

Hormonalna terapia zastępcza

– zagrożenia

Hormone replacement therapy – the risks and complications

Małgorzata Bińkowska

Istnieje wiele powodów, dla których kobiety przyjmują hormonalną terapię zastępczą. Zmniejsza ona nasilenie, a nawet znosi objawy wynikające z niedoboru estrogenów, zapobiega rozwojowi choroby wieńcowej, przeciwdziała osteoporozie, zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, prawdopodobnie zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera. Niestety, stosowanie się pacjentek do zaleceń lekarzy dotyczących HTZ nie jest zadowalające. Konieczne jest rzetelne rozważenie zarówno korzyści wynikających z HTZ, jak i jej potencjalnego ryzyka. Główne zagrożenia obejmują ryzyko rozwoju raka endometrium, ryzyko zachorowania na raka piersi oraz możliwość wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, czynniki ryzyka

(Przegląd Menopauzalny 2002; 1: 7–10)

Od lat wiadomo, że hormonalna terapia zastępcza zmniejsza nasilenie, a nawet znosi występowanie wielu uciążliwych objawów wypadowych, takich jak uderzenia gorąca, poty, zaburzenia snu, nerwowość, płaczliwość, kłopoty z koncentracją czy zmienność nastroju. Obserwacja wpływu włączenia HTZ, czy to wg indeksu Kuppermana, czy unowocześnionej skali Greene'a, wskazuje na niewątpliwą poprawę jakości życia kobiet, które podjęły terapię. Dotyczy ona zarówno sfery emocjonalnej, jak i poznawczej. Stosowanie HTZ zapobiega rozwojowi choroby wieńcowej, przeciwdziała osteoporozie, zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, prawdopodobnie zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera lub opóźnia jej rozwój.

Niestety, mimo oczywistych korzyści wiele kobiet nawet nie podejmuje próby rozpoczęcia HTZ, niektórzy nigdy nie realizują przepisanej recepty, a część kobiet szybko rezygnuje z terapii. Różne są przyczyny takiego postępowania: lęk przed wystąpieniem bardziej lub mniej prawdopodobnych objawów ubocznych, obawa przed zachorowaniem na raka piersi, pojawienie się nieregularnych krwawień. Często przy-

czyną zaniechania terapii jest brak rzetelnej wiedzy zarówno o korzyściach wynikających z HTZ, jak i o potencjalnym ryzyku, jakie wiąże się z terapią estrogenowo-progestagenową w okresie perimenopauzy i po menopauzie.

Główne zagrożenia, jakie należy indywidualnie rozważyć proponując rozpoczęcie hormonalnej terapii zastępczej, obejmują ryzyko rozwoju raka endometrium, ryzyko zachorowania na raka piersi oraz możliwość wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Rak endometrium

W krajach rozwiniętych rak endometrium jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym narządu rodniczego. Częstość jego występowania na świecie wynosi 6,4/100 tys. kobiet. Choroba występuje przede wszystkim po menopauzie, szczyt zachorowań przypada na 58.–60. rok życia. Wyróżnia się II typy raka endometrium. Typ I – rak gruczolowy endometrioidalny, obejmuje 80% przypadków i występuje przede wszystkim w okresie perimenopauzy

Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Romuald Dębski



i we wczesnym okresie po menopauzie. Do czynników ryzyka należy nadmierna ekspozycja na endogenne lub egzogenne estrogeny, otyłość, zespół PCO, nierództwo. W większości jest dobrze zróżnicowany histologicznie, wcześniej wykrywalny, gdy inwazja miometrium nie występuje lub jest nieznaczna, często poprzedzony rozwojem hiperplazji, rokowanie jest dobre. Typ II ma odmienny przebieg kliniczny i inną charakterystykę patologiczną. Cechuje go złe rokowanie, nie odpowiada na leczenie hormonalne, nie ma rozpoznawalnych czynników ryzyka.

W połowie lat 70. stwierdzono bezpośrednią zależność między wzrostem liczby zachorowań na raka endometrium typu I w Stanach Zjednoczonych, a upowszechnieniem na przestrzeni ponad 20 lat stosowania estrogenowej terapii zastępczej.

Smith i wsp. [12] ocenili, że względne ryzyko rozwoju raka endometrium u kobiet stosujących estrogeny wynosi 4,5 i przekracza niekorzystny wpływ, jaki wywiera występowanie nadciśnienia czy otyłości. W tym samym numerze *New England Journal of Medicine* inni autorzy – Ziel i Finkle [16] – przedstawili podobne wyniki, potwierdzając wzrost zachorowań na raka endometrium pod wpływem nie zrównoważonej terapii estrogenowej, przy czym ocenili oni, że ryzyko rośnie wraz z czasem stosowania terapii do 7,9 po 7 i więcej latach. Co ciekawe, wg publikacji La Vecchia i wsp. [8], nieco wyższe ryzyko dotyczy kobiet szczupłych, a nie kobiet otyłych, u których przecież dodatkowa droga wytwarzania estrogenów w tkance tłuszczowej prowadzi do wyższego stężenia endogennych estrogenów i jest przyczyną podwyższonego ryzyka zachorowania na raka endometrium. Można snuć nie do końca proste i oczywiste wyjaśnienia, dlaczego nie dochodzi do sumowania się i narastania ryzyka. Podobne zjawisko opisywane jest w pracach poświęconych zależnościom pomiędzy HTZ a rakiem piersi.

Największa metaanaliza opublikowana w 1995 r. przez Deborah Grady i wsp. [4] oparta została o angielskojęzyczne publikacje z okresu ponad 20 lat. Łączne względne ryzyko zachorowania na raka endometrium u kobiet stosujących kiedykolwiek nie zrównoważoną terapię estrogenową wyniosło 2,3 w stosunku do ryzyka kobiet nigdy nie stosujących terapii. Stwierdzono, że względne ryzyko raka endometrium rośnie wraz z czasem stosowania estrogenowej terapii zastępczej, od 1,4 po roku do 9,5 po 10 latach terapii. Ryzyko rosło również wraz ze wzrostem dawki estrogenów, wyniosło 3,4 dla dawki 0,625 mg skonjugowanych estrogenów końskich i 5,8 dla dawki $\geq 1,25$ mg. Podwyższone ryzyko utrzymywało się jeszcze 10 lat po zakończeniu terapii. Jedynie sposób

podawania (cykliczny lub ciągły) nie miał wpływu na wielkość ryzyka.

Trzy lata później stwierdzono, że dodanie progestagenu do terapii estrogenowej u kobiet z zachowaną macicą zmniejsza ryzyko rozwoju raka endometrium [3].

Wiadomo, że estrogeny wywołują fizjologiczne zwiększenie częstości mitoz w endometrium i prowadzą do jego proliferacji. Nieprawidłowości powstające w endometrium poddanym działaniu nie zrównoważonych estrogenów dotyczą przede wszystkim gruczołów, które przybierają różną wielkość i kształt, i zaczynają dominować nad podścieliskiem. Jednocześnie zanika granica pomiędzy warstwą czynściową i warstwą podstawną endometrium, co jest pierwszą cechą rozwijającą się hiperplazji. Nasilenie zmian decyduje o rozpoznaniu hiperplazji prostej lub złożonej. Wystąpienie zmian atypowych, przede wszystkim w jądrach komórkowych, jest podstawą rozpoznania hiperplazji z atypią, która jest uznanym czynnikiem ryzyka raka endometrium. Zależności pomiędzy hiperplazją prostą a rakiem endometrium są o wiele słabsze. Rozwój hiperplazji prostej i złożonej jest w sumie prawidłową odpowiedzią endometrium na nieprawidłowy нефизjologiczny bodziec, jakim jest nadmierna nie zrównoważona stymulacja estrogenami.

Jaki jest mechanizm ochronnego działania progesteronu w cyklu fizjologicznym, a progestagenów w HTZ? Antyproliferacyjne działanie obejmuje kilka elementów: zmniejszenie aktywności mitotycznej, hamowanie syntezy DNA, obniżanie gęstości receptorów estrogenowych, pobudzanie aktywności enzymów rozkładających estradiol (17 β hydroksysteroidowej dehydrogenazy przekształcającej estradiol w estron oraz sulfatazy, która prowadzi do powstawania siarczanu estronu) oraz stymulację IGF-BP-1 (białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu-1), co powoduje zmniejszenie dostępności IGF-1 i obniżenie liczby jego receptorów. Należy dodać, że wiele miejscowo wytwarzanych czynników wzrostowych (GF), w tym IGF-1, które w części podlegają kontroli ze strony estrogenów i progesteronu, wpływa w różny sposób na wzrost komórek endometrium.

Jednak dołączanie różnych progestagenów w ramach hormonalnej terapii zastępczej, w różnych dawkach i przez różny okres wprowadzało wiele zamieszania, nie dając odpowiedzi na pytanie, jaki wariant terapii cyklicznej zapewnia bezpieczeństwo endometrium. Początkowo progestagen podawano przez 7–10 dni w miesiącu. Jednak w badaniach kliniczno-kontrolnych stwierdzano, że względne ryzy-



ko rozwoju raka endometrium było podwyższone i wynosiło od 1,9 do 3,1, gdy progestagen stosowano przez mniej niż 10 dni, natomiast osiągało 1,1–1,4 i nie było istotnie statystycznie, gdy progestagen podawano przez co najmniej 10 dni w cyklu [1, 11, 13]. Okres podawania progestagenu wydłużono do 12–14 dni. Wyniki kolejnych prac potwierdzały, że znaczenie ma zarówno dawka, jak i czas podawania progestagenu. Najnowsze badania pochodzą ze Szwecji i Kanady. Pierwsze objęło 709 kobiet z rakiem endometrium po menopauzie i 3 368 kobiet z populacyjnej grupy kontrolnej [14]. Potwierdzono, że stosowanie niezrównoważonych estrogenów zwiększa ryzyko raka endometrium (RR = 6,2 dla estradiolu oraz RR = 6,6 dla skoniugowanych estrogenów końskich) w wyniku terapii trwającej co najmniej 5 lat. W przypadku terapii cyklicznej estrogenowo-progestagenowej występował niewielki wzrost ryzyka (RR=1,6 [1,1–2,4]), a podczas terapii ciągłej estrogenowo-progestagenowej trwającej co najmniej 5 lat ryzyko było obniżone (RR=0,2 [0,1–0,8]). Kohortowe badanie Perssona i wsp. [10] określiło, że względne ryzyko długoletniej (>5 lat) niezrównoważonej terapii estrogenami wynosi 4,2 [2,5–8,4], a terapii estrogenowo-progestagenowej 1,4 [0,6–3,3]. Pięcioletnie populacyjne badanie z Ontario podaje podobne wyniki. Względne ryzyko ETZ trwającej ponad 5 lat wyniosło 4,1 [2,2–7,7], a różnorodne schematy terapii łączonej estrogenowo-progestagenowej charakteryzuje ryzyko 1,5 o granicznej istotności statystycznej [5].

W ramach wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych ocenia się bezpieczeństwo endometrium, jakie zapewnia każdy z preparatów estrogenowo-progestagenowych wprowadzanych do terapii cyklicznej lub ciągłej. Porównuje się częstość występowania hiperplazji endometrium u kobiet stosujących tę terapię oraz wśród kobiet otrzymujących niezrównoważone estrogeny lub *placebo*. Ocenia się, że częstość hiperplazji endometrium u kobiet po menopauzie nie stosujących HTZ sięga ok. 5 proc. [2]. W badaniu *Menopause Study Group* stwierdzono, że po rocznej terapii niezrównoważonymi estrogenami (0,625 mg CEE) częstość hiperplazji wynosiła 20%, natomiast u kobiet stosujących HTZ (IV warianty terapii – 2 ciągłej z dawką 2,5 mg lub 5,0 mg MPA oraz 2 sekwencyjnej z dawką 5 mg lub 10 mg MPA przez 14 dni w cyklu) częstość hiperplazji nie osiągała 1% [15]. W 3-letnim badaniu PEPI hiperplazję endometrium stwierdzono u 62% kobiet otrzymujących 0,625 mg CEE. Dodanie MPA lub progesteronu do CEE w różnych wariantach skutecznie zmniejszało częstość występowania hiperplazji do ≤1%. Podobne wyniki osiągnięto w grupie otrzymującej *placebo*. Z kolei badanie pod kierow-

nictwem Kurmana [6], porównało częstość występowania hiperplazji endometrium pod wpływem estradiolu (1 mg) oraz terapii złożonej ciągłej z NETA w różnych dawkach (0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg). Po roku stwierdzono hiperplazję u 14,6% kobiet otrzymujących niezrównoważone estrogeny. We wszystkich grupach stosujących terapię złożoną częstość hiperplazji nie przekraczała 1%.

Od 1936 roku, gdy opublikowano pracę Novaka i Yui [9], znana jest zależność pomiędzy hiperplazją a rakiem gruczołowym endometrium. Z kolei znane badanie *US Armed Forces Institute of Pathology* [7], w którym obserwowano kobiety z hiperplazją endometrium, wykazało po wieloletniej obserwacji, że rak endometrium rozwinął się u 29% kobiet z hiperplazją złożoną z atypią, u 8% kobiet z hiperplazją prostą z atypią, u 3% kobiet z hiperplazją złożoną oraz u 1 proc. kobiet z hiperplazją prostą. Dlatego za miarę skuteczności progestagenu w ramach HTZ uznaje się taką jego dawkę i czas podawania, które zapewniają bezpieczeństwo endometrium. Określa się to jako sprawne hamowanie aktywności mitotycznej w krótkim czasie (2 mitozy/1 tys. komórek endometrium na koniec cyklu) i brak hiperplazji w długim czasie (2 przypadki hiperplazji u 100 kobiet po 12 mies. terapii).

Dodatek progestagenu przez 11–14 dni do estrogenu w ramach cyklicznej i sekwencyjnej HTZ jest uznany za jedyne słuszne postępowanie u kobiet z zachowaną macicą. Niestety, występowanie regularnych krwawień z odstawienia nie wydaje się być dowodem prawidłowego stanu endometrium, gdyż brak jest jeszcze perspektywnych badań, które potwierdzałyby pełne bezpieczeństwo długoletniej terapii. Wcześniejsze obserwacje, które sugerowały, że wystąpienie krwawienia nie wcześniej niż w 11. dniu wstawki progestagennej świadczy o niepodejrzanej histologii endometrium zostały zakwestionowane. Konieczne jest przeprowadzanie regularnych badań ginekologicznych i badań ultrasonograficznych. Każde nieprawidłowe krwawienie wymaga wyjaśnienia i uzasadnia podjęcie innych działań diagnostycznych.

Ciągła złożona HTZ jest metodą z wyboru dla kobiet, które są co najmniej rok po menopauzie lub przekroczyły 54. rok życia. Częstość występowania krwawień maleje po pierwszym roku terapii, a staje się bardzo mała po 3 latach od menopauzy. Również tu niezbędne jest przeprowadzenie długoletniej obserwacji wpływu terapii na bezpieczeństwo endometrium. Nie trzeba dodawać, że każdy epizod krwawienia wymaga wyjaśnienia chociaż w większości przypadków jest ono wynikiem atrofii.



Summary

There are many reasons why women take HRT. These include alleviation of estrogen-deficiency symptoms, protection against cardiovascular disease, prevention of osteoporosis, a reduction of colon carcinoma, a reduction in the risk of developing Alzheimer's disease. However the compliance is generally poor. Adequate counseling is needed so the benefits can be balanced with the risks. The main risks include endometrial carcinoma, breast cancer and venous thromboembolic disease.

Key words: hormonal replacement therapy, risks

Piśmiennictwo

1. Beresford SA, 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: 458-61.
2. Dören M. *Hormonal replacement therapy and bleeding.* Maturitas 2000; 34 (S1): 17-23.
3. Gambrell RD. *The prevention of endometrial cancer in postmenopausal women with progestogens.* Maturitas 1978; 1: 99-106.
4. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. *Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis.* Obstet Gynecol 1995; 85: 304-13.
5. Jain MG, Rohan TE, Howe GR, et al. *Hormone replacement therapy and endometrial cancer in Ontario, Canada.* J Clin Epidemiol 2000; 53: 385-91.
6. Kurman RJ, Felix JC, Archer DF, et al. *Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hiperplasia.* Obstet Gynecol 2000; 96: 373-9.
7. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris RJ, et al. *The behaviour of endometrial hyperplasia. A long term study of untreated hyperplasia in 170 patients.* Cancer 1985; 56: 403-12.
8. La Vecchia C, Franceschi S, Gallus G, et al. *Oestrogens and obesity as risk factors for endometrial cancer in Italy.* Int J Epidemiol 1982; 11: 120-6.
9. Novak E, Yui E. *Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus.* Am J Obstet Gynecol 1936; 32: 674-98.
10. Persson I, Weiderpass E, Bergvist L, et al. *Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement.* Cancer Causes Control 1999; 10: 253-60.
11. Pike MC, Peters RK, Cozen W, et al. *Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer.* J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1110-16.
12. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, et al. *Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma.* N Engl J Med 1975; 293: 1164-7.
13. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, et al. *Progestogen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer.* Lancet 1991; 338: 274-7.
14. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. *Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins.* J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1131-7.
15. Woodruff JD, Pickar JH, et al. *Incidence of endometrial hiperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone.* Am J Obst Gynecol 1994; 170: 1213-23.
16. Ziel HK, Finkle WD. *Increased risk of endometrial cancer among users of conjugated estrogens.* N Engl J Med 1975; 293: 1167-70.

Adres do korespondencji:

Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP
00-416 Warszawa
ul. Czerniakowska 231

