów niehormonozależnych, leczenie atrofii urogenitalnej jest podobne jak u pacjentek bez choroby nowotworowej w wywiadzie, z wyjątkiem tych, u których stosowano napromienianie miednicy. Dla tych pacjentek niskodawkowa, lokalna terapia dopochwowa jest wskazana w celu stymulowania regeneracji nabłonka i poprawy elastyczności oraz nawilżania ścian pochwy. Pacjentki z wywiadem w kierunku nowotworów hormonozależnych w przypadku nasilonej atrofii urogenitalnej powinny jako leczenie pierwszego rzutu stosować substancje nawilżające śluzówkę pochwy bez zawartości hormonów. Z drugiej jednak strony – ze względu na to, że systemowa absorpcja estrogenów z dopochwowych preparatów niskodawkowych jest minimalna – można z dużą dozą prawdopodobieństwa przypuszczać, że ewentualny efekt promocyjny wznowy choroby nowotworowej będzie minimalny.

**Słowa kluczowe:** atrofia, lokalna terapia estrogenowa, ryzyko choroby nowotworowej

### Summary

Local oestrogen therapy is regarded as the therapeutic standard in the treatment of urogenital atrophy. In women treated previously due to non-hormone-dependent tumours, urogenital atrophy treatment is similar to that in patients without cancer in the past with the exception of those who were subjected to radiotherapy of the pelvis. In this group local, low-dose oestrogen therapy is indicated in order to stimulate regeneration of epithelium, improvement of flexibility and lubrication of the vaginal wall. The first line of treatment in patients suffering from urogenital atrophy with hormone-dependent tumours in anamnesis consists of vaginal lubricants and moisturizers, but local oestrogen could also be considered after consultation with an oncologist.

On the other hand, because of the fact that systemic absorption of oestrogens from low-dose vaginal tablets is minimal, it may be supposed with high probability that the possible promotional effect of neoplastic recurrence would be minimal.

**Key words:** atrophy, local oestrogen treatment, risk of neoplastic disease

Zmiany zanikowe w układzie moczowo-płciowym wynikające z niedoboru estrogenów są częstą dolegliwością występującą u kobiet w okresie pomenopauzalnym. W odróżnieniu od objawów wazomotorycznych, które z reguły zanikają wraz z czasem trwania menopauzy, zmiany zanikowe w obrębie pochwy nasilają się sukcesywnie w miarę procesu starzenia się. Ocenia się, że 10–40% kobiet w okresie pomenopauzalnym ma nasi-

lone objawy związane z atrofią urogenitalną. Miejscowa terapia estrogenowa uważana jest za standard terapeutyczny w leczeniu średnio zaawansowanej i ciężkiej atrofii urogenitalnej. Miejscowe zastosowanie kremów, tabletek i pierścieni uwalniających estrogeny umożliwia skuteczne leczenie objawów, takich jak suchość pochwy, podrażnienie i pieczenie, dyspareunia oraz nawracające stany zapalne dróg moczowych, i pozwala na jednoczesne

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Tomasz Rechberger**, II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 42 68; 602 12 30 81, e-mail: rechbergt@yahoo.com

uniknięcie ewentualnych wpływów systemowych stosowanych substancji hormonalnych. Estrogeny są głównym regulatorem hormonalnym ekosystemu pochwy. Należy podkreślić, że receptor estrogenowy  $\alpha$  jest stwierdzany w tkance pochwy u kobiet przedmenopauzalnych i pomenopauzalnych, podczas gdy receptor estrogenowy  $\beta$  obecny jest tylko u kobiet w okresie przedmenopauzalnym [1, 2]. Estrogeny wpływają bowiem na przepływ naczyniowy w obrębie pochwy, regulują wzrastanie nabłonka wielowarstwowego, płaskiego, nierogowaciejącego, regulują pH i zwiększają przesięk pochwy. Kwaśne pH pochwy (3,8–4,2) jest istotnym elementem obrony przeciwko infekcjom w obrębie pochwy. Estrogeny stymulują nabłonek pochwy do produkcji glikogenu, który następnie przekształcany jest do glukozy. Bakterie z rodziny *Lactobacillus* metabolizują glukozę i produkują kwas mlekowy odpowiedzialny za kwaśne środowisko pochwy. Spadek stężenia estrogenów stwierdzany w okresie menopauzy podnosi pH pochwy powyżej 5, co jest czynnikiem ułatwiającym kolonizację ekosystemu pochwy przez florę bakteryjną jelita, a to z kolei powoduje nawracające stany zapalne. Wszystkie te zmiany doprowadzają do zmian zanikowych, zwiększających prawdopodobieństwo uszkodzeń mechanicznych, infekcji oraz powodują dyspareunię. Ponadto atrofia urogenitalna może być również spowodowana leczeniem choroby nowotworowej z zastosowaniem radioterapii, chemioterapii oraz terapii endokrynologicznej, ponieważ wszystkie te metody leczenia wywołują zmiany w obrębie nabłonka pochwy, upośledzają krążenie krwi w obrębie tego narządu, jak również zaburzają anatomię pochwy. Leczenie przeciwnowotworowe powoduje często czasową lub trwałą niewydolność jajników, której następstwem u kobiet premenopauzalnych są zmiany wsteczne w obrębie pochwy, wywołujące nasilone dysfunkcje seksualne obniżające w sposób znaczny jakość życia leczonych w ten sposób kobiet [3–8].

Terapia endokrynną z powodu raka piersi może również powodować objawy ze strony pochwy. Selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERMs) wywierają zróżnicowany efekt na tkankę pochwy. Tamoksyfen będący SERM-em I generacji wywiera efekt antyestrogenowy w obrębie tkanki piersi, ale ma działanie agonistyczne w stosunku do macicy i pochwy, dlatego też zwiększona wydzielina pochwowa jest charakterystycznym objawem występującym u pacjentek przyjmujących przez dłuższy okres ten właśnie preparat [9, 10]. Ponadto leczenie takie zwiększa częstość występowania infekcji grzybiczych [11]. Raloksyfen – nowy preparat z grupy SERMs – nie wywiera tak zdecydowanego wpływu na tkankę pochwy [12, 13]. Stosowane coraz częściej w terapii raka piersi inhibitory aromatazy powodują nasiloną suchość pochwy oraz dolegliwości bólowe podczas współżycia [14–16]. Pacjentki, które już przebyły leczenie raka piersi i obecnie stosują terapię adjuwantową przy użyciu inhibitora aromatazy anastrozolu, doświadczają suchości pochwy oraz dyspareunii [17, 18]. Aktualnie dostępne są różne rodzaje estrogenów

(estradiol i estriol) do stosowania dopochwowego w postaci kremów, tabletek oraz specjalnych pierścieni uwalniających substancję czynną. Porównanie efektu klinicznego różnych dawek i postaci farmakologicznych stosowanych estrogenów dopochwowo można znaleźć w opracowaniu *Cochrane review* obejmującym 16 różnorodnych prób klinicznych dotyczących 2129 kobiet w okresie pomenopauzalnym [19].

Aktualne zalecenia co do wskazań i przeciwwskazań do stosowania substytucji hormonalnej w nowotworach niehormonozależnych oraz hormonozależnych przedstawiono w tab. I i II – [wg 20].

Najczęściej występującymi objawami ubocznymi towarzyszącymi stosowaniu dopochwowej terapii estrogenowej są krwawienia z pochwy oraz bóle piersi, jakkolwiek czasami mogą występować nudności i ból w okolicy kroczu [21, 22]. W niektórych badaniach wykazano, że dopochwowe podawanie estradiolu powoduje większą koncentrację tego steroidu w obrębie endometrium w porównaniu z drogą doustną [23, 24]. Implikuje to rozważania na temat ewentualnego wpływu tej drogi podania na endometrium. Przerost endometrium zależy oczywiście od dawki estrogenów oraz czasu ich stosowania. W przeglądzie bazy *Cochrane* [25] nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie występowania przerostu endometrium w zależności od tego, czy pacjentki stosowały tabletki, kremy czy też pierścienie dopochwowe uwalniające steroid. Użycie tabletek z estradiolem powodowało identyczne zmiany proliferacyjne w obrębie endometrium jak te, które stwierdzano przy podawaniu estriolu czy też kremu zawierającego skoniugowane estrogeny [26, 27] (tab. III).

