

HORMONSKA NADOMESTNA TERAPIJA PRI BOLNICAH Z RAKOM JAJČNIKOV

Nina Kovačević

Izvleček

Približno 40 % žensk z ginekološkimi malignimi boleznimi je ob postavitvi diagnoze pred ali v peri-menopavzi. Kombinirana terapija, ki vključuje kirurško zdravljenje, sistemsko terapijo in/ali obsevanje pogosto povzroči inducirano menopavzo. Inducirano menopavzo opredeljujemo kot izostanek menstruacij po obojestranski ovariektomiji ali po prenehanju delovanja jajčnikov zaradi sistemske terapije ali obsevanja medenice. V primerjavi z menopavzo, ki nastopi po naravni poti, nastopi inducirana menopavza akutno oziroma hitreje in posledično je tudi pojav hipoestrogenega stanja povezan s hujšimi simptomi ter negativnejšim vplivom na kakovost življenja. Težave vključujejo vazomotorične simptome, genitourinarni sindrom povezan s spolno in urinsko disfunkcijo, izgubo kostne mase in povečano tveganje za srčno-žilna obolenja. Sistemska in lokalna hormonska nadomestna terapija (HNT) sta najučinkovitejši pri zdravljenju simptomov menopavze, vendar se v populaciji bolnic z ginekološkimi malignimi obolenji premalo uporabljata. Namen tega prispevka je razjasniti uporabo hormonske nadomestne terapije pri ženskah z rakom jajčnikov (vključno z rakom jajcevodov in primarnim peritonealnim rakom), mejno malignimi tumorji jajčnikov in uporabo hormonske terapije pri genetski obremenjenosti za rak jajčnikov in dojke.

Genitourinarni sindrom je stanje, ki opisuje skupek sprememb, ki nastanejo zaradi pomanjkanja ženskega spolnega hormona estrogena. Značilno pride do upada ženskih spolnih hormonov v obdobju menopavze, ko jajčniki prenehajo delovati. Nedelovanje jajčnikov in posledično menopavza lahko nastopi tudi kot posledica zdravljenja raka dojke ali raka rodil, zaradi sistemske terapije, obsevanja trebuha ali kirurške odstranitve jajčnikov.

Genitourinarni sindrom je kronično, napredujoče stanje, ki vpliva na zunanje spolovilo, nožnico, spodnja sečila in tudi na spolnost. Značilen je širok nabor znakov, simptomov in težav, ki so značilni za pomenopavalzne ženske in lahko zelo okrnijo kvaliteto življenja, predvsem pri spolno aktivnih ženskah. Najpogostejše težave, s katerimi se srečujejo ženske so suha nožnica, boleči spolni odnosi in zmanjšano vlaženje nožnice. Znaki in simptomi genitourinarnega sindroma so prikazani v Tabeli 1.

Tabela 1: Znaki in simptomi genitourinarnega sindroma

GENITALIJE	SEČILA	SPOLNOST
Suha nožnica	Dizurija	Disparevnija
Draženje nožnice	Urgenca	Zmanjšana vlažnost
Pekoč občutek in srbečica	Frekvenca	Krvavitev in izcedek po spolnem odnosu
Tanke in sive pubične dlake	Ponavljajoče okužne sečil	Zmanjšano vznburjenje
Bolečina in občutek tiščanja	Cistokela	Nezmožnost dosege orgazma
Zdrs medeničnih organov	Stresna urinska inkontinenca	Izguba libida
Zožitev introitusa in nožnice	Urgentna urinska inkontinenca	Pelvična bolečina
Bleda sluznica nožnice	Hematurija	
Petehije nožnice in materničnega vratu	Nocturija	
Atrofija sramnih ustnic		

Za razliko od vazomotornih menopavzalnih težav (kot so nespečnost, nočni oblivi, oblivi, razdražljivost, slabša koncentracija, čustvena labilnost), ki so najizrazitejše ob nastopu menopavze in nato s časom slabijo oziroma izginejo, pa je pogostost in jakost težav pri genitourinarnem sindromu z leti vedno bolj izrazita. Omenjeni simptomi se redko spontano razrešijo in če jih ne blažimo oziroma ne zdravimo imajo s časom vedno bolj negativen vpliv na kvalitetno življenje, intimnost in partnerski odnos.

