

Ali nadomestno hormonsko zdravljenje lahko povzroči raka?

Sonja Bebar, Tanja Čufer, Marjetka Uršič-Vrščaj

IZTOČNICE

Nadomestno hormonsko zdravljenje (NHZ) je nedvomno eden izmed pomembnejših medicinskih dosežkov v zadnjih desetletjih. Danes vemo, da ne odpravlja samo fizičnih in psihičnih tegob, ki jih prinaša nastop menopavze, ampak tudi preprečuje izgubo kostne mase, ki vodi k osteoporozi, ter ščiti ženske pred največjim ubijalcem modernega sveta, kardiovaskularnimi boleznimi.

Predpisovanje estrogenskih preparatov se je močno povečalo med leti 1960 in 1975, v naslednjih letih pa je močno upadlo. Vzrok temu so bila poročila lokalnih registrov raka v ZDA in tudi v Evropi, kjer so kmalu po letu 1970 poročali o večji incidenci karcinoma endometrija pri bolnicah z NHZ. Leta 1975 in 1976 sta bila v "New England Journal of Medicine" objavljena prva članka, v katerih so avtorji povezovali nastanek tega raka in uporabo estrogena brez dodanega progesterona (1,2). Sledili so jima številni drugi članki, ki so potrjevali povezavo med uporabo estrogena in endometrijskim karcinomom. Izračunani faktorji relativnega tveganja so bili različni, znašali so od 2 do 12. Tako velike razlike pripisujemo temu, da so bile raziskave v glavnem retrospektivne, te pa so manj zanesljive.

Strah pred rakom, ki ga izzovemo z dodajanjem eksogenih hormonov, je bil logična posledica teh raziskav. V poznih sedemdesetih in zgodnjih osemdesetih letih so pričela prihajati poročila o svetlih plateg in dobrih učinkih NHZ. Nahtigalova je s sodelavci v prospektivni študiji naključnih vzorcev dokazala, da se tveganju za nastanek endometrijskega karcinoma izognemo tako, da estrogenu dodamo progesterone (3). A ne le to, preprečujemo tudi nastanek osteoporoze, ki je s posledičnimi zlomi velik zdravstveni problem starejših žensk. V istem obdobju so številni avtorji poročali tudi o tem, da ima estrogen protektivni učinek pri razvoju kardiovaskularnih bolezni (4,5).

Kljub dokazanemu ugodnemu učinku NHZ pri preprečevanju menopavzalnih simptomov, osteoporoze in kardiovaskularnih bolezni je še danes mnogo zdravnikov zaskrbljenih zaradi možne povezave med estrogensko terapijo in rakom.

NHZ IN RAK DOJKE

Estrogeni kot možni povzročitelji nastanka raka dojke so že mnoga leta predmet raziskav in razprav, bodisi kot sestavni del oralnih kontraceptivov ali pa preparatov, ki se uporabljajo pri NHZ.

Objavljene so bile številne študije, ki so povezovala uporabo oralnih kontraceptivov in rak dojke pri mladih, predmenopavzalnih ženskah. Izsledki so si nasprotujoči in izključujoči. Pri večini študij se je pokazalo, da oralna kontracepcija ne vpliva na nastanek raka dojke. Le redke študije kažejo, da dolgotrajna uporaba oralnih kontraceptivov, še zlasti v zelo mladih letih ali pred prvim porodom, nekoliko zviša tveganje za nastanek raka dojke pri ženskah po 40. letu starosti (6). Tudi z meta-analizo raziskav, opravljenih med leti 1980 in 1989, so prišli do podobnih rezultatov (7). Skupno relativno tveganje za ženske, mlajše od 45 let, je bilo 1,16, za ženske, ki niso rodile, 1,21, in za tiste, ki so oralne kontraceptive uporabljale več kot 8 let, 1,27. Rezultati statistično gledano niso bili značilni. Glede na navedene ugotovitve se priporočila o množični uporabi oralnih kontraceptivov niso spremenila.

