

Artykuły przeglądowe

Hormonalna terapia zastępcza, a ryzyko rozwoju raka piersi w świetle nowych doniesień

Ewa Bednaruk-Młyński, Joanna Wójcik-Tomaszewska, Jacek Jassem

Mimo niewątpliwych korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), wiele kobiet waha się ją podjąć z obawy przed zachorowaniem na raka piersi. Dotychczas przeprowadzono wiele badań retrospektywnych i metaanaliz, których celem było określenie z jednej strony potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania HTZ, z drugiej – zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy piersi. Początkowo wskazywały one, że stosowanie preparatów złożonych, estrogenowo-progesteronowych w miejsce wyłącznie estrogenowych jest związane ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju raka piersi, podobnie, jak to ma miejsce w odniesieniu do raka trzonu macicy. W świetle ostatnich doniesień wydaje się jednak, że ryzyko związane z terapią estrogenowo-progesteronową jest wyższe w porównaniu do podawania wyłącznie estrogenów. Konieczne jest więc racjonalne wyważenie wskazań do HTZ w poszczególnych grupach kobiet. Nadzieję na postęp w hormonoterapii zastępczej budzą prowadzone obecnie badania nad selektywnymi modulatorami receptorów estrogenowych (SERM).

Hormone replacement therapy and breast cancer risk in view of recent studies

In spite of undoubtful health benefits related to the use of hormone replacement therapy (HTZ), many women are reluctant toward such a substitution due to fear of breast cancer. A number of retrospective studies and metaanalyses have been performed during the last 20 years, aiming at defining potential benefits of HRT and the related increasing breast cancer risk. Initially the use of combined estrogen-progestin therapy was considered to be less harmful in increasing the risk of breast cancer, similarly to the situation in endometrial cancer. However, the most recent investigations have suggested that the risk of breast cancer with combined therapy is actually increased in comparison to the risk associated with pure estrogens. There is a need to elaborate reasonable indications to HRT in different groups of patients, taking into account all potential risks and benefits. Hopefully, the research on selective estrogen receptor modulators (SERMs) will allow for further progress in HRT.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, rak piersi

Key words: hormone replacement therapy, breast cancer

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) zmniejsza częstość i nasilenie objawów wypadowych oraz dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego, obniża ryzyko złamań w przebiegu osteoporozy, a także znacząco zmniejsza zachorowalność i umieralność spowodowane chorobami układu krążenia. Korzystny wpływ na układ krążenia zaznacza się głównie w pierwotnej prewencji choroby niedokrwiennej serca. Z kolei u kobiet w wieku pomenopauzalnym, ze stwierdzoną już chorobą wieńcową, stosowanie estrogenów w połączeniu z medroksyprogesteronem nie ma wpływu na zmniejszenie częstości występowania incydentów niedokrwienych w 4-letnim okresie obserwacji [1]. Estrogeny obniżają poziom cholesterolu całkowitego, LDL i fibrynogenu, a podwyższają poziom HDL. Po-

dawanie estrogenów wydaje się także odgrywać istotną rolę w zapobieganiu i leczeniu choroby Alzheimera; prowadzone są prospektywne, randomizowane badania celem oceny ich roli w tej chorobie [2]. Wpływ progestagenów na funkcje poznawcze, chorobę Alzheimera i zapobieganie chorobom układu krążenia pozostaje nadal niejasny.

Mimo wymienionych korzyści związanych ze stosowaniem HTZ, wiele kobiet w wieku pomenopauzalnym nie podejmuje tej formy leczenia, obawiając się towarzyszących mu zagrożeń. Główną obawą jest podwyższone ryzyko zachorowania na raka piersi. Ryzyko to dotyczy zwłaszcza kobiet, które są w trakcie lub krótko po ukończeniu HTZ [3]. Inne niekorzystne efekty HTZ to zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej i raka trzonu macicy. Ocenia się, że przy stosowaniu HTZ powyżej sześciu lat względne ryzyko zachorowania na ten nowotwór wzrasta czterokrotnie. Ponieważ dodanie progestagenów do estrogenów zmniejsza to ryzyko [4], terapia złożonymi, estrogen-

nowo-progesteronowymi preparatami stała się leczeniem z wyboru u kobiet z zachowanym narządem rodnym.

