

Ali lahko svetujemo nadomestno hormonsko zdravljenje pri bolnicah, ki so bile zdravljene zaradi raka?

Marjetka Uršič-Vrščaj, Tanja Čufer, Sonja Bebar

UVOD

Zbolevanje žensk zaradi raka je v klimakteriju in v pomenopavzi največje. Nema lokrat doživijo bolnice z rakom menopavzo celo prej: kot del zdravljenja zaradi odstranitve jajčnikov ali kot posledico zdravljenja s citostatiki in/ali obsevanjem. Številne bolnice doživijo visoko starost, zato je vprašanje o nadomestnem hormonskem zdravljenju (NHZ) pri njih pomembno.

Mnoge bolnice, zdravljene zaradi raka, utrpijo zaradi usihanja spolnih hormonov velike spremembe in imajo, morda še bolj kot druge ženske, hude klimakterične simptome. Nedvomno je res, da dogodki, povezani z odkritjem bolezni in njenim zdravljenjem, in strah pred prihodnostjo pomenijo tem bolnicah trpko preizkušnjo, ki jih dodatno bremeni.

Mnoga desetletja je v onkologiji veljala zapoved, da bolnice, ki so bile zdravljene zaradi raka, nikoli in pod nikakršnimi pogoji ne smejo dobiti nadomestnih spolnih hormonov. Zanimivo je, da ta prepoved ni bila nikoli strokovno preverjena in utemeljena.

Glede na dosedaj znane podatke NHZ pri bolnicah po zdravljenju raka ni absolutno kontraindicirano. Nedvomno pa je res, da vsi nestrpnost čakamo zanesljivejših podatkov. Odločitev za NHZ je pri vsaki posamezni bolnici individualna in običajno povezana z večjimi klimakteričnimi težavami. Za kratkotrajno zdravljenje klimakteričnih težav se ob hudo izraženih simptomih odločamo tudi pri bolnicah z prognozično manj ugodnimi raki. Praviloma se pri vseh bolnicah odločimo za NHZ šele po neuspelem ne-hormonskem zdravljenju. Za dolgotrajnejše NHZ se odločamo praviloma le v primerih zgodnje menopavze in ob večjih klimakteričnih težavah. Odločitev za dolgotrajno NHZ zaradi preprečevanja osteoporoze ali kardiovaskularnih bolezni pa bo zagotovo upravičeno šele takrat, ko bodo znani izsledki številnih randomiziranih prospektivnih raziskav.

Ker ni zanesljivih podatkov o bolj ali manj varni obliki, načinu ali odmerkih NHZ, se za zdravljenje pri bolnicah, ki so bile zdravljene zaradi raka, odločamo podobno kot pri ostalih ženskah. Osnovno pravilo je uporaba čim nižjega odmerka estrogena, ob še zadovoljivih učinkih. Dodajanje progesterogenov kot antiproliferativnega dejavnika tudi pri bolnicah z odstranjeno maternico bi utegnilo imeti celo

Mnoga desetletja je v onkologiji veljala zapoved, da bolnice, ki so bile zdravljene zaradi raka, nikoli in pod nikakršnimi pogoji ne smejo dobiti nadomestnih spolnih hormonov. Zanimivo je, da ta prepoved ni bila nikoli strokovno preverjena in utemeljena.

varovalni učinek, ki pa zaenkrat še ni bil zagotovo dokazan.

NHZ PRI BOLNICAH, ZDRAVLJENIH ZARADI RAKA DOJK

Najbolje raziskano je NHZ pri bolnicah, zdravljenih zaradi raka dojk. Dejstvo je, da so zgodnji klimakterični simptomi, predvsem pa psihične težave pri teh bolnicah pogosto bolj izraženi kot pri drugih bolnicah, zdravljenih zaradi raka. Pomanjkanje samozaupanja in življenjske moči, občutek nepotrebnosti, pretirana občutljivost in razdražljivost bolnico pogosto pripeljejo do hudih

nesoglasij v družini, s sodelavci in širšo okolico.

Domnevamo, da nastanejo hujše klimakterične spremembe pri bolnicah, operiranih zaradi raka dojk, morda tudi zaradi večje psihične stiske po odstranitvi dojke, značilno ženskega organa.

Dejstvo, da je dojka hormonsko odvisen organ, je zadostovalo za domnevo, da lahko NHZ povzroči proliferacijo morebitnih karcinomskih celic in s tem obnovitev bolezni. Takemu načinu razmišljanja so botrovali podatki o nekaterih znanih prognozičnih dejavnikih, domnevno povezanih z delovanjem estrogenov, kot so zgodnja menarhe, pozna menopavza, debelost in antiestrogensko delovanje tamoksifena. Odklonilnemu prepričanju o NHZ so pripomogle tudi nekatere laboratorijske ugotovitve o proliferativnem učinku estrogena na rast karcinomskih celic dojke. Omenjene ugotovitve niso bile nikoli klinično potrjene.

Proti temu, da bi bilo NHZ pri bolnicah, zdravljenih zaradi raka dojk, že vnaprej kontraindicirano, govorijo nekatere klinične izkušnje. Upoštevajoč znane prognozične dejavnike ni razlik v preživetju bolnic, ki so rodile več kot dve leti po zdravljenju raka dojk, in ostalimi bolnicami. Postmenopavzalne bolnice z rakom dojk nimajo boljše prognoze kot predmenopavzalne bolnice. Bolnice z rakom dojk, ki so uporabljale kontracepcijske tablete, nimajo slabšega preživetja kot neuporabnice. Predmenopavzalne bolnice z rakom dojk, ki so bile zdravljene s citostatiki in pri katerih se je po zaključenem zdravljenju vzpostavil reden menstruacijski cikel, nimajo slabše prognoze kot bolnice, pri katerih ni prišlo do ponovnega delovanja jajčnikov. Znano je, da tamoksifen ne deluje le antiestrogeno, pač pa tudi estrogeno. Ne vemo, ali je dolgotrajno izboljšanje prognoze pri bolnicah z rakom dojk po zdravljenju s tamoksifenom posledica samo antiestrogenega ali tudi estrogenega učinka.

Do sedaj zbranih izsledkov o vplivu NHZ na obnovitev raka dojke je relativno malo. V nobeni od objavljenih retrospektivnih raziskav ni podatkov o povečanem tveganju za obnovitev bolezni. Zagotovo je pomembno, da dokončnih izsledkov randomiziranih raziskav, ki bi edini lahko odgovorili na zastavljena vprašanja, še ni. Izsledki dveh raziskav, objavljenih v zadnjih letih, morda kažejo, da vpliv NHZ na obnovitev raka dojke ni pomemben. DiSaia je pri pregledu podatkov o 77 bolnicah z rakom dojke in NHZ pri povprečni dobi opazovanja 59 mesecev ugotovil progres bolezni le pri 9% bolnic. Leta 1995 je Eden s sodelavci objavil podatke o 90 bolnicah z rakom dojke in NHZ ter skupini 180 bolnic z rakom dojke brez NHZ. Do progressa bolezni je prišlo pri 7% bolnic z NHZ in pri 17% bolnic v kontrolni skupini brez NHZ.

NHZ PRI BOLNICAH, ZDRAVLJENIH ZARADI RAKA ENDOMETRIJA

Zdravljenje akutnih klimakteričnih simptomov pri bolnicah z endometrijskim karcinomom je le redko potrebno. Višji nivo estrogenov, ki nastajajo v najpogosteje obilnem maščobnem tkivu bolnic, preprečuje nastanek resnejših simptomov. Glede na podatke nerandomiziranih raziskav NHZ ne vpliva na hitrejšo obnavljanje ali progres bolezni. Kljub temu pa ostaja vprašanje primernosti NHZ pri teh bolnicah. Izsledki dosedanjih raziskav niso pokazali povečanega tveganja ponovitve bolezni, nakazujejo celo zaščitni vpliv NHZ pri teh bolnicah.

NHZ PRI BOLNICAH, ZDRAVLJENIH ZARADI RAKA MATERNIČNEGA VRATU IN NOŽNICE

NHZ ima pri bolnicah, zdravljenih zaradi raka materničnega vratu, zagotovo najdaljšo tradicijo. Že dolgo je namreč znano, da je NHZ pri teh bolnicah varno in da ne povzroča hitrejšega poslabšanja bolezni. Zaradi ugodnega učinka estrogenov na sluznico nožnice se značilno zmanjšajo posledice obsevanja. Ugodni učinki NHZ se kažejo tudi v zmanjševanju črevesnih in uroloških komplikacij po zdravljenju. Pri bolnicah po obsevanju zaradi raka materničnega vratu je umestno vprašanje o nadomeščanju estrogenov in progesterona in ne le estrogenov. Čeprav so opisani posamezni primeri bolnic s krvavitvami iz maternice med NHZ z estrogeni, prevladuje mnenje, da progesterona zaradi učinka obsevanja ni treba dodajati. Ob krvavitvi je seveda treba izključiti morebitni progres ali recidiviranje raka.

Danes velja, da je NHZ pri bolnicah z rakom nožnice varno in da ugodno vpliva na kvaliteto življenja. Izjema so le bolnice s svetloceličnim karcinomom nožnice ali eksocerviksa, pri katerih možnosti, da NHZ neugodno vpliva na potek bolezni, ni mogoče izključiti.

NHZ PRI BOLNICAH, ZDRAVLJENIH ZARADI GESTACIJSKIH TROFOBLASTNIH BOLEZNI

Zanesljivih podatkov, ki bi govorili o vplivu estrogenov ali progesterona na uspeh zdravljenja in progres bolezni, ni.

Znano je, da uporaba kontracepcijskih tablet ne vpliva na progres bolezni. Zaenkrat velja mnenje, da je NHZ pri bolnicah, zdravljenih zaradi gestacijskih trofoblastnih bolezni, primerno in varno.

NHZ PRI BOLNICAH, ZDRAVLJENIH ZARADI RAKA JAJČNIKOV

V literaturi najdemo le malo podatkov o morebitnem delovanju NHZ na ponovitev raka jajčnikov po končanem zdravljenju. Številne študije so dokazale prisotnost estrogenskih in progestagenskih receptorjev v ovarijskih vzorcih. Ali lahko z NHZ reaktiviramo bolezen? Pri pregledu angleške medicinske literature najdemo le en članek, v katerem poroča avtor o uvedbi NHZ po zdravljenju raka jajčnikov. Eeles s sodelavci je primerjal skupino 78 bolnic z različnimi oblikami NHZ s skupino 295 bolnic brez njega. V študijo je vključil vse stadije bolezni, vendar je bilo v prvi skupini več malignomov dobro diferenciranih, bolnice pa so bile mlajše. Čas uporabe hormonskih preparatov in tudi preparati sami so bili različni. Preživetje je bilo boljše pri bolnicah z NHZ.

NHZ PRI BOLNICAH, ZDRAVLJENIH ZARADI SARKOMA MATERNICE

Prevladujejo mnenje, da je NHZ pri bolnicah s sarkomom maternice varno, razen pri dobro diferenciranih tumorjih, npr. endolimfatični stromalni miozi. Vendar je treba opozoriti na opažanja posameznih raziskovalcev, ki opozarjajo na posamezne primere bolnic s progresom bolezni ob NHZ. Tudi pri treh od naših petih bolnic s sarkomi maternice smo med NHZ ugotovili progres bolezni. Zato velja pred uvedbo NHZ pri teh bolnicah skrben premislek.

ZAKLJUČKI IN PRIPOROČILA:

- NHZ pri bolnicah po zdravljenju zaradi raka ni absolutno kontraindicirano.
- Odločitev za NHZ pri večini bolnic po zdravljenju zaradi raka še vedno ni in nikakor ne sme biti samoumevno dejanje. Vedno mora temeljiti na tehtnem premisleku in upoštevanju vseh dejavnikov, predvsem stopnje težav, ki jih ima bolnica zaradi pomanjkanja spolnih hormonov.
- Za kratkotrajno zdravljenje klimakteričnih težav se odločamo tudi pri bolnicah s prognostično manj ugodnimi raki, vendar le takrat, ko so simptomi močno izraženi in nehormonsko zdravljenje ni bilo učinkovito.
- Za dolgotrajnejše NHZ se odločamo praviloma le v primerih zgodnje menopavze in ob večjih klimakteričnih težavah.
- Dokler o NHZ pri bolnicah z rakom ne bomo imeli podatkov, ki bi temeljili na epidemiološko tehtnejših, številnejših in dolgotrajnejših raziskavah, bo NHZ pri onkoloških bolnicah individualno, trajalo pa bo le toliko časa, kot je nujno potrebno.

Literatura

1. Calle EE, Miracle-Memahill HL, Thun MJ et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of post-menopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 517-23.
2. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The use of estrogen and progestin and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332:1589-93.
3. Craig J. Antiestrogens: past, present and future. *Oncology, Suppl* 1. 1997.
4. Creasman WT. Hormone replacement therapy (HRT) and cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1996; 1: 6-73.
5. DiSaia PJ, Odicino F, Groten EA et al. Hormone replacement therapy in breast cancer. *Lancet* 1993; 342:1232.
6. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *Br Med J* 1991; 302:259-62.
7. Eden JA, Bush T, Nand S, Wren BG. A case controlled study of combined continuous estrogen-progesterone replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2:67-72.
8. MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Colorectal cancer and oestrogen replacement therapy: a meta-analysis of epidemiological studies. *Med J Aust* 1995; 162:491-3.
9. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF et al. Combined estrogen-progesterone hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle aged women. *JAMA* 1995; 274:137-42.
10. Uršič-Vrščaj M, Bebar S. Influence of exogenous hormones on the recurrence and progression of cancer. *Radiol Oncol* 1996; 30:271-4.