

Najnowsze doniesienia na temat bezpieczeństwa terapii hormonalnej dla gruczołu piersiowego

The latest data on hormonal therapy safety for breast

Romuald Dębski

II Klinika Płodnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski

Przeгляд Menopausalny 2011; 5: 351–356

Streszczenie

W pracy przedstawiono współczesne poglądy dotyczące bezpieczeństwa menopauzalnej terapii hormonalnej dla gruczołu piersiowego.

Słowa kluczowe: terapia hormonalna, gruczoł piersiowy.

Summary

In this paper current view on menopausal hormonal therapy safety for breast was presented.

Key words: hormonal therapy, breast.

Rak piersi tak naprawdę jest odpowiedzialny za ok. 4% zgonów kobiet, ale ponieważ jest najczęstszą przyczyną zgonów u kobiet przed 50. r.ż., jest sumarycznie najczęstszym onkologicznym schorzeniem. Tak jak rak prostaty stał się symbolem choroby nowotworowej dla mężczyzn, tak rak piersi jest takim samym stygmatem dla płci pięknej. Strach przed rakiem piersi jest jedną z podstawowych przyczyn rezygnacji ze stosowania terapii hormonalnej w okresie pomenopauzalnym, jest też jedną z najczęstszych przyczyn przerywania terapii w konsekwencji wystąpienia jakichkolwiek dolegliwości ze strony gruczołów piersiowych. Ogromną rolę odegrała medialna psychoza po zatrzymaniu pierwszej, estrogenowo-progesteronowej odnogi badania WHI (*Women's Health Initiative*). Od tego momentu powszechne stało się hasło: „Chcesz mieć raka – zażywaj hormony”. Jaka jest rzeczywista zależność pomiędzy substytucją pomenopauzalną a zwiększeniem ryzyka rozwoju raka piersi?

Ogromnie dużo obserwacji poczyniono, analizując czynniki ryzyka raka piersi. Podstawowym z nich jest płeć – choroba ta przeszło tysiącrotnie częściej występuje u kobiet. Od dawna wiadomo też, że rak piersi ma swoje uwarunkowania rodzinne – pojawianie się tej choroby nowotworowej w naj-

bliższej rodzinie zwiększa ryzyko jej wystąpienia. Bardzo silnym czynnikiem ryzyka jest nowotwór, który rozwinął się w młodym wieku w jednej piersi – prawdopodobieństwo powstania nowego ogniska w drugiej piersi jest ok. 10 razy większe od ryzyka populacyjnego. W ostatniej dekadzie ubiegłego wieku zidentyfikowano dwa geny – *BRCA1* i *BRCA2* – które wiążą się z wielokrotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju raka piersi i raka jajnika. Te dwa geny odpowiedzialne są za 3/4 wszystkich dziedziczonych dominująco raków piersi, ale stanowi to tylko kilka procent wszystkich raków gruczołu piersiowego. Wynika z tego, że albo jeszcze bardzo mało wiadomo na temat dziedziczenia raka piersi, albo inne, pozagenetyczne czynniki odgrywają tak dużą rolę, że nawet wykluczenie obecności tych mutacji u osób posiadających licznych bliskich krewnych z rakiem piersi wcale nie zmniejsza ich ryzyka w stosunku do wartości populacyjnych. Rzadsze przypadki dziedzicznego raka jajnika wiążą się z występowaniem mutacji *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* oraz zespołu Lynch, ale częstość ich występowania u kobiet z chorobą nowotworową jest niewielka. Większe znaczenie dla rodzinnych predyspozycji może mieć rodzinna skłonność do otyłości, „dziedziczenie” sposobu odżywiania, aktywności fizycznej, podej-

Adres do korespondencji:

Romuald Dębski, I Klinika Płodnictwa i Ginekologii CMKP, ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa

ścia do laktacji, liczby porodów, wieku rodzenia dzieci, statusu hormonalnego, wieku *menarche* i menopauzy czy skłonności do używek. Wszystkie te elementy, które mogą mieć związek trochę z genami, trochę ze sposobem wychowania czy tradycjami rodzinnymi przekazywanymi z matki na córkę, mają ogromny wpływ na ryzyko powstania tego nowotworu.

