

Sopivalla vaihdevuosien hormonihoidolla voidaan pienentää endometriumsyövän vaaraa

Hormonihoitot ja kohtusyöpäriski

Vaihdevuosi-ikä hormonihoidon haitoista parhaiten tunnetaan rintasyöpäriskin kasvaminen, myös suomalaisilla naisilla (Lyytinen ja Ylikorkala 2011). Kohdussa on estrogeeni- ja progesteriinireseptoreita, ja siksi hormonihoito vaikuttaa myös kohtusyöpäriskiin. Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin 800 endometriumsyöpää, 150 kohdunkaulasyöpää ja 30 kohtusarkoomaa (Suomen Syöpärekisteri 2011). Kohtuperäinen syöpä onkin naisten kolmanneksi yleisin syöpä.

Nykysuosituksen (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim ja Suomen Akatemia 2004) mukaan pelkkää estradiolia voivat käyttää naiset, joilta kohtu on poistettu. Jos kohtu on tallella, otetaan estradiolin lisäksi progestiinia suun tai ihon kautta taikka hormonikierukan välityksellä kohdun limakalvon proliferaation ja pahanlaatustumisen estämiseksi. Kaikki hormonihoitoa saavat ovat Kelan lääkekorvausrekisterissä vuodesta 1994 alkaen. Vuoteen 2008 mennessä rekisterissä oli 243 857 yhdistelmähoitoa saavaa naista. Lääkekorvaus- ja syöpärekistereitä käyttäen voidaan tutkia erilaisten hormonihoitojen vaikutuksia kohtusyövän esiintymiseen. Kotimaiset tulokset ovat tarpeellisia, sillä kohtusyöpiin vaikuttavat monet kansalliset geneettiset ja epigeneettiset tekijät.

Yli viisi vuotta vuotoja aiheuttavaa yhdistelmähoitoa (progestiiniosia jaksoittain) saaneilla oli kohorttitutkimuksessa 69 % suurempi endometriumsyövän riski verrattuna samankäiseen taustaväestöön (Jaakkola ym. 2009). Kymmenen vuoden käytön jälkeen riski oli 38 % suurempi kaikkiaan 7 261 endometriumsyöpäpotilaan tapaus-verrokkitutkimuksessa (Jaakkola ym. 2011a). Pitkäkiertoisessa hoidossa (vuoto 3 kuukauden välein) riski oli 3,74-kertainen verrattuna taustaväestöön, kuten Suomesta on aiemminkin raportoitu (Puk-

kala ym. 2001). Vuodottomaan (progestiinia joka päivä) yhdistelmähoitoon liittyi keskimäärin 55 % pienempi endometriumsyövän vaara kuin taustaväestöllä. Riskimuutokset eivät olleet yhteydessä valmisteiden antoreittiin eivätkä progestiinityyppiin. Yli viiden vuoden hormonikierukan käyttö suojaasi parhaiten (84 % pienempi riski) endometriumsyöpää vastaan. Tibolonin käyttö ei vaikuttanut endometriumsyövän vaaraan.

Papilloomavirus aiheuttaa kohdunkaulasyöpää, mutta estrogeeni ja progesteroni voivat vaikuttaa tulehdusherkkyyteen ja lopullisen syövän syntyyn. Yli viisi vuotta kestäneeseen hormonihoitoon liittyi 66 % pienempi kohdunkaulan levyepiteelisyövän riski mutta 83 % suurempi adenokarsinooman vaara (Jaakkola ym. 2011). Riskin pienentyminen näkyi 55–69-vuotiailla ja suurentuminen yli 70-vuotiailla. Progestiinin käytön jaksoittaisuus ei vaikuttanut muutoksiin syöpäriskissä. Lieriöepiteeli siis muistutti endometriumia hormonihoitoherkkyydessä. Kohdunkaulasyövän esiasteita todettiin yhtä usein hoitoa saaneilla kuin taustaväestössä.

Sarkoomien esiintymiseen vaikuttavat hormonaaliset tekijät, kuten synnyttäneisyys, ehkäisytablettien käyttö ja lihavuus (Koivisto-Korander 2012). Hormonihoito ja sarkooman yhteyttä ei ole aiemmin selvitetty, mutta tutkimuksessamme viisi vuotta kestäneeseen yhdistelmähoitoon liittyi kaksinkertainen kohtusarkoomariski sekä leiomyo- että stroomasarkoomien osalta (Jaakkola ym. 2011b).

