

# Hormonalna terapia u kobiet po leczeniu raka piersi i endometrium

## *Hormonal therapy after endometrial and breast cancer treatment*

Mariusz Bidziński, Anna Dańska-Bidzińska

*W pracy przedstawiono obecnie obowiązujące zasady postępowania dotyczącego leczenia objawów menopauzy u kobiet po leczeniu raka piersi i trzonu macicy. W artykule zebrano wiedzę na podstawie dostępnego piśmiennictwa oraz własnego doświadczenia autorów. Należy podkreślić, że stosowanie leków hormonalnych u takich chorych powinno być wnikliwie przeanalizowane i dobierane indywidualnie z uwzględnieniem najniższych dawek oraz krótkiego czasu podawania środków.*

**Słowa kluczowe:** terapia hormonalna, rak piersi, rak trzonu macicy

(Przegląd Menopauzalny 2005; 4: 73–76)

Wiele z przeprowadzonych badań epidemiologicznych wykazało związek pomiędzy stosowaniem estrogenów i progesteronu a występowaniem nowotworów hormonozależnych, spośród których najczęściej wymieniane są rak piersi i rak trzonu macicy.

Badania molekularne prowadzone w latach 70., 80. i 90. ubiegłego stulecia odkryły związki pomiędzy działaniem estrogenów i progesteronu a efektem mutagennym, powstającym w komórkach nabłonka endometrium i gruczołów piersiowych. Zarówno produkty utleniania estradiolu, jak i jego pochodnych w postaci semichinonów i chinonów mogą wywoływać taki efekt poprzez powstanie silnych wiązań kowalencyjnych z DNA [1]. Estrogeny wpływają także na metaloproteiny, szczególnie MMP 2 i 9, tym samym mogą usposabiać do łatwiejszego przenikania komórek guza w podścielisko. Wpływają stymulująco na VEGF, EGF co może także prowadzić do przyspieszenia procesu powstania fenotypowo nowotworowej komórki [2, 3].

Dość rozległa wiedza dotycząca możliwych niebezpieczeństw stosowania leczenia hormonalnego u chorych po leczeniu raka piersi skłoniła dwie grupy skandynawskie do przeprowadzenia kontrolowanych prospektywnych badań klinicznych. W badaniach tych porównano chore po leczeniu raka piersi. W pierwszej grupie stosowano leki hormonalne, kontrolną zaś grupę

stanowiły chore poddane wyłącznie obserwacji. W badaniu o nazwie HABITS (*The Hormone Replacement Therapy After Breast Cancer – is it safe?*), ze względu na narastającą liczbę nawrotów raka w grudniu 2003 r. przedwcześnie zakończono eksperyment [4]. W badaniu tym łącznie wzięły udział 434 chore w stopniu I i II raka piersi. W ciągu średnio 2,1 roku obserwacji stwierdzono ryzyko nawrotu raka piersi HR = 3,3 (95% CI = 1,5–7,4). W drugim badaniu tzw. sztokholmskim, włączono 378 chorych na raka piersi [5]. Z kolei w tym eksperymencie średnia obserwacji wyniosła 4,1 lat, HR = 0,8 (95% CI = 0,4–1,9).

Co spowodowało taką różnicę wyników? Z pewnością znacząca heterogenność grup ( $p=0,02$ ). Innymi czynnikami mogącymi mieć wpływ na tak odmienne wyniki były: trudności z rekrutacją chorych, stosunkowo mała liczba epizodów nawrotów raka – łącznie w 2 badaniach – 58 incydentów. Brak zaślepienia grup także mógł mieć wpływ na ostateczne wyniki. Zasadnicze jednak znaczenie wg autorów miał udział różnych schematów terapii hormonalnej. W badaniu HABITS leki stosowano wg upodobań lekarza oraz często wykorzystywano tibolon. W badaniu sztokholmskim istniała zasada stosowania jednorodnych dawek leków. U chorych po histerektomii podawano dziennie 2 mg  $17\beta$ -estradiolu, natomiast u pozostałych kobiet leczenie estro-

**Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie; kierownik Kliniki: doc. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński**



genem trwało 84 dni w dawce jw. z 7-dniowymi przerwami. W każdym cyklu podawano także przez 14 dni 20 mg octanu medroxyprogesteronu. U większości chorych w obu badaniach stosowano także tamoxifen. Autorzy zauważyli wyraźną różnicę w stosowaniu progesteronu w obu badaniach, przy czym ilość progestagenów w badaniu sztokholmskim była wyraźnie mniejsza. Jest to zgodne z obserwacjami poczynionymi w badaniu *Million Women Study* [6], gdzie również podkreślono, że stosowanie łącznie estrogenów i progestagenów zwiększa ryzyko powstania raka piersi. To ryzyko natomiast nie wzrasta przy stosowaniu samych estrogenów, co opublikowano w roku 2004. Podobne wyniki przedstawiła Kerlikowske i wsp. [7] na podstawie 5-letniej obserwacji populacji 374 465 kobiet.

Bardzo znaczącym elementem oddziaływania hormonu na komórki jest stężenie wolnego i związanego estradiolu we krwi. Ten czynnik jest pochodną dawki oraz rodzaju estrogenu. Wykazano, że czynnikiem decydującym o różnicach w sile działania estrogennego jest czas związania kompleksu ER-DNA. W badaniu *Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group* [8] udowodniono, że stężenia estrogenów w bardzo znacznym stopniu korelują z ryzykiem powstania raka piersi. Te doświadczenia pozwalają domniemywać, że zmniejszanie dawek preparatów hormonalnych może skutkować wyraźnym zmniejszeniem ryzyka indukcji nowotworów piersi. Za niskodawkową terapię uważa się obecnie stosowanie 17 $\beta$ -estradiolu w dawce dziennej 1 mg, skoniugowanych estrogenów w dawce 0,3 mg i przezskórnych preparatów w dawkach 25  $\mu$ g. Jednak, jak wykazują ostatnio opublikowane badania, dawka 1 mg estradiolu powoduje nadal 5–10-krotne przekroczenie normy estronu wydalanego w moczu [9]. Dlatego postulowana nowa dobową dawka estradiolu to 0,25 mg.

Przytoczone dwa badania kliniczne, jak również liczne badania kohortowe, nie rozstrzygają ostatecznie problemu, dotyczącego bezpieczeństwa stosowania terapii hormonalnej u kobiet po leczeniu raka piersi. Obecnie obowiązuje zasada względnych przeciwwskazań do stosowania hormonów steroidowych jajnika u takich kobiet. Niestety, nie wszystkie one osiągają odpowiednią jakość życia bez pomocy hormonów. W takich sytuacjach należy zastosować możliwie najniższe dawki leków i starać się stosować preparaty przez najkrótszy możliwy okres, nie przekraczając 2 lat [10, 11]. Bardzo ważnym jest obiektywne przedstawienie pacjentce potencjalnych zagrożeń i korzyści tej terapii.

Pośród znanych preparatów mogących zmniejszyć uciążliwość menopauzy należy wymienić inhibitory wchłaniania zwrotnego serotoniny, np. Vanflaxyna czy Paroksetyna, a także Fluoksetyna [11]. Należy jednak podkreślić, że leki te zmniejszają aktywność Tamoxifenu. Fitoestrogeny i inne preparaty pochodzenia roślinnego mogą także być pomocne w leczeniu objawów na-

czynioworuchowych, występujących u kobiet po leczeniu raka piersi. Z kolei symptomy ze strony układu kostnego, krążenia czy dolegliwości ze strony pęcherza i pochwy mogą być skutecznie leczone bez użycia leków hormonalnych.

Rak trzonu macicy, niestety, nie doczekał się do chwili obecnej kontrolowanych randomizowanych prospektywnych badań klinicznych, dlatego naszą wiedzę czerpiemy z danych pochodzących z badań retrospektywnych lub tzw. *case-control study*. Siła ostatecznego wyciągania wniosków z tych badań jest oczywiście mniejsza, dlatego należy do tego zagadnienia podchodzić ostrożnie.

