Hormonsko nadomjesno liječenje i rak dojke

prof. dr. sc. Velimir Šimunić
Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

U posljednje vrijeme pažnju pacijentica i liječnika izazivaju proturječni podaci o riziku za rak dojke u žena koje primjenjuju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL). Analiza izvješća, međutim, ukazuje kako rizik za rak dojke u žena koje primjenjuju hormonsko nadomjesno liječenje pet godina nije povećan, ili je tek neznatno povećan u onih žena koje HNL primjenjuju dugoročno, tj. dulje od pet godina. Dosadašnji podaci o HNL-u i raku dojke temeljeni su na više doziranima pripravcima, bez podataka o današnjemu prvom izboru. Kao i u svih drugih medicinskih pripravaka, danas se i u HNL-u preporuča najniža učinkovita doza

Povoljni su učinci hormonskoga nadomjesnog liječenja u rješavanju menopauzalnih tegoba i sprječavanju osteoporoze bili prepoznati i vrednovani u proteklih pedeset godina. U posljednje vrijeme i u pacijentica i u liječnika pomutnju su izazvali proturječni podaci o riziku za rak dojke. Pregledavajući podatke iz izvješća, jasno je kako rizik za rak dojke u žena koje primjenjuju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) pet godina nije povećan, ili je tek neznatno povećan u onih žena koje HNL primjenjuju dugoročno, tj. dulje od pet godina, ali to povećanje rizika u potpunosti i nestaje pet godina nakon prestanka primjene HNL-a. Uz primaran razlog za primjenu HNL-a, kao što su valovi vrućine praćeni noćnim preznojavanjima, koji traju dvije do tri godine, rizik za rak dojke u većine je žena nevažan. Primjena HNL-a može pridonijeti ranijem pronalaženju već postojećih tumora zahvaljujući češćim kontrolnim pregledima, te ne samo da ne pogoršava nego čak i poboljšava prognozu bolesti u žena koje primjenjuju HNL u usporedbi sa ženama koje nisu primjenjivale HNL. Liječnici se danas okreću individualiziranomu liječenju, birajući najnižu učinkovitu dozu te imajući na umu osobne rizike i povoljne učinke, istovremeno omogućavaju pacijenticama da nakon što su primjereno obaviještene same donesu odluku o izboru.

Epidemiološka istraživanja povezanosti HNL-a i raka dojke

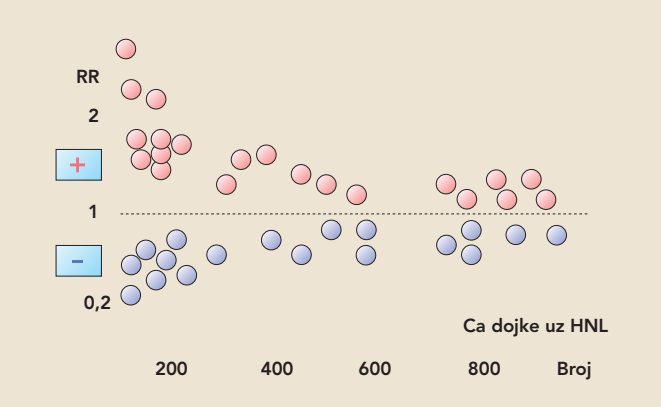
Skupina je istraživača za hormonske čimbenike u razvoju raka dojke 1997. god. objavila metaanalizu 51 epidemiološke studije provedene u 21 zemlji, kojom je uspoređeno 52.705 žena koje su primjenjivale HNL i istovremeno oboljele od raka dojke sa 108.411 zdravih žena.[1] U to doba bila je riječ o analizi 90 posto dostupnih epidemioloških podataka o vezi između HNL-a i raka dojke. Promatrajući kumulativni porast broja slučajeva raka dojke na tisuću žena koje su započele s primjenom HNL-a nakon pedesete godine uočena su dva dodatna slučaja nakon pet godina, šest slučajeva nakon deset godina i dvanaest slučajeva nakon petnaest godina primjene HNL-a. Takav je blagi porast, koji u potpunosti nestaje pet godina nakon prestanka uzimanja HNL-a, gotovo jednak onomu koji uzrokuje kasniji nastup menopauze od uobičajenoga. Uz to, istraživači nisu utvrdili bilo kakvu razliku rizika između žena koje su uzimale samo estrogensko nadomjesno liječenje ili kombinaciju estrogena i progestagena. Rak je dojke u korisnica HNL-a bio manje uznapredovao nego u onih žena koje nisu koristile HNL. Ti novi podaci ukazali su da povećanje rizika može biti pripisano drugomu rizičnome čimbeniku, konzumaciji alkohola. Ista je istraživačka skupina *(Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer)* utvrđujući vezu između konzumacije alkohola i raka dojke u studenome 2002.[2] ukazala na to kako u razvijenim zemljama rizik za rak dojke pripisan konzumaciji alkohola čini 4 posto.

