

Endometriumcarcinoom: hormoonsuppletie (oestrogenen) 2917

BI: betrouwbaarheidsinterval, HST: hormoonsuppletie therapie, OR: odds ratio, RCT: randomised controlled trial, RR: relatief risico

Datum literatuursearch: 30-11-2015

CONCLUSIE

Er is weinig onderbouwing voor een contra-indicatie. De beschikbare literatuur is van matige kwaliteit. De literatuur ondersteunt een contra-indicatie bij vrouwen die behandeld zijn voor endometriumcarcinoom in een relatief vroeg stadium niet. Er zijn nauwelijks gegevens beschikbaar over vrouwen die behandeld zijn in een vergevorderd stadium van de ziekte. Werkgroep 10-11-2016: Er is weinig evidence. Oestrogenen zijn alleen een probleem als de vrouw nog een baarmoeder heeft. Het is niet duidelijk of in de studies alleen vrouwen zonder baarmoeder zijn geïnccludeerd. Toch bewaken op basis van farmacologie.

PICO

P(atient)	Patiënten met endometriumcarcinoom (in voorgeschiedenis)
I(ntervention)	Gebruik van een oestrogeen
C(omparison / Control)	Gebruik van placebo / patiënten met oestrogeen zonder endometriumcarcinoom (in voorgeschiedenis).
O(utcome)	Risico op terugkeer/ontwikkelen endometriumcarcinoom

PUBMED

Zoekterm: ("estradiol"[MeSH Terms] OR "estriol"[MeSH Terms] OR "ethinyl estradiol"[MeSH Terms] OR "estrogens, conjugated (usp)"[MeSH Terms] OR "estrogen replacement therapy"[MeSH Terms]) AND "endometrial neoplasms"[MeSH Terms] AND ("english"[lang] OR "dutch"[lang]) AND "Humans"[Mesh]

Bron	Bewijs	Resultaten/opmerkingen
ref. 1 Barakat RR et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2006;24:587-92.	studie (RCT) n = 618 (aantal patiënten met doorgemaakt endometriumcarcinoom dat oestrogeensuppletie gebruikt)	• Terugkeer endometriumcarcinoom: 9 patiënten (1,5%) in oestrogeengroep en 8 patiënten (1,3%) in placebogroep → RR 1,27 (80% BI: 0,916-1,77) voor recidief bij gebruik van oestrogenen t.o.v. placebo. • Overleden patiënten: 19 in placebogroep waarvan 4 (0,6%) toegeschreven aan endometriumcarcinoom en 26 in oestrogeengroep waarvan 5 (0,8%) toegeschreven aan endometriumcarcinoom. • 1236 patiënten, behandeld voor endometriumcarcinoom stadium I of II. Oestrogeengroep n=618, placebogroep n=618. Gemiddelde follow-up-duur 35,7 maanden voor patiënten die overleefden. <u>Opmerkingen auteurs:</u> voortijdig afgebroken vanwege resultaten Women's Health Initiative studie / meerderheid van de patiënten had laag-risicoprofiel → power suboptimaal / therapietrouw

		oestrogeengroep 41,1% vs 50,1% in placebogroep / na 2 jaar follow-up 45,6% in de oestrogeengroep gestopt en 9,7% in de placebogroep / patiënten in de placebogroep kregen open-label oestrogenen voorgeschreven
ref. 2 Shim SH et al. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. Eur J Cancer 2014;50:1628-37.	meta-analyse n=896 (aantal patiënten met doorgemaakt endometriumcarcinoom dat HST gebruikt)	- Gepoolde OR voor behandeling met HST en recidief: 0,534 (95% BI: 0,297-0,960 en $I^2=49,0$). - Gepoolde OR voor de 2 studies met alleen oestrogenen was 0,35 (95% BI: 0,06-2,10 en $I^2=65,7 \rightarrow$ hoge heterogeniteit). - Gepoolde OR in de studies met een combinatie van oestrogeen + progestageen: 0,23 (95% BI: 0,08-0,66 en $I^2=0$). 6 studies met 1975 patiënten met endometriumcarcinoom in de historie. 896 patiënten werden behandeld met HST. 2 van de 6 studies (5 observationele en 1 RCT) met alleen oestrogenen, overige studies met of alleen oestrogenen of een combinatie van oestrogeen en progestageen. De RCT van Bakarat et al 2006 is als apart referentie opgenomen. Opmerkingen auteurs: aantal patiënten per studie was niet groot genoeg om effect van HST op het risico op recidief voldoende te kunnen verklaren / in de observationele studies werd een hoger recidiefpercentage van de ziekte gevonden dan verwacht namelijk 11% ten opzichte van 2% in de RCT
ref. 3 Guidozzi F Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. Climacteric 2013;16:611-7.	review	- Grootste tekortkomingen de gepubliceerde data: kleine studies, vooral inclusie endometriumcarcinoom in een vroeg stadium en geen consistentie wat betreft de dosis, het type en de duur oestrogeenbehandeling. - Ondanks tekortkomingen ondersteunen de studieresultaten de stelling dat oestrogeentherapie het recidiefpercentage niet verhoogt en de overlevingskans niet verlaagt bij vrouwen die een gynaecologische vorm van kanker hebben overleefd. - Weinig onderbouwing voor het feit dat hormoontherapie een probleem zou zijn bij vrouwen die behandeld zijn voor endometriumcarcinoom in een vroeg stadium. Wel lijkt het verstandig terughoudend te zijn bij vrouwen die zijn behandeld voor endometrium stroma sarcoom. - Nauwelijks onderbouwing voor de stelling dat vaginale (lokale) oestrogeentherapie gecontraïndiceerd zou zijn bij vrouwen behandeld voor endometriumcarcinoom. Er lijkt bij start van het gebruik een stijging van de oestrogeenspiegel te zijn, deze stijging blijft echter niet bestaan. Na oestrogenisatie van het vaginale epitheel is de absorptie verwaarloosbaar klein.