Raka piersi mają kobiety o wyższym statusie socjoekonomicznym, otyłe lub z nadwagą, mieszkające w dużych miastach, lepiej wykształcone, rodzące pierwsze dziecko po 26.–30. r.ż., krótko karmiące piersią. Pomimo tego, że rak piersi jest najczęstszą przyczyną zgonów młodych kobiet, prawie 3/4 z nich rozwija się u kobiet po 50. r.ż.

Brak potomstwa albo późne urodzenie pierwszego dziecka i otyłość zwiększają ryzyko rozwoju raka o ok. 50%. W wielu badaniach wykazano, że kobiety z rakiem piersi mają nieco większe, przeciętnie o ok. 15% stężenie estradiolu. Okazuje się jednak, że kobiety z rakiem piersi mają również większe stężenia testosteronu, androstendionu i dehydroepiandrosteronu. Jeszcze większe znaczenie ma czas ekspozycji na duże, typowe dla okresu prokreacyjnego stężenia hormonów płciowych. Wyliczono, że każdy rok przedłużenia momentu wystąpienia menopauzy zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi o ok. 2,8%. W niektórych opracowaniach na podobnym poziomie szacowano zwiększenie ryzyka wynikające z rocznej substytucji hormonalnej. W większości badań epidemiologicznych wieloletnią substytucję wiązano z kilkunastoprocentowym zwiększeniem ryzyka rozwoju procesu nowotworowego. Poglądy na temat związku hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) z rakiem piersi na koniec XX w. można by najkrócej podsumować wynikami *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* opublikowanymi w 1997 r. – niewielkie zwiększenie ryzyka zachorowania, brak wpływu na ryzyko zgonu z powodu raka piersi wynikające z faktu częstszego rozwoju postaci lepiej zróżnicowanych i mniej złośliwych oraz z rozpoznawania zmian o mniejszym zaawansowaniu klinicznym (konsekwencja popularyzacji badań obrazowych u kobiet stosujących substytucję pomenopauzalną). Pomimo że pod koniec ubiegłego wieku zaczęły się pojawiać pierwsze obserwacje epidemiologiczne wskazujące na zwiększenie ryzyka złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej w porównaniu ze stosowaniem samych estrogenów, dość powszechnie jeszcze wtedy sądzono, że analogicznie jak dla endometrium, progestageny mające aktywność antyestrogenną mogą mieć efekt protekcyjny w stosunku do raka piersi.

W lipcu 2002 r. zatrzymano odnogę estrogenowo-progestagenową badania WHI – zasponsorowanego w znacznym stopniu przez światowego lidera w terapii hormonalnej, firmę Wyeth, która chciała udowodnić, że hormony można stosować ze zbawiennym wpływem zawsze, u każdego, bez żadnych ograniczeń. Nawet w samej nazwie programu było zawarte zakłamanie –

badania reklamowane jako przeprowadzone wśród zdrowych kobiet pomenopauzalnych obejmowało potężne grupy kobiet z patologiczną, amerykańską otyłością, z cukrzycą, po zawale, po udarach. Oficjalną przyczyną zamknięcia tej odnogi badawczej było 26-procentowe zwiększenie ryzyka raka piersi, w chwili zatrzymania badania dolne widełki 95-procentowego przedziału ufności (95% *confidence interval* – 95% CI) osiągnęły wartość 1,01. Jestem głęboko przekonany, że badanie to powinno być przerwane, co więcej – w ogóle nie powinno być rozpoczęte, ze względu na dwukrotne zwiększenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych czy 40-procentowe zwiększenie ryzyka wylewu u pozornie zdrowych czy raczej pseudozdrowych 50–80-letnich kobiet, które zdecydowały się na przyjmowanie leków głównie dlatego, że dostały je za darmo i miały przez kilka lat zapewnioną bezpłatną podstawową opiekę medyczną. Rozpoczynanie terapii hormonalnej u kobiet ze średnią wieku sześćdziesięciu kilku lat, kilkanaście lat po menopauzie wiązało się głównie z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, ale w mediach podstawowym argumentem stał się rak piersi.

