

VPLIV DOJENJA IN HORMONSKIH NADOMESTNIH ZDRAVIL NA NASTANEK NEKATERIH VRST RAKA PRI ŽENSKAH

Darja Arko

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Povzetek

V prispevku je prikazan pregled podatkov iz literature o vplivu dojenja in hormonskih nadomestnih zdravil na ogroženost za nastanek nekaterih rakov pri ženskah.

Dojenje znižuje ogroženost za nastanek raka dojke, raka maternične sluznice in raka jajčnika. Učinek je večji, kadar je trajanje dojenja daljše. Poleg tega dojenje zmanjša tudi ogroženost za nekatere, predvsem krvne rake v otroštvu pri dojenih otrocih.

Hormonska nadomestna zdravila za lajšanje klimakteričnih težav večajo ogroženost za nastanek raka dojke. Ogroženost je večja pri uporabi kombiniranih, estrogensko–progesteronskih preparatov v primerjavi s samo estrogenskimi preparati in se prav tako večja z dolžino uporabe HNZ. Monoterapija z estrogeni večja ogroženost za nastanek raka maternične sluznice, med tem ko je pri kombiniranem HNZ ogroženost celo minimalno manjša. HNZ nima značilnega vpliva na rak jajčnikov.

Uvod

Spolni steroidni hormoni, ki delujejo kot primarni modulatorji normalnega razvoja reproduktivnega trakta, lahko vplivajo tudi na razvoj rakov na tem področju (1). Govorimo o hormonsko odvisnih rakih. To so pri ženskah rak dojke, rak jajčnikov in rak maternične sluznice. Vsi dejavniki, ki kakor koli vplivajo na stanje spolnih hormonov v telesu, bodisi da gre za fiziološke spremembe ali za jemanje hormonskih preparatov, lahko vplivajo tudi na nastanek hormonsko odvisnih rakov.

Zaradi dokazane povezave med hormonskim statusom in hormonsko odvisnimi raki pri ženskah je v Evropskem kodeksu proti raku kot eno od dvanajstih priporočil navedeno, naj ženske čim dalj dojijo in se izogibajo hormonskim nadomestnim zdravilom (HNZ) (2).

Dojenje in rak

Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) je ženska dojila, tudi če je dojila samo enkrat, za razliko od pojma izključno dojenje, ki pomeni, da otrok prejema samo materino mleko, brez dodatkov druge hrane. Podatki WHO za Evropo kažejo, da se delež žensk, ki so izključno dojile v prvih šestih mesecih, po državah precej razlikuje in variira od manj kot 1 % do 22 % (3). Delež dojenja je višji v deželah z daljšim dopustom za nego in varstvo otroka, vpliv pa imajo tudi družbeni in kulturni dejavniki. Po podatkih raziskave HRAST, ki jo je opravil Nacionalni inštitut za javno zdravje leta 2009, v Sloveniji po šestih mesecih izključno doji samo 0,6 % žensk (4).

Dojenje in rak dojk

Mehanizmi, kako naj bi dojenje delovalo zaščitno za nastanek raka dojk, ki jih navajajo, so raznovrstni. Med najverjetnejšimi je hipoteza, da so razlog hormonske spremembe med dojenjem, ki privedejo do znižanja ravni estrogenov v serumu (5). Drug možen mehanizem je znižanje ravni estrogenov v samem tkivu dojke. Ugotovili so, da je raven estrogenov v tkivu dojke, ne glede na raven estrogenov v serumu, nižja pri ženskah, ki so dojile, v primerjavi z ženskami, ki so rodile in niso dojile, oz. v primerjavi z ženskami, ki sploh niso rodile (6). Dokazano je, da je zmanjšano število ovulacij povezano z manjšo ogroženostjo za nastanek raka dojk (7), zato je verjetno eden od vplivov dojenja tudi ta, da se menstrualni cikel pri ženskah, ki dojijo, vzpostavi kasneje (8). Morda bi bil lahko razlog nižji pH v dojki med dojenjem. Nekatere raziskave so pokazale, da epitelne celice v alkalnem okolju kažejo predneoplastične spremembe, kot so hiperplazija, atipije in večja mitotična aktivnost (9). Kot možen mehanizem navajajo fizične spremembe celic mlečnih izvodil med dojenjem, ki naj bi bile manj občutljive za maligno transformacijo (10). Ob koncu dojenja prihaja do luščenja celic epitela, ki imajo morda že okvarjeno DNK. Ker se te celice izločijo, bi lahko bil tudi to eden od načinov, kako dojenje zmanjša ogroženost za nastanek raka dojk (11.)

