

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE IN RAK DOJK – NOVOSTI IN PRIPOROČILA

HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND BREAST CANCER – NEWS AND RECOMMENDATION

*Marjetka Uršič-Vrščaj, Milan Baškovič, Sonja Bebar, Astrid Djurišič, Vida Stržinar,
Aleš Vakselj*

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča *Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) priporočamo le v primeru, ko so ugotovljene indikacije zanj, izključene kontraindikacije, ocenjeni individualni pričakovani ugodni učinki in tveganja ter po pogovoru z žensko, na katerem temelji tudi pristanek ženske za HNZ.*

EP HNZ po petih letih povečuje tveganje za raka dojk. V absolutnih številkah – glede na izsledke WHI – je tveganje majhno: po petih letih 4 do 6 dodatno odkritih rakov dojk na leto na 10.000 žensk. Podatkov raziskav o razliki v tveganju med kontinuiranim ali sekvencijsko uporabljenim progestagenom ni. Povečanega tveganja za raka dojk z estrogenskim HNZ po 7,1 leta pri ženskah v raziskavi WHI ni bilo, 8 primerov invazivnega raka dojk vsako leto manj, na 10.000 žensk. Manjše število podatkov iz observacijskih raziskav kaže na morda prisotno povečano tveganje za raka dojk z E HNZ, vendar šele po 15 letih. Le malo je podatkov o vplivu na umrljivost ob HNZ.

Zaključki *Potrebno je vedeti, da je tveganje za raka dojk prisotno tudi brez HNZ. Dejavniki tveganja za nastanek raka dojk so številni, vključno s prekomerno uporabo alkohola, debelostjo in premajhno telesno aktivnostjo. Ko govorimo o HNZ in tveganju za raka dojk, je potrebno podatke o dejavniki tveganja posredovati strokovno in nepristransko.*

Ključne besede *hormonsko nadomestno zdravljenje; rizični dejavniki; rak dojk*

Abstract

Background *HT should be considered only when an indication for therapy has been clearly identified, contraindications ruled out, and the potential individual benefits and risks adequately discussed with the women so that an informed decision can be made.*

Breast cancer risk increases with EPT use beyond 5 years. In absolute terms, this increased risk are rare in the WHI, being 4 to 6 additional invasive cancers per 10.000 women per year who used EPT for 5 or more years. Studies have not clarified whether the risk differs between continuous or sequential use of progestogen. Women in the ET arm of the WHI demonstrated no increase in risk of breast cancer after an average of 7.1 years of use, with 8 fewer cases of invasive breast cancer per 10.000 women per year of ET use. There are limited observational data suggesting that ET for more than 15 years may increase the risk of breast cancer. There are minimal data reporting any change in breast cancer mortality with HT.

Conclusions *It should be recognized that even in the absence of HT use, there is a risk of development of breast cancer. There are multiple risk factors for breast cancer, including alcohol intake, obesity and lack of exercise. These need to be included during counselling to put the magnitude of risk of HRT into an appropriate perspective.*

Key words *hormone replacement therapy; risk factors; breast cancer*

Uvod

Sistemsko hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je še vedno najbolj učinkovita oblika preprečevanja klimakteričnih simptomov. Navkljub številnim kliničnim podatkom o učinkovitosti in o varnosti HNZ v zgodnji pomenopavzi pa predvsem med laično javnostjo še vedno pogosto prevladujejo nasprotujoča si mnenja o primernosti tovrstnega zdravljenja. Ugovori proti HNZ največkrat temeljijo na pol-znanstvenih dokazih in različnih kulturno-socialnih izhodiščih. Vsesplošna obveščenost postaja vse bolj pomembna. S pomočjo elektronskega medmrežja je mogoče širiti tudi povsem izkrivljene, v osebno korist naravnane in prirejene informacije. Strokovni podatki, ki temeljijo na z dokazi podprtimi ugotovitvami in ki jih je težje brati in razumeti, pa kot da so izgubili svoj vseobvezujoči pomen.¹

Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah v razvitem svetu. Število bolnic v večini industrijsko razvitih držav raste. Znani so številni dejavniki, ki povečujejo tveganje za nastanek raka dojke. Najpomembnejši dejavnik za nastanek raka dojke med splošno populacijo žensk je starost ženske. S starostjo tveganje za nastanek raka dojke raste. Tri od štirih žensk z rakom dojke so starejše od 50 let. Z leti se število celičnih mutacij povečuje, zato ne preseneča dejstvo, da je rak dojke najpogostejši rak pri ženskah po 55. letu starosti. Na nekatere dejavnike, ki povečujejo tveganje za raka dojke, ne moremo vplivati, npr. starost ob menarhah, starost ob menopavzi, družinska obremenjenost z rakom dojke, prisotnost mutacij genov BRCA 1 ali 2. Na večino dejavnikov tveganja za nastanek raka dojke pa lahko vplivamo in jih s primernim, zdravim načinom življenja občutno zmanjšamo. HNZ se pogosto omenja kot zelo pomemben dejavnik tveganja za nastanek raka dojke, pa je v primerjavi z nekaterimi drugimi dejavniki manjšega pomena. Debelost je vse bolj problem civiliziranega sveta in dejavnik, ki povečujejo tveganje za nastanek raka dojke, bolj kot kombinirano (estrogen in progesteron, EP) HNZ, za več kot 100 %. Če primerjamo vsesplošen pojav debelosti z redkeje uporabljenim HNZ, potem so vsekakor zelo umestna opozorila, da v preventivnih nasvetih in ukrepih, v povezavi z rakom dojke, debelosti posvečamo vse premalo pozornosti. Podobno je z rednim, prekomernim pitjem žganih pijač. Redno, prekomerno pitje žganih pijač povečuje tveganje za raka dojke za 32 % in več odstotkov, odvisno od količine popitega alkohola. EP HNZ naj bi pri starejših pomenopavznih ženskah po petih letih uporabe HNZ povečala tveganje za raka dojke za 24 %. Na drugi strani redna telesna vadba znižuje tveganje za raka dojke za 30–40 %, prvi porod pred 20. letom za 50 % - v primerjavi s porodom po 35. letu, dojenje za več kot 10 % in selektivni estrogenski modulatorji za 50 %.¹⁻⁴ Novost pri preventivnih ukrepih za preprečevanje raka dojke je poleg organiziranja čim bolj kakovostnih programov presejanja tudi strokovno upoštevati in pravilno ovrednotiti vse ostale dejavnike tveganja. Še pomembneje pa je - predvsem z vidika primernih preventivnih ukrepov - pravilno o tem informirati ženske.

Izsledki raziskav o hormonskem nadomestnem zdravljenju in tveganju za raka dojke

Čeprav so bile o vplivu HNZ objavljene številne retrospektivne, nerandomizirane raziskave, pa so na prikaz domnevno negativnih stranskih učinkov HNZ imeli vpliv izsledki ameriške randomizirane, s placebo kontrolirane raziskave z imenom Women's Health Initiative Hormone Program ali na kratko WHI. Poleg obsežne raziskave WHI so bili objavljeni podatki še dveh, vendar majhnih randomiziranih raziskav.⁵ Namen raziskave WHI o hormonih je bil proučiti dve temeljni vprašanji: vpliv kombiniranega EP HNZ pri ženskah, pri katerih histerektomija ni bila izvršena, in vpliv HNZ z estrogenom pri bolnicah po histerektomiji. Raziskavi sta se začeli leta 1991. Zaradi ocenjenega večjega tveganja v primerjavi z dobrotijo HNZ je bila leta 2002 najprej ustavljena raziskava, ki je vključevala EP HNZ, in leta 2004 še raziskava HNZ z estrogeni. Izsledki raziskav so šele po dodatnih analizah pokazali na nekatere pomanjkljivosti raziskave, vendar pa so kljub temu vplivali na ponovno ovrednotenje HNZ v svetovnem merilu. Ključno dejstvo je, da so bile ženske, ki so bile vključene v obe raziskavi, asimptomatske glede klimakteričnih težav, stare v povprečju 63 let, večinoma 10 in več let po menopavzi. Ker so bile v raziskavo vključene starejše ženske, so imele že številne spremljajoče kronične bolezni, kar je vplivalo na končne rezultate. Četrtna žensk je pred vključitvijo v raziskavo že uporabljala EP HNZ. Dejstvo je, da proučevana skupina ženska, ki so jo izbrali v raziskavi, za ugotavljanje učinkovitosti in stranskih učinkov HNZ pri zdravih ženskah, takoj po menopavzi, ni bila primerna. Prav tako z izsledki raziskave WHI ni bilo mogoče pridobiti podatkov o vplivu HNZ na kakovost življenja, ki je najpomembnejši dejavnik, ko se odločamo o HNZ. Zaradi uporabljenih drugačnih hormonskih preparatov (konjugirani konjski estrogen, medroksiprogesteron acetat), kot jih uporabljamo v Evropi, izsledki ne morejo biti primerljivi z razmerami v Evropi.