Zdravljenje je usmerjeno v lajšanje simptomov in težav. Možnosti zdravljenja so hormonske z lokalnim ali sistemskim nadomeščanjem hormonov, ali pa ne-hormonske in spremembe življenjskih navad. Žal ne obstaja enoten način zdravljenja, ki bi enako učinkovito olajšal težave pri vseh ženskah. Včasih je potrebno kar nekaj časa in napora, predno se odkrije najprimernejša oblika pomoči za vsako posameznico. Vsekakor je potrebno poudariti, da izogibanje spolnosti, ne reši težav, temveč jih le še poslabša.

Najučinkovitejša je hormonska nadomestna terapija (HNT), kjer nadomeščamo hormon estrogen in/ali progesteron. Estrogen lahko nadomeščamo lokalno v obliki tablet/vaginalet, ki jih ženska vstavi v nožnico ali sistemsko v obliki razpršila, obližev, tablet ali podkožnih injekcij (Tabela 2). Za lajšanje genitourinarnih težav, predvsem suhe nožnice, se je izkazalo, da je lokalno zdravljenje učinkovitejše kot sistemsko.

Tabela 2: Možnosti zdravljenja genitourinarnega sindroma

HORMONSKO ZDRAVLJENJE	NE-HORMONSKO ZDRAVLJENJE	SPREMEMBA ŽIVLJENJSKIH NAVAD
Estrogen - Tablete - Razpršilo - Obliž - Podkožne injekcije	Lubrikanti	Prenehanje kajenja in zdrav življenjski slog
	Vlažilci nožnice	Tehnike sproščanja mišic medeničnega dna
	Laser	Ne se izogibati spolnosti
	Vitamin D in vitamin E	
	Probiotiki	

Ko je hormonsko zdravljenje kontraindicirano se poslužujemo nehormonskega pristopa zdravljenja. Poskušamo omiliti težave, ki so najbolj izrazite. Navadno je to suha nožnica in v takem primeru pristopimo z uporabo lubrikantov in vlažilcev nožnice. Lubrikanti so lahko na vodni, silikonski ali oljni osnovi in se ne vpijejo v sluznico nožnice. Delujejo takoj in z njimi dosežemo začasno olajšanje težav. Njihova uporaba se priporoča tik pred spolnim odnosom, saj zmanjšajo trenje med spolnim aktom. Naslednja možnost je uporaba vlažilcev nožnice, kjer pa je smiselna njihova redna dolgotrajna uporaba. Vežejo se na sluznico nožnice, povečajo vlažnost nožnice in posnemajo izločanje sluzi iz nožnice. Imajo tudi vpliv na kisel pH v nožnici.

Če je zaradi ozke in suhe nožnice boleča penetracija spolnega uda med odnosom lahko na predel vhoda v nožnico ženske pred spolnim odnosom nanesejo lidokainski gel, ki zmanjša nelagodje in bolečino.

Opisovane so tudi ostale alternativne oblike zdravljenja, kot je uživanje kapsul vitamina D, vitamina E, probiotikov ali fitoestrogenov, vendar je zaenkrat premalo z dokazi podprtih raziskav, ki bi potrdile njihovo učinkovitost.

Spolnost je pomembna. Pri spolnem odnosu se poveča prekrvavitev nožnice, večji pretok krvi, pa spodbuja celice v sluznici nožnice, da izločajo sluz. Pri tem seveda tudi ne smemo pozabiti na pomen predigre.

Obravnava ženske s težavami v spolnosti, kot so izguba spolne sle, boleči spolni odnosi zaradi suhe nožnice, nedoseganje vzburjenja in ali orgazma je bolj zapletena in zahteva multidisciplinaren pristop. Način obravnave oziroma zdravljenja je odvisen od stopnje izraženosti težav. Če so za suho nožnico sprva dovolj že lubrikanti in vlažilci, pa je pri napredujočih težavah včasih potrebno vključiti tudi fizioterapevta, psihologa ali specialista spolne medicine. Osebni zdravnik, izbrani ginekolog ali onkolog je primeren sogovornik ženski s težavami kot so uhajanje

urina, boleči spolni odnosi, zdrs medeničnih organov, suha nožnica in podobno. Le-ta ji lahko svetuje, jo poduči o njenih tegobah in ustrezno lajša ali zdravi omenjene težave.