Podatki posameznih raziskav, ki so preučevale vpliv dojenja na ogroženost za nastanek raka dojk, so med seboj težje primerljivi zaradi nejasnih definicij dojenja, rezultati pa včasih nasprotujoči.

Pregled raziskav, ki so preučevale vpliv dojenja na ogroženost za nastanek raka dojk v obdobju 1966 do 1998, je pokazal, da je 14 raziskav potrdilo zaščitni učinek dojenja, 8 raziskav pa ne. 7 raziskav je pokazalo, da se zaščitni učinek veča z dolžino dojenja. Avtorji so na podlagi pregledanih rezultatov zaključili, da je vpliv dojenja, tudi če se nakazuje, relativno majhen in da je večji pri daljšem dojenju in pri premenopavznih ženskah (12).

Raziskava mednarodne skupine Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer je zajela podatke 47 epidemioloških raziskav v 30 državah s 50.302 bolnicami z rakom dojk in kontrolno skupino 96.973 žensk (13). Ugotov-

vili so, da se relativna ogroženost za nastanek raka dojk za vsakih 12 mesecev dojenja zmanjša za 4,3 % ne glede na starost ob prvem porodu, število porodov, raso, menopavzno stanje ali druge osebne značilnosti ženske.

Nekaj let kasneje objavljen pregled 31 raziskav med leti 1999 in 2007 je pokazal, da je samo 11 raziskav potrdilo značilno zaščitni učinek dojenja. 13 raziskav je pokazalo, da je učinek večji, če je trajanje dojenja daljše, zato so avtorji zaključili, da ni mogoče nedvoumno sklepati o vplivu in o pomembnosti vpliva dojenja na ogroženost za nastanek raka dojk (14).

Rezultati letos objavljene meta analize, ki je zajela novejše raziskave v obdobju od 2008 do 2014 kažejo, da dojenje deluje zaščitno. V analizi 27 raziskav s 13.907 bolnicami z rakom dojk so ugotovili, da je relativna ogroženost za rak dojk 0,613 (95-odstotni interval zaupanja 0,442-0,850) in da je zaščitni učinek večji, če je dojenje daljše (15).

Dojenje in rak maternične sluznice

Znano je, da je ogroženost za raka maternične sluznice večja pri ženskah, ki imajo višjo raven estrogenov v serumu oz. relativno višjo raven v korelaciji z gestageni (16, 17). Ker je raven gestagenov v primerjavi z estrogeni med dojenjem visoka, bi bil lahko to razlog, zakaj dojenje niža ogroženost za raka maternične sluznice.

V metaanalizi, objavljeni letos, so avtorji pregledali rezultate 14 raziskav, v katerih je bilo zajetih 5.158 bolnic z rakom maternične sluznice (18). Rezultati so pokazali, da dojenje statistično značilno zniža ogroženost za nastanek raka maternične sluznice, skupna relativna ogroženost je bila 0,77 (95-odstotni interval zaupanja 0,62-0,69). Zaščitni učinek dojenja se veča z dolžino trajanja dojenja, ogroženost za raka maternične sluznice se zmanjša za 2 % za vsak mesec dojenja. Podobni so zaključki metaanalize, ki je zajela raziskave, objavljene do februarja 2015. Ugotovili so, da se ogroženost za nastanek raka maternične sluznice zmanjša za 7 % za vsakih šest mesecev dojenja (16).