Rok później, w sierpniu 2003 r. ukazała się w czasopiśmie „Lancet”, już spokojniej odebrana, ale znacznie bardziej niepokojąca praca MWS (*Million Women Study*), oparta na analizie zachorowań na raka piersi w populacji ponad miliona Brytyjek w wieku pomiędzy 50. a 65. r.ż. W grupie tej znalazło się ponad 800 000 kobiet w okresie pomenopauzalnym, u których rozpoznano ponad 7000 raków piersi. Kobiety te w zasadniczym odsetku albo przyjmowały hormony, albo otrzymywały substytucję w przeszłości. Oczywiście można mieć wiele zastrzeżeń merytorycznych (pomieszenie dawek doustnych i przezskórnych, wrzucenie do jednego worka estradiolu i etynyloestradolu), ale liczebność porównywanych grup jest porażająca i zmuszająca do dokładnej analizy danych. W świetle uzyskanych danych kobiety obecnie stosujące terapię hormonalną mają zwiększone o 66% ryzyko rozwoju raka piersi. Wykazano również, że po odstawieniu hormonów ryzyko to natychmiast powraca do wartości charakterystycznych dla całej populacji. Praca MWS jako pierwsza jednoznacznie wskazuje na większe ryzyko wynikające z terapii złożonej oraz na związek pomiędzy czasem stosowania terapii a zwiększeniem ryzyka rozwoju choroby. Kobiety stosujące same estrogeny mają przeciętnie 30-procentowe zwiększenie tego ryzyka, z gradacją od 0,85 dla okresu stosowania poniżej 1 roku, poprzez 1,25 i 1,32 dla okresów do 5 i do 10 lat, aż po 1,37 dla kobiet otrzymujących substytucję przez ponad 10 lat. Stosowanie preparatów dwuskładnikowych – zarówno w schemacie ciągłym, jak i cyklicznym – prowadziło do dwukrotnego zwiększenia ryzyka rozpoznania raka piersi. Nawet kilkumiesięczna terapia wiązała się już ze zwiększonym ryzykiem – ryzyko względne (*relative risk* – RR) = 1,45, w odpowiednich, kolejnych przedziałach czasowych ry-

zyko to wzrastało do wartości 1,74, 2,17 i 2,31 u kobiet stosujących złożoną substytucję przez okres dłuższy niż 10 lat. Nie wykazano zasadniczych różnic, porównując skoniugowane estrogeny, estradiol, drogą doustną i przeskórną oraz niską i klasyczną dawkę estrogenów. Wskazując na wyraźne zwiększenie ryzyka wynikające z podawania progestagenów, postanowiono porównać najpowszechniej wtedy stosowane steroidy. Preparaty zawierające medroksyprogesteron (RR = 1,60) i octan noretisteronu (RR = 1,53) wypadły nieco lepiej od złożonych preparatów zawierających albo norgestimat, albo lewonorgestrel (RR = 1,97). Różnica ta zanikała przy analizie ryzyka w grupie kobiet otrzymujących terapię przez okres dłuższy od 5 lat. *Summa summarum*, z preparatów stosowanych u kobiet z zachowaną macicą najmniejsze zwiększenie ryzyka występowało po tibolonie (RR = 1,45). Nie wykazano różnic dla terapii ciągłej i sekwencyjnej. Najbardziej niepokojący był fakt, że w grupie tej wykazano znamienne statystycznie zwiększenie ryzyka zgonu z powodu raka piersi (RR = 1,22).

Wydawało się, że wszystko jest już jasne, że mamy pełną wiedzę epidemiologiczną na temat zależności pomiędzy stosowaniem terapii hormonalnej a ryzykiem rozwoju i zgonu z powodu raka piersi, ale rok później „JAMA” drukuje wyniki badania drugiej odnogi badania WHI – kobiet po usunięciu macicy, u których stosowano same estrogeny, właściwie wyłącznie estrogeny skoniugowane. Oczywiście wyników tych badań nie zauważyło już żadne „kobiece” czasopismo, gdyż wskazały one na brak związku pomiędzy stosowaniem estrogenów skoniugowanych a ryzykiem rozwoju raka piersi. Co więcej, wykazano, że w grupie kobiet otrzymujących same estrogeny ryzyko rozpoznania raka piersi zmniejszyło się o 23%, a w grupie kobiet, u których terapię rozpoczęto poniżej 60. r.ż. wartość wskaźnika ryzyka wynosiła 0,72. Właściwie wszystkie wyniki, poza utrzymującym się, choć w mniejszym stopniu ryzykiem powikłań zakrzepowych, wyszły zupełnie inaczej niż w odnodze estradiol + progestagen. Dopiero w odnodze z estradiolem badania WHI dokonano podziału całej grupy kobiet pomiędzy 50. a 79. r.ż. w chwili rozpoczęcia terapii na trzy poszczególne dekady. Wyniki te wskazały wyraźnie, że podstawowe znaczenie dla bezpieczeństwa terapii hormonalnej ma czas jej rozpoczęcia – najlepiej, aby terapia substytucyjna odsuwała okres niedoborów hormonalnych – zmniejsza to ryzyko zawału, chorób naczyniowych, zmniejsza ryzyko zgonu; powrót po latach przerwy do stanu hormonalnego podobnego do okresu reprodukcyjnego może być groźny – i dla serca, i dla naczyń, i dla piersi.

