

Hormony a rak piersi – uwagi onkologa

Hormones and breast cancer – oncologist's remarks

Janusz Jaśkiewicz¹, Marzena Wetnicka-Jaśkiewicz²

Przez wiele lat hormonalna terapia zastępcza (HTZ) była powszechnie zalecana nie tylko w celu zlikwidowania objawów klimakteryjnych, ale również w celu obniżenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, osteoporozy oraz aby spowolnić fizjologiczny proces starzenia u kobiet w okresie menopauzalnym. Wyniki wielu randomizowanych badań klinicznych nie potwierdziły korzyści ze stosowania HTZ w celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na chorobę wieńcową. Wielu autorów sugeruje wzrost ryzyka choroby serca u kobiet stosujących tę terapię. Liczne retrospektywne badania potwierdzają, że ryzyko wystąpienia raka piersi (RP) jest wyższe wśród kobiet stosujących HTZ i jest wprost proporcjonalne do długości trwania tej terapii. Ostatnie badania sugerują, że ryzyko RP wzrasta jeszcze bardziej, jeżeli estrogeny są kojarzone z progesteronem. Z drugiej strony, RP „wyidukowany” przez HTZ ma niższą złośliwość, jest lepiej zróżnicowany, lepiej reaguje na leczenie i dlatego lepiej rokuje. HTZ zwiększa ryzyko rozwoju raka endometrium, zwłaszcza jeśli prowadzona jest jako terapia tylko preparatami estrogenowymi. Obecnie należy ograniczyć wskazania do HTZ w celu zmniejszenia niektórych objawów wypadowych, takich jak suchość i świąd pochwy, poty, uderzenia gorąca oraz jako profilaktykę osteoporozy. Możliwość zastosowania HTZ u kobiet, które zakończyły leczenie z powodu RP i nie mają cech choroby, jest problemem otwartym. Pomimo że wstrzymano rekrutację do badania HABITS zajmującego się tym problemem, należy zaczekać na wyniki innych aktualnie prowadzonych prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych. Główne zagadnienia w HTZ to kompromisowe dobranie odpowiedniej konfiguracji hormonów, wprowadzenie niskich dawek oraz indywidualne dostosowanie drogi podania leków.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, rak piersi

(Przegląd Menopauzalny 2004; 4: 68–71)

Potencjalny wpływ HTZ na proces indukcji nowotworów piersi

Od początków stosowania HTZ badano związek między stosowaniem estrogenów a ryzykiem zachorowania na RP [1, 2]. Chociaż badania opublikowane przed 1990 r. wskazywały na brak takiej zależności, to jednak wiele późniejszych badań klinicznych sugeruje umiarkowany względny wzrost ryzyka zachorowania

na RP podczas stosowania estrogenów w wysokich dawkach przez dłuższy okres [2–6]. Wzajemna dodatnia korelacja między poziomem estrogeny i estradiolu w surowicy krwi a ryzykiem zachorowania na RP była zauważona w dużej grupie pomenopauzalnych kobiet poddanych badaniom przesiewowym [7]. Ostatnie badania pokazały, że kombinowana HTZ podwyższa ryzyko raka piersi w porównaniu z monoterapią estrogenem [2, 5, 7]. Bardziej znaczący jest fakt, że badania te

¹Klinika Chirurgii Plastycznej Akademii Medycznej w Gdańsku;
kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Jaśkiewicz

²Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku;
kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Jassem



wykazały mały, ale znaczący wzrost względnego ryzyka zachorowania na RP dla każdego roku stosowania HTZ, zarówno u kobiet przewlekłe przyjmujących lub stosujących HTZ przez 1–4 lata przed rozpoznaniem RP [2]. Choć występowanie RP u kobiet stosujących HTZ jest wysokie, nie wpływa to na pogorszenie wskaźników śmiertelności z powodu RP w tej grupie w porównaniu z ogólną populacją chorych na RP [2, 8]. Przeciwnie, kolejne badania pokazały znaczące obniżenie śmiertelności na ten rodzaj nowotworu u kobiet stosujących HTZ [9–11]. Korzystny wpływ stosowania HTZ na przeżycia może wynikać z faktu, że ta grupa RP charakteryzuje się mniejszym stopniem złośliwości i mniejszym stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu [2, 11]. Holli i wsp. stwierdzili np. zależność – chore stosujące HTZ miały mniejsze rozmiary guza (<2 cm) w porównaniu z kobietami niestosującymi HTZ; nie było jednak różnicy w liczbie zajętych pachowych węzłów chłonnych [9]. W tych badaniach HTZ była również kojarzona z obniżeniem wskaźnika proliferacji, który może świadczyć o mniejszej złośliwości histologicznej RP ($p=0,004$ dla stosujących w porównaniu z niestosującymi HRT). Ta różnica była nawet większa w podgrupie chorych z dodatnimi receptorami estrogenowymi, podczas gdy w podgrupie z ujemnymi receptorami estrogenowymi był obserwowany nieznaczny wzrost wskaźnika proliferacji. Dane o stopniu histologicznym RP pokazały znaczący wzrost w kierunku guzów lepiej zróżnicowanych i tym samym lepiej rokujących u kobiet stosujących HTZ. W badaniach Holli'ego i wsp. w przeciwieństwie do prezentowanych wniosków Ursina i wsp. RP w grupie niestosujących HTZ, nie różniły się znacząco pod względem czynników, takich jak ER lub PR oraz nadekspresją onkogenu c-erbB2, chociaż stwierdzono nieznacznie zwiększoną zawartość diploidalnego DNA u stosujących HTZ. Nie ma podstaw do stwierdzenia czy HTZ zmienia cechy guza podczas jej stosowania, czy też ma wpływ na jego miejscowy wzrost lub tworzenie przerzutów [10,12].

