

Ανασκόπηση

Συνταγογράφηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας: η στάση των Ελλήνων γυναικολόγων

Δ. Αθάνατος
Δ. Βαβίλης
Δ. Γουλής
Τ. Τσαλίκη
Θ. Αγοραστός
Ι. Ν. Μπόντης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

• **Εισαγωγή:** Η εκτίμηση της στάσης των Ελλήνων Γυναικολόγων ως προς τη χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT) σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

• **Υλικό και μέθοδοι:** Ειδικό ερωτηματολόγιο απεστάλη σε 900 γυναικολόγους, που αφορούσε στην πρόθεση χορήγησης HRT (κλειστή απάντηση), στην προτίμηση σκευάσματος σε περίπτωση θετικής απάντησης, στον κύριο λόγο μη συνταγογράφησης σε περίπτωση αρνητικής απάντησης και τέλος στην πρόθεση και προτίμηση χορήγησης εναλλακτικής αγωγής, σε υποθετική περίπτωση ασθενούς που είχε αντιμετωπισθεί επιτυχώς για καρκίνο του τραχήλου. Οι απαντήσεις αξιολογήθηκαν ως προς τις παραμέτρους: ηλικία ιατρού, φύλο και τόπος εργασίας. Η στατιστική ανάλυση έγινε με χ^2 test.

• **Αποτελέσματα:** 1^η Ερώτηση: Υπέρ της συνταγογράφησης 66%, κατά 34%. Σημαντική διαφορά ($p=0,001$) μεταξύ νέων και μεγαλύτερων ιατρών, καθώς και μεταξύ εργαζομένων σε Πανεπιστημιακές κλινικές έναντι των υπολοίπων ομάδων. 2^η Ερώτηση: Τιμολόνη 55%, οιστρογόνα 26%, οιστρογόνο+προγεσταγόνο 19% ($p=0,03$). Καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων. 3^η Ερώτηση: Φόβος υποτροπής καρκίνου 84%. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ εργαζομένων σε Πανεπιστημιακές κλινικές και άλλων ομάδων ($p=0,001$). 4^η Ερώτηση: Απροθυμία σε ποσοστό 78% για οποιαδήποτε εναλλακτική αγωγή. Μη σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

• **Συμπεράσματα:** Φαίνεται ότι η στάση των Ελλήνων Γυναικολόγων όσον αφορά στη χορήγηση HRT σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του τραχήλου είναι άκρως επιφυλακτική, θέση που δεν υποστηρίζεται βιβλιογραφικά.

Ύθροι ευρητηρίου: θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί τον δεύτερο σε συχνότητα γυναικολογικό καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο. Η μέση ηλικία εμφάνισης του στις Η.Π.Α. είναι τα 47 έτη, ενώ η ηλικιακή του κατανομή είναι διπολική με εξάρσεις μεταξύ 35 έως 39, και 60 έως 64 ετών¹.

Συσχέτιση μεταξύ θεραπείας υποκατάστασης στην εμμηνοπαυση και ανάπτυξης επιθηλιακού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας δεν έχει ποτέ

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ. Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:
Δημήτριος Αθάνατος
Παπαδιαμάντη 1
Καλαμαριά
55133, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 6977078819
e-mail: dimitriosathanatos@hotmail.com
Κατατέθηκε: 20/1/08
Εγκρίθηκε: 3/3/08

αποδειχθεί². Αντιθέτως, οι ελάχιστες επιδημιολογικές μελέτες που υπάρχουν δείχνουν ένα μάλλον προστατευτικό ρόλο της θεραπείας στην επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου³. Βεβαίως αυτή η τάση θα μπορούσε να αποδοθεί και στο γεγονός πως οι γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης ελέγχονται τακτικότερα και ίσως σχολαστικότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, οπότε τυχόν πρώιμες δυσπλαστικές βλάβες αναγνωρίζονται και αντιμετωπίζονται πρώιμα.

Η εργασία αυτή αποτελεί το αποτέλεσμα έρευνας που διεξήγαμε με σκοπό να εκτιμήσουμε την τάση των Ελλήνων γυναικολόγων όσον αφορά στη συνταγογράφηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ερωτηματολόγιο εστάλη στους εγγεγραμμένους γυναικολόγους της Ελληνικής Εταιρίας Μαιευτικής και Γυναικολογίας. Η αποστολή έγινε με τυχαίο τρόπο σε κάθε τρίτο όνομα του ονομαστικού καταλόγου, έτσι ώστε να σταλούν τελικά 900 ερωτηματολόγια. Το ερωτηματολόγιο ήταν ανώνυμο και συμπεριλάμβανε δημογραφικά στοιχεία σχετικά με την ηλικία, το φύλο και την χώρα άσκησης της ιατρικής (Πανεπιστήμιο, Εθνικό Σύστημα Υγείας, ιδιωτικό ιατρείο).

