

Powikłania ogólnoustrojowe leczenia hormonalnego chorych na raka gruczołu krokowego i raka piersi

Beata Jagielska¹, Grażyna Poniatowska², Konrad Tałasiewicz¹,
Tomasz Demkow², Paweł Wiechno²

Leczenie onkologiczne niesie ze sobą ryzyko wielu działań ubocznych. W niniejszej pracy przedstawimy powikłania ogólnoustrojowe hormonoterapii raka piersi i raka gruczołu krokowego. W związku z tym, że obecnie wyniki leczenia nowotworów są coraz lepsze i chorzy osiągają wieloletnie przeżycia całkowite, z roku na rok będzie rosła liczba pacjentów borykających się zarówno z wczesnymi, jak i odległymi powikłaniami leczenia onkologicznego. Wielu chorych jest leczonych radykalnie i u nich w szczególności należy zapobiegać, jak najwcześniej wykrywać i w miarę możliwości leczyć powikłania terapii przeciwnowotworowej. Zaburzenia hormonalne i ich powikłania w znaczący sposób wpływają na pogorszenie jakości życia oraz długości życia poprzez wpływ na homeostazę ogólnoustrojową.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 3: 256–264

Słowa kluczowe: inhibitory aromatazy, tamoksyfen, antagoniści androgenów, działania uboczne leków, nowotwory gruczołu krokowego, nowotwory sutka

Hormonoterapia chorych na raka gruczołu krokowego

Zachorowalność na raka gruczołu krokowego dynamicznie wzrasta zarówno w Polsce, jak i na całym świecie. Jest to zjawisko wtórne do znacząco wydłużającego się czasu życia populacji mężczyzn, a także istotnej poprawy wykrywalności tego nowotworu. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2013 roku w Polsce odnotowano ponad 12 tys. nowych zachorowań, co stanowi ponaddwukrotny wzrost w ciągu ostatniej dekady. Rak gruczołu krokowego jest drugim co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn i trzecią co do częstości przyczyną zgonów na nowotwory w tej populacji. W ciągu ostatnich dekad odnotowano także istotny postęp w leczeniu zarówno radykalnym, jak i w przypadkach choroby uogólnionej. Skutkiem tego systematycznie rośnie populacja chorych na raka

gruczołu krokowego przeżywających wiele lat, u których szczególnie istotną rolę odgrywa jakość życia, w dużej mierze determinowana występowaniem działań niepożądanych zależnych od leczenia, w tym również od hormonoterapii.

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem androgenozależnym. Podstawowym narządem wydzielającym androgeny są jądra, w których wytwarzane jest prawie 95% tych hormonów. Pozostałe ok. 5% androgenów wytwarzają nadnercza. Androgenozależność raka gruczołu krokowego sprawia, że hormonoterapia jest jedną z efektywnych metod terapeutycznych. Hormonoterapia w przypadku raka gruczołu krokowego może polegać na kastracji chirurgicznej (obustronna orchidektomia), kastracji farmakologicznej (agoniści lub antagoniści GnRH), blokadzie receptora steroidowego za pomocą antyandrogenów lub na hamowaniu biosyntezy androgenów. Celem hormonoterapii jest zaha-

¹Klinika Diagnostyki Onkologicznej i Kardiologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł w wersji pierwotnej:

Jagielska B, Poniatowska G, Tałasiewicz K, Demkow T, Wiechno P. Systemic complications in the hormonal treatment of prostate and breast cancer. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 206–214.

Należy cytować wersję pierwotną.

mowanie stymulującego progresję wpływu androgenów na receptory związane z komórkami nowotworu. Oczekiwany efekt można uzyskać poprzez obniżenie stężenia androgenów lub zablokowanie receptora androgenowego zlokalizowanego w komórkach raka stercza. U pacjentów z chorobą uogólnioną leczenie hormonalne stosowane jest do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, co zwykle oznacza wieloletnie podawanie leków, czasem do końca życia. W przypadku choroby o miejscowym stopniu zaawansowania klinicznego hormonoterapia jest stosowana w formie sekwencyjnej z radioterapią lub chirurgią. W tych przypadkach czas ekspozycji na leki hormonalne jest ograniczony. Podstawowe działania niepożądane hormonoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego są ściśle związane z niedoborem androgenów. Skutkiem mogą być dolegliwości negatywnie wpływające na jakość życia chorego, a także indukowanie wtórnych powikłań wiążących się z chorobowością, a nawet śmiertelnością.

Do wczesnych objawów niedoboru androgenów należą: przemęczenie, uderzenia gorąca, ginekomastia, utrata owłosienia, przyrost masy tłuszczowej, utrata masy kostnej, zaburzenia lipidowe, hiperinsulinemia, utrata libido czy zaburzenia erekcji. Istotne są też zaburzenia snu, zaburzenia pamięci oraz obniżenie nastroju, w skrajnych przypadkach prowadzące do depresji.

Do późnych następstw niedoboru androgenów zalicza się osteoporozę, cukrzycę typu drugiego, zespół metaboliczny X oraz choroby sercowo-naczyniowe.

Profil działań niepożądanych jest zależny od metody leczenia hormonalnego. Antyandrogeny niesteroidowe, w przeciwieństwie do kastracji chirurgicznej i farmakologicznej, nie obniżają stężenia testosteronu, co pozwala na zachowanie aktywności seksualnej, a także ogranicza ryzyko

rozwoju zmian miażdżycowych i powikłań metabolicznych. Wpływa to, w porównaniu do innych metod hormonoterapii, korzystnie na jakość życia chorych, zwłaszcza w młodszym wieku, a także zmniejsza ryzyko zależnej od leczenia chorobowości. Należy jednak mieć na uwadze, że wyłącznie w przypadku zastosowania w monoterapii wysokich dawek bikalutamidu (150 mg dziennie) skuteczność leczenia będzie zbliżona do kastracji farmakologicznej. U pacjentów z istniejącymi wcześniej obciążeniami sercowo-naczyniowymi należy zachować dużą ostrożność przy podawaniu długoterminowych analogów LHRH. W tej grupie chorych stosowanie bikalutamidu w dawce 150 mg dziennie może być rozważane na podstawie wyników z badania EPC [1, 2]. Nie jest to jednak postępowanie rekomendowane do rutynowego stosowania w praktyce klinicznej [3].

Podawanie leków z grupy agonistów GnRH skutkuje przemijającym wzrostem stężenia testosteronu, co nasila dolegliwości bólowe, zwiększa ryzyko kompresji rdzenia i zatrzymania moczu u chorych na zaawansowany nowotwór. Dodatkowe zastosowanie antyandrogenu co najmniej 3 dni przed włączeniem analogu LHRH zmniejsza ryzyko wystąpienia tego zjawiska, jednak go nie eliminuje.

Przy zastosowaniu antagonistów GnRH występuje natychmiastowa supresja testosteronu. Leki z tej grupy powodują dwukrotnie wyższy odsetek powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z agonistami. Z tego powodu należy ostrożnie kwalifikować chorych z obciążeniami kardiologicznymi do stosowania hormonoterapii, w szczególności przy użyciu antagonistów GnRH.

Uderzenia gorąca i ginekomastia

Uderzenia gorąca występują nawet u 75% chorych w trakcie hormonoterapii raka gruczołu krokowego [4]. Chociaