

Hormonalna terapia zastępcza a nowotwory trzonu macicy

Hormonal replacement therapy and uterus carcinomas

Tomasz Opala, Dorota Rabiega

W przedstawionej pracy omówiono wpływ hormonalnej terapii zastępczej na ryzyko raka endometrium. W patogenezie raka endometrium, poza hiperestrogenizmem i niedoborem progesteronu, ważną rolę odgrywają także FSH, LH, prolaktyna, insulina, IGF-I. Palenie papierosów moduluje ryzyko tego nowotworu u kobiet z czynnikami ryzyka raka endometrium, szczególnie u otyłych i stosujących hormonalną terapię zastępczą po menopauzie.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, rak endometrium, czynniki ryzyka

(Przegląd Menopauzalny 2003, 1:23–26)

Populacja ludzi nie tylko stale się powiększa, ale również starzeje się. W ciągu najbliższych kilkudziesięciu lat 20% ludzi na świecie stanowić będą kobiety powyżej 50. roku życia. Wynika z tego, że 1/5 populacji będzie miała objawy niedoboru hormonów płciowych. Idealna hormonalna terapia zastępcza powinna być efektywna, tania i bezpieczna. Bezpieczeństwo powinno dotyczyć także skutków odległych w czasie. Istnieje wiele form hormonalnej terapii zastępczej, biorąc pod uwagę jej skład i drogę podania. Monoterapia estrogenowa zalecana jest wyłącznie kobietom po wycięciu macicy. Niskie dawki estrogenów stosowane mogą być dopochwowo u kobiet, które zgłaszają objawy ze strony układu moczowego, takie jak: suchość pochwy, nietrzymanie moczu, dyspareunia. Estrogeny stosowane dopochwowo w małych dawkach nie wywołują wzrostu endometrium. W pozostałych przypadkach estrogeny muszą być łączone z progestagenami w sposób cykliczny lub ciągły. Niezależnie od dawki progestagenów istnieją także różnice w efektach klinicznych między różnymi drogami podawania progestagenów.

Terapia sekwencyjna pozwala kontrolować obfitość krwawień. Jeśli krwawienia są zbyt obfite lepiej jest wydłużyć drugą fazę (kombinowaną), niż podwyższyć

dawkę progestagenu. To właśnie ten składnik odpowiada za pełną transformację błony śluzowej macicy. Zawsze należy jednak wykluczyć pozaendokrynologiczną przyczynę obfitych krwawień jak: zmiany nowotworowe, polipy, zaburzenia krzepnięcia.

Terapia ciągła jest preferowana przez 80% kobiet po menopauzie. Zasadą terapii ciągłej jest wywołanie atrofii endometrium. W czasie stosowania tej metody może pojawić się jednak krwawienie. Istnieją przypuszczenia, że progestagen stymuluje czynnik wzrostu endotelium naczyń (VEGF). Następuje łatwa proliferacja kruchych naczyń, które mogą powodować krwawienia. Najczęściej krwawienia w czasie ciągłej HTZ pojawiają się w ciągu pierwszych 3–4 mies. od rozpoczęcia terapii. Mogą jednak wystąpić także w każdym innym momencie. Przybierają wówczas formy od plamienia do typowego krwawienia miesięczkowego. W 99% przypadków krwawień w czasie ciągłej hormonalnej terapii zastępczej grubość endometrium w USG jest mniejsza niż 5 mm. W celu zminimalizowania ryzyka krwawienia w czasie 3–4 mies. terapii zaleca się stosowanie początkowo większych dawek zarówno estrogenu, jak i progestagenu. Jeśli krwawienie wystąpi

Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny AM w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Tomasz Opala



po ok. 6 mies. leczenia, zaleca się obniżenie dawki obu składników i przeprowadzenie dalszej diagnostyki. Samsioe [5] uważa, że rak endometrium, chociaż rzadko, może wystąpić nawet przy cienkim endometrium (powyżej 5 mm w badaniu ultrasonograficznym).

Do dwóch lat od menopauzy nadal może zachodzić śladowa produkcja hormonów płciowych, która nakłada się na stosowaną substytucję hormonalną. Szczególnie dotyczy to terapii ciągłej, której z tego powodu nie zaleca się jako leczenia do 2–3 lat po menopauzie.

Estradiol metabolizowany jest do estronu. Po doustnym podaniu 70% estradiolu ulega konwersacji do estronu, który następnie rozpada się na dalsze produkty. Proces ten zachodzi kilkoma drogami. Dominują jednak 2:

1. poprzez 16-hydroksylację pierścienia D. Głównym produktem tej drogi jest estriol, który wykazuje aktywność estrogenową. Estriol wydalany jest z moczem w postaci estriolu skoniugowanego lub wolnego. Ten szlak metaboliczny stymulowany jest w otyłości, hiperinsulinizmie, marskości wątroby, niedoczynności tarczycy, w czasie leczenia cymetydyną.
2. Poprzez 2- lub 4-hydroksylację pierścienia A. Powstają katecholestrogeny, które prawie nie posiadają aktywności estrogenowej. Ten szlak metaboliczny stymuluje palenie papierosów, nadczynność tarczycy, spadek masy ciała [5].

Wątrobowy klirens estrogenów obniża się wraz z wiekiem. Od 65. roku życia kobieta potrzebuje tylko połowę dawki estrogenów w porównaniu z kobietą w 50. roku życia. Biodostępność estrogenów obniżają także choroby przewodu pokarmowego. Estrogeny łatwo adsorbują się także na włóknach, w które bogata jest dieta wegetarian. Farmakokinetyka estrogenów jest zależna również od wpływu pokarmu. Pokarm stymuluje cholecystokininę, która podwyższa przepływ krwi przez wątrobę, a tym samym zmniejsza rozpad estrogenów w wątrobie i ich metabolizm. Można zmniejszyć ilość skutków ubocznych przy terapii doustnej, jeśli estrogeny przyjmuje się razem z posiłkiem.

Najczęstszą drogą podawania hormonów są tabletki i plastry. Wybór drogi podania leku uzależniony jest także od występowania innych chorób. Droga pozajelitowa preferowana jest u kobiet ze współistniejącym przewlekłym zaburzeniem krążenia jelitowo-wątrobowego, u osób stosujących objętościowe środki przeczyszczające lub leki wpływające na metabolizm wątroby, u palaczy papierosów. Plastry są zalecane u kobiet, u których pożądane jest stałe działanie estrogenów: w cukrzycy, hipertriglicydemii, migrenie, u osób z objawami zespołu metabolicznego jak: nadciśnienie i hiperinsulinemia, a także we względnym niedoborze testosteronu, gdy nie powinno się podwyższać poziomu SHBG. Tera-

pia przezskórna jest przeciwwskazana w chorobach skóry, uczuleniach na składniki plastra.

Terapia doustna jest preferowana w sytuacji, gdy istotny jest bardziej wyrażony efekt wątrobowy: w hipercholesterolemii, przy niskim poziomie HDL, wysokim stężeniu homocysteiny i lipoproteiny a.

86% przypadków zachorowań na raka endometrium występuje po 50. roku życia. Szczyt przypada między 75. a 79. rokiem życia. **Do czynników ryzyka** raka endometrium zalicza się: wiek, otyłość, leczenie estrogenami w dysgenezie gonad, sekwencyjną hormonalną terapię zastępczą ze wstawką gestageną poniżej 10 dni w cyklu, cukrzycę, zaburzenia funkcji jajnika, wczesne *menarche*, późną menopauzę, niemożność donoszenia ciąży, nierództwo, leczenie tamoxifenem. **Do czynników protekcyjnych** należy: doustna antykoncepcja estrogenowo-gestagenowa, hormonalna terapia zastępcza ciągła, hormonalna terapia zastępcza sekwencyjna ze wstawką gestageną powyżej 10 dni w cyklu, palenie papierosów, porody w wywiadzie, aktywność fizyczna.

Wpływ **estrogenów** egzo- i endogennych nie-zrównoważony przez progesteron lub syntetyczne gestageny powoduje wzrost indeksu mitotycznego komórek endometrium. Zwiększa się tym samym ilość pomyłek w czasie replikacji DNA, mutacji somatycznych. W efekcie rośnie ryzyko hiperplazji endometrium oraz powstania złośliwego fenotypu. Poziom 17- β -estradiolu po menopauzie wynosi 5–20 pg/ml. Kobiety są w tym czasie bardziej wrażliwe na wzrost stężenia 17- β -estradiolu w surowicy. Jest to estrogen najbardziej aktywny biologicznie, jednak po menopauzie przeważają inne estrogeny, jak estron i siarczan estronu. Estron jest najważniejszym estrogenem po menopauzie. Powstaje głównie z obwodowej konwersji z androstendionu.

Vidal i wsp. [6] wykazali, że terapia estrogenowa indukuje ekspresję telomerazy RNA w endometrium małym. Telomeraza jest wyspecjalizowaną odwrotną transkryptazą, zlokalizowaną na końcach wszystkich eukariotycznych chromosomów. Zawiera kilka tysięcy kopii powtarzających się kwasów nukleinowych. Nadmiar struktur bogatych w guaninę pomaga w ochronie i stabilizacji chromosomalnego DNA. Telomeraza utrzymuje w stałości długość telomerów, zastępując telomery tracone w czasie podziału komórki. Telomeraza jest unikatowym enzymem zawierającym serię kwasów nukleinowych i 2 kompleksy białkowe. RNA – składnik telomerazy, nazywany jest RNA ludzkiej telomerazy (hTR). Aktywność telomerazy jest katalizowana przez białko, nazwane ludzką podjednostką katalizującą telomerazę (hTERT). Podwyższenie stabilności chromosomów wspomaga proliferację komórek, zapobiega starzeniu i może nadawać komórce nieśmiertel-



Tab.I. Ryzyko wystąpienia raka endometrium w trakcie hormonalnej terapii zastępczej [3]

Czynnik ryzyka	OR	CI
HTZ	3,3	3,3–4,9
HTZ+papierosy	2,7	1,3–5,5
HTZ powyżej 10 lat	8,3	4,6–15,1
HTZ powyżej 10 lat + papierosy	2,5	0,8–7,9

ność. Ekspresja telomerazy nie jest obecna w większości komórek somatycznych. Aktywność telomerazy jest obecna w komórkach germinalnych, hematopoetycznych, epidermalnych, komórkach endometrium. W przeciwieństwie do prawidłowych tkanek, wysokie poziomy aktywności telomerazy są wykazywane w prawie 90% nowotworów u człowieka. Ekspresja hTR jest brana pod uwagę jako wczesny marker kancerogenezy. HTR, hTERT i telomeraza także służą jako markery zmian nowotworowych.

Otyłość jest czynnikiem ryzyka raka endometrium, zarówno u kobiet przed, jak i po menopauzie. W Stanach Zjednoczonych ryzyko raka endometrium związane z wiekiem wynosi 3%, u kobiet otyłych wzrasta do 9–10%. Patomechanizm wzrostu ryzyka zachorowalności na raka endometrium w otyłości związany jest z hiperestrogenizmem:

- tkanka tłuszczowa – w adipocytach, które są bogate w aromatazę wzrasta produkcja estronu z androstendionu,
- nadnercza – wzrasta produkcja androgenów: androstendionu, testosteronu, dehydroepiandrosteronu, z których powstają estrogeny po menopauzie,
- wątroba – spada produkcja SHBG. Rośnie tym samym frakcja biodostępnych estrogenów wolnych i związanych z albuminami. Zwolnieniu ulega także proces metabolizmu estradiolu w wątrobie (hydroksylacja w pozycji 2). Wzrost masy ciała z 54 do 108 kg powoduje spadek stężenia SHBG w surowicy krwi o 85% oraz wzrost całkowitego, wolnego i niezwiązanego z SHBG estradiolu o 60%.,
- jajnik – w otyłości wzrasta liczba cykli bezowulacyjnych, częściej występuje wtórny brak miesiączki, cykle nieregularne. Związane jest to z niedoborem progesteronu w fazie lutealnej [5].

Palenie papierosów powoduje wzrost klirensu estrogenów oraz nasila hydroksylację estrogenów w pozycji 2. Aktywność fizyczna zmniejsza ilość tkanki tłuszczowej oraz ilość cykli owulacyjnych. Osłabia tym samym możliwość narażenia na nadmiar endogennych estrogenów. Newcomer i wsp. [3] udowodnili, że ryzyko raka endometrium u kobiet palących w porównaniu z niepalącymi wyrażony jako iloraz szans (OR)

wynosi 0,8 (CI 0,6–1,0). To samo ryzyko u kobiet z wysokim BMI wynosi OR 3,6 (CI 2,4–5,3), a u kobiet palących z wysokim BMI OR 2,8 (CI 1,4–5,6). Ryzyko to u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą przedstawiono w tab. I.

Dane eksperymentalne, kliniczne i epidemiologiczne sugerują, że obok estrogenów także inne hormony endogenne: progesteron, androgeny, gonadotropiny, prolaktyna, insulina oraz IGF odgrywają rolę w patogenie różnych typów histologicznych raka endometrium [1].

Niedobór progesteronu jest uważany przez Gambrellę [2] za kluczowy czynnik hormonalny u pacjentek z rakiem endometrium. Przyczyną są cykle bezowulacyjne, ekspozycja na nadmiar estrogenów, zmniejszenie ilości receptorów dla progesteronu. Późne poronienia w wieku reprodukcyjnym, które są markerem niedoboru progesteronu, są związane ze wzrostem ryzyka raka endometrium. Nie wykazano jednak bezpośredniej zależności między stężeniem progesteronu w surowicy krwi a ryzykiem raka endometrium.

Nieprawidłowe komórki endometrium mogą produkować lokalnie estron. Substratem jest tu androstendion pochodzący z krwi. Potischman i wsp. [4] udowodnili zależność między wzrostem poziomu androgenów nadnerczowych: kortyzolu, androstendionu, dehydroepiandrosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu a ryzykiem raka endometrium [4].

Hormony przysadkowe: **FSH, LH, prolaktyna** odgrywają rolę w patogenie raka endometrium. Hiperestrogenizm powoduje obniżenie poziomu FSH w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Wzrost bioaktywności LH oraz ekspresji receptorów dla LH obserwuje się w hiperplazji i raku endometrium w cyklach bezowulacyjnych w zespole PCO.

Prolaktyna fizjologicznie produkowana jest w przysadce, ale również w endometrium. Synteza prolaktyny w ludzkim endometrium (komórki podścieliska) zachodzi w późnej fazie lutealnej u nieciążarnych i przez całą ciążę. Endometrialna prolaktyna jest markerem różnicowania komórek podścieliska (decidualizacja).



Odgrywa rolę w implantacji, wytworzeniu łożyska, regulacji objętości płynu owodniowego i ilości elektrolitów. Hamuje aktywność mitogenną fibroblastów w endometrium. Prolaktyna może być miejscowym modulatorem wzrostu i różnicowania komórek podścieliska endometrium. Ekspresję receptorów dla prolaktyny w komórkach podścieliska endometrium indukuje progesteron. Hormon ten hamuje także proliferację endometrium, indukowaną przez nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF).

Hiperinsulinemia i IGF-I odgrywa rolę w nowotworzeniu zależnym od hormonów. Hiperinsulinemia w przebiegu cukrzycy typu 2: powoduje wzrost produkcji jajnikowych steroidów, stymuluje aromatyzację androgenów do estrogenów i obniża poziom krążącego SHBG.

Poziom estradiolu koreluje z IGF I. Hormony steroidowe regulują receptory dla insuliny i IGF I w en-

dometrium. Insulina i IGF I powodują wzrost aktywności mitogennej w komórkach nowotworowych endometrium. Podobnie jak estrogeny nie zrównoważone przez gestageny, tak IGF nie zrównoważone przez białka wiążące IGF powodują wzrost ryzyka raka endometrium [5].

Istnieją 2 różne drogi kancerogenezy w endometrium. Rak endometrium typu I (*endometrioid carcinoma*) jest najbardziej powszechny i zależy od poziomu estradiolu. Rozwija się na podłożu hiperplazji błony śluzowej macicy indukowanej przez ekspozycję na estrogeny. Ten typ raka endometrium związany jest z mutacją onkogenu ras i genu PTEN. Rokowanie w tym typie raka jest dobre. Rak endometrium typu II (*serous carcinoma*) rozwija się z nabłonka atroficznego i nie zależy od poziomu estradiolu we krwi. Jego powstanie ma związek z mutacją p53. Ma gorsze rokowanie niż rak endometrium typu I.

Summary

In this article the effects of hormone replacement therapy on endometrial cancer risk are reviewed. In pathogenesis of endometrial cancer central role, except hiperestrogenism and progesteron deficiency, plays FSH, LH, prolactin, insulin, IGF-I as well. Smoking moderates the risk associated with endometrial cancer among women at greatest risk, specifically women who are obese or who use postmenopausal hormones.

Key words: hormonal replacement therapy, endometrial cancer, risk factors

Piśmiennictwo

1. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P. *Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives.* Ann N Y Acad Sci 2001; 943: 296-315.
2. Gambrell R. *Improving continuation rates for hormone replacement therapy.* Menopause. 2002, 9 (1): 3-5.
3. Newcomer L, Newcomb P, Trentham-Dietz A, Storer B. *Hormonal risk factors for endometrial cancer: modification by cigarette smoking (United States).* Cancer Causes Control 2001; 12 (9): 829-35.
4. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, Berman ML, Mortel R, Twigg LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Persky V, Lurain JR. *Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer.*
5. Samsioe G. *The role of ERT/HRT.* Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2002, 3, 371-81.
6. Vidal J, Register T, Gupta M, Cline J. *Estrogen replacement therapy induces telomerase RNA expression in macaque endometrium.* Fertil Steril 2002; 77 (3): 601-8.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Tomasz Opala
Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka
Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny
AM w Poznaniu
ul. Polna 33
60-535 Poznań

