

## Objawy uboczne stosowania tamoksyfenu i raloksyfenu

### Side effects of tamoxifen and raloxifene therapy

Małgorzata Sobstyl<sup>1</sup>, Joanna Tkaczuk-Włach<sup>1</sup>, Jacek Sobstyl<sup>3</sup>, Grzegorz Jakiel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lechośław Putowski

<sup>2</sup>Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mosiewicz

Przeгляд Menopauzalny 2012; 3: 250–253

#### Streszczenie

Tamoksyfen i raloksyfen należą do grupy leków będących selektywnymi modulatorami receptorów estrogenowych (*selective estrogen receptor modulators* – SERM). Ich właściwości i efekty terapii zależą od tkanki i środowiska hormonalnego, w którym działają. Korzyści wynikające z selektywności wykorzystywane są w leczeniu i profilaktyce raka sutka oraz osteoporozy. Nie należy jednak lekceważyć objawów ubocznych tych terapii. Do najczęstszych niepożądanych skutków stosowania SERM należą: przerost i rak endometrium, uderzenia gorąca, poty nocne, atrofia pochwy, dyspareunia.

**Słowa kluczowe:** tamoksyfen, raloksyfen, rak sutka, rak endometrium, uderzenia gorąca.

#### Summary

Tamoxifen and raloxifene belong to a group of selective estrogen receptor modulators (SERMs). Their features and therapeutic effects depend on tissue and hormonal environment in which they are acting. Advantages resulting from selectivity are used in treatment and prevention of breast cancer and osteoporosis. However, side effects of these therapies should not be neglected. The most common negative symptoms of SERMs treatment are endometrial hyperplasia and cancer, hot flashes, night sweats, vaginal atrophy, dyspareunia.

**Key words:** tamoxifen, raloxifene, breast cancer, endometrial cancer, hot flashes.

#### Wstęp

W Polsce nowotwory piersi zajmują pierwsze miejsce wśród zachorowań na wszystkie nowotwory u kobiet (22%). Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2009 r. rak piersi został rozpoznany u ponad 17 tys. pacjentek. Liczba zachorowań na raka piersi ciągle wzrasta i szacuje się, że do 2015 r. może wzrosnąć do ok. 20 tys. rocznie. Rak piersi jest drugą (po raku płuca) co do częstości przyczyną śmierci kobiet. W 2009 r. największy odsetek zgonów z powodu nowotworu złośliwego dotyczył raka płuca (14,5%) oraz raka sutka (12,8%) [1].

Całkowite ryzyko zachorowania na raka piersi zwiększa się wraz z wiekiem pacjentki – poniżej 50. roku życia wynosi 1 na 50 kobiet, natomiast wśród pacjentek, które dożyją 85. roku życia, jedna na 8 kobiet zachoruje na raka piersi [2]. Wprowadzone profilaktyczne badania

mammograficzne dla kobiet w wieku 50–69 lat mogą zmniejszyć śmiertelność i poprawić rokowanie poprzez wcześniejsze rozpoznanie choroby. Leczenie raka piersi obejmuje chirurgię z adjuwantową chemioterapią, hormonoterapią lub połączeniem obu tych metod.

Tamoksyfen i raloksyfen należą do leków z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators* – SERM). Tamoksyfen jest złotym standardem w leczeniu raka piersi u kobiet przed menopauzą i po niej. Stosuje się go także w celu zmniejszenia ryzyka raka sutka u kobiet z rakiem *in situ* po zabiegu operacyjnym i radioterapii lub należących do grupy dużego ryzyka nowotworu (wskazania niezarejestrowane w Polsce). Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) dopuściła stosowanie tamoksyfenu w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju raka piersi. Raloksyfen dotychczas jako jedyny wśród SERM znalazł zastosowanie w zapobiega-

niu osteoporozie i w jej leczeniu. Na podstawie badania MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) FDA zatwierdziła raloksyfen do leczenia osteoporozy u pacjentek po menopauzie [3]. Dodatkową korzyścią zanotowaną w badaniu MORE było zmniejszenie częstości zachorowania na raka sutka. W 2007 r. FDA zaakceptowała raloksyfen w profilaktyce inwazyjnego raka sutka u kobiet po menopauzie z osteoporozą i u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka rozwoju inwazyjnego raka sutka.