Glede na izsledke WHI po petih letih kombinirano HNZ statistično značilno vpliva na pojav 4 do 6 dodatno odkritih rakov dojke na leto na 10.000 žensk. Pri ženskah brez HNZ v preteklosti statistično značilnega povečanja tveganja za raka dojke ni bilo.^{1,5} Izsledkov večjih raziskav, kot sta WHI in HERS ne moremo uporabiti brez zadržkov pri priporočilih za EP HNZ simptomatskih, menopavznih žensk pred ali okrog 50. leta.

Glede na izsledke WHI HNZ z estrogeni po sedmih letih znižuje raka dojke v 8 primerih vsako leto na 10.000 žensk.³ V nekaterih nerandomiziranih raziskavah je tveganje za nastanek raka dojke ob estrogenskem HNZ večje šele po dolgoletni (15 let) uporabi.^{1,5}

Družinska obremenilna anamneza z rakom dojke glede na nekatere dosedanje raziskave dodatno ne povečuje tveganja za raka dojke pri ženskah z HNZ, vendar vprašanje ni dokončno rešeno (5).

Poleg tveganja za nastanek raka dojke je pomembno tudi vprašanje o vplivu HNZ na hitrejši potek bolezni in s tem na večjo umrljivost zaradi raka dojke. Izsledki

redkih nerandomiziranih raziskav kažejo na nespremenjeno ali celo zmanjšano umrljivost pri ženskah, ki so pred ugotovitvijo raka dojk prejemale kombinirano HNZ.⁷ Eden od domnevnih vzrokov je boljše kontroliranje žensk s HNZ v primerjavi z ženskami, ki HNZ nimajo.⁵

V kratkem času po objavi izsledkov raziskave WHI o kombiniranem HNZ je zaradi neverjetne medijske odzivnosti uporaba HNZ močno upadla. Objavljeni podatki o znižanju incidence raka dojk v Ameriki že leto dni po objavljenih izsledkih, kot posledica množične prekinitve HNZ, so bili deležni toliko večje strokovne in laične pozornosti. Dejstvo je, da so podatki o zmanjšanju incidence že po enem letu dni glede na biološko potrebni večletni razvoj raka dojk težko sprejemljivi. Domneva se, da gre za pogosta statistična nihanja, ki so odvisna tudi od organiziranosti registrov za beleženja raka. Podobnega znižanja v incidenci raka dojk, v povezavi z WHI izsledki, niso opazili v evropskih državah s preverjenimi in dobro organiziranimi presejalnimi programi, kot so npr. v Veliki Britaniji, na Norveškem, Kanadi ali Nizozemskem.^{1,6,7}

Čeprav prevladuje mnenje, da HNZ povečujejo mamografsko ugotovljeno gostoto dojk, ki naj bi bil samostojen dejavnik tveganja za nastanek raka dojk, pa bolj ali manj izraženo gostoto dojk odkrijemo le pri največ polovici žensk s kombiniranim HNZ. Mamografsko spremenjena gostota dojk je odvisna predvsem od odmerka HNZ in vrste uporabljenega progestagena. Vpliv HNZ z estrogeni na gostoto dojk je manjši. V sodobnem času uporabljeni zelo nizki odmerki hormonov naj ne bi povzročali večjih sprememb v mamografsko ugotovljeni gostoti dojk.^{1,8,9}

Izsledki raziskav o hormonskem nadomestnem zdravljenju pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi raka dojk

Izsledki randomizirane raziskave brez placeba, imenovane HABITS, objavljeni leta 2004 so priporočila o primernosti HNZ pri bolnicah z rakom dojk povsem ukinila. Večina izsledkov nerandomiziranih raziskav – a ne vseh – je govorila proti večjemu tveganju.¹¹

Randomizirana prospektivna raziskava, imenovana HABITS (angl. Hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?) se je začela leta 1997. Podatke je zbiralo več centrov, vključenih je bilo 434 bolnic od 1300 načrtovanih. Zaradi neugodnih izsledkov je bila februarja leta 2004 raziskava ustavljena. Izračunano relativno tveganje za nastanek novega raka dojk ali poslabšanja bolezni je bilo pri bolnicah s HNZ statistično pomembno več kot dva krat večje kot pa pri bolnicah brez HNZ. Sočasno jemanje tamoksifena, HNZ pred ugotovljenim rakom ali stanje hormonskih receptorjev ni vplivalo na že povečano tveganje.¹² Podatki, objavljeni letos, po štiri leta daljšem opazovalnem obdobju, še vedno kažejo na približno enako, večje tveganje. Čeprav je sočasno potekala tudi podobna raziskava v Stockholmu z manjšim številom vključenih bolnic in povečano tveganje ni bilo ugotovljeno, pa je bila prekinjena tudi ta raziskava.