Podaci o vezi između raka dojke i primjene HNL-a potvrđeni su u dodatnim studijama. Istraživanje *Iowa Women's Study* pokazalo je kako nema značajne razlike u porastu rizika za rak dojke u žena koje su bilo kada u životu privremeno uzimale HNL u usporedbi sa ženama koje ga trenutačno uzimaju.[3] Uz to, žene koje su primjenjivale estrogensko ili kombinirano HNL imale su histološki povoljnije tumore s boljom kliničkom prognozom te s manjim brojem pozitivnih nalaza limfnih čvorova. Ta je studija ukazala kako povećanje rizika za rak dojke postoji u svih žena u postmenopauzi koje su uzimale jedno ili više alkoholnih pića dnevno, neovisno o tome jesu ili nisu primjenivale HNL.

Dokazi o različitim režimima liječenja također su proturječni, s time da ni u jednoj studiji nije bilo dovoljno velike razlike za zaključak o kliničkom značenju. U istraživanju *Breast Cancer Los Angeles Study* pronađeno je kako je rizik veći (ali ne i značajno) nakon pet godina primjene i to uz sekvencijsko HNL.[4] Schairer je u istraživanju *Breast Cancer Detection Demonstration Project* ukazao na mali porast rizika za rak dojke u žena koje su dugotrajno primjenjivale HNL, ali samo u žena s indeksom tjelesne mase (BMI, *Body Mass Index*) manjim od 24,4 kg/m^2, pri čemu je opet bilo nejasno da li je postojala ikakva stvarna razlika između kontinuirano-kombiniranoga i sekvencijskog HNL-a.[5] U žena prekomjerne težine nema povećanja rizika. Olsson i suradnici u švedskoj su studiji utvrdili kako sekvencijsko liječenje ima manji rizik od kontinuirano-kombiniranoga HNL-a, suprotno od nalaza istraživanja *Breast Cancer Los Angeles Study*.[6] U studiji slučajeva i kontrole koju su proveli Li i suradnici pronađeno je kako nema razlike između sekvencijskoga i kontinuirano-kombiniranog HNL-a i ukazano da duljina trajanja progesteronske faze u ciklusu u tom smislu nema značenja.[7]

I dok su ti proturječni dokazi zbunjujući, možda je za današnju kliničku praksu više važna veličina doze. Do danas, svi su podaci o HNL-u i raku dojke temeljeni na više doziranim pripravcima, bez podataka o današnjemu prvom izboru, niže doziranim pripravcima koji sadrže dozu od 1 mg 17-beta estradiola. Kao i u svih drugih medicinskih pripravaka, danas se i u HNL-u preporuča najniža učinkovita doza.