V rednih časovnih presledkih se pojavljajo poročila raziskav o vplivu NHZ na nastanek raka dojke z nasprotujočimi si rezultati, ki burijo duhove. Važni sta predvsem dve raziskavi. Prvo, ki je bila zelo dobro zasnovana in vodena, je objavil Colditz s sodelavci leta 1995 (8). Imenuje se "Nurses Health Study". Vanjo je bilo zajetih 1935 žensk s skupno dobo opazovanja 725.525 let. Zasnovana je bila že leta 1976, njen cilj pa je bil odgovoriti na vprašanje, ali obstaja povezava med pomenopavzalnimi uporabnicami NHZ (estrogena in/ali progesterona) ter nastankom raka dojke. Ugotovljeno je bilo, da je relativno tveganje za ženske, ki so 5 in več let uporabljale le estrogene, 1,32, za tiste, ki so uporabljale estrogene in progesterone, pa 1,41. V zadnji skupini so bile ženske, starejše od 55 let, z obremenilno družinsko anamnezo in s pozno menopavzo, opredeljene kot bolj rizične. Samo mesec dni kasneje je Stanford s sodelavci objavil izsledke svoje študije, v kateri ni našel statistično pomembnih razlik med uporabnicami estrogenskega hormonskega zdravljenja,

V zadnjih letih je bilo objavljenih pet meta-analiz, ki so poskušale najti odgovor na vprašanje, ali NHZ vpliva na nastanek raka dojke; le v eni so pri uporabnicah NHZ ugotovili malenkostno povečano tveganje. Večina raziskovalcev se strinja, da je navkljub tveganju le-to tako majhno, da ga dobre plati NHZ s preprečevanjem osteoporoze in kardiovaskularnih bolezni zanesljivo odtehtajo.

uporabnicami kombiniranega estrogensko-progestogenskega hormonskega zdravljenja in ženskami, ki NHZ sploh niso uporabljale (9).

V zadnjih letih je bilo objavljenih pet meta-analiz, ki so poskušale najti odgovor na vprašanje, ali NHZ vpliva na nastanek raka dojke. Pri štirih ni najti nobenih povezav, v eni pa so ugotovili le malenkostno povečano tveganje za nastanek raka dojke pri uporabnicah NHZ. Večina raziskovalcev se strinja, da je navkljub tveganju le-to tako majhno, da ga dobre plati NHZ s preprečevanjem osteoporoze in kardiovaskularnih bolezni zanesljivo odtehtajo.

NHZ IN RAK TELESA MATERNICE

Kot smo že povedali, samo estrogensko nadomestno zdravljenje zvišuje tveganje za nastanek raka endometrija. Že v poznih sedemdesetih in zgodnjih osemdesetih letih pa so ugotovili, da ima vznik estrogensko inducirane raka endometrija zelo majhen ali sploh nikakršen vpliv na preživetje teh bolnic. To vrsto raka zaradi natančnejšega spremljanja uporabnic estrogenskega NHZ odkrijemo zgodaj. Praviloma je dobro diferenciran in omejen na endometrijski ali pa le površinsko invaziven (7). Podatki kažejo, da je preživetje pri ženskah, ki so uporabljale estrogensko NHZ in dobile rak endometrija, celo boljše kot pri neuporabnicah. Vzrok je v estrogenski zaščiti pred pojavom osteoporoze in kardiovaskularnih bolezni (10).

Kombinirana estrogensko-progestogenska terapija pa celo ščiti pred vznikom raka endometrija in zmanjša tveganje za več kot polovico. Zato ženskam, ki imajo maternico, vedno predpisujemo kombinirane hormonske preparate.

NHZ IN RAK JAJČNIKOV

Epitelijski rak jajčnikov ni hormonsko odvisna bolezen. Dejavniki tveganja za nastanek raka jajčnikov so starost, obremenilna družinska anamneza in nerodnost. Večje kot je število ovulacij v življenju ženske, večja je nevarnost za nastanek ovarijskega karcinoma. Proces ovulacije se namreč konča s prekinitvijo ovarijske epitelijske površine, kar povzroči hitro delitev teh celic zaradi poprave defekta.