Nämä tulokset eivät todista syy-suhdetta, ja on mahdollista, että suuremmassa kohtusyövän vaarassa olleet naiset ovat valikoituneet käyttämään hormonivalmisteita muita useammin (ns. käyttäjäharha). Hormonihoitoa saavat ovat voineet käydä muita useammin gy-

nekologisissa tarkastuksissa, ja siksi heiltä on löytnyt syöpiä, jotka muilta ovat jääneet toteamatta (ns. diagnosoisiharha). Kohorttitutkimuksessa vertailu tehtiin taustaväestöön, jossa mukana olivat myös hormonivalmisteiden käyttäjät; tämä voi laimentaa havaittuja riskisuhdemuutoksia. Toisaalta hormonihoidon liittyi sekä riskin kasvua että pienentymistä. Suomalaiset hormonivalmisteiden käyttäjät ja näitä lääkkeitä käyttämättömät eivät olennaisesti eroa toisistaan elintapojen tai sosioekonomisen aseman suhteen. Lisäksi kohtusyövät ovat niin aggressiivisia, että ne aiheuttavat oireita ja tulevat diagnosoiduiksi lopulta kaikilla. Myös kohdunkaulasyövän esiasteiden samanlainen esiintyminen hormonihoidon saavilla ja taustaväestössä puhuu diagnosoisiharhaa vastaan ainakin kohdunkaulasyövässä. Siksi uskomme, että hormonihoidon todennäköisesti aiheutti riskisuhdemuutokset. Hoito vaikutti meillä endometriumsyövän vaaraan samansuuntaisesti kuin ulkomaisissa tutkimuksissa (esim. Taylor ja Manson 2011, Jaakkola 2012). Vastavia ulkomaisia tuloksia hormonihoidosta ja kohdunkaulasyövän tai kohtusarkoomien riskeistä ei ole.

Näiden tulosten perusteella yli viisi vuotta jaksoittaista yhdistelmähoitoa saaneiden tuhannen naisen joukossa syntyi neljä endometriumsyövän lisätapausta kymmenen vuoden aikana (todetaan 9, odotusarvo 5 tapausta). Jos sama joukko olisi valinnut pitkäsyklisen hoidon, syntyi yli 15 lisätapausta; tätä hoitoa ei liene syytä käyttää enää. Jatkuva yhdistelmähoitoa käytettäessä ilmaantuisi kolme endometriumsyöpää vähemmän. Paras suoja saadaan hormonikierukalla, vähenemä on neljä tapausta. Kohdunkaulasyöpien ja sarkoomien absoluuttista riskimuutosta voi kuvata siten, että 10 000:ta käyttäjää kohden ilmaantuisi 2–3 ”ylimääräistä” sarkoomaa (odotusarvo 2) tai kohdunkaulan adenokarsinoomaa (odotusarvo 2), mutta kaksi naista säästyisi kohdunkaulan levyepiteelisyövältä (odotusarvo 3).

Endometriumsyövän esiintymisen on arvioitu lisääntyvän 29 %:lla seuraavien 20 vuoden aikana (Suomen Syöpärekisteri 2011). Siksi on tärkeää oivaltaa, että progestiini- ja estrogeenihoito (jatkuvasti annettava

progestiini tai hormonikierukka estradiolin lisäksi) voi vähentää tätä syöpäuutta. On kuitenkin muistettava, että kohdun kannalta hyödyllinen progestiini- ja estrogeenihoito saattaa lisätä rintasyöpäriskiä (Lyytinen ja Ylikorkala 2011). Hormonihoidon tuleekin räätälöidä syöpäriskitekijät (esim. synnyttämättömyys, ylipaino, metabolinen oireyhtymä, sukurasite) huomioon ottaen. ■

KIRJALLISUUTTA

- Jaakkola S. Postmenopausal hormone therapy and risk for uterine cancer. Väitöskirja. Helsinki 2012.
- Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case-control study. *Int J Cancer* 2011(a);128:1644–51.
- Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestagen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1197–204.
- Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012;131:E537–43.
- Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, Ylikorkala O. Use of estradiol-progestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2011(b);122:260–3.
- Koivisto-Korander R. Uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma – epidemiological, clinical and prognostic aspects. Väitöskirja. Helsinki 2012.
- Lyytinen H, Ylikorkala O. Vaihdevuosi-ikä hormonihoidon ja rintasyöpäriski: uutta tietoa Suomesta. *Duodecim* 2011; 127:235–42.
- Pukkala E, Tulenheimo-Silfast A, Leminen A. Incidence of cancer among women using long versus monthly cycle hormonal replacement therapy, Finland 1994–1997. *Cancer Causes Control* 2001;12:111–5.
- Suomalainen Lääkäriseura Duodecim ja Suomen Akatemia. Konsensuslausuma. Vaihdevuosien hormonihoidon 2004. www.duodecim.fi/lausuma0212.pdf
- Suomen Syöpärekisteri. Cancer in Finland 2008 and 2009. Cancer Society of Finland Publication No 76, Helsinki 2011.
- Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:255–64.



SUSANNA JAAKKOLA, LT,
erikoislääkäri
HUS, Naistensairaala



OLAVI YLIKORKALA,
emeritusprofessori,
HY, Naistenklinikka

SIDONNAISUUDET

Susanna Jaakkola: Ei sidonnaisuuksia
Olavi Ylikorkala: Apuraha (Syöpäsäätiö), luentopalkkio (Orion Oy, 2012)