Dvije su druge studije ukazale na smanjenu smrtnost od raka dojke uz primjenu HNL-a. Grodstein i suradnici uočili su smanjenje relativnoga rizika za rak dojke u korisnica HNL-a, a taj je učinak nestao nakon deset godina od uporabe HNL-a.[8] U maloj studiji



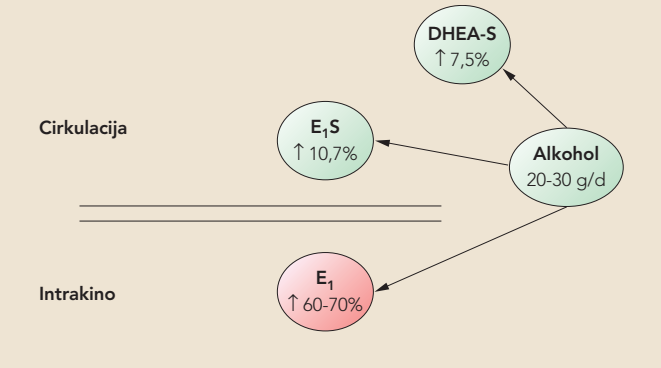
Utjecaj broja oboljelih od raka dojke na relativni rizik (RR) u epidemiološkim analizama

Osobine raka dojke u žena koje uzimaju HNL

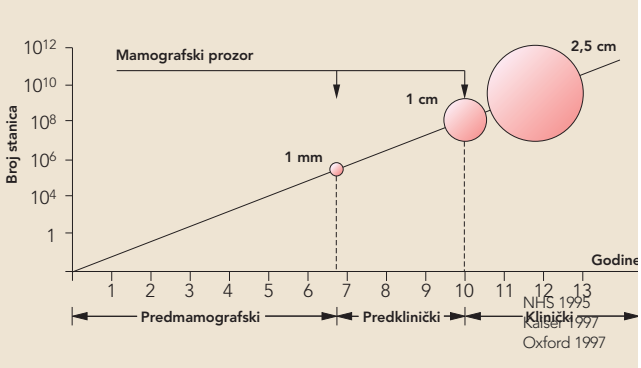
- ✓ Tumor je manji i ima bolju prognozu
- ✓ Niža učestalost pazušnih metastaza (za 50%)
- ✓ Stadiji I i IIA u 72% bolesnica
- ✓ Povoljniji histološki tip tumora
- ✓ Veći broj dobro diferenciranih tumora
- ✓ Slična učestalost pozitivnih receptora
- ✓ Snižen rizik za fatalni ishod (pad 16-19%)

HNL akcelerira rast *postojećega* tumora koji se otkriva u nižem stadiju. Najbolje osobine i prognozu ima Ca dojke uz **kontinuirano** (E+P) **niždozirano** HNL

Rak dojke u žena koje uzimaju HNL- manje je agresivan i ima bolju prognozu (Šimunić)



Koncentracije hormona uz pijenje alkohola (Dorgan et al, J. Nat. C. Int., 2001.)

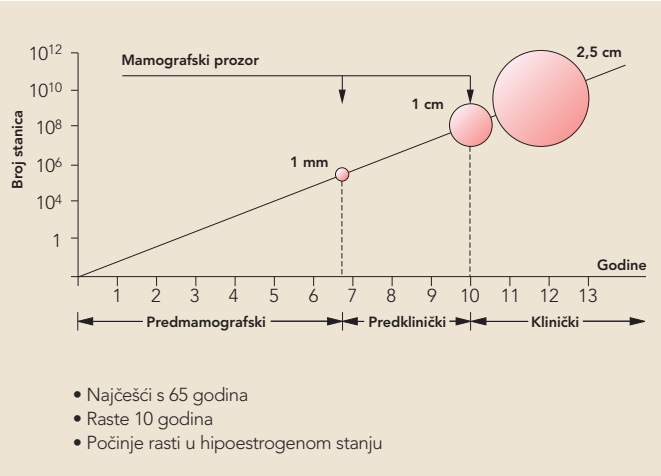


U žena koje uzimaju HNL češće se provodi mamografija (Šimunić)