W związku z powyższym u kobiet, które były uprzednio leczone z powodu nowotworów niehormonozależnych, leczenie atrofii urogenitalnej jest podobne jak u pacjentek bez choroby nowotworowej w wywiadzie, z wyjątkiem pacjentek, u których stosowano napromiennianie miednicy. Dla tych pacjentek niskodawkowa, lokalna terapia dopochwowa jest wskazana w celu stymulowania regeneracji nabłonka i poprawy elastyczności i nawilżania ścian pochwy. Pacjentki z wywiadem w kierunku nowotworów hormonozależnych w przypadku nasilonej atrofii urogenitalnej powinny jako leczenie pierwszego rzutu stosować substancje nawilżające śluzówkę pochwy bez zawartości hormonów [28–30]. Z drugiej jednak strony ze względu na to, że systemowa absorpcja estrogenów z dopochwowych preparatów niskodawkowych jest minimalna, można z dużą dozą prawdopodobieństwa przypuszczać, że ewentualny efekt promocyjny wznowy choroby nowotworowej będzie minimalny (jakkolwiek nie ma przekonujących dowodów na ten temat). U pacjentek z bardzo nasilonymi zmianami atroficznymi niereagującymi na terapię niehormonalną należy przedyskutować ewentualne ryzyko i korzyści związane z zastosowaniem miejscowym małych dawek estrogenów w celu poprawy ich komfortu życia [31].

Tab. I. Nowotwory niehormonozależne

Objawy atrofii i objawy wypadowe	Lokalizacja guza	Terapia hormonalna
obecne	tarczycza jajnik czerniak schorzenia hematologiczne rak jelita grubego rak wątroby <i>leyomyosarcoma</i> rak nerki rak płuca rak sromu	brak przeciwwskazań
obecne	rak pęcherza rak żołądka	stosować po przedyskutowaniu ewentualnych zagrożeń z pacjentką
obecne	meningioma	progestageny przeciwwskazane
obecne	rak szyjki macicy	nie stosuje się HT w przypadku raka gruczołowego szyjki
obecne	rak surowicy trzonu	HT przeciwwskazana

Aktualne rekomendacje NAMS, opracowane na podstawie medycyny opartej na dowodach, dotyczące stosowania miejscowej terapii estrogenowej są następujące [wg 32]:

1. Leczenie objawów nasilonej atrofii urogenitalnej (suchość pochwy, dyspareunia, nawracające stany zapalne dróg moczowych).
2. Terapią pierwszego rzutu dla kobiet z atrofią urogenitalną są substancje nawilżające śluzówkę pochwy bez zawartości hormonów.
3. Jeżeli pacjentka nie stwierdza poprawy po zastosowaniu preparatów nawilżających należy wdrożyć dopochwową terapię estrogenową.
4. Badania z randomizacją z zastosowaniem *placebo* wykazały, że niskodawkowa dopochwowa terapia estrogenowa jest dobrze tolerowana i daje subiektywną poprawę dolegliwości u 80–90% pacjentek leczonych w taki sposób.
5. Wybór i rodzaj terapii miejscowej (kremy, tabletki, pierścienie uwalniające substancję czynną) zależy od doświadczenia lekarza leczącego i preferencji pacjentki.
6. Nie zaleca się dodatkowej terapii progestagenami u pacjentek stosujących terapię lokalną.

Tab. II. Nowotwory hormonozależne

Rak piersi	Rak endometrialny trzonu
leczenie pierwszorutowe: atrofia – preparaty nawilżające objawy naczynioruchowe – SSRI megestrol	leczenie pierwszorutowe: atrofia – preparaty nawilżające objawy naczynioruchowe – SSRI megestrol
HT i ET?	HT i ET?
osteoporoza	osteoporoza
zalecane preparaty: tamoksyfen, raloksyfen, bisfosfoniany	zalecane preparaty: tamoksyfen, raloksyfen, bisfosfoniany
zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych	zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych
statyny, modyfikacja stylu życia	statyny, modyfikacja stylu życia

HT – terapia hormonalna

ET – terapia estrogenowa

SSRI – selektywne modulatory wchłaniania zwrotnego serotoniny

Tab. III. Porównanie maksymalnych stężeń estradiolu we krwi [pg/ml] w zależności od drogi podania hormonu