Το ακόλουθο σενάριο παρουσιαζόταν ως υπόθεση εργασίας: «Γυναίκα 47 ετών, με δύο φυσιολογικούς τοκετούς, υπεβλήθη προ 3ετίας σε ριζική υστερεκτομία με αμφοτερόπλευρη σάλπιγγο-ωοθηκεκτομία λόγω επιθηλιακού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, σταδίου Ia2 grade I, κατά FIGO. Η ασθενής παρακολουθείται τακτικά και παραμένει ελεύθερη νόσου. Αναφέρει έντονα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα (εξάψεις, νυχτερινούς ιδρώτες, άγχος, ξηρότητα κόλπου, μειωμένη σεξουαλική διάθεση), ενώ η μέτρηση οστικής πυκνότητας αποκάλυψε αρχόμενη οστεοπόρωση». Οι ερωτήσεις που τέθηκαν ήταν:

- 1) εάν θα χορηγούσατε HRT (κλειστή ερώτηση, ναι / όχι),
- 2) εάν ναι ποιο ορμονικό σκεύασμα (οιστρογόνα, οιστρογόνο-προγεσταγόνο ή τιμπολόνης);
- 3) εάν όχι για ποιο λόγο (ανοικτή ερώτηση) και
- 4) εάν όχι θα χορηγούσατε κάποια άλλη αγωγή (ανοικτή ερώτηση).

Η στατιστική ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το χ^2 τεστ (SPSS software).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Λάβαμε 303 ερωτηματολόγια πίσω, εκ των οποίων 295 θεωρήθηκαν έγκυρα (ποσοστό απάντησης 33%). Ανάλογα με το χώρο άσκησης της ιατρικής, το 11,5% (34/295) αυτών που απάντησαν έγκυρα εργαζόταν σε Πανεπιστημιακή κλινική, το 23,4% (69/295) σε κλινική του Ε.Σ.Υ

και το 65,1% (192/295) ήταν ελεύθεροι επαγγελματίες. Ποσοστό 82,4% (243/295) εξ' αυτών ήταν άντρες και 17,6% (52/295) γυναίκες. Τέλος 48,5% (143/295) των συμμετεχόντων στην έρευνα είχαν ηλικία κάτω των 48 ετών και ονομάστηκαν «νεότεροι γυναικολόγοι», ενώ 51,5% (152/295) εξ' αυτών ήταν μεγαλύτεροι των 48 ετών και κατηγοριοποιήθηκαν ως «μεγαλύτεροι γυναικολόγοι». Το όριο των 48 ετών επιλέχθηκε διότι αποτελούσε το μέσο όρο ηλικίας των συμμετεχόντων στην έρευνά μας.

Στην ερώτηση «εάν θα χορηγούσατε HRT», 66% των ιατρών απάντησε θετικά και 34% αρνητικά. Αναλυτικότερα η μεγάλη πλειοψηφία (91%) των γυναικολόγων που εργαζόταν σε Πανεπιστημιακή κλινική ήταν θετικοί στη συνταγογράφηση HRT σε αντίθεση με το 64% των ιατρών του Ε.Σ.Υ και το 63% των ιδιωτών ($p=0,001$). Οι «νεότεροι» γυναικολόγοι ήταν πιο πρόθυμοι να χορηγήσουν HRT σε σύγκριση με τους «μεγαλύτερους» συναδέλφους τους (79% έναντι 54%, $p=0,001$), ενώ δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις θετικές απαντήσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Σε σχέση με το σκεύασμα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης που θα χορηγούσαν, η πλειοψηφία των θετικά προσκείμενων θα συνταγογραφούσε τιμπολόνη (55%), ενώ μόνο 26% θα χορηγούσε οιστρογόνο και 19% συνδυασμό οιστρογόνου με προγεσταγόνο ($p=0,03$). Τα αποτελέσματα δε διαφοροποιούνταν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο ή τον τόπο άσκησης της ειδικότητας.