Dojenje in rak jajčnikov

O nastanku raka jajčnika obstaja več hipotez. Najpogosteje omenjani sta hipoteza o nenehnih ovulacijah, ki povzročajo stalno ponavljajoče se nastajanje stromalnih epitelijskih celic in inkluzijskih cist (20), in gonadotropinska hipoteza stimulacije epitelnih celic na površini jajčnika ali znotraj inkluzijskih cist (21). Verjetno pa so v mehanizmu nastanka raka jajčnika vpleteni tudi drugi hormoni, predvsem estrogeni, pa tudi androgeni in progesteron (22). Zaščitni učinek dojenja je lahko povezan z obema hipotezama, saj med dojenjem pride do inhibicije sproščanja gonadotropinov in do manjšega števila ovulacij (23).

Čeprav so podatki posameznih raziskav protislovnii, pa so tri večje, v zadnjih letih objavljene metaanalize potrdile zaščitni učinek dojenja za nastanek raka jajčnikov. Relativna ogroženost je bila 0,76 (95-odstotni interval zaupanja

0,69-0,83), 0,66 (95-odstotni interval zaupanja 0,57-0,76) in 0,76 (95-odstotni interval zaupanja 0,69-0,83) (24-26). Vsi tudi ugotavljajo, da je zaščitni učinek dojenja večji pri tistih, ki so dojele dalj časa.

Vpliv dojenja na rake v otroštvu

Dojenje naj bi imelo tudi zaščitni učinek pri nastanku nekaterih, predvsem krvnih rakov v otroštvu. Metaanaliza, ki je zajela raziskave, objavljene v obdobju od 1966 do 2004, kaže, da se ogroženost za nastanek akutne limfoblastne levkemije pri dojenem otroku zmanjša za 9 %, za nastanek Hodgkinovega limfoma za 24 % in za nastanek nevroblastoma za 41 % (27). Pri interpretaciji rezultatov je treba omeniti, da je število otroških rakov majhno in da so podatki o nevroblastomu navedeni samo v eni raziskavi. Ista meta analiza ni potrdila značilne povezave med dojenjem in drugimi raki v otroštvu, kot so akutna ne-limfoblastna levkemija, ne-Hodgkinov limfom, raki CŽS, juvenilni tumorji kosti in drugi solidni tumorji.

Hormonsko nadomestno zdravljenje in rak

Hormonsko nadomestno zdravljenje in rak dojk

Klimakterične težave, ki so posledica upadanja ravni spolnih hormonov jajčnika, ima okoli tri četrtine žensk v obdobju perimenopavze. Daleč najbolj učinkovit način lajšanja klimakteričnih težav je hormonsko nadomestno zdravljenje (HMZ) z estrogeni, z ali brez gestagenov.

Mednarodna skupina Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer je leta 1997 objavila rezultate skupne analize 51 epidemioloških raziskav o vplivu HNZ na ogroženost za nastanek raka dojk, v kateri so zajeli 52.705 bolnic z rakom dojk in 180.411 zdravih žensk. Rezultati so pokazali nekoliko večjo relativno ogroženost za nastanek raka dojk - 1,35 (95-odstotni interval zaupanja 1,21-1,49) pri ženkah med jemanjem HNZ in eno do štiri leta po prenehanju. Ogroženost se večja z daljšim jemanjem HNZ, in sicer za 2,3 % za vsako leto uporabe HNZ (28).