Hitro deleče se celice pa so bolj občutljive za mutagene faktorje in rezultat je lahko atipična metaplazija in končno maligna transformacija. Oralni kontraceptivi zavirajo ovulacijo in številne študije so dokazale, da ščitijo pred nastankom raka jajčnikov (11). O vplivu NHZ na vznik raka jajčnikov po menopavzi je bilo objavljenih več študij (12). Med njimi v 12 avtorji niso našli statistično pomembne povezave, relativno tveganje je bilo okoli 1,2. Dve študiji navajata nekoliko višje tveganje za nastanek tega raka ob NHZ, povečevalo se je z leti uporabe. Mnenje večine avtorjev je, da do sedaj zbrani podatki ne kažejo na to, da je pri uporabnicah NHZ nevarnost nastanka raka jajčnikov večja.

Zaenkrat ni trdnih dokazov, da pravilno načrtovano NHZ zveča tveganje zbolevanja za rakom materničnega telesa, materničnega vratu in jajčnikov ali drugimi raki. NHZ celo zmanjša tveganje za vznik določenih vrst raka, npr. rak črevesa.

NHZ IN RAK VRATU MATERNICE TER NOŽNICE

Podatki v literaturi, ki obravnavajo oralno kontracepcijo kot možni faktor tveganja za nastanek raka na materničnem vratu, so si nasprotujoči. Rezultati nekaterih študij kažejo, da dolgotrajna uporaba oralnih kontraceptivov (nad 5 do 10 let) za nekajkrat poveča nevarnost razvoja cervikalnih intraepitelijskih neoplazij (CIN) višjih stopenj in s tem tudi invazivnega raka (13). Razpoložljive podatke je težko komentirati, kajti obstajajo tudi drugi pomembni in dobro znani rizični faktorji za razvoj CIN ter invazivnega raka vratu maternice. Mnoge študije namreč ne vključujejo podatkov o spolnem življenju uporabnic oralnih kontraceptivov, vemo pa, da različni seksualni partnerji večajo nevarnost okužbe s spolno prenosnimi boleznimi in povečajo nevarnost za razvoj raka. Meanwell (14) je v svojem članku po pregledu literature zaključil, da oralni kontraceptivi ne igrajo vloge v etiologiji raka vratu maternice, ne glede na to, kako dolgo so bili uporabljani.

Podatkov o tem, da bi NHZ vplivalo na višjo incidenco raka materničnega vratu, ni. Domneve o tem so se pojavljale, ker so v normalnih epitelijskih celicah sluznice vratu maternice odkrili estrogenske in progesteronske receptorje in ker so domnevali, da negativen receptorski status napoveduje slabšo prognozo bolezni (15). Kasnejše raziskave teh domnev niso potrdile in velja prepričanje, da steroidni hormoni ne vplivajo na potek in prognozo bolezni.

Prav tako ni podatkov, da bi ovarijski hormoni (rodnost, menstrualne motnje), oralna kontracepcija ali NHZ vplivali na pojav raka nožnice.

NHZ IN SARKOMI

Zelo malo podatkov najdemo o vplivu NHZ na pogostnost običajnih sarkomov mehkih tkiv. To ne preseneča, saj so te bolezni zelo redke in je skoraj nemogoče zasnovati študijo, s katero bi ugotovili, ali se pri uporabnicah NHZ pojavlja redkeje ali pogosteje. Za sarkome mehkih tkiv sicer velja, da so hormonsko neodvisni, vendar pa imajo predmenopavzalne bolnice med 25. in 49. letom starosti boljše prognozo kot starejše. NHZ bi torej lahko imelo zaščitni učinek in delovalo proti nastanku sarkomov mehkih tkiv (16). Zaradi redkosti bolezni je to domnevo skoraj nemogoče potrditi.

Glede povezave NHZ s sarkomi maternice je najti le nekaj posameznih člankov. Avtorji v njih ne poročajo o povezavi med nastankom bolezni in NHZ.

NHZ IN RAK PREBAVIL

Kljub temu da so v normalnih in rakastih epitelijskih celicah prebavil dokazali hormonske receptorje in je obstajal utemeljen sum, da bi hormonsko zdravljenje utegnilo zvišati tveganje zbolevanja za rakom črevesa, so izsledki obsežne raziskave pokazali, da je

tveganje za nastanek raka širokega črevesa pri ženskah, ki so uporabljale NHZ, manjše kot pri drugih ženskah. Zato danes menimo, da ima NHZ celo blag zaščitni učinek (17). Epidemioloških podatkov, ki bi pokazali, ali imajo reproduktivni faktorji vlogo v patogenezi raka želodca, ni.