	Maksymalne stężenie E <sub>2</sub> [pg/ml]
tabletki dopochwowa (10 µg 17β-E <sub>2</sub> )	35±17
tabletki dopochwowa (25 µg 17β-E <sub>2</sub> )	51±34
tabletki doustna (0,5 mg 17β-E <sub>2</sub> )	33±11
tabletki doustna (1 mg 17β-E <sub>2</sub> )	49±14
tabletki doustna (2 mg 17β-E <sub>2</sub> )	97±21
plaster (50 µg 17β-E <sub>2</sub> )	55,7±4,42
skoniugowane estrogeny (Premarin 2 × 0,625 mg)	430±200

7. Jeżeli pacjentka znajduje się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia raka endometrium (otyłość, nadciśnienie, cukrzyca) lub też stosuje wyższe dawki dopochwowych estrogenów lub występują u niej plamienia i krwawienia z pochwy należy zweryfikować stan histopatologiczny endometrium. Nie ma dostatecznych dowodów, aby rekomendować coroczne sprawdzanie grubości endometrium u asymptomatycznych pacjentek stosujących dopochwowe estrogeny.
8. Czas trwania dopochwowej terapii estrogenowej zależy od występowania charakterystycznych objawów.
9. Pacjentki leczone z powodu nowotworów niehormonozależnych mogą stosować estrogenową terapię dopochwową w sposób podobny jak pacjentki bez wy-

wiadu nowotworowego. U pacjentek z wywiadem w kierunku nowotworów hormonozależnych można stosować terapię miejscową po konsultacji z onkologiem i przedyskutowaniu ewentualnych korzyści z takiej terapii z pacjentką.

## Piśmiennictwo

- Chen GD, Oliver RH, Leung BS, et al. Estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999; 71: 1099-112.
- Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, et al. Expression of estrogen receptor isoforms  $\alpha$  and  $\beta$  messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1325-30.
- Bruner DW, Lanciano R, Keegan M, et al. Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 825-30.
- Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, et al. Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2001; 92: 1288-98.
- Burwell SR, Case LD, Kaelin C, Avis N. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2815-21.
- Ganz PA, Coscarelli A, Fred C, Kahn B, Polinsky M L, Petersen L. Breast cancer survivors: psychosocial concerns and quality of life. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 38: 183-99.
- Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4184-93.
- Knobf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *Oncologist* 2006; 11: 96-110.
- Cella D, Fallowfield L, Barker P, et al. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 273-84.
- Day R, Ganz PA, Costantino JP, et al. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2669-95.
- The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trialists Group. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 633-43.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al.; for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-41.
- Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006; 295: 2742-51.
- Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4261-71.
- Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA 17: a randomized placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6931-40.
- Whelan TJ, Pritchard KI. Managing patients on endocrine therapy: focus on quality-of-life issues. *Clin Canc Res* 2006; 12 (Suppl 3): S1056-S1060.
- Cella D, Fallowfield L, Barker P, et al. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 273-84.
- Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4261-71.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003/2005 (4): CD001500.
- Biglia N, Gadducci A, Ponzoni R, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004; 48: 336-46.
- Ayton RA, Darling GM, Murkies AL, et al. A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose oestradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine oestrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *BJOG* 1996; 103: 351-8.
- Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric* 2005; 8: 83-92.
- Rigg LA, Hermann H, Yen SS. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med* 1978; 298: 195-97.
- Tourgeman DE, Gentzchein E, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Serum and tissue hormone levels of vaginally and orally administered estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (6 Pt 1): 1480-3.
- Ganz PA, Desmond KA, Belin TR, et al. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2371-80.
- Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, et al. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women; a comparative study. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27: 255-60.
- Dugal R, Hesla K, Sørtdal T, et al. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estradiol vaginators for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 293-297.
- Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, et al. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1054-64.
- Gainford MC, Simmons C, Nguyen H, et al. A practical guide to the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2005; 13: 573-8.
- Zibecchi L, Greendale GA, Ganz PA. Comprehensive menopausal assessment: an approach to managing vasomotor and urogenital symptoms in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Form* 2003; 30: 393-405.
- Bond B, Hirota L, Fortin J, Col N. Women like me: reflections of health and hormones from women treated for breast cancer. *J Psychosocial Oncol* 2002; 20: 39-57.
- North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14 (3 Pt 1): 355-69.