Wpływ HTZ na rozwój raka piersi jest udowodniony, istnieją jednak kontrowersje dotyczące zależności pomiędzy składem poszczególnych preparatów a wzrostem ryzyka zachorowania na ten nowotwór. W kilku prospektywnych badaniach, przeprowadzonych w latach osiemdziesiątych, stwierdzono, że dodanie progestagenów do estrogenów zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi, związane ze stosowaniem HTZ [5, 6]. Badania te dotyczyły jednak niewielkich grup kobiet. W późniejszych doniesieniach sugerowano, że preparaty złożone nie zmniejszają ryzyka zachorowania na raka piersi w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie estrogenów [7-10]. W tym kontekście interesujące są wyniki ostatnio opublikowanych prac na ten temat, opartych na długoletnich obserwacjach. Wskazują one na zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi przy dodaniu progestagenów do estrogenów w HTZ w porównaniu z terapią wyłącznie estrogenową [3, 11-13].

Najważniejszym z wymienionych badań jest retrospektywna analiza obejmująca 46 355 kobiet otrzymujących w latach 1980-1995 preparaty estrogenowe lub estrogenowo-progesteronowe [13]. We wstępnym doniesieniu, opublikowanym w roku 1994, przedstawiono wyniki obejmujące grupy kobiet leczonych do roku 1989 [14]. Obecnie dodano wyniki badań obejmujących kolejne sześć lat. W obserwowanej grupie kobiet w ciągu 16 lat obserwacji (mediana 12,3 lat; zakres od poniżej 1 roku do 16 lat; średni czas obserwacji 10,2 lat) stwierdzono łącznie 2 082 przypadki zachorowania na raka piersi (4,5%). Względne ryzyko zachorowania w odniesieniu do kobiet nie otrzymujących HTZ wynosiło 1,2 (95% przedział ufności 1,0-1,4) w grupie leczonej estrogenami i 1,4 (95% przedział ufności 1,1-1,8) w grupie leczonej preparatami złożonymi. Względne ryzyko zachorowania wśród kobiet stosujących estrogeny oraz estrogeny w połączeniu z progestagenami zwiększało się z każdym rokiem odpowiednio o 0,01 (95% przedział ufności 0,002-0,03) i 0,08 (95% przedział ufności 0,02-0,16). W analizie tej uwzględniono tylko te kobiety, które stosowały HTZ w ciągu 4 lat przed rozpoznaniem nowotworu. Oszacowano, że stały wzrost ryzyka rozwoju raka piersi w grupie kobiet, stosujących preparaty złożone, po 10 latach wzrasta o 80%, a po 20 latach – o 160%. Równocześnie ryzyko zachorowania na chorobę wieńcową jest w tym czasie stałe. Ponadto stwierdzono, że ryzyko rozwoju raka piersi w przypadku stosowania wyłącznie estrogenów wykazuje zależność od wskaźnika masy ciała (BMI). Roczny wzrost tego ryzyka o 0,03 (95% przedział ufności 0,01-0,06) w czasie stosowania HTZ dotyczył jedynie kobiet z wartością BMI 24,4 lub mniej. Oznacza to, że kobiety szczupłe miały wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi w wyniku stosowania estrogenów, niż kobiety z nadwagą. Obserwacja ta może mieć związek z wykazanim poprzednio wpływem egzogennych estrogenów na rozplem komórek gruczołu mlekowego. Okazało się, że wzrost poziomu estradiolu powyżej pewnych wartości nie nasila już jego działania

[15]. Ponieważ u kobiet o większej masie ciała wyjściowy poziom endogennych estrogenów jest wyższy, prawdopodobnie podanie preparatów estrogenowych wywołuje niewielki efekt biologiczny.

Wyniki cytowanego badania znajdują potwierdzenie w kilku wcześniejszych doniesieniach. Przykładowo w analizie przeprowadzonej przez Grupę ds. Czynników Hormonalnych w Raku Piersi wykazano, że w odniesieniu do kobiet, które nie stosowały HTZ, ryzyko rozwoju tego nowotworu pod wpływem terapii złożonej estrogenowo-progestagenowej było wyższe o 53%, a pod wpływem terapii wyłącznie estrogenowej – o 34% [3]. We wczesnych doniesieniach prospektywnego badania Nurses' Health Study ryzyko rozwoju raka piersi wynosiło 9% rocznie dla HTZ z użyciem estrogenów i progestagenów i 3,3% dla samych estrogenów [11]. Podobnie w szwedzkiej analizie przeprowadzonej przez Persson i wsp. [12] w grupie kobiet stosujących preparaty złożone przez 6 lub więcej lat względne ryzyko rozwoju raka było wyższe o 70%, natomiast stosowanie estrogenów nie było związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania.