NHZ IN MALIGNI MELANOM

O vplivu nosečnosti, reproduktivnih faktorjev, oralnih kontraceptivov in NHZ na nastanek malignega melanoma najdemo nasprotujoča si mnenja. Razlog za iskanje povezave med estrogeni in malignim melanomom temelji na dejstvu, da najdemo v melanomskih celicah estrogenske receptorje ter da melanocitni nevusi proliferirajo v puberteti in spremenijo barvo ter velikost med nosečnostjo. Direktno delovanje estrogenov na melanocite ni bilo nikoli dokazano, prav tako pa različne študije niso dokazale vpliva reproduktivnih faktorjev, kot so starost ob menarhi in menopavzi ter število reproduktivnih let in nosečnosti, na nastanek malignega melanoma. Odkritje boleznih med nosečnostjo ne vpliva na njeno prognozo. Tudi uporaba oralnih kontraceptivov in NHZ ne povečuje tveganja zbolevanja za malignim melanomom (18).

ZAKLJUČEK

NHZ in vznik raka je vprašanje, ki je zadnja leta zaradi razširjene uporabe NHZ v središču pozornosti. Prednosti NHZ so dobro znane, nanje mečejo senco le nasprotujoči si podatki o morebitni povezavi z nastankom malignih bolezni.

Pozornosti vredna in problematična sta pravzaprav le rak maternične sluznice in rak dojke. Prvemu se izognemo tako, da ne predpisujemo samo nadomestnega hormonskega zdravljenja z estrogeni, ciklično jim dodajamo tudi progesterone. O morebitnem vplivu NHZ na nastanek raka dojke zaenkrat ni trdnih dokazov, gotovo pa se bo o tem še veliko pisalo.

Kakšen je torej zaključek razmišljanja o predpisovanju NHZ po menopavzi ter o vplivu NHZ na nastanek raka? Menimo, da bi morali razmišljati predvsem o dobrih platih NHZ in o boljši kvaliteti življenja, ki jo ta prinaša. Kako škodljivo je NHZ in ali sploh je škodljivo, pa nam bodo povedali rezultati številnih raziskav, ki v svetu že potekajo ali jih bodo šele začeli.

Literatura

- Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 203:1164-7.
- Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1976; 293:1167-70.
- Nahtigall L, Nahtigall R, Nahtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54:74-9.
- Hammond CB, Jolovsek FR, Lee KL. Effects of long-term estrogen replacement therapy I. Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:525-36.
- Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Estrogen replacement and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:312-7.
- Malone KE, Darlin JR, Weiss NS. Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:80-97.
- Craesman WT. Hormone replacement therapy in breast cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1996; 1:64-6.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The use of estrogen and progestin and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332:1589-93.
- Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF et al. Combined estrogen-progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle aged women. *JAMA* 1995; 274:137-42.
- Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: A comparison of estrogen users and non-users. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:569-73.
- Weiss NS, Lyon JL, Liff JM et al. Incidence of ovarian cancer in relation to the use of oral contraceptives. *Int J Cancer* 1981; 28:669-71.
- Schwartz PE. Consensus statement regarding hormone replacement therapy in ovarian cancer *CME J Gynecol Oncol* 1996; 1:62-3.
- Brinton LA, Huggins GR, Lehman HF et al. Long term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1986; 38:339-44.
- Meanwell CA. The epidemiology and etiology of cervical cancer. In: Bleckledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM, eds. *Textbook of gynecologic oncology*. Philadelphia: WB Saunders, 1991:250.
- Potish RA, Twiggs LB, Adcock LL, Prem KA, Savage JE, Leung BS. Prognostic importance of progesterone and estrogen receptors in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1986; 58:1709-13.
- Ohsawa M, Aozasa K, Myoui M et al. Histological factors contributing to favorable prognoses of soft tissue sarcomas in premenopausal patients. *Jap J Clin Oncol* 1991; 21:115-9.
- MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Colorectal cancer and estrogen replacement therapy: meta-analysis of epidemiological studies. *Med J Aust* 1995; 162:491-3.
- De Braud F, Fazio N, Aapro M. Hormone replacement therapy and melanoma. *CME J Gynecol Oncol* 1996; 1:15-7.