Stosowanie HTZ u kobiet z podwyższonym ryzykiem raka piersi

Nie ma podstaw, aby HTZ nie stosować u kobiet z podwyższonym ryzykiem zachorowania na RP. Do tej grupy należą następujące 3 grupy zmian: ze zmianami morfologicznymi w gruczole (atypowa przewodowa lub płatowa hiperplazja, ang. ADH ALH); nosicielki mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA 2, z obciążonym wywiadem rodzinnym; ze zmianami w obrazie mammograficznym. Jakkolwiek ostateczna decyzja co do stosowania HTZ należy do kobiety, to jednak konieczne jest przedstawienie na podstawie aktualnej wiedzy, jakie jest ryzyko i jakich można się spodziewać korzyści w związku ze stosowaniem HTZ [2]. Klasykami

czynnikami etiologicznymi RP są obciążenia rodzinne, ekspozycja na estrogeny, wiek, porody, podwyższony indeks masy ciała i wzmożona gęstość piersi w mammografii. Niemniej jednak ocena indywidualnego ryzyka kobiety pozostaje trudna. Mimo że ekspozycja na estrogeny występuje razem z innymi znanymi czynnikami ryzyka, to 3 z 4 kobiet, które zachorują na RP nie mają wyraźnych czynników ryzyka [13, 15]. Niektóre łagodne choroby piersi, takie jak np. atypowa przewodowa lub płatowa hiperplazja, są związane ze znacznym wzrostem ryzyka rozwoju raka piersi, ale badania retrospektywne nie potwierdzają, czy HTZ może jeszcze bardziej podwyższać ryzyko [2, 14]. Większość kobiet stosujących HTZ jest kontrolowana za pomocą badań mammograficznych, zarówno przed rozpoczęciem terapii, jak i kolejno w rocznych odstępach. Nie jest to jednak konsekwentnie przestrzegane przez lekarzy i chore. Nie ma też dowodów, aby ta grupa kobiet wymagała częstszych mammografii. Ważne jest stwierdzenie, że stosowanie HTZ może prowadzić do pojawienia się zmiany gęstości gruczołu w mammografii i obraz staje się trudniejszy do oceny nawet przez doświadczonego radiologa. Epidemiologiczne badania sugerują, że ryzyko rozwoju RP wzrasta, jeżeli więcej niż 75% całkowitej powierzchni gruczołu charakteryzuje się zwiększoną gęstością w mammografii [10, 15, 16]. Badania prospektywne wskazują, że względne ryzyko RP rośnie, jest w granicach od 4,0–5,0 – porównując najwyższy z najniższym stopień gęstości obrazu mammograficznego [2, 17]. Powyższych faktów nie możemy uznać za dowody, ale z kolei można obserwować znaczne zmniejszenie gęstości piersi podczas stosowania leków blokujących receptory estrogenowe, np. tamoksifenu, lub nolwadeksu, a to przekłada się na zmniejszenie ryzyka zachorowania na RP [17–19]. Można z całą pewnością stwierdzić, że nieprzewidywany efekt wzrostu gęstości piersi u kobiet stosujących HTZ powoduje zmniejszenie czułości (od 7 do 21%) wykrywania RP w mammograficznych badaniach przesiewowych [2, 15].

Stosowanie HTZ u kobiet po przebytych leczeniu z powodu raka piersi

Kobiety po przebytych leczeniu z powodu RP są częściej narażone na niedobór estrogenów w porównaniu z kobietami z ogólnej populacji. Ponadto wiele kobiet leczonych z powodu RP doświadcza przedwczesnej menopauzy po uprzednio zastosowanej chemioterapii, hormonoterapii czy radioterapii. Objawy związane z klimakterium u kobiet chorych na RP są bardziej dokuczliwe aniżeli w populacji kobiet zdrowych [2, 17]. W efekcie wzrasta liczba młodych kobiet *wyleczonych* z RP lub dobrze rokujących po zastosowanym leczeniu wczesnych postaci RP, u których wystąpiły bardzo dokuczliwe objawy przedwczesnej menopauzy [2,



17]. Chore na RP bardzo często otrzymują w ramach hormonoterapii leki blokujące receptory estrogenowe. Najczęstsze objawy uboczne podczas stosowania tamoksifenu to uderzenia gorąca, pocenie się, słaba pamięć i dysfunkcje seksualne [18, 19]. Niektóre prace informują, że HTZ działa antagonistycznie, tzn. może antagonizować antyproliferacyjne działanie tamoksifenu [10, 19]. Z drugiej strony nie wydaje się by HTZ miała wpływ na przeżycie chorych leczonych tamoksifenem [2, 19]. Zakłada się, że dodanie HTZ w grupie chorych otrzymujących tamoksifen jest uzasadnione – mechanizm działania tych leków jest odmienny, a ich działanie nie wyklucza się wzajemnie. W badaniach małych grup kobiet leczonych HTZ i tamoksifenem obserwowano znaczne zmniejszenie objawów ubocznych [2]. Ponadto zaobserwowano, że połączona terapia HTZ + tamoksifen prowadzi do obniżenia stężenia cholesterolu w surowicy i wzrostu gęstości kości [2]. Te obserwacje dają podstawy do przeprowadzenia prospektywnych badań klinicznych, mających na celu potwierdzenie tych efektów. Na podstawie wyników badań dotyczących chemoprewencji RP z zastosowaniem tzw. selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (tzn. tamoksifen i lek nowej generacji – raloksifen) mamy możliwość zastosowania ich w leczeniu osteoporozy [2–4, 18]. Potrzeba złagodzenia dokuczliwych objawów klimakterium u chorych leczonych z powodu RP jest szczególnie istotna w świetle oceny poprawy jakości życia. Decyzja o włączeniu HTZ u kobiet po zakończonym leczeniu z powodu RP jest uważana za bardzo kontrowersyjną zarówno w środowisku lekarzy, jak i chorych [2]. Ze zrozumiałych powodów HTZ nie jest zalecana kobietom w momencie rozpoznania RP i większość onkologów zaleca zaprzestanie ich dalszego stosowania [2, 4, 5, 7, 11–13]. Wiemy też, że ok. 10% kobiet w USA, które przebyły leczenie z powodu RP, otrzymuje HTZ celem złagodzenia bardzo dokuczliwych objawów związanych z menopauzą [17]. Ponieważ brakowało wniosków z badań klinicznych na temat stosowania HTZ u kobiet wyleczonych z RP, w 1998 r. grupa badaczy skandynawskich z Upsali pod kierownictwem Larsa Holmberga rozpoczęła wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne o nazwie HABITS (*Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer Diagnosis – Is It Safe?*), którego celem była ocena, czy stosowanie HTZ w ob-

stawach klimakterium u kobiet leczonych z powodu wczesnego stadium raka piersi jest bezpieczne. Badane było ryzyko wznowy raka, powstanie przerzutów oraz bezwzględny czas przeżycia [4]. Dotychczas do badania HABITS włączono 673 chore z wielu ośrodków onkologicznych z terenu Europy. W przeprowadzonej w grudniu 2003 r. metaanalizie wyników dokonanych przez Komitet ds. Bezpieczeństwa Onkologicznego stwierdzono wzrost liczby wznów oraz zgonów z powodu RP w ramieniu chorych otrzymujących HTZ. Było to powodem wstrzymania rekrutacji chorych do tego badania. Pełne wyniki badania HABITS, podobnie jak wyniki innych dwóch analogicznych badań klinicznych prowadzonych na terenie ośrodków europejskich (EKOG i w Anglii), będą dostępne pod koniec bieżącego roku. Na obecnym etapie wiedzy HTZ u kobiet wyleczonych z RP powinna być stosowana po uzyskaniu świadomej zgody chorej i najlepiej w ramach randomizowanych badań klinicznych. W tej grupie kobiet można zastosować leczenie alternatywne do HTZ niezawierające składników hormonalnych. W łagodzeniu objawów klimakteryjnych stosuje się np. fitoestrogeny, środki uspokajające (np. fenobarbital), środki antydepresyjne, klonidynę, witaminy, zioła, leczenie akupunkturą, terapię zajęciową czy nadzór psychologa [2, 4]. W zapobieganiu osteoporozie można zastosować bifosfoniary i selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM), takie jak raloksifen [18]. Wszystkie te leki mają jednak ograniczoną wartość.

Wnioski

1. Można stosować leki hormonalne w łagodzeniu dokuczliwych objawów menopauzalnych oraz w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy. HTZ jest przeciwwskazana u kobiet zagrożonych chorobą wieńcową serca.
2. Należy zaprzestać stosowania HTZ podczas leczenia chorych na RP.
3. Zastosowanie HTZ u kobiet po leczeniu przebyłym z powodu RP wymaga podsumowania aktualnie prowadzonych badań klinicznych.
4. Zastosowanie HTZ wymaga szczególnej ostrożności etycznej, prawnej, a przede wszystkim czujności onkologicznej.

Summary

For many years hormonal replacement therapy (HRT) was prescribed either to relief climacteric symptoms or to decrease risk of cardiovascular diseases, osteoporosis and to make ageing process during menopause slower.

Results of many randomized studies did not prove HRT beneficial effects in decreasing risk of coronary disease. Some authors suggest increased cardiovascular risk in women using this therapy. Many retrospective studies proved that breast cancer risk is higher in HRT users and it increase with HRT duration. Last trials suggest that this risk is more incre-



used when progestins are added to estrogens treatment. On the other side „HRT induced” breast cancer is less malignant, has better differentiation and is more sensitive to therapy. HRT increases endometrial cancer risk, especially when only estrogens are used. At present it is necessary to limit HRT indications to menopausal symptoms relief: vaginal dryness, hot flushes, sweats and osteoporosis prevention. HRT use in women after breast cancer treatment without disease symptoms is still an open field. Regardless stopped recruitment for HABITS study it is necessary to wait for results of ongoing other studies.

Main topics in HRT are following: „tailored therapy”, low doses introduction and therapy individualization.

Key words: hormonal replacement therapy, breast cancer

Piśmiennictwo

1. Olsson HL, Bladstrom A, Ingvar C. *Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously especially increases breast cancer risk in southern Sweden.* Breast Cancer Res Treat 2002; 76: 537.
2. Welnicka-Jaskiewicz M, Jassem J. *The risk and benefits of hormonal replacement therapy in healthy women and in breast cancer survivors.* Cancer Treat Rev 2003; 29: 355-62.
3. Clamp A, Danson S, Clemons M. *Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention, and other intervention strategies.* Lancet Oncol 2002; 3: 611-19.
4. Holmberg L. *HABITS, Hormonal replacement therapy after breast cancer diagnosis – is it safe? Protocol for randomized clinical study concerning hormonal replacement therapy after previous radical breast cancer treatment.* 1997.
5. Beral V; Million Women Study Collaborators. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.* Lancet 2003; 362: 419-27.
6. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: 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.
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.
8. Friedrich MJ. *Recent studies bring risks, benefits of hormone replacement therapy under security.* J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1287-8.
9. Holli K, Isola J, Cuzick J. *Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy.* J Clin Oncol 1998; 16: 3115-20.
10. Marsden J. *Hormone-replacement therapy and breast cancer.* Lancet Oncol 2002; 3: 303-11.
11. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, et al. *Hormone replacement therapy after diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality.* J Natl Cancer Inst 2001; 93: 754-62.
12. Ursin G, Tseng CC, Paganini-Hill A, et al. *Does menopausal hormone replacement therapy interact with known factors to increase risk of breast cancer?* J Clin Oncol 2002; 20: 699-706.
13. Ross RK, Paganini-Hill A., Wan PC, et al. *Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin.* J Natl Cancer Inst 2002; 92: 328-32.
14. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. *Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk.* JAMA 2000; 283: 485-91.
15. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, et al. *Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age and menopausal status.* J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1622-9.
16. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. *Effect of estrogen and estrogen-progestin on mammographic breast parenchymal density.* Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. Ann Intern Med, 130: 262-9.
17. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al. *Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in prospective cohort of postmenopausal women in the United States.* Cancer Causes Control 1996; 7: 449-57.
18. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. *The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women.* JAMA 1999; 281: 2189-97.
19. Mortimer JE, Boucher L, Baty J, et al. *Effect of tamoxifen on sexual functioning in patients with breast cancer.* J Clin Oncol 1999; 17: 1488-92.

Adres do korespondencji

Klinika Chirurgii Plastycznej
Akademii Medycznej
ul. Dębinki 2
80-211 Gdańsk