Približno 30 % žensk z diagnozo raka jajčnikov po citoreduktivni operaciji razvije moteče simptome menopavze. Objavljene so bile že številne randomizirane in opazovalne raziskave, ki opisujejo uporabo hormonske nadomestne terapije pri epitelijem raku jajčnikov brez vpliva na celokupno preživetje in brez vpliva na obdobje brez ponovitve bolezni. Izjemi sta serzni podtip nizkega gradusa in endometrioidnem podtip raka jajčnikov, ki se lahko odzivata na anti-estrogensko zdravljenje. Zato se za ta dva podtipa raka jajčnikov odsvetuje uporaba HNT (Tabela 3).

Tabela 3: Uporaba HNT pri bolnicah z ginekološkimi raki

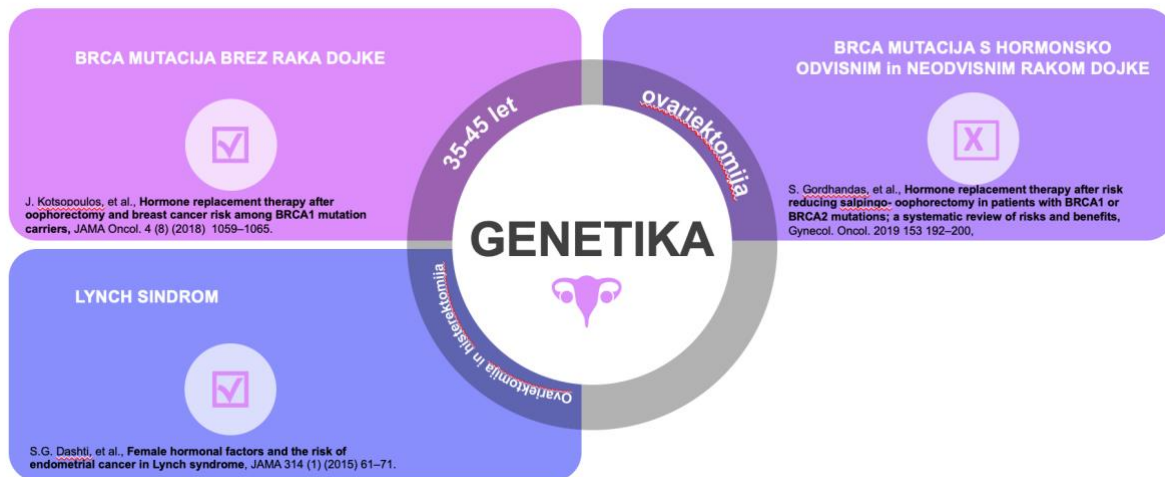
GYNECOLOGICAL MALIGNANCY	RECOMMENDATION	SELECTED ARTICLES	LEVEL OF EVIDENCE	NOTE
OVARIAN CANCER				
High grade serous	HT acceptable	Ding et al. 2015	meta-analysis	HT is not associated with poorer clinical outcome, epithelial ovarian cancers
Low grade serous	HT not recommended	Gershenson et al. 2012 in 2017	retrospective study	64 patients, high rate of hormone receptor expression and maintenance anti-endocrine therapy
		Sinno et al. 2020	NAMS clinical practice statement	not sufficient safety data available, cancer may respond to anti-estrogen therapy
Endometrioid	HT not acceptable	Sinno et al. 2020	NAMS clinical practice statement	not sufficient safety data available, cancer may respond to anti-estrogen therapy
Clear cell	HT not recommended	Didar et al. 2023	meta-analysis	increased risk of venous thrombembolism events
Mucinous	HT acceptable	Ding et al. 2015	meta-analysis	HT is not associated with poorer clinical outcome, epithelial ovarian cancers
BORDERLINE OVARIAN TUMOR				
BOT- mucinous	HT acceptable	Rousset-Jablonski et al. 2020	meta-analysis	HT is not associated with poorer clinical outcome
BOT- serous	HT not recommended	Rousset-Jablonski et al. 2020	meta-analysis	with high risk histological criteria (micropapillary pattern, stromal microinvasion, peritoneal implants)

