

Strokovni prispevek/Professional article

## UPORABA HORMONSKEGA NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA PRI SLOVENKAH PRED PRVO DIAGNOZO RAKA DOJK

THE USE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN SLOVENIAN WOMEN BEFORE THE FIRST DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

Ksenija Geršak,<sup>1</sup> Jasmina Živa Černe,<sup>1</sup> Polonca Ferk,<sup>2</sup> Brane Leskošek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Inštitut za medicinsko genetiko, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Katedra za farmakologijo in toksikologijo, Medicinska fakulteta, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

<sup>3</sup> Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Izvleček

- Izhodišča** *Namen naše retrospektivne raziskave je bil zbrati in primerjati podatke o uporabi hormonskega nadomestnega zdravljenja pri slovenskih bolnicah pred ugotovitvijo, da so zbolele za rakom dojke, in pri naključno izbranih zdravih Slovenkah enake starosti.*
- Preiskovanke in metode** *V presečni raziskavi primerov s kontrolami je sodelovalo 1408 žensk, starih med 50 in 69 let. K sodelovanju smo jih povabili z metodo prostovoljnega pisnega anketiranja. Vprašalnik je vseboval vprašanja o jemanju ženskih spolnih hormonov, vprašanja, usmerjena na reproduktivne podatke in rakave bolezni v družini. Za statistično analizo atributivnih spremenljivk smo uporabili test hi-kvadrat, za testiranje razlik povprečij pa smo uporabili t-test za neodvisne vzorce.*
- Rezultati** *V naši raziskavi smo ugotovili, da je bil v kontrolni skupini značilno večji delež žensk, ki so jemale HNZ. Kljub temu pa ni bilo značilne razlike med deležem žensk v preiskovalni in kontrolni skupini, ki so HNZ uporabljale več kot 5 let. Čeprav razlika ni bila statistično značilna, je večji delež žensk v preiskovalni skupini uporabljal kombinirano HNZ. Prav tako je značilno večji delež žensk uporabljal sistemsko HNZ v preiskovalni skupini in značilno večji delež žensk lokalno HNZ v kontrolni skupini.*
- Zaključki** *HNZ je še vedno najbolj učinkovita oblika preprečevanja klimakteričnih simptomov. Čeprav je povezava med HNZ in povečanim tveganjem za rak dojke fiziološko verjetna, naši preliminarni nakazujejo, da je opazovano tveganje le zmerno večje.*

**Ključne besede** *hormonsko nadomestno zdravljenje; rak dojke; epidemiološki podatki*

### Abstract

- Background** *The aim of our retrospective study was to collect and compare data on hormone replacement therapy prescription in Slovenian women before the first diagnosis of breast cancer and the control group of randomly selected healthy women matched by age.*
- Patients and methods** *We carried out a cross-sectional, case-control study and enrolled 1408 women aged between 50 and 69 years. They were invited to participate via a personal letter and asked to complete written questionnaire. Besides questions regarding drug intake of sex hormones and general information, questionnaire contained questions that provide reproductive data and family history of cancer. We used the independent t-test to compare the values of the means between the two groups and the chi-square statistic to determine an association for categorical data between groups.*

### Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Ksenija Geršak, Inštitut za medicinsko genetiko, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

Results	<i>In our study, significantly more women in the control group were using HRT. Although, there was not statistically significant difference in the proportion of women between the control and the experimental group using HRT for more than 5 years. There was higher proportion of women in the experimental group receiving combined HRT, but the difference was not statistically significant. Furthermore, there was also significantly higher proportion of women in the experimental group receiving systemic HRT and significantly higher proportion of women in the control group receiving local HRT preparations.</i>
Conclusions	<i>HRT is still the most efficient way to treat debilitating menopausal symptoms. Although the linkage between the use of HRT and increased breast cancer risk is physiologically plausible, our preliminary results show that observable risk is moderate.</i>
<b>Key words</b>	<i>hormone replacement therapy; breast cancer; epidemiological data</i>

## Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. Incidenčna stopnja je največja v razvitih državah; na Nizozemskem, Danskem, Švedskem, med belkami v ZDA in v Franciji, število bolnic v manj razvitih državah sveta je manjše, a tudi strmo narašča.<sup>1</sup> Slovenija se uvršča v srednjo tretjino svetovne lestvice; groba incidenca za obdobje 2001–2005 je 106/100.000 žensk.<sup>2</sup>

Pogojnost dednih dejavnikov opažamo le pri četrtini vseh bolnic, pri čemer se zarodne mutacije v genih z visoko penetranco in predispozicijo za razvoj raka dojk (BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, ATM) pojavljajo le pri 5 % vseh primerov raka dojk.<sup>3</sup> Razlike v incidenci raka dojk med različnimi področji sveta, rast incidence po vsem svetu in spremembe obolevnosti pri priseljenkah s področij z manjšo ogroženostjo na področja z večjo nakazujejo, da na bolezen vplivajo tudi dejavniki okolja in način življenja.<sup>1</sup> Poleg obremenilne družinske anamneze in alkohola so nekateri najpomembnejši vzroki za nastanek raka dojk vezani na hormonske oz. reprodukcijske lastnosti<sup>4</sup>: zgodnja menarha, pozna prva nosečnost, nerodnost, pozna menopavza, debelost v pomenopavznem obdobju. Njihov skupni imenovalec je daljša izpostavljenost spolnim hormonom.

Veliko število eksperimentalnih in epidemioloških podatkov govori prav o povezavi med daljšo izpostavljenostjo estrogenom in nastankom raka v dojki.<sup>5</sup> Raven estrogena v krvi je odvisna tako od endogene sinteze kakor tudi eksogenega, terapevtskega ukrepa, npr. hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ). Vpliv estrogenov na nastanek raka dojk si verjetno lahko razlagamo s pospeševanjem proliferacije epitelnega tkiva dojk, pri čemer se zaradi večjega števila celičnih delitev poveča možnost mutacij.<sup>6</sup> Novejši dokazi pa podpirajo tudi vlogo oksidativnih metabolitov, predvsem katehol estrogenov kot iniciatorjev nastanka tumorja.<sup>7</sup> HNZ je še vedno najbolj učinkovita oblika preprečevanja klimakteričnih simptomov.<sup>8</sup> Povezava med HNZ in povečano nevarnostjo za nastanek raka na dojkah je fiziološko verjetna, čeprav si rezultati v mnogih raziskavah med seboj nasprotujejo in je to tveganje majhno.<sup>9</sup>

Namen naše retrospektivne raziskave je bil zbrati in primerjati podatke o uporabi hormonskega nadomestnega zdravljenja pri slovenskih bolnicah pred ugo-

tovitvijo, da so zbolele za rakom dojk in pri naključno izbranih zdravih Slovenkah enake starosti.

## Preiskovanje in metode

V presečni raziskavi primerov s kontrolami so sodelovale ženske, stare med 50 in 69 let. Ženske z diagnozo raka dojk (preiskovalna skupina) smo zbrali iz registra bolnikov med letoma 2006 in 2008 na Onkološkem Inštitutu, Ljubljana, prostovoljke v kontrolni skupini pa iz registra ambulantnih bolnikov na Ginekološki kliniki, Univerzitetni Klinični center, Ljubljana. K sodelovanju smo jih povabili z metodo prostovoljnega pisnega anketiranja. Vprašalnik je vseboval, poleg vprašanj o jemanju ženskih spolnih hormonov, še splošna vprašanja (socialni in ekonomski status), vprašanja usmerjena na reprodukcijske podatke (menarha, število in potek nosečnosti, porodi, dojenje), rakave bolezni v družini (rak dojk, rak jajčnikov) in razvade.

Za statistično analizo atributivnih spremenljivk smo uporabili test hi-kvadrat, za testiranje razlik povprečij pa smo uporabili t-test za neodvisne vzorce. Razliko smo ocenili kot značilno, če je bil  $p < 0,05$ .

## Rezultati

Na vprašalnike je odgovorilo 1408 žensk; 824 (58,5 %) žensk z diagnozo raka dojk in 584 (41,5 %) zdravih prostovoljk. Povprečna starost v preiskovalni skupini je bila  $61,3 \pm 5,8$  leta in v kontrolni skupini  $61,4 \pm 6,0$  leta. Starost preiskovank iz obeh skupin se ni statistično značilno razlikovala ( $p = 0,769$ ).

### Reprodukcijski dejavniki tveganja za rak dojk

Povprečna starost ob menarhi je bila statistično značilno višja v preiskovalni skupini ( $13,7 \pm 1,7$  let) kot v kontrolni ( $13,3 \pm 1,7$  let) ( $p = 0,014$ ). V preiskovalni skupini je bil značilno večji tudi delež žensk s pozno menarho ( $< 16$  let) (Tab. 1).

Povprečna starost ob spontani menopavzi se med preiskovalno ( $50,4 \pm 3,5$  leta) in kontrolno skupino ( $50,5 \pm 3,9$  leta) ni statistično značilno razlikovala ( $p = 0,778$ ). V preiskovalni skupini je bil večji delež žensk s prezgodnjo menopavzo ( $< 40$  let), v kontrolni skupini pa večji delež žensk s pozno menopavzo ( $> 55$  let), a razlika ni

bila statistično značilna (Tab. 2). Tako je reproduktivno obdobje trajalo značilno daljše pri kontrolni skupini ( $36,6 \pm 4,5$  leta) v primerjavi s preiskovalno skupino ( $36,1 \pm 4,4$  leta) ( $p = 0,038$ ).