Na szczęście ponad 75% raków trzonu macicy rozpoznajemy we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego, co sprawia, że wyniki 5-letnich przeżyć przekraczają 80% w całej populacji kobiet leczonych z powodu tego nowotworu. Przy tak wysokiej skuteczności leczenia przyrasta także z roku na rok grupa kobiet, które mimo że wyleczone z nowotworu cierpią na objawy menopauzy. Coraz częściej leczone z powodu raka trzonu macicy są kobiety w wieku 40–45 lat, co wymaga stosowania aktywnej i długoterminowej profilaktyki schorzeń okresu menopauzy. Nie zawsze udaje się je leczyć skutecznie bez zastosowania hormonów, dlatego bardzo ważne jest poznanie faktów dotyczących wpływu estrogenów na potencjalne ryzyko nawrotu nowotworu.

Kluczowym zagadnieniem jest odpowiedź na pytanie czy za nawrót nowotworu odpowiada powstanie komórek *de novo*, czy uczynnienie ogniska przerzutowego, niewyleczonego pierwotnie. Obecnie więcej argumentów przemawia za tą drugą wersją [12]. Drugim ważnym pytaniem, na które należy udzielić odpowiedzi jest – czy guz pierwotny i nawrotowy mają identyczną biologię? Wydaje się, że niezupełnie można porównać te nowotwory, choćby pod względem odpowiedzi na terapię hormonalną, np. antyestrogenami lub progesteronem [13].

W trzech badaniach retrospektywnych oceniono wpływ leczenia hormonalnego u kobiet po terapii raka trzonu macicy. Creasman i wsp. [14] podali badaniom 221 chorych. W tej grupie 174 (78%) nie stosowały estrogenów, a 47 (22%) otrzymywało estrogeny po pierwotnym leczeniu chirurgicznym raka trzonu macicy w stopniu I wg FIGO. Wśród otrzymujących estrogeny, 34 chore przyjmowały je dopochwowo, 7 – doustnie, a pozostałe 6 – stosując obie drogi podania leku. Mediana stosowania estrogenów wyniosła 26 mies. Czas obserwacji grupy stosującej hormony wyniosła 5 lat, zaś grupy kontrolnej – 42 mies. Odnotowano znamienne dłuższy czas przeżycia oraz mniej nawrotów choroby wśród chorych w grupie przyjmującej estrogeny.

Lee i wsp. [15] poddali badaniu 143 chore leczone z powodu raka trzonu macicy w I stopniu zaawansowa-



nia klinicznego w latach 1975–1985. Spośród badanych kobiet, 44 otrzymywały doustnie estrogeny. Leczenie rozpoczęto w 1. roku po operacji i kontynuowano przez 5 lat. Mediana obserwacji wyniosła 87 mies. Grupę kontrolną stanowiło 99 chorych, obserwowano je średnio przez 63 mies. W tej grupie znalazło się jednak więcej chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, co mogło wpłynąć na ostateczny wynik badania. Ostatecznie analizując materiał, podając stratyfikacji czynniki ryzyka, w grupie stosującej estrogeny i kontrolnej nie stwierdzono różnic w liczbie nawrotów nowotworu.

Chapman i wsp. [16] przebadali 123 kobiety z rozpoznaniem rakiem jajnika w stopniach I i II wg FIGO. Spośród badanych 62 kobiety otrzymywały estrogeny. Większość przyjmowała estrogeny skoniugowane w dawce 0, 625 mg/dobę. Około połowy z tych kobiet otrzymywało dodatkowo medroksyprogesteron w dawce 2,5 mg/dobę. Średnia obserwacja w grupie stosującej estrogeny trwała 57,1 mies. Grupa kontrolna liczyła 61 kobiet nieco starszych (69 vs 57 lat). Wznowę odnotowano u 2 spośród 62 (3,2%) kobiet leczonych estrogenami i u 6 w grupie kontrolnej (9,8%).