Priporočila

Priporočila o HNZ, upoštevajoč tudi izsledke o tveganju za raka dojk, temeljijo na prenovljenih priporočilih treh svetovno najpomembnejših menopavznih združenj: Mednarodnega menopavznega združenja (angl. International Menopause Society – IMS), Evropskega združenja za menopavzo in andropavzo (angl. European Menopause and Andropause Society – EMAS) in Ameriškega menopavznega združenja (angl. The North American Menopause Society – NAMS).¹³⁻¹⁶ Najnovejši podatki o učinkovitosti in stranskih učinkih HNZ govori v prid čim bolj zgodnjega začetka HNZ, takoj po menopavzi: za zdravljenje menopavznih simptomov in za zdravljenje ali zmanjševanje tveganja za nastanek osteoporoze in zlomov pri določeni skupini žensk. Dobrobit HNZ nad stranskimi učinki je največja takoj po menopavzi in se z leti po menopavzi pri ženskah brez HNZ zmanjšuje.

Priporočila za sistemsko hormonsko nadomestno zdravljenje v zgodnji pomenopavzi pri ženskah, ki niso bile zdravljene zaradi raka dojk

Uvedba HNZ in trajanje zdravljenja

Odločitev o HNZ, tudi ko govorimo s stališča povečanega tveganja za raka dojk, mora temeljiti na splošnih priporočilih, to je utemeljenih indikacijah, izključitvi kontraindikacij, oceni individualnih pričakovanih ugodnih učinkih in tveganjih ter pogovoru z žensko. S HNZ pričnemo čim prej po menopavzi. Po 60. letu se tveganje za raka dojk zaradi višje starosti poveča, zato mora biti odločitev o uvedbi HNZ v tej starosti še posebno pretehtana in podane ustrezne informacije. V primeru prezgodnje menopavze, ko je tveganje za raka dojk manjše, povečano pa za osteoporozo in KVB, lahko priporočamo uvajanje HNZ z manj zadržki in ga priporočamo vsaj do obdobja pojavljanja naravne menopavze, to je do 50. leta¹³⁻¹⁶ (stopnja soglasja 4). Pri HNZ z estrogeni upoštevajmo dejstvo, da vpliv tovrstnega HNZ še ni dokončno rešen, da pa izsledki nekaterih randomiziranih raziskav ne kažejo na večje tveganje za raka dojk kot pri EP HNZ¹ (stopnja soglasja 4). Pri ženskah z obremenilno družinsko anamnezo veljajo splošna priporočila glede odločanja ali trajanja HNZ⁷ (stopnja soglasja 2b). Dokončni odgovor glede trajanja HNZ, pri katerem dobrobit HNZ pretehta morebitno tveganje, z izsledki dosedanjih raziskav ni mogoč. O trajanju HNZ se odločamo individualno, glede na indikacije in v dogovoru z žensko. Dolgotrajnejše HNZ je sprejemljivo v primeru, ko ženska želi nadaljevati HNZ zaradi ponovnih klimakteričnih težav in po neuspešni prekinitvi HNZ. Dolgotrajnejše HNZ je sprejemljivo tudi v primeru preprečevanja osteoporoze – ko alternativna zdravila niso sprejemljiva ali ko ni znana dobrobit/tveganje alternativnega zdravljenja¹⁶ (stopnja soglasja 4).

Oblika zdravljenja

Upoštevamo splošna priporočila, ki temeljijo na uporabi nizkih, vendar optimalno delujočih odmerkih hor-

monov. Glede oblike HNZ prav tako upoštevamo splošna priporočila oziroma individualno odločitev¹³⁻¹⁶ (stopnja soglasja 4).

Kontrolni pregledi

Upoštevamo splošna priporočila o ginekoloških pregledih in preiskavah, ki so potrebne med HNZ. Pogostejši pregledi dojk in mamografije samo zaradi HNZ niso potrebne. Potrebno je upoštevati izvid mamografije in priporočila rentgenologa o naslednjih kontrolnih mamografijah. Podatek o obliki in trajanju HNZ je potrebno poudariti na napotnici za mamografijo¹³⁻¹⁶ (stopnja soglasja 4).