Tab. 1. Delež žensk s pozno menarho (> 16 let).

Table 1. Percentage of women with the late menarche (> 16 years old).

Starost ob menarhi Age at menarche	Preiskovalna skupina Women with breast cancer	Kontrolna skupina Controls
≤ 16 let/ years	85,1 %	89,5 %
> 16 let/ years	14,9 %	10,5 %

$p = 0,016$

Tab. 2. Starostne kategorije ob spontani menopavzi.

Table 2. Age categories at spontaneous menopause.

Starostne kategorije leta Age categories years	Preiskovalna skupina Women with breast cancer	Kontrolna skupina Controls
< 40	3,1 %	1,7 %
$40 \leq x < 45$	6,8 %	7,2 %
$45 \leq x \leq 55$	84,6 %	84,6 %
> 55	5,5 %	6,6 %

$p = 0,319$

### HNZ kot dejavnik tveganja za raka dojk

V kontrolni skupini je bil značilno večji delež žensk (36,4 %), ki so jemale HNZ kot v preiskovalni skupini (27,0 %) ( $p < 0,001$ ). Prav tako so ženske v kontrolni skupini značilno daljši čas ( $21,5 \pm 47,9$  mesecev) jemale HNZ kot v preiskovalni skupini ( $15,5 \pm 42,7$  mesecev) ( $p = 0,014$ ). Kljub temu pa ni bilo značilne razlike med deležem žensk v preiskovalni (43,2 %) in kontrolni skupini (43,9 %), ki so HNZ uporabljale več kot 5 let (Tab. 3). Čeprav razlika ni bila statistično značilna, je med uporabnicami HNZ v preiskovalni skupini večji delež žensk uporabljal kombinirano HNZ (73,5 %) kot v kontrolni skupini (65,8 %) (Tab. 4).

Tab. 3. Časovne kategorije jemanja HNZ.

Table 3. Time categories of HRT use.

Čas jemanja HNZ meseci Duration of HRT use months	Preiskovalna skupina Women with breast cancer	Kontrolna skupina Controls
< 12	20,9 %	17,1 %
$12 \leq x < 60$	35,9 %	39,0 %
≥ 60	43,2 %	43,9 %

$p = 0,575$

Tab. 4. Sestava HNZ (kombinirano = estrogeni in gestageni ali samo estrogeni).

Table 4. Type of HRT (combined, estrogen and progestogen therapy or estrogen therapy only).

Sestava HNZ Type of HRT	Preiskovalna skupina Women with breast cancer	Kontrolna skupina Controls
Estrogeni + gestageni Estrogen + progestogen	73,5 %	65,8 %
Samo estrogeni Estrogen only	26,5 %	34,2 %

$p = 0,093$

Glede na način jemanja je med uporabnicami HNZ v preiskovalni skupini značilno večji delež žensk uporabljal sistemsko HNZ (80,9 %) v primerjavi s kontrolno skupino (70,6 %) (Tab. 5).

Tab. 5. Način jemanja HNZ (lokalno ali sistemsko).

Table 5. Route of administration (local or systemic).

Način jemanja HNZ Route of administration	Preiskovalna skupina Women with breast cancer	Kontrolna skupina Controls
Sistemsko / Systemic	80,9 %	70,6 %
Lokalno / Local	19,1 %	29,4 %

$p = 0,016$

## Razpravljanje

Naredili smo presečno retrospektivno raziskavo o uporabi hormonskega nadomestnega zdravljenja pri slovenskih bolnicah pred ugotovitvijo, da so zbolele za rakom dojk in pri naključno izbranih zdravih Slovenkah enake starosti. Med skupinama smo primerjali tudi razlike med nekaterimi drugimi znanimi reproduktivnimi dejavniki tveganja za rak dojk.

V številnih epidemioloških raziskavah so ugotovili, da so z rakom dojk bolj ogrožene ženske, ki so menstruacijo dobile mlade, izgubile pa so jo starejše.<sup>10</sup> V nasprotju smo v naši raziskavi ugotovili, da je bila povprečna starost ob menarhi kljub klinično nepomembni razliki statistično značilno višja v preiskovalni skupini. Prav tako je zanimivo, da je bil v preiskovalni skupini značilno večji delež žensk s pozno menopavzo. Čeprav razlika ni bila statistično značilna, pa spet preseneča, da je bil v preiskovalni skupini večji delež žensk s prezgodnjo menopavzo in v kontrolni skupini večji delež žensk s pozno menopavzo.