W badaniu prowadzonym przez C. Schairer i wsp. [14] oraz w Nurses' Health Study [9] większość kobiet stosowała progestageny nie dłużej niż 15 dni w miesiącu. Nie jest zatem pewne, czy ciągłe stosowanie progestagenów wiąże się z porównywalnym ryzykiem zachorowania. Podejmowane są próby stosowania tych hormonów w krótkich cyklach z dość długimi przerwami – na przykład co 6 miesięcy. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka raka trzonu macicy przy możliwie największym ograniczeniu ryzyka rozwoju raka piersi. Nie ma jednak dowodów potwierdzających słuszność takiego rozumowania.

Wyniki niektórych badań sugerują, że zwiększone ryzyko raka piersi w wyniku stosowania HTZ może się różnić w odniesieniu do poszczególnych postaci histologicznych nowotworu. W badaniu przeprowadzonym przez Gapstur i wsp. [16] w latach 1986-1996 w grupie 37.105 kobiet stosujących i nie stosujących HTZ, wykryto łącznie 1520 raków piersi. Zwrócono uwagę, iż w grupie tej przeważały nowotwory o dobrze rokujących typach histologicznych (*carcinoma medullare, papillare, tubulare*), natomiast częstość nowotworów o większej złośliwości była w obu grupach podobna. Obserwacje te potwierdzają także wyniki innych badań [17-19]. Również obecność dodatnich receptorów estrogenowych wiąże się z łagodniejszym przebiegiem klinicznym raka piersi [20].

Zarówno ryzyko raka, jak i korzyści wynikające ze stosowania HTZ są ściśle związane z czasem kuracji, a ich działanie – zarówno pozytywne, jak i negatywne – szybko zmniejsza się po odstawieniu hormonów. Wydaje się więc, że kontrolowana HTZ jest metodą względnie bezpieczną, a związana z nią poprawa jakości życia, zwłaszcza u kobiet z nasilonymi objawami wypadowymi, przewyższa ewentualne objawy niepożądane.

U kobiet po usunięciu macicy nie ma wskazań do stosowania HTZ z udziałem progestagenów, natomiast w przypadku zachowania narządu rodnego należy rozwa-

żyć potencjalne korzyści i zagrożenia wiążące się ze stosowaniem preparatów złożonych.

Stosowanie HTZ związane jest zatem z niezaprzeczalnymi korzyściami, takimi jak złagodzenie przebiegu choroby wieńcowej, poprawa obrazu lipidów osoczowych oraz zmniejszenie dynamiki i zaawansowania osteoporozy. Preparaty te przynoszą ulgę w często pojawiających się w okresie przekwitania objawach neurovegetatywnych (uderzenia gorąca, nocne pocenie się, parestezje, tachykardia, zawroty głowy), suchości skóry i błon śluzowych oraz dyskomforcie psychicznej. Z drugiej strony jednak, czas trwania objawów wypadowych po menopauzie wynosi zwykle 2–3 lata, natomiast pozytywny wpływ HTZ na przebieg choroby wieńcowej zaczyna się zaznaczać po dłuższym czasie, kiedy ryzyko rozwoju nowotworu piersi lub trzonu macicy zaczyna wyraźnie wzrastać. Nie bez znaczenia pozostaje także niekorzystny wpływ HTZ na układ krzepnięcia, wyrażający się zwiększeniem częstości występowania incydentów zakrzepicy.

Alternatywą dla konwencjonalnej HTZ mogą się stać wybiórcze modulatory receptorów estrogenowych (SERM – ang. *selective estrogen receptor modulators*), takie jak raloksyfen, droloksyfen, toremifen i idoksyfen. Idealny preparat tej grupy powinien charakteryzować się agonizmem w stosunku do ośrodkowego układu nerwowego, układu kostnego i wątroby, działaniem antagonistycznym w stosunku do komórek gruczołowych piersi i macicy oraz brakiem wpływu na układ krzepnięcia. Do tej pory nie udało się uzyskać związku łączącego w sobie wszystkie powyższe cechy. Dobrze poznany raloksyfen, podobnie jak tamoksyfen, zapobiega utracie masy kostnej i zmniejsza poziom cholesterolu w osoczu kobiet w wieku pomenopauzalnym. W przeciwieństwie do estrogenów raloksyfen nie powoduje natomiast rozrostu komórek gruczołu mlekowego czy błony śluzowej macicy [21]. W leczeniu raka piersi jest mało aktywny. W Stanach Zjednoczonych preparat ten został zatwierdzony przez Komitet ds. Żywności i Leków (FDA) w zapobieganiu osteoporozy u kobiet po menopauzie [22]. Obecnie wydaje się, że preparat ten działa kardioprotekcyjnie i zmniejsza odsetek złamań kości spowodowanych osteoporozą, jednak wymaga on dalszych badań [23]. Istnieją doniesienia na temat skutecznego obniżania przez SERM poziomu lipidów osoczowych [24]. Badania na zwierzętach wydają się sugerować, że związki te hamują rozwój miażdżycy naczyń tętniczych, jednak dane te wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych [25].