Suriano i wsp. [17] opublikowali wyniki badania *case-control*, do którego włączyli 249 chorych na raka

endometrium w stopniach I, II i III wg FIGO. 130 kobiet otrzymywało estrogeny po leczeniu onkologicznym, z czego 49% chorych przyjmowało dodatkowo progesteron. Z tej populacji wyłoniono 2 grupy po 75 chorych. Obie podgrupy były stosownie dobrane, dla ustalenia homogenności pomiędzy badanymi populacjami. Chore leczone hormonalnie poddano obserwacji trwającej 83 mies., natomiast grupa kontrolna była obserwowana przez 69 mies. W tym okresie w grupie chorych poddanych leczeniu hormonalnemu stwierdzono 2 przypadki nawrotu choroby, podczas gdy w grupie kontrolnej u 11 kobiet taki fakt miał miejsce. Zauważono także, że w grupie kobiet stosujących leczenie hormonalne przeżycia odległe były statystycznie dłuższe ( $p=0,006$ ).

Przytoczone badania stanowią do tej pory jedyną wiedzę dotyczącą ryzyka stosowania estrogenów u kobiet po leczeniu raka trzonu macicy. Mimo bardzo dobrych wyników należy podkreślić z całą stanowczością, że leki hormonalne powinny w tych przypadkach być stosowane z należyłą rozważą i po indywidualnym przeanalizowaniu wskazań i przeciwwskazań. Reguły terapii alternatywnej opisane przy okazji raka piersi i w tym schorzeniu są aktualne.

### Summary

*The aim of this paper was the presentation of the modern standards of the menopausal symptoms treatment in women after breast and endometrial cancer treatment. Knowledge about the problems mentioned above was collected basing on own experience and literature data. Using hormonal methods should be provided with individual factors being taken into consideration and analyzed very accurately. In such cases it is very important to use low doses of hormones, and therapy should last short period.*

**Key words:** hormonal therapy, breast cancer, endometrial cancer

### Piśmiennictwo

1. Service RF. *New role of estrogen in cancer?* Science 1998; 297: 1631-33.
2. Nicholson RI, Hutcheson IR, Britton D, et al. *Growth factor signalling networks in breast cancer and resistance to endocrine agents: new therapeutic strategies.* J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 93: 257-62.
3. Leslie KK, Laidler L, Albitar L, et al. *Tyrosine kinase inhibitors in endometrial cancer.* Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 409-11.
4. Holmberg L, Anderson G. *HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?) a randomized comparison stopped.* Lancet 2004; 363: 453-5.
5. von Schoultz E, Rutqvist LE. *Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial.* J Natl Cancer Inst 2005; 97: 533-5.
6. Million Women Study Collaborators. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.* Lancet 2003; 362: 419-27.
7. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, et al. *Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population.* J Clin Oncol 2003; 21: 4314-21.
8. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. *Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies.* J Natl Cancer Inst 2002; 94: 606-16.



9. Friel PN, Hinchcliffe C, Wright JV. *Hormone replacement with estradiol: conventional oral doses result in excessive exposure to estrone.* *Altern Med Rev* 2005; 10: 36-41.
10. Ursic-Vrscaj M, Bebar S. *A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment.* *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 146-51.
11. Chlebowski RT, Anderson GL. *Progestins and recurrence in breast cancer survivors.* *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 471-2.
12. Mulder JE. *Benefits and risks of hormone replacement therapy in young adult cancer survivors with gonadal failure.* *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 46-52.
13. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. *Use of estrogen antagonists and aromatase inhibitors in breast cancer and hormonally sensitive tumors of the uterine body.* *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 1031-44.
14. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, et al. *Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer.* *Obstet Gynecol* 1986; 67: 326-30.
15. Lee RB, Burke TW, Park RC. *Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma.* *Gynecol Oncol* 1990; 36: 189-91.
16. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, et al. *Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors.* *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1195-200.
17. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, et al. *Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study.* *Obstet Gynecol* 2001; 97: 555-60.

## Adres do korespondencji

doc. dr hab. n. med. **Mariusz Bidziński**  
Klinika Nowotworów  
Narządów Płciowych Kobietych  
Centrum Onkologii w Warszawie  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
e-mail: mbidzinski@coi.waw.pl