### Mechanizm działania selektywnych modulatorów receptora estrogenowego

Selektywne modulatory receptora estrogenowego działają agonistycznie lub antagonistycznie w zależności od tkanki i środowiska hormonalnego. Tamoksyfen, wiążąc się z receptorem estrogenowym, kompetycyjnie hamuje wiązanie estrogenu. Badania *in vitro* wykazały cytostatyczny, a nie komórkobójczy mechanizm działania, dlatego lek musi być podawany długotrwale (optymalny czas to 5 lat). Tamoksyfen po połączeniu z receptorem estrogenowym będzie działał jak agonista (estrogen) lub antagonist (antyestrogen) w zależności od obecności koaktywatorów w poszczególnych tkankach. Ze względu na antagonistyczne działanie na gruczoł piersiowy stosowany jest w dawce 20 mg na dobę po leczeniu chirurgicznym raków zawierających receptory estrogenowe [4]. W niektórych krajach stosowany jest również jako profilaktyka u kobiet z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka sutka. Najkorzystniejszy efekt działania leku (zmniejszenie o 50% częstości nawrotów choroby) obserwuje się w guzach piersi zawierających receptory estrogenowe. Tamoksyfen jest także skuteczny w guzach receptoroujemnych. Takiego stanu rzeczy upatruje się w hamowaniu aktywności kinazy C białek oraz stymulacji wydzielania transformującego czynnika wzrostu beta (*transforming growth factor beta* – TGF- $\beta$ ) przez komórki raka. Procesy te są niezależne od wiązania tamoksyfenu z receptorem estrogenowym [4]. Właściwości estrogenne leku manifestują się zmianami w białkach surowicy. Pod wpływem tamoksyfenu następuje zmniejszenie stężenia antytrombiny III, cholesterolu, frakcji lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL) oraz zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG). Tamoksyfen jako agonista receptorów estrogenowych pobudza syntezę receptorów progesteronowych, działa estrogenie na kości oraz na błonę śluzową pochwy i macicy [5].

Raloksyfen, będąc SERM, wykazuje właściwości antyestrogenowe w macicy i piersi. Równocześnie w kościach i krwi zachowuje się jak agonista receptora estrogenowego. Raloksyfen zarówno u kobiet ze stwierdzoną osteoporozą, jak i u pacjentek bez osteoporozy w okresie pomenopauzalnym powoduje zmniejszenie stężenia markerów obrotu kostnego, zwiększenie masy kostnej

w trzonach kręgow i znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgowych w terapii trzyletniej [6, 7]. Nie zaobserwowano wymiernych efektów terapii raloksyfenem w postaci redukcji złamań biodra czy innych złamań pozakręgowych [6–8]. Badanie RUTH (*Raloxifene Use for the Heart*) oceniające wpływ raloksyfenu na częstość epizodów sercowych i zakrzepowych dodatkowo wykazało, że lek zmniejsza ryzyko inwazyjnego raka piersi z receptorami estrogenowymi o 55% [9].

Objawy uboczne obserwowane podczas terapii lekami z grupy SERM wynikają z jednej strony z właściwości agonistycznych w stosunku do receptora estrogenowego (przerosty i rak endometrium), a z drugiej strony z właściwości antyestrogenowych (objawy wypadowe, atrofia pochwy).

### Objawy wypadowe

Objawy wypadowe są uciążliwym efektem terapii lekami z grupy SERM u kobiet w każdym wieku. Wśród nich najczęściej wymieniane są uderzenia gorąca, poty nocne i zaburzenia snu [4, 10]. Objawy naczynioruchowe, szczególnie uderzenia gorąca, pojawiają się częściej u kobiet leczonych tamoksyfenem w porównaniu z grupą kobiet zdrowych w okresie menopauzy [2]. Uderzenia gorąca występują u ok. 80% pacjentek stosujących tamoksyfen [11]. W badaniu Mortimera i wsp. porównywano wiek pacjentek leczonych tamoksyfenem, u których występowały uderzenia gorąca, oraz wiek pacjentek bez uderzeń gorąca. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wieku pacjentek obu grup [11]. Do 20% kobiet z rakiem sutka przerywa terapię hormonalną z powodu silnych objawów menopauzalnych, głównie uderzeń gorąca, mimo znaczącej roli terapii w redukcji nawrotów nowotworu [12, 13]. W badaniu MORE najczęstszymi objawami ubocznymi stosowania raloksyfenu były uderzenia gorąca i atrofia pochwy. Z kolei badanie STAR (*The Study of Tamoxifen and Raloxifene*) porównywało skuteczność tamoksyfenu i raloksyfenu w aspekcie zapobiegania pojawieniu się raka piersi u kobiet po menopauzie i w grupie wysokiego ryzyka. Stwierdzono, że pacjentki przyjmujące raloksyfen zgłaszały rzadziej występowanie uderzeń gorąca, suchości pochwy i krwawień w porównaniu z grupą przyjmującą tamoksyfen [14]. Leczenie dokuczliwych objawów wypadowych nie jest proste, zważywszy na przeciwwskazania do stosowania estrogenów w raku sutka. Leki takie, jak: klonidyna, bromokryptyna, witamina E w dawce 800 IU dziennie nie przynosiły oczekiwanych skutków. Podobnie żeńszeń, pluskwica groniasta czy izoflawony wykazywały niewielką różnicę w tagodzeniu objawów w porównaniu z placebo [15, 16]. W wielu badaniach potwierdzono istotne zmniejszenie uderzeń gorąca po zastosowaniu selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) oraz norepinefryny (*selective norepinephrine reuptake inhibitors* – SNRI).