Podsumowując, opracowanie w pełni bezpiecznych schematów HTZ jest obecnie wyzwaniem nie tylko w aspekcie czysto medycznym, ale także etycznym. Do czasu ich opracowania stosowanie preparatów tej grupy powinno uwzględniać z jednej strony korzystne efekty zdrowotne HTZ, z drugiej – potencjalne zagrożenia. Niezależnie od tego, konieczna jest szeroka promocja innych środków zmniejszających ryzyko choroby wieńcowej i osteoporozy – odpowiedniej diety, zaprzestania palenia tytoniu, właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego, sto-

sowania leków normalizujących poziom lipidów osoczowych, preparatów wapnia, witaminy D3, bisfosfonianów oraz regularnych ćwiczeń fizycznych.

Autorzy dziękują Panu Doktorowi Andrzejowi Wojcieszkiowi za zapoznanie się z maszynopisem pracy i cenne uwagi.

Lek. med. Ewa Bednaruk-Młyński
Klinika Onkologii i Radioterapii AM
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
Email: ebed@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

- Hulley S, Grady D, Bush T i wsp. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
- Genazzani A, Gambacciani M. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century. *Maturitas* 1999; 32: 11–17.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–1059.
- Pike M, Peters R, Cozen W i wsp. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1110–1116.
- Nachtigall L, Nachtigall RH, Nachtigall RD i wsp. Estrogen replacement therapy: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74–79.
- Gambrell Jr R, Maier R, Sanders B. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestagen users. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 435–443.
- Berquist L, Adami H, Persson i wsp. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293–7.
- Colditz G, Hankinson S, Hunter D i wsp. The use of estrogen and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 32: 1499–53.
- Ewertz M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988; 42: 832–38.
- Niwińska A, Nagadowska M. Hormonalna terapia zastępcza i doustna antykoncepcja a ryzyko zachorowania na raka sutka. *Nowotwory* 1997; 47: supl. 2, 84–92
- Colditz GA, Rosner B. for the Nurses' Health Study Research Group. Use of estrogen plus progestin is associated with greater increase in breast cancer risk than estrogen alone. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (supl.): 64S.
- Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L i wsp. Risk of breast and endometrial cancer after estrogen and progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 253–60.
- Schairer C, Lubin J, Troisi R i wsp. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. 2000; 283: 485–491.
- Schairer C, Byrne C, Keyl PM i wsp. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 491–500.
- Laidlaw I, Clarke R, Howell A i wsp. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. *Endocrinology* 1995; 136: 164–171.
- Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and breast cancer with a favourable pathology. *JAMA*. 1999; 281: 2091–2097..
- O'Connor IF, Shembekar MV, Shousha S. Breast carcinoma developing in patients on hormone replacement therapy: a histological and immunohistological study. *J Clin Pathol* 1998; 51: 935–8.
- Stanford JL., Wiess NS., Voigt LF i wsp. Combined estrogen-progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274: 137–142.

19. Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3115–3120.
20. Beex L. Receptory steroidowe i inne markery tkankowe. W: Jassem J (red.) *Rak sutka*. Wyd. 1. Warszawa: Springer PWN; 1998, s. 109–110.
21. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK i wsp. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 95–103.
22. Goldstein SR. Selective estrogen receptor modulators: a new category of compounds to extent postmenopausal women's health. *Int J Fert Women's Med* 1999; 44: 221–6.
23. Roe EB, Chiu KM, Arnaud CD. Selective estrogen receptor modulators and postmenopausal health. *Adv Int Med* 2000; 45: 259–78.
24. Dhingra K. Antiestrogens – tamoxifen, SERMs and beyond. *Invest New Drugs* 1999; 17: 285–311.
25. Goldfrank D, Haytöglu T, Frishman WH, i wsp. Raloxifene, a new selective estrogen receptor modulator. *J Clin Pharm* 1999; 39: 767–74.

Otrzymano: 12 czerwca 2000 r.

Przyjęto do druku: 15 sierpnia 2000 r.