Dve veliki raziskavi, ki sta pomembno vplivali na uporabo HNZ v svetu, sta raziskavi Women's Health Initiative (WHI) in Million Women Study (MWS), ki sta pokazali zvečano ogroženost za nastanek raka dojk pri uporabnicah HNZ. V raziskavi WHI je bila relativna ogroženost za nastanek raka dojk pri petletnem jemanju kombinirane HNZ 1,26 (95-odstotni interval zaupanja 1,00-1,59) (29), vendar se je ogroženost po končanem jemanju HNZ hitro znižala (30). Zanimivo je, da so v isti raziskavi po sedmih letih sledenja ugotovili, da je bila pri uporabnicah monoterapije z estrogeni ogroženost za nastanek raka dojk nekoliko nižja kot v kontrolni skupini (relativna ogroženost 0,77 95-odstotni interval zaupanja 0,62-0,95) (31). V raziskavi MWS, kjer je zdravljenje trajalo šest let, je bilo relativno ogroženost za nastanek raka dojk pri uporabnicah

HNZ 1,66 (95-odstotni interval zaupanja 1,58-1,75) (32). O rezultatih raziskav WHI in MWS je bilo mnogo razprav in kritik, v katerih so raziskavama očitali, da kriteriji niso bili dosledni, statistična obdelava pa zavajajoča in da na podlagi rezultatov obeh raziskav ne moremo zaključiti, ali HNZ poveča ogroženost za raka dojk ali ne (33, 34).

V metaanalizi, objavljeni leta 2013, kjer so zajeli podatke 94 raziskav, objavljenih do leta 2011, je izračunana relativna ogroženost za raka dojk pri uporabnicah HNZ 1,23 (95-odstotni interval zaupanja 1,21-1,25). Relativna ogroženost je večja pri uporabi kombinirane HNZ 1,33 (95-odstotni interval zaupanja 1,30-1,36) kot pri uporabnicah monoterapije z estrogeni 1,09 (95-odstotni interval zaupanja 1,06-1,12) (35). Večina raziskav je pokazala, da je ogroženost za nastanek raka dojk večja pri uporabnicah kombinirane HNZ v primerjavi s HNZ samo z estrogeni (36-39). Razlog bi lahko bil ta, da progesteron povzroča porast celičnih delitev v tkivu dojke in vodi v akumulacijo napak v DNK, ki se lahko izrazijo kot rak dojk (40).

Hormonsko nadomestno zdravljenje in drugi raki

Znano je, da monoterapija z estrogeni veča ogroženost za nastanek raka maternične sluznice, zato je pri ženskah, ki imajo maternico, treba uporabljati samo kombinirano HNZ, ki po do sedaj znanih podatkih ne veča tveganja za raka maternične sluznice, navajajo celo, da se ogroženost nekoliko zmanjša (41). Rezultati raziskav o vplivu HNZ na ogroženost za raka jajčnikov so naspotujoči, vendar pa jasne in pomembne povezave niso pokazali (42).

Zaključek

Dojenje, predvsem izključno dojenje več kot šest mesecev, niža ogroženost za nastanek raka dojk, raka maternične sluznice in raka jajčnika. Malo število porodov in kratek čas dojenja v razvitih državah zagotovo vplivajo na višjo incidenco rakov, predvsem raka dojk v teh državah, vendar je težko pričakovati, da bi se navedeni reproduktivni dejavniki, ki so povezani z družbeno-ekonomskimi in kulturnimi navadami, v razvitem svetu v kratkem bistveno spremenili.

Podatki kažejo, da uporaba HNZ veča ogroženost za nastanek raka dojk, predvsem kombinirani preparati. Rezultati raziskav WHI in MWS so v preteklih letih bistveno vplivali na zmanjšanje uporabe HNZ, vendar je pri predpisovanju in uporabi teh zdravil treba upoštevati tudi kakovost življenja številnih žensk v menopavzi, ki imajo hude in izrazite klimakterične težave. Čeprav se je uporaba HNZ nedvomno zmanjšala po letu 2002, pa dokazi o tem, da je to vplivalo tudi na manjšo incidenco raka dojk, niso jasni (43).