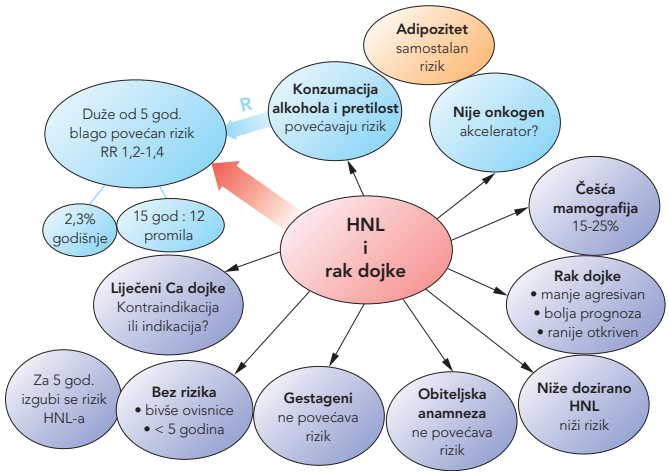
koju je proveo Bonier i suradnici u pacijentica koje su rabile HNL nađeno je kako je rak dojke bio manje veličine, bolje diferenciran i lokalno ograničen s manjom učestalošću proširenosti na limfne čvorove.[9] U novoj je studiji Li sa suradnicima pronašao kako je u žena korisnica HNL-a bio povećan rizik za lobularni karcinom dojke, koji je bolje diferenciran, dok je za agresivniji duktalni karcinom ostao upadljivo jednak.[10] Istraživane su i stope preživljavanja u pacijentica oboljelih od raka dojke. Tako npr. DiSaia i suradnici nisu uspjeli naći bilo kakvu razliku u duljini preživljavanja kao i duljini razdoblja bez ponovne pojave bolesti u žena liječenih zbog karcinoma dojke, bez obzira na prethodnu primjenu HNL-a.[11] U relativno maloj studiji koju je proveo O'Meara sa suradnicima žene koje su primjenjivale HNL imale su relativni rizik za ponovnu pojavu bolesti manji od 1.[12]

Leon Speroff u analizi iz 1999. razmotrio je rezultate iz brojnih studija slučajeva i kontrole zaključivši kako je razlika u relativnome riziku za sadašnje i bivše korisnice HNL-a bez značaja za razdoblje primjene od pet godina.[13] Za dugotrajnu su primjenu brojne epidemiološke studije slučajeva i kontrole i kohortne studije pokazale blago povećan rizik, čije je povećanje bilo manje nego povećanje rizika u svezi s povećanom tjelesnom težinom ili svakodnevnom konzumacijom alkohola. Speroff je također ustvrdio da bivše ili sadašnje korisnice HNL-a imaju lokaliziranu bolest, a žene koje su bilo kada primjenjivale HNL imaju manju učestalost metastatske bolesti, što je u suglasju s dokazima da ubrzanje rasta već postojećih tumora pospješuje njihovo otkrivanje u manje napredovalome stadiju. Rizik za smrt činio se naprotiv manjim, kako je pokazala i studija Američkoga društva za rak, u kojoj su pacijentice koje su oboljele od raka dojke i koje su prethodno uzimale HNL imale 16 posto manji rizik za karcinom dojke.[14] Studijom je istaknuto da su žene u kojih je menopauza nastupila prije četrdesete godine života imale najveće koristi od HNL-a u sprječavanju fatalnoga karcinoma dojke. Zapaženo je kako je u korisnica HNL-a u studijama više primijenjena mamografija i ostale metode praćenja zdravlja. Speroff naglašava kako se i uz jasne indikacije neki podaci mogu doimati proturječno, pripisujući nekonzistentnosti promjenama doza i režima liječenja, budući da se kliničari okreću nižim dozama, kraćemu trajanju liječenja i drukčijim pripravcima.