Do leków z grupy SSRI należą m.in.: fluoksetyna, paroksetyna, wenlafaksyna. Stwierdzono jednak, że paroksetyna wprawdzie zmniejsza nasilenie uderzeń gorąca, ale najbardziej hamuje metabolizm tamoksyfenu w porównaniu z innymi SSRI. Wenlafaksyna natomiast ma mniejszy wpływ na układ enzymatyczny wątroby, dzięki czemu nie wywiera tak silnego działania hamującego na tamoksyfen [17, 18]. U pacjentek leczonych lekami z grupy SERM zastosowanie ma również preparat przeciwdrgawkowy – gabapentyna. Łagodzi ona objawy naczynioruchowe, nie wchodząc w interakcję z SERM [19, 20].

## Rak endometrium

Pacjentki stosujące tamoksyfen w leczeniu raka piersi są w szczególności narażone na ryzyko pojawienia się patologii w zakresie endometrium. Błona śluzowa jamy macicy jest wrażliwa na agonistyczne działanie tamoksyfenu w obrębie receptorów estrogenowych. Badanie NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*), obejmujące 13 388 kobiet, przeprowadzone zostało w celu porównania wpływu tamoksyfenu z placebo na częstość występowania raka piersi u kobiet z grupy wysokiego ryzyka. Badacze dodatkowo zaobserwowali, że ryzyko rozwoju raka endometrium jest 3 razy wyższe u pacjentek stosujących tamoksyfen niż u kobiet nieprzyjmujących tego leku [21]. Ponadto, zwiększenie ryzyka raka endometrium jest uzależnione od czasu trwania leczenia i dawki stosowanego tamoksyfenu [22]. Lek ten powoduje również nieco zmieniony obraz endometrium w badaniu ultrasonograficznym (USG): zmniejszenie echogeniczności podścieliska i myometrium, torbielowate pogrubienie endometrium [23]. Powoduje to fałszywie dodatni wynik badania USG i może być przyczyną zbyt częstych zabiegów diagnostycznych i histerektomii. Ocena grubości endometrium, przy której należy pobrać materiał do badania histopatologicznego, nie jest jednoznaczna. Graniczna grubość endometrium u pacjentek miesiączkujących jest trudna do określenia. W przypadku kobiet po menopauzie niektórzy autorzy uznają 8–9 mm za grubość endometrium, powyżej której powinno się rozpocząć dalszą diagnostykę [24]. Według innych, nie zaleca się rutynowo wykonywania USG u pacjentek przyjmujących tamoksyfen. Dopiero pojawienie się dolegliwości w obrębie jamy macicy lub krwawienia z niej jest wskazaniem do badania obrazowego [25]. Kobiety leczone tamoksyfenem są bardziej narażone na występowanie łagodnych schorzeń ginekologicznych. Zaobserwowano częste pojawianie się przerostów endometrium, polipów endometrialnych, mięśniaków macicy i endometriozy [26, 27]. U młodszych pacjentek stosujących tamoksyfen istnieje większe ryzyko występowania torbieli jajnikowych. Jest to związane z młodym wiekiem chorej i zachowaną czynnością hormonalną jajnika mimo terapii tamoksyfenem [26].

W obserwacji pięcioletniej terapia raloksyfenem związana była ze zwiększeniem nasilenia objawów naczynioruchowych oraz kurczy mięśni nóg. Nie stwierdzono natomiast wzrostu częstości krwawień z macicy, przerostu endometrium czy raka endometrium, bólu piersi, chorób pęcherzyka żółciowego oraz zaćmy [3, 6]. Doniesienia o wzroście częstości występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych w czasie terapii raloksyfenem nie potwierdziły się po ponownym zrewidowaniu materiału badawczego [28]. Badanie STAR potwierdziło, że u kobiet przyjmujących raloksyfen istniało mniejsze ryzyko rozwoju raka endometrium niż u kobiet stosujących tamoksyfen [5]. U pacjentek po menopauzie przyjmujących raloksyfen z powodu osteoporozy nie zwiększyła się liczba nieprawidłowych krwawień z macicy w porównaniu z grupą pacjentek przyjmujących tamoksyfen. Dlatego też nie jest zalecane rutynowe wykonywanie badania USG u tych chorych [26, 27, 29].