Sprzeczności potężnych badań, z których każde spełnia wymogi pierwszej kategorii dowodowej, doprowadzają do ogromnej dowolności interpretacyjnej. Czy ryzyko wystąpienia raka piersi zależy od rodzaju stosowanych estrogenów, od czasu ich podawania, od dawki, faktu stosowania progestagenów lub ich rodzaju, a może od schematu stosowanej terapii?

Przez kilka lat ukazało się kilka prac, które nie miały siły medialnej podjęcia polemiki z wynikami badań HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), WHI, MWS. Na przykład w grupie kobiet mieszkających w Niemczech wykazano, że wcześniejsze stosowanie substytucji hormonalnej zmniejsza ryzyko występowania przerzutów nowotworowych i wydłuża czas wolny od choroby. W liczącej ponad 28 000 grupie *Nurses' Health Study* wskazano na zwiększenie ryzyka stosowania estrogenów, ale dopiero po 15–20 latach terapii i tylko u szczupłych kobiet. Kilkuletnia substytucja u otyłych kobiet, które *per se* mają większe ryzyko rozwoju raka piersi, może je nawet zmniejszać.

Dopiero w 2008 r. pojawiły się niezłe liczebnie wyniki badania grupy E3N – badania przeprowadzonego we Francji, w którym większość pacjentek otrzymywała terapię zgodną ze standardami europejskimi. Analiza ryzyka chorób nowotworowych zaowocowała szeregiem dobrze udokumentowanych obserwacji, prac opublikowanych m.in. w „*Journal of Clinical Oncology*”. W niniejszej pracy starano się wypośrodkować uzyskane dane, wybrać te, które do odpowiedzi na powyżej zadane pytanie wydają się najważniejsze.

Kohortę E3N tworzy prawie 100 000 mieszkanki Francji urodzonych pomiędzy 1925 a 1950 r. Badanie jest prowadzone prospektywnie od 1990 r. i polega na udzielaniu odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu ponawianym co ok. 2 lata. Zgromadzone dane pochodzą z kwestionariuszy z odpowiedziami dotyczącymi problemów zdrowotnych, wywiadu chorobowego, stylu życia, statusu menopauzalnego, stosowanej terapii substytucyjnej uzyskanymi w latach 1992, 1993, 1995, 1997, 2000 i 2002. Analizie poddano moment rozpoczęcia terapii, rodzaj preparatu i czas jego stosowania. W celu uniknięcia pomyłek każda ankietowana miała przedstawiany zestaw fotografii opakowań preparatów hormonalnych dostępnych we Francji. Ze względu na odmienną charakterystykę produktów dostępnych w Europie dokonano innego podziału stosowanych leków. Oczywiście wyodrębniono grupę kobiet otrzymujących same estrogeny, w Europie w większości estradiol, w znacznie większym odsetku niż w Stanach Zjednoczonych podawany drogą pozajelitową, głównie przeskórną. Terapię dwuskładnikową (estradiol + progestagen) podzielono ze względu na komponentę progestagenową – na zawierającą naturalny progesteron, dydrogesteron albo inne progestageny. Pod tym pojęciem mieściły się noretisteron, medroksyprogesteron, cyproteron, medrogeston, chlormadinon, promegeston i nomegestrol. Tych ostatnich progestagenów w Polsce nie stosuje się w terapii substytucyjnej.