U zanimljivu pregledu 46 studija o HNL-u i riziku od raka dojke Trudy Bush i suradnika pokazalo se da ne postoje dokazi da estrogensko nadomjesno liječenje povećava taj rizik, niti ga kombinirano HNL povećava išta više.[15] Sve razmotrene epidemiološke studije nisu uspjele pronaći povećanje rizika za karcinom dojke u žena koje su koristile HNL kraće od pet godina, a rizik je u potpunosti nestao pet godina od prekida liječenja. Iako postoji mogućnost da dugotrajna primjena HNL-a (dulje od petnaest godina) može povećati rizik za rak dojke, u pregledu je zaključeno kako je taj rizik i dalje malen, s obzirom na velik broj studija koje su njime obuhvaćene. Potvrđujući ranije nalaze brojnih studija, rada Kolaborativne skupine i rada Leona Speroffa, koji su pokazali da korisnice HNL-a imaju manju smrtnost od raka dojke od žena koje nisu primjenjivale HNL, autori su pronašli da korisnice HNL-a općenito imaju pri postavljanju dijagnoza tumore manje veličine i manje uznapredovalosti. Sugerirali su da su tumori koji su se razvijali u prisutnosti estrogena biološki povoljnijega i manje agresivna ponašanja. Kako je prethodno ocrtano u drugim studijama, aktivnim probirom pacijentica i pronalaženjem tumora u ranijem te manje agresivnome stadiju razvitka, povoljan je klinički ishod vjerojatniji.



Rast raka dojke



HNL i rak dojke (Šimunić)

Studija WHI

U svibnju 2002. jedan je krak studije *Women's Health Initiative* (WHI) zaustavljen zbog nepovoljna omjera povoljnih učinaka i rizika u pacijentica koje su svakodnevno primjenjivale kombinirani pripravak HNL-a koji se sastojao od 0,625 mg konjugiranih konjskih estrogena (CEE, *conjugated equine estrogens*) i 2,5 mg medroksiprogesteron-acetata (MPA).[16] Autori su studije naglasili kako se rezultati studije ne odnose nužno i na druge formulacije ili niže doze HNL-a. Potrebno je istaknuti kako je individualni rizik i dalje bio vrlo malen (godišnje osam dodatnih slučajeva na deset tisuća žena) i odnosio se samo na žene koje su primjenjivale HNL prije uključenja u studiju. U žena koje prethodno nisu primjenjivale HNL rizik nije bio statistički značajan. Taj je postotak bio usporediv ili manji od onoga nađena u meta-analizi Kolaborativne skupine i drugim prethodnim studijama. Podaci iz studije WHI potvrdili su iznova kako je u žena u kojih je HNL primjenjivano dugotrajno (više od pet godina) rizik od raka dojke blago povećan, no u žena koje su ga kratkotrajno primjenjivale povećanja tog rizika nema.

Dodatno je analiziranje podataka potvrdilo povećanje rizika u petoj godini liječenja samo u prethodno liječenih žena. Zbog nepoznata trajanja prethodna liječenja pretpostavlja se da je rizik povećan samo pri liječenju duljem od pet godina.[17] Analiza selektivne osjetljivosti ukazala je na povećanje rizika za rak dojke i nakon svega tri godine liječenja. Ta je analiza također uključila i prethodno liječene žene, tako da pravo trajanje liječenja kao i vrijeme trajanja liječenja nakon kojega dolazi do povećanja rizika ne mogu biti ustanovljeni. Za razliku od ostalih studija, u studiji WHI pronađeno je da su tumori u žena koje su primjenjivale HNL veći i više uznapredovali, što se može pripisati specifičnoj populaciji žena u toj studiji. Unatoč tome, u maloga broja žena u kojih se pojavio rak dojke nije bilo i povećane smrtnosti zbog raka, neovisno jesu li uzimale HNL ili placebo, stoga se ti tumori ne mogu smatrati agresivnijima. Pojedinci su navodili i mamografsku gustoću, iako je do sada ništa nije povezivalo s povećanom učestalošću raka dojke, a studija WHI nije ni istraživala uzročnu vezu između raka dojke i abnormalnih mamograma. Uz to, u toj je studiji učestalost karcinoma dojke *in situ* bila ista u liječenoj i kontrolnoj skupini, što može ukazivati da je HNL prije promicatelj nego pokretač novotvorine.