Izsledki randomizirane WHI raziskave so pokazali, da je uporaba kombiniranega HNZ več kot pet let povezana z večjo nevarnostjo za nastanek raka dojk in značilno vpliva na pojav 4 do 6 dodatno odkritih primerov raka dojk na leto na 10.000 žensk.<sup>11</sup> Tveganje za raka dojk ob estrogenskem HNZ pa je po nekaterih nerandomiziranih raziskavah večje šele po dolgoletni (15 let) uporabi.<sup>12</sup> Tveganje se povrne na izhodišče po petih letih od prenehanja uporabe HNZ.<sup>13</sup> V naši raziskavi smo ugotovili, da je bil v kontrolni skupini značilno večji delež žensk, ki so jemale HNZ. Kljub temu pa ni bilo značilne razlike med deležem žensk v preiskovalni in kontrolni skupini, ki so HNZ uporabljale več kot 5 let. Čeprav razlika ni bila statistično značilna, pa je večji delež žensk v preiskovalni skupini uporabljal kombinirano HNZ.

Prednost lokalne (topične, vaginalne) uporabe HNZ je ta, da vnesemo estrogen v določena tkiva z namenom, da tam dosežemo enak učinek kot z uporabo sistemskega, peroralnega HNZ, hkrati pa se izognemo sistemski absorpciji ter posledično stranskim učinkom. Pri lokalni uporabi HNZ so tudi odmerki estrogena nižji v primerjavi z peroralnim HNZ, saj ni pojava prvega prehoda skozi jetra in s tem tudi ni indukcije določenih encimov jetrih.<sup>14</sup> V naši raziskavi smo ugotovili, da je značilno večji delež žensk uporabljal sistemsko HNZ

v preiskovalni skupini in značilno večji delež žensk lokalno HNZ v kontrolni skupini.

## 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 je poznano, da je koncentracija estrogenov v dojki več kot 10-krat večja kot pa v serumu. Vse bolj postaja pomembna teorija o znotrajceličnem vplivu biokemičnih mehanizmov, ki povečujejo količino estrogenov v dojki.<sup>15</sup> Prav tako pa se moramo zavedati, da so vzroki za nastanek raka dojk številni, vključno s prekomernim pitjem alkohola in predvsem debelostjo. Ko govorimo o HNZ in nevarnostih za nastanek raka dojk, moramo te podatke posredovati strokovno in nepristransko.

V prihodnosti bomo predstavljene preliminarne rezultate razširili z analizo nekaterih dodatnih znanih dejavnikov, ki vplivajo na nastanek raka dojk in opredelili njihovo tveganje za uporabnice HNZ v slovenski populaciji.

## Literatura

1. Primic Žakelj M, Zadnik V. Epidemiologija raka dojk v svetu in v Sloveniji. *Radiol Oncol* 2004; 38 Suppl 1: 1-7.
2. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2008.
3. Easton D, Ford D, Peto J. Inherited susceptibility to breast cancer. *Cancer Surv* 1993; 18: 95-113.
4. Travis C, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 239-47.
5. Kendall A, Folkard EJ, Dowsett M. Influences on circulating oestrogens in postmenopausal women: Relationship with breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 99-109.
6. Pike MC, Spicer DV, Dahmouh L, Press MF. Oestrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 17-35.
7. Yager JD. Endogenous oestrogens as carcinogens through metabolic activation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 67-73.
8. Uršič-Vrščaj M. Hormonsko nadomestno zdravljenje in rak. *Zdrav Vestn* 2003; 72: Suppl 2: 15-8.
9. 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.
10. McPherson K, Steel C M, Dixon J M. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321: 624-8.
11. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
12. Pines A, Sturdee D W, Birkhauser M H, de Villiers T, Naftolin F, Gompel A, et al. HRT in early menopause: scientific evidence and common perceptions. Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues. Zurich, March 29-30, 2008.
13. Skouby S O, Al-Azzawi F, Barlow D, Gompel A, Samsioe G, Graziottin A, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005; 51: 8-14.
14. Key TJ, Verkasalo P K, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133-40.
15. Uršič-Vrščaj M, Baškovič M, Bebar S, Djurišič A, Stržinar V, Vakselj A. Hormonsko nadomestno zdravljenje in rak dojk - novosti in priporočila. *Zdrav Vestn* 2008; 77 Suppl 3: 55-8.

Prispelo 2009-09-03, sprejeto 2009-10-01