W całej grupie badanej E3N znalazło się prawie 89 000 kobiet w okresie pomenopauzalnym. Po wykluczeniu prawie 6000 kobiet, które jeszcze przed rozpoczęciem badania miały rozpoznaną chorobę nowotworową i ponad 1500 niepamiętających momentu rozpoczęcia

terapii substytucyjnej grupę badaną tworzyło 80 391 kobiet, które obserwowano przeciętnie przez $8,1 \pm 3,9$ roku, co daje łącznie 653 125 kobietolat. W okresie tym rozpoznano 2355 przypadków pierwotnego inwazyjnego raka piersi. Weryfikację histopatologiczną uzyskano w 96% przypadków. Raki piersi podzielono na przewodowe, pęcherzykowe lub mieszane oraz inne postacie histopatologiczne (m.in. raki rdzeniaste, śluzotwórcze, cewkowe). Raki pęcherzykowe stanowią największą grupę, bo ok. 70% raków piersi, w okresie obserwacji stwierdzono 3-procentowy wzrost częstości występowania tej postaci nowotworu. Rak pęcherzykowy i postać przewodowo-pęcherzykowa stanowią ok. 16% raków piersi, często rozwijają się wielogniskowo, co wiąże się z gorszym rokowaniem. W okresie obserwacji stwierdzono wzrost częstości występowania raka pęcherzykowego o 50% i prawie podwojenie częstości występowania postaci mieszanej. W 1792 przypadkach określono obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych. W ok. 21% raków nie określono statusu receptorowego.

Bardzo interesujące i warte zastanowienia są dane dotyczące częstości stosowania terapii hormonalnej wśród mieszkanki Francji. Spośród ponad 80 000 badanych terapii hormonalnej nie stosowało tylko niecałe 30% kobiet, zaś grupa stosujących obecnie lub w przeszłości przekracza 70%. Bardzo interesujące jest też porównanie częstości stosowania terapii w zależności od momentu narodzin. W grupie kobiet urodzonych pomiędzy 1925 a 1930 r., czyli wchodzących w menopauzę w latach 70. XX w., odsetek kobiet stosujących terapię substytucyjną nie przekraczał 40%. Ale już w grupie kobiet urodzonych 5 lat później odsetek stosujących terapię hormonalną wyniósł 58%. Każdy kolejny rok zwiększał tę wartość, aż do apogeum, przekraczającego 80%, które zaobserwowano w grupie kobiet urodzonych pomiędzy 1940 a 1945 r., czyli wchodzących w okres menopauzy pod koniec ubiegłego wieku. Wśród kobiet przeciętnie o 5 lat starszych odsetek ten zmniejszył się do ok. 72%, co niewątpliwie było pokłosiem historii medialnej po ukazaniu się wyników pierwszej odnogi badania WHI.

Ciekawa jest również analiza zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) a częstością stosowania terapii. Kobiety o prawidłowej masie ciała z BMI w przedziale poniżej 20 lub 20–25 stosowały terapię z częstością odpowiednio ok. 76% i 74%. W grupie kobiet z nadwagą, z BMI pomiędzy 25 a 30, odsetek deklarujących stosowanie HTZ obniżył się do 61%, zaś u kobiet otyłych, z BMI powyżej 30 – do ok. 47%. Interpretacja tych wniosków może być wieloraka. Po pierwsze, kobiety z nadwagą i otyłe mają mniej nasilone objawy wypadowe, ale przede wszystkim kobiety, które zwracają większą uwagę na swoją prezencję, sylwetkę, stan zdrowia, częściej skutecznie kontrolują swoją masę i częściej korzystają z benefitów terapii hormonalnej.

Stosowanie w przeszłości antykoncepcji hormonalnej lub suplementacji progestagennej w celu regulacji cykli miesięczkowych również w sposób znamieny statystycznie zwiększa częstość stosowania substytucji hormonalnej w okresie pomenopauzalnym.

Nie wykazano natomiast różnic znamienych statystycznie pomiędzy kobietami stosującymi i niestosującymi terapii hormonalnej pod względem całego szeregu innych czynników, które mogą przekładać się na zwiększenie lub zmniejszenie ryzyka raka piersi, takich jak wiek *menarche*, wiek menopauzy, częstość menopauzy operacyjnej, rodność, czas karmienia piersią, obciążony wywiad rodzinny czy występowanie niezłośliwych schorzeń gruczołu piersiowego.

Ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet otrzymujących same estrogeny wynosiło 1,29 (95% CI 1,02–1,65), było nieco większe dla terapii doustnej – 1,32 (95% CI 0,76–2,29) niż dla przezskórnej podaży estrogenów (RR = 1,28; 95% CI 0,98–1,69). Oczywiście z faktu braku znamienności statystycznej dla dwu podstawowych metod podaży hormonów nie można wyciągać wniosków, jest to wyłącznie funkcja liczebności grupy i połączenie obu tych podgrup wskazuje na znamienne statystycznie zwiększenie ryzyka rozwoju raka piersi u kobiet otrzymujących substytucję estrogenową. Znamienności statystycznej nie osiągnęło też zwiększenie ryzyka w zależności od czasu stosowania samych estrogenów. Ryzyko to w przedziałach do 2 lat, 2–4, do 6 i powyżej 6 wynosiło odpowiednio 1,26, 1,13, 1,50 i 1,31. Zaznaczony trend zwiększenia ryzyka w miarę wydłużenia okresu terapii jest bardzo daleki od znamienności statystycznej.

Znacznie ciekawsze są wyniki dotyczące stosowania terapii dwuskładnikowej. Oczywiście oddzielnej analizie podano kombinacje związane ze stosowaniem estrogenów doustnie i przezskórnie. O ile stosowanie samych estrogenów doustnie wiązało się z nieznamienym zwiększeniem ryzyka, to połączenie estrogenu z niektórymi progestagenami prowadzi do wyraźnego zwiększenia ryzyka. I tak największe ryzyko zaobserwowano w przypadku stosowania medrogestonu (RR = 2,74; 95% CI 1,42–5,29), octanu cyproteronu (RR = 2,57; 1,81–3,65), octanu noretisteronu (RR = 2,11; 1,56–2,86), chlormadinonu (RR = 2,02; 1,00–4,06) oraz octanu medroksyprogesteronu (RR = 1,48; 1,02–2,16). Promegeston i nomegestrol wiązały się z nieznamienym zwiększeniem ryzyka, natomiast połączenie doustnie stosowanego estradiolu z dydrogesteronem wiązało się z nieznamienym statystycznie zmniejszeniem ryzyka (RR = 0,77; 95% CI 0,36–1,62).

Podobnej analizie poddano ryzyko rozwoju raka piersi w przypadku stosowania terapii przezskórnej. Stosowanie samych estrogenów transdermalnych wiązało się z nieznamienym statystycznie zwiększeniem ryzyka (RR = 1,26). Skojarzenie tej postaci terapii z medrogestonem prowadzi do znamienego zwiększenia ryzyka (RR = 2,03; 95% CI 1,39–2,97). Podobnie znamienne

statystycznie zwiększenie zaobserwowano dla połączenia przezskórnego estradiolu z octanem noretisteronu (RR = 1,60; 1,28–2,01), nomegestrolem (RR = 1,52; 1,19–1,96) oraz octanem chlormadinonu (RR = 1,48; 1,05–2,09). Zupełnie odmienne obserwacje poczyniono dla skojarzenia estradiolu przezskórnego z naturalnymi progestagenami. Połączenie estradiolu z dydrogesteronem prowadziło do nieznamienno zwiększenia ryzyka (RR = 1,18; 95% CI 0,95–1,48), czyli mniejszego niż w przypadku stosowania samego estradiolu. Jeszcze lepiej wypadło połączenie estrogenu z naturalnym progesteronem (RR = 1,08; 95% CI 0,89–1,31). W żadnym z analizowanych przedziałów czasowych nie zaobserwowano znamienno statystycznie zwiększenia ryzyka rozwoju raka piersi przy połączeniu estrogenu z progesteronem lub dydrogesteronem, co więcej – krótkotrwała terapia, dla dydrogesteronu do 2 lat, dla progesteronu do 4 lat, prowadzi do nieznamienno zmniejszenia ryzyka rozpoznania raka piersi. Zupełnie inaczej wygląda ryzyko w przypadku stosowania innych progestagenów. Ze względów na analizę statystyczną połączono inne progestageny w jedną grupę, dla której ryzyko rozwoju raka wyniosło 1,69 (95% CI 1,50–1,91). Ryzyko to zwiększa się wraz z czasem stosowania terapii i wynosi odpowiednio do 2 lat – 1,36, do 4 lat – 1,59, do 6 lat – 1,79 i przy stosowaniu terapii złożonej przez okres dłuższy od 6 lat – 1,95. Wzrost ten jest we wszystkich punktach czasowych znamienno statystycznie, co więcej – jest praktycznie liniowy – im dłuższy okres terapii, tym większe prawdopodobieństwo rozwoju raka piersi.