Grana studije WHI s estrogenskim nadomjesnim liječenjem odvija se i dalje, a za rezultate je vjerojatno da će biti u skladu s rezultatima prethodnih studija s konjugiranim konjskim estrogenima. Nedavno je u vašingtonskoj studiji zaključeno kako u žena koje su uzimale samo estrogene zamjetljiv porast rizika za rak dojke nije postojao ni nakon 25 godina.[7] Dok očekujemo da druga grana WHI potvrdi nepostojanje povećana rizika za rak dojke, važno je znati i da izbor ispitivane populacije utječe na ishod ispitivanja. U žena u kojih je odstranjena maternica obično su odstranjeni i jajnici te one dobivaju čisti estrogenski pripravak. Kako odstranjenje jajnika ima zaštitni učinak za dojke, teško je procijeniti da li je taj učinak moguće pripisati učinku estrogenskoga nadomjesnog liječenja ili odstranjenju jajnika.

Pregledavanje velikoga broja dostupnih podataka može biti zahtjevna zadaća, no jasno je da HNL i dalje za žene znači izvrsno rješenje za neugodne menopauzalne simptome bez kratkoročna povećanja rizika za rak dojke. Umjereno konzumiranje alkohola i gojaznost zapravo su veći rizični čimbenici. Unatoč blagu povećanju učestalosti, u korisnica HNL-a nema povećanja smrtnosti od raka dojke. I dok ostaju proturječnosti glede različitih režima liječenja, najniža doza uz individualni program liječenja najbolje je rješenje. M

LITERATURA

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis of Data From 51 Epidemiological Studies of 52705 Women With Breast Cancer and 108411 Women Without Breast Cancer. Lancet 1997; 350:1047-59.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. British Journal of Cancer 2002; 87:1234-45.
3. Gapstur SM, et al. Hormone Replacement Therapy and Risk of Breast Cancer With a Favorable History. JAMA 1999; 2801:2091-7.
4. Ross RK, et al. Effect of Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk. J Natl Cancer Inst 2000; 92:328-32.
5. Schairer C, et al. Menopausal Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk. JAMA 2000; 283:No. 4.
6. Olsson HL, et al. Hormone Replacement Therapy Containing Progestins and Given Continuously Increases Breast Carcinoma Risk in Sweden. Cancer 2003; 97:1387-92.
7. Li CI, et al. Relationship Between Long Durations and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer. JAMA 2003; 289:3254-63.
8. Grodstein F, et al. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Mortality. N Engl J Med 1997; 336:1769-75.
9. Bonnier P et al. Impact of Menopausal Hormone Replacement Therapy on Clinical Laboratory Characteristics of Breast Cancer. Int J Cancer (Pred Oncol) 1998; 79:278-82.
10. Li CI, et al. Trends in Incidence Rates of Invasive Lobular and Ductal Breast Carcinoma. JAMA 2003; 289:1421-4.
11. DiSaia PJ, et al. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: A cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:1494-8.
12. O'Meara ES, et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. J Natl Cancer Inst 2001; 93:754-62.
13. Speroff L. Postmenopausal Hormone therapy and the Risk of Breast Cancer. Maturitas 1999; 32:123-9.
14. Willis DB, et al. Estrogen Replacement Therapy and Risk of Fatal Breast Cancer in a Prospective Cohort of Postmenopausal Women in the United States. Cancer Causes Control 1996; 7:449-57.
15. Bush TL, et al. Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer: A Qualitative Review. Obstet Gynecol 2001; 98:498-508.
16. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Post-Menopausal Women – Principal Benefits From the Women's Health Initiative Randomized Trail. JAMA 2002; 288:321-33.
17. Chlebowski RT, et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003; 289:3243-53.