Viri in literatura

1. Herington AC, Chopin LK, Jeffery P et al. Hormone-dependent cancers: new approaches to identification of potential diagnostic and/or therapeutic biomarkers. *AsPac J Med Biol Biotechol* 2010; 18: 63-6.
2. Schüz J, Espina C, Villain P et al. European Code against Cancer 4th edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiology* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.05.009>.
3. World Health Organisation. Global health Observatory data Repository. Nutrition: Exclusive breastfeeding under 6 month. Data by country. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.NUT1730?lang=en>.
4. Dojenje. www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/picture1_6970.
5. Key TJ, Pice MC. The role of estrogen and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29-34.
6. Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster V et al. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implication for breast cancer risk. *Int J Cancer* 1987; 40: 587-91.
7. Cavel-Chapelon F, E3N Group. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control*. 2002; 13: 831-8.
8. Henderson BE, Pike MC, Casagrande JT. Breast cancer and the estrogen window hypothesis. *Lancet* 1981; 2: 363-4.
9. Murell TG. Epidemiological and biochemical support for a theory on the cause and prevention of breast cancer. *Med Hypotheses* 1991; 36: 389-96.
10. Russo J, Russo JH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 353-64.
11. Soccianti C, Key TJ, Anderson AS et al. European code against cancer 4th edition: Breastfeeding and cancer. *Cancer Epidemiology* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2014.12007>.
12. Lipoworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 302-12.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-95.
14. Yang L, Jacobsen KH: A systemic review of the association between breastfeeding and breast cancer. *J Women Health* 2008; 17: 1635-45.
15. Zhou Y, Chen J, Li Q, Huang W, Lan H, Jiang H. Association between breastfeeding and breast cancer risk: evidence from a meta-analysis. *Breastfeed Med* 2015; 10: 175-82.
16. Siiteri PK. Steroid hormones and endometrial cancer. *Cancer Res* 1987; 38: 4360-6.
17. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3232-9.
18. Wang L, Li J, Shi Z. Association between breastfeeding and endometrial cancer

- risk: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2015; 7: 5697-711.
19. Ma X, Zhao LG, Sun JW et al. Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev [journal on the Internet]* 2015 Aug 7 [cited 2015 Oct 5] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258808>.
 20. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163.
 21. Stadel BV. Letter: The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 722-4.
 22. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 23: 1774-81.
 23. McNelly AS. Lactation control of reproduction. *Reprod Fertil Dev* 2001; 13: 583-90.
 24. Luan NN, Wu Qj, Gong TT, Vogtmann E, Wang Yl, Lin B. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1020-31.
 25. Feng LP, Chen HL, Shen MY. Breastfeeding and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *J Midwifery Womens health* 2014; 59: 428-37.
 26. Li DP, Du C, Zhang ZM et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systemic review and meta-analyses of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4829-37.
 27. Martin RM, Gunell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: a systemic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 2005; 117: 1020-31.
 28. Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 766-75.
 29. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
 30. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2009; 360: 573-87.
 31. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al. Conjugate equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476-68.
 32. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and HRT in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
 33. Shapiro S, Farmer RD, Mueck AO et al. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles three studies 2. The Women's Health Initiative: estrogen plus progesterone. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37: 165-72.
 34. Shapiro S, Farmer RD, Stevenson JC et al. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles three studies 4. The

Million Women Study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 102-9.

35. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lertsitthichai P et al. Risk factors of breast cancer: A systemic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* 2013; 25: 368-87.
36. Li CI; Malone KE, Porter PL et al. Relationship between duration and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-63.
37. Schaier C, Lubin J, Troisi R et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-91.
38. Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestin and given continuously increase breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003; 97: 1387-92.
39. Stahlberg C, Pederson AT, Lynge E et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 2004; 109: 721-7.
40. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 814-23.
41. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142: 83-9.
42. Hormone replacement therapy and cancer. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 453-65.
43. Shapiro S., Farmer ED, Stevenson JC, Burger HG, Mueck AO, Gompel A. Does hormone replacement therapy (HRT) cause breast cancer? An application of causal principles to three studies. *BMJ* 2013; 39: 80-8.