Στην τρίτη ερώτηση, που αφορούσε αυτούς που δεν θα χορηγούσαν ορμονική θεραπεία, το 84% απάντησε με αυτό τον τρόπο λόγω του φόβου υποτροπής του καρκίνου του τραχήλου. Το 61% ήταν ιδιώτες γυναικολόγοι, το 21% ιατροί του Εθνικού Συστήματος Υγείας και το 2% ιατροί εργαζόμενοι σε Πανεπιστημιακή κλινική ($p=0,001$). Τα αποτελέσματα δε διαφοροποιούνταν ανάλογα με το φύλο ή την ηλικία.

Τέλος, η πλειοψηφία των γυναικολόγων (78%) που δεν θα συνταγογραφούσαν HRT σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας δήλωσε πως δεν θα χορηγούσαν οποιαδήποτε αγωγή για την αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα καρκίνο στις γυναίκες. Το 85% των περιπτώσεων προέρχεται από το πλακώδες επιθήλιο, ενώ το 15% από το κυλινδρικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου⁴. Το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων αφορά γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές, με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία. Παρόλα αυτά ένα μέρος των γυναικών αυτών θα οδηγηθεί σε πρόωρη εμμηνοπάυση κυρίως λόγω εκτεταμένης χειρουργικής επέμβασης ή ακτινοθεραπείας. Επίσης λόγω της προωμότερης διάγνωσης και της αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης του καρκίνου

του τραχήλου, ένα μεγάλο μέρος των γυναικών θα θεραπευτεί και το προσδόκιμο επιβίωσης θα παραταθεί. Οι επιπτώσεις της έλλειψης οιστρογόνων λόγω, είτε της πρόωρης χειρουργικής εμμηνόπαυσης, είτε της φυσιολογικά αναμενόμενης εμμηνόπαυσης, αποτελούν άλλο ένα πρόβλημα για τον πληθυσμό αυτό, όσον αφορά στην ποιότητα ζωής τους αλλά και στη γενικότερη υγεία τους. Έτσι η ανάγκη χρησιμοποίησης ορμονικής θεραπείας στον πληθυσμό αυτό των γυναικών αποτελεί ένα κρίσιμο ζήτημα για το γυναικολόγο.

Γενικά η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν αντενδείκνυται σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου από πλακώδες επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας, που υποφέρουν από εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα^{5,6,7}. Ειδικότερα, συσχέτιση μεταξύ ορμονικής θεραπείας και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εκ πλακώδους επιθηλίου δεν έχει ποτέ αποδειχθεί^{8,9}.

Αντίθετα, το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου φαίνεται να είναι ορμόνο-εξαρτώμενο αντίστοιχα με το καρκίνωμα του ενδομητρίου, οπότε καθιστά τη θεραπεία υποκατάστασης δυνητικά επικίνδυνη για την εξέλιξη του¹⁰. Έτσι οι συμπτωματικές εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό αδενοκαρκινώματος του τραχήλου της μήτρας αποτελούνε πληθυσμό αποκλεισμού για τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας.

Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, φαίνεται πως η στάση των Ελλήνων γυναικολόγων απέναντι στη συνταγογράφηση ορμονικής θεραπείας σε συμπτωματικές εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας από πλακώδες επιθήλιο δεν είναι δικαιολογημένη. Μόνο 66% εξ' αυτών θα χορηγούσαν HRT, παρότι δεν υπάρχει διχογνωμία στη διεθνή βιβλιογραφία σε σχέση με το συγκεκριμένο θέμα. Η συμπεριφορά αυτή μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στην έντονη καρκινοφοβία που διακατέχει την ομάδα αυτή των γυναικών και στον έντονο σκεπτικισμό που το συναίσθημα αυτό προκαλεί στην ιατρική κοινότητα, κυρίως λόγω των νομικών ευθυνών που δύναται να δημιουργήσει. Με την υπόθεση αυτή δύναται επίσης να εξηγηθεί το μεγάλο ποσοστό του φόβου υποτροπής του καρκίνου από τη χρήση HRT (84%), η απροθυμία να δοθεί οποιαδήποτε αγωγή για την αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων σε ποσοστό 78%, καθώς και η χρήση της τιμπολόνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής από τους γυναικολόγους που θα συνταγογραφούσαν κάποιο φαρμακευτικό σκεύασμα σε ποσοστό 55%. Τέλος, σημειώνεται ότι οι Έλληνες γυναικολόγοι, σε σύγκριση με τους συναδέλφους τους από άλλες χώρες, είναι ιδιαίτερα φειδωλοί στη χορήγηση ορμονικής θεραπείας στην εμμηνόπαυση.

Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός πως η πλειοψηφία των ιατρών που εργάζονται σε Πανεπιστημιακές κλινικές (91%) θα συνταγογραφούσε HRT, ενώ η λανθασμένη εντύπωση της πιθανής υποτροπής της νόσου από τη χρήση τους ανιχνεύεται μόνο στο 2% των ερωτηθέντων.

Αυτή η στάση των ιατρών στα ακαδημαϊκά ιδρύματα φαίνεται να εξηγεί και τις διαφορετικές προσεγγίσεις μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων, με τους «νεότερους» γυναικολόγους σαφέστερα περισσότερο επηρεασμένους από τις τάσεις των ιδρυμάτων στα οποία πιο πρόσφατα εκπαιδεύτηκαν.

Συμπερασματικά, παρότι όλα τα βιβλιογραφικά δεδομένα αποκλείουν οποιαδήποτε συσχέτιση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με την ανάπτυξη ή επανεμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας από πλακώδες επιθήλιο, φαίνεται πως η πλειοψηφία των Ελλήνων γυναικολόγων είναι αρνητική στη συνταγογράφηση τους για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης. Επιπλέον, οι ίδιοι γυναικολόγοι είναι γενικά αρνητικοί σε οποιαδήποτε φαρμακευτική ή εναλλακτική αγωγή για την ανακούφιση από τα συμπτώματα αυτά και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των γυναικών αυτών.

Είναι βασικό ζήτημα επαρκούς ενημέρωσης και σωστής εκπαίδευσης των ιατρών η αλλαγή στάσης στο θέμα της χορήγησης της ορμονικής θεραπείας, ώστε τα σκευάσματα αυτά να λάβουν τη σωστή θέση ανάμεσα στα συνταγογραφούμενα φάρμακα.

Summary

Athanasios D., Vavilis D., Goulis D., Tsalikis T., Agorastos T., Bontis J.N.

Hormonal replacement therapy in cervical cancer survivors: prescription attitude of Greek gynaecologists
Helen Obstet Gynecol 20(3):255-258, 2008

Introduction: Evaluation of the prescription attitude of Greek gynaecologists regarding hormonal replacement therapy (HRT) in patients with history of cervical cancer neoplasia.

Design: A questionnaire was sent to 900 gynaecologists registered in the Hellenic Society of Obstetrics and Gynaecology (randomized selection every third name of the register). The gynaecologists were asked whether they would prescribe HRT in cervical cancer survivors (closed answer), if yes which regimen, if no why not and finally if they would suggest an alternative therapy. All questionnaires were evaluated according to the age, gender and site of practicing of the gynaecologists. Statistical analysis was performed using the x2 test.

Results: 1st Question: In favor 66%, against 34%. Statistically major difference ($p=0.001$) between younger and older doctors and between them who work in an academic setting and elsewhere. 2nd Question: Tibolone 55%, oestrogen 26%, oestrogen+progesterone 19% ($p=0.03$). 3rd Question: Fear of relapse of cancer 84%. Statistically major difference ($p=0.001$) between doctors who work in an academic setting and elsewhere. 4th Question: Unwillingness to prescribe any medication 78%,

without any significant difference between the groups.

Conclusions: It seems that the majority of Greeks gynaecologists are quite scepticist in prescribing HRT in cervical cancer survivors. That is in contrast, in theoretical base, to the literature.

Key words: *hormonal replacement therapy, cervical cancer survivors.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.
2. Biglia N, Mariani L, Marengo D et al. Hormonal Replacement Therapy after Gynaecological Cancer. *Gynδkol Geburtshiflich Rundsch* 2006;46:191-196.
3. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ* 1997;315:85-88
4. El-Ghobashy AA, Shaaban AM, Herod J. et al. The pathology and management of endocervical glandular neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:583-592.
5. Schindler AE. Hormone replacement therapy in woman after genital cancer. *Maturitas (suppl 1)* 2002;41:105-111.
6. Biglia N, Gadduci A, Ponzone R et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004;48:333-346.
7. Urdl W. Hormonal replacement therapy in patients with cervical and ovarian cancers. *Gynδkol Geburtshiflich Rundsch* 1998;38(2):89-92.
8. Burger CW, van Leeuwen FE, Scheele F et al. Hormone replacement therapy in women teated for gynaecological malignancy. *Maturitas* 1999;32:69-76.
9. Persson I, Yuen J, Bergkist L et al. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen- progestin replacement therapy – Long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67:327-332.
10. Lacey JV, Brinton LA, Parens WA et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000;77:149-154.