## Atrofia pochwy

Atrofia pochwy i związane z tym bolesne współżycie jest rzadszym problemem u pacjentek przyjmujących tamoksyfen, natomiast u kobiet poddanych terapii raloksyfenem częstość ta istotnie się zwiększa [14]. Stosowanie miejscowych dopochwowych preparatów estrogenowych nie jest zalecane u kobiet chorych na raka piersi estrogenozależnego. Publikowane są prace, które dopuszczają podawanie dopochwowych estrogenów w przypadkach atrofii pochwy [30]. Wydaje się jednak, że wymagają one badań potwierdzających bezpieczeństwo takiej terapii na większej liczbie pacjentek. Obecnie zalecanymi preparatami w atrofii pochwy są żełe nawilżające.

## Jakość życia

W badaniu *The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial* nie wykazano istotnych różnic w jakości życia pacjentek, jak również w zgłaszanych przez nie obawach dotyczących terapii [14]. Brak różnic dotyczył zdrowia psychicznego, fizycznego i częstości depresji. W grupie pacjentek stosujących tamoksyfen odnotowano większą aktywność seksualną, aczkolwiek pacjentki te zgłaszały częstsze występowanie uderzeń gorąca oraz problemów z nietrzymaniem moczu. Z kolei w grupie kobiet stosujących raloksyfen odnotowano więcej dolegliwości w obrębie układu kostno-mięśniowego, bolesnych stosunków płciowych i wahań w masie ciała [14].

## Podsumowanie

Skutki uboczne towarzyszące terapii lekami z grupy SERM nie mogą być lekceważone. Niektóre z nich,

takie jak objawy wypadowe, są uciążliwe dla pacjentki, wpływają na jakość życia, ale nie stanowią zagrożenia dla zdrowia czy życia. W łagodzeniu uderzeń gorąca najskuteczniejsza wydaje się gabapentyna. Zwiększenie ryzyka raka endometrium w przypadku stosowania tamoksyfenu stanowi poważne powikłanie terapii adjuwantowej w raku piersi. Zasadnym wydaje się więc wykonywanie systematycznych badań USG w trakcie terapii. W przypadku krwawienia z jamy macicy konieczna jest weryfikacja histopatologiczna.

## Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów 2011; 38-9.
- Hickey M, Saunders C, Partridge A, et al. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 1669-80.
- Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 837-44.
- Cella D, Fallowfield LJ. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 176-80.
- Uray IP, Brown PH. Prevention of breast cancer: current state of the science and future opportunities. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 1583-600.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA* 1999; 282: 637-45.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-17.
- Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 25-54.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
- Aldrich JM, Quail DC, Levy-Frebault J, et al. Predictors of hot flushes in postmenopausal women who receive raloxifene therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1979-88.
- Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA, et al. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 421-6.
- Fellowes D, Fallowfield LJ, Saunders CM, et al. Tolerability of hormone therapies for breast cancer: how informative are documented symptom profiles in medical notes for 'well-tolerated' treatments? *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66: 73-81.
- Barron TI, Connolly R, Bennett K, et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007; 109: 832-9.
- Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2742-51.
- Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2739-41.
- Van Patten CL, Olivetto IA, Chambers GK, et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1449-55.
- Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1758-64.
- Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-83.
- Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 818-24.
- Loprinzi CL, Kugler JW, Barton DL, et al. Phase III trial of gabapentin alone or in conjunction with an antidepressant in the management of hot flashes in women who have inadequate control with an antidepressant alone: NCCTG N03C5. *J Clin Oncol* 2007; 25: 308-12.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
- Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1654-62.
- Kahraman K, Pabuccu E, Taskin S, et al. The role of ultrasound and symptom-based triage for detection of pathological endometrial changes in patients undergoing tamoxifen therapy for breast cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2011; 32: 667-71.
- Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, et al. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 1004-8.
- Wilder JL, Shajahan S, Khattar NH, et al. Tamoxifen-associated malignant endometrial tumors: pathologic features and expression of hormone receptors estrogen-alpha, estrogen-beta and progesterone; a case controlled study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 553-8.
- Chalas E, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Benign gynecologic conditions among participants in the Breast Cancer Prevention Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1230-7.
- Morales L, Timmerman D, Neven P, et al. Third generation aromatase inhibitors may prevent endometrial growth and reverse tamoxifen-induced uterine changes in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16: 70-4.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-57.
- Sismond P, Biglia N, Roagna R, et al. How to manage the menopause following therapy for breast cancer. Is raloxifene a safe alternative? *Eur J Cancer* 2003; 36 (Suppl. 4): 74-6.
- Ponzzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME, et al. Vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003; 6: 45-52.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego objawów ubocznych stosowania tamoksyfenu i raloksyfenu, zamieszczonego w numerze 2/2012 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1. 5; 2. d; 3. d; 4. a; 5. d; 6. d; 7. c; 8. b; 9. d; 10. d; 11. c; 12. d; 13. d; 14. b; 15 a.