HNT se lahko uporablja pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi mejno malignega tumorja jajčnika. Pri mucinoznem podtipu ni dodatnih omejitev ob predpisovanju HNT. Pri seroznem podtipu z visoko rizičnimi histološkimi kriteriji (mikropapilarni vzorec rasti, stromalna

mikroinvazija ali peritonealni depoziti) pa obstaja večja verjetnost invazivne, potencialno hormonske odvisne ponovitve bolezni. Previdnost je potrebna pri predpisovanju HNT pri seroznem podtipu mejno malignega raka jajčnikov, ki ima katero izmed histološko visoko rizičnih lastnosti. HNT lahko brez dodatnih omejitev predpisujemo pri seroznemu podtipu mejno malignega tumorja jajčnikov

Ženskam družinsko obremenjenostjo za rak dojke in jajčnika, ki imajo znano mutacijo gena BRCA se priporoča preventivna obojestransko adnektomija v starosti med 35 in 45 let. S tem zmanjšamo tveganje za nastanek raka jajčnikov. Ob tem ženska vstopi v menopavzo, ki negativno vpliva na dolgoročno zdravje in kakovost življenja. Čeprav je HNT učinkovita pri lajšanju stranskih učinkov menopavze, so zdravniki pogosto previdni glede njene uporabe zaradi znanih tveganj. Za nosilke mutacije BRCA gena brez osebne anamneze raka dojke, ki so imele opravljeno obojestransko preventivno adnektomijo, lahko kratkotrajna HNT izboljša kakovost življenja. V prospektivni, longitudinalni kohortni študiji, ki je vključevala 872 žensk z mutacijo BRCA1, ki so jih spremljali v povprečju 7,6 let, uporaba HNT ni bila povezana s povečanjem incidence raka dojke v primerjavi z osebami, ki nikoli niso uporabljale HNT (10,3 % v primerjavi z 10,7 %, $P = 0,89$). HNT se je treba izogibati pri nosilkah mutacije BRCA gena z anamnezo hormonsko odvisnega raka dojke zaradi povečanega tveganja za ponovitev malignoma. Previdnost je priporočljiva tudi pri ženskah s trojnim negativnim rakom dojke. Pri ženskah z Lynch sindromom, ki so imele opravljeno preventivno histerektomijo z obojestransko adnektomijo, lahko za lajšanje simptomov menopavze uporabimo HNT samo z estrogenom. V kolikor ženska ni imela opravljene preventivne ginekološke operacije in ima maternico, potem je poleg estrogena potrebno uvesti še progesteron v sklopu HNT (Graf 1).

Graf 1: Uporaba HNT pri ženskah z družinsko obremenjenostjo za rak dojke in jajčnikov



Literatura

1. F. Guidozi, A. Daponte, Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial, *Cancer* 86 (6) (1999) 1013–1018.
2. M. Ursic-Vrscaj, S. Bebar, M.P. Zakelj, Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival, *Menopause* 8 (1) (2001) 70–75.
3. C. Mascarenhas, et al., Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival, *Int. J. Cancer* 119 (12) (2006) 2907–2915.
4. R.A. Eeles, et al., Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial, *J. Clin. Oncol.* 33 (35) (2015) 4138–4144.
5. D. Li, C.Y. Ding, L.H. Qiu, Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis, *Gynecol. Oncol.* 139 (2) (2015) 355–362.
6. D.M. Gershenson, et al., Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum, *J. Clin. Oncol.* 35 (10) (2017) 1103–1111.
7. D.M. Gershenson, et al., Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum, *Gynecol. Oncol.* 125 (3) (2012) 661–666.
8. A K Sinno et al. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: This practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society, *Gynecol Oncol.* 157 (2) (2020):303-306.
9. C. Rousset-Jablonski et al. Borderline Ovarian Tumours: CNGOFS Guidelines for Clinical Practice - Hormonal Contraception and MHT/HRT after Borderline Ovarian Tumour, *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 48 (3) (2020) 337-340.