Większość (ponad 58%) raków piersi, w których oceniono status receptorowy, zawierała zarówno receptory estrogenowe – ER(+), jak i progesteronowe – P(+). Taka konstelacja występowała nieco częściej w rakach pęcherzykowych – sięgała 64%, rzadziej występowała w innych postaciach raka (52,2%). Drugim co do częstości układem, występującym w prawie 21% raków jest obecność tylko receptora estrogenowego – ER(+), P(–). Najrzadszą konstelacją, występującą tylko w ok. 3,5% przypadków, jest obecność w komórkach nowotworowych wyłącznie receptora progesteronowego – ER(–), P(+). Brak obu receptorów [ER(–), P(–)] stwierdzono w ok. 17% raków, częściej w raku przewodowym – 18,1%, rzadziej w raku pęcherzykowym – 10,3%.

Stosowanie terapii hormonalnej wiązało się z nieco znacznie większym zwiększeniem ryzyka rozwoju raka pęcherzykowego. W przypadku terapii stosowanej przez okres dłuższy niż 5 lat RR dla raka przewodowego wynosiło 1,4, dla raka pęcherzykowego – 1,7. Stosowanie samych estrogenów, estrogenów z progesteronem niezależnie od czasu terapii, nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju obu tych postaci nowotworu. Stosowanie estrogenów z dydrogesteronem nie prowadziło do zwiększenia ryzyka powstania raka przewodowego, natomiast długotrwałe stosowanie tej kombinacji leków wiązało się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju raka

pęcherzykowego. Każde zestawienie estrogenu z innymi progestagenami, stosowane zarówno do 5 lat, jak i dłużej prowadzi do znamienno statystycznie zwiększenia ryzyka rozwoju obu tych postaci nowotworu piersi. Najwyraźniejszy jest wpływ tej terapii na ryzyko rozwoju raków zawierających receptory estrogenowe, zarówno ER(+), P(+), RR = 1,8, jak i ER(+), P(–) – RR = 2,6. Długotrwałe, przekraczające okres 5 lat, stosowanie takiej terapii wiąże się z jeszcze wyraźniejszym zwiększeniem ryzyka do wartości odpowiednio 2,0 i 3,2.

Wyniki tych badań zaowocowały już konkretnymi zaleceniami. W opublikowanych przed kilkoma miesiącami rekomendacjach Międzynarodowego Towarzystwa Menopauzy w rozdziale dotyczącym zależności pomiędzy stosowaniem terapii hormonalnej a chorobami piersi znajduje się następujące zalecenie: „Progesteron mikronizowany lub dydrogesteron dodawany do estrogenów podawanych doustnie lub przezskórnie może kojarzyć się z lepszym profilem bezpieczeństwa niż stosowanie innych, syntetycznych progestagenów”. W rozdziale tym znajduje się jeszcze jedno, dość frapujące stwierdzenie – same skoniugowane estrogeny nie zwiększają ryzyka raka sutka, co potwierdza przeszło 7-letnia obserwacja odnogi estrogenowej badania WHI i 15-letnie obserwacje badania NHS. Niestety, dane dotyczące stosowania estradiolu nie są aż tak optymistyczne. Zatem pojawia się kolejne pytanie, na które jeszcze dziś nie ma pewnej odpowiedzi. Czy negatywne oceny estrogenów skoniugowanych nie były wynikiem tego, że nikt jeszcze nie przeprowadził dużego badania o podobnej mocy jak badanie WHI, opartego na podaży preparatów zawierających naturalny estradiol.

Piśmiennictwo

- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
- Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498-508.
- Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-32.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
- Clavel-Chapelon F; E3N-EPIC Group. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 2002; 86: 723-7.
- Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
- Easton DF. Familial risks of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 179-81.
- Favero A, Parpinel M, Franceschi S. Diet and risk of breast cancer: major findings from an Italian case-control study. *Biomed Pharmacother* 1998; 52: 109-15.

10. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103-11.
11. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1260-8.
12. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1752-8.
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
14. Schuetz F, Diel IJ, Poeschel M, et al. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 342.e1-9.
15. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279: 535-40.
16. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-57.
17. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302-20.