OVERIGE

Bron	Effect
ref. 4 SPC Progynova (estradiol) 19-04-13 e.a.*	CI: Aanwezigheid van of verdenking van oestrogeengevoelige tumoren (bijv. endometriumcarcinoom), onbehandelde hyperplasie van het endometrium. Waarschuwing: bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd wanneer er over een langere periode alleen oestrogenen worden ingenomen. Het rapporteerde toegenomen risico op endometriumcarcinoom bij gebruikers van oestrogeenpreparaten varieert van 2 tot 12 maal zo groot in vergelijking met niet-gebruikers, afhankelijk van behandelingsduur en oestrogeendosering. Na het stoppen van de behandeling blijft het risico ten minste 10 jaar verhoogd. Het cyclisch combineren van een oestrogeenpreparaat met een progestageen voor tenminste 12 dagen per maand/per 28-daagse cyclus of continu gecombineerde oestrogeenprogestageenbehandeling bij vrouwen met een uterus beschermt tegen het verhoogde risico dat geassocieerd is met oestrogeenpreparaten. Bw: Postmenopauzale vrouwen met een uterus:

	Het risico op endometriumcarcinoom is ongeveer 5 op iedere 1000 vrouwen met een uterus die geen HST gebruiken. Bij vrouwen met een uterus wordt het gebruik van oestrogeenmonotherapie niet aanbevolen omdat dit het risico op endometriumcarcinoom verhoogt. Afhankelijk van de duur van het gebruik van oestrogeenmonotherapie en de gebruikte oestrogeendosering, varieerde de verhoging van het risico op endometriumcarcinoom in epidemiologische studies tussen de 5 en 55 extra gediagnosticeerde gevallen per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50-65 jaar. De toevoeging van een progestageen aan oestrogeenmonotherapie gedurende minimaal 12 dagen per cyclus kan dit verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study nam het risico op endometriumcarcinoom niet toe bij 5 jaar combinatie (sequentieel of continue) HST (RR van 1,0 (0,8– 1,2)).
ref. 5 SPC Dagynil (geconjugeerde oestrogenen) 09-06-09 e.a. **	CI: aanwezigheid of verdenking op andere hormoongevoelige tumoren (bv. endometriumcarcinoom), onbehandelde hyperplasie van het endometrium. Waarschuwing: Langdurig gebruik van oestrogenen zonder toevoeging van progestagenen verhoogt de kans op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom bij vrouwen met een uterus. Bij vrouwen waarbij de baarmoeder niet verwijderd is kan dit risico grotendeels voorkomen worden door de oestrogeentherapie tenminste 12 dagen per cyclus te combineren met een progestageen. Bw: frequentie onbekend: proliferatie van het endometrium.

* SPC Synapause E3 (estriol) 13-04-15

** SPC Acelyn (ethinylestradiol) 10-04-15

RISICOFACTOREN EN INCIDENTIE

Risicofactoren	
Incidentie	

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Geen casus opgenomen en alleen literatuur opgenomen vanaf 2006 vanwege grote aantal hits.
- Geen studies opgenomen waarin het effect van HST op de ontwikkeling van endometriumcarcinoom wordt onderzocht.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	11-10-2016