Preiskave pred zdravljenjem, med njim in po njem

Če ženska hodi redno na mamografske kontrolne preglede in je bil zadnji pregled opravljen pred manj kot enim letom, ponovna mamografija ni potrebna. Če ženska mamografije še ni opravila, je potrebna mamografija ob začetku HNZ. Ženska mora opraviti mamografijo, zaradi izključitve že prisotnih patoloških sprememb v dojkah. V kolikor ni priporočeno drugače, opravlja ženska mamografijo vsaki dve leti, kot so splošna priporočila za odkrivanje raka dojk.¹³⁻¹⁶ (stopnja soglasja 4).

Priporočila za sistemsko hormonsko nadomestno zdravljenje v zgodnji pomenopavzi pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi raka dojk

Na splošno je sistemsko HNZ pri bolnicah po zdravljenju raka dojk kontraindicirano¹² (stopnja soglasja 4). O eventualnem HNZ pri določeni bolnici z rakom dojke in v specifičnih primerih odloča timski konzilij za dojke.

Zaključki

Dojka je hormonsko odvisen organ in glede na eksperimentalne in klinične raziskave pri zdravih ženskah in bolnicah z rakom dojk hormonskega vpliva ni mogoče povsem zanikati. Malo poznano dejstvo je, da je koncentracija estrogenov v dojki več kot 10 krat večja kot pa v serumu in vse bolj pomembna postaja teorija intraceličnega vpliva biokemičnih mehanizmov, ki povečujejo raven estrogenov v dojki. Prav tako se je potrebno zavedati, da je tveganje za raka dojk prisotno tudi brez HNZ. Dejavniki tveganja za nastanek raka dojk so številni, vključno s prekomerno uporabo alkohola, debelostjo in premajhno telesno aktivnostjo. Te podatke je potrebno posredovati strokovno in nepristransko, ko govorimo o HNZ in tveganju za raka dojk.

Komentar

Glede na izsledke raziskav EP HNZ minimalno povečuje tveganje za raka dojk, ki pa je odvisno od števila let uporabe HNZ in od odmerka uporabljenih hor-

monov (stopnja soglasja 2a). Po petih letih EP HNZ je tveganje večje za manj kot 1-krat oz. za 24% (stopnja soglasja 1b). E HNZ, ki se uporablja manj kot 7 let ne povečuje tveganja (stopnja soglasja 1b). Več kot 15 let uporabe E HNZ je morda povezano z večjim tveganjem (stopnja soglasja 2a). HNZ pred diagnozo raka dojk ne povečuje smrtnosti zaradi te bolezni (stopnja soglasja 2a). Dokazov, ki bi z zanesljivostjo potrdili večje tveganje za raka dojk pri ženskah z obremenilno družinsko anamnezo in HNZ, ni (stopnja soglasja 2a). Dobrobit HNZ pri ženskah med 50 do 59 let starosti v primerjavi s tveganji zmanjšuje smrtnost in govori v prid HNZ (stopnja soglasja 1a). HNZ pri ženskah že zdravljenih zaradi raka dojk je kontraindicirano (stopnja soglasja 1b).

Literatura

1. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, et al. HRT in early menopause: scientific evidence and common perceptions. Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues. Zürich, March 29-30, 2008.
2. Collaborative group ob Hormonal Factors in breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-95.
3. Clemons M, Goss P. estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276-85.
4. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al. Breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 1727-41.
5. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and breast cancer. *Human Reproduction Update* 2004; 10: 281-93.
6. Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2773-80.
7. Ponti A, Rosso S, Zanetti R, et al. Re: Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1817-8.
8. Greendale GA, reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions (PEPI) Investigators. Ann Intern med* 1999; 130: 262-9.
9. Lundstrom E, Bygdesson M, Svane, et al. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone on mammographic density. *Climacteric* 2007; 10: 249-56.
10. Van de Weijer, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. *Maturitas* 2007; 56: 231-48.
11. Uršič Vrščaj 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.
12. Holmberg L, Anderson H, for the HABITS steering and date monitoring committees. HABITS (hormone replacement therapy-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-5.
13. The North American Menopause Society. Position statement 2007. Estrogen and progestogen use in peri and postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14: 168-82.
14. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, et al. The EMAS 2006/2007 update on clinical recommendations on postmenopausal-hormone therapy. *Maturitas* 2007; 56: 227-9.
15. Newcomb PA, Egan KM, Trentham-Dietz A, et al. Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 864-71.
16. The North American Menopause Society. Position statement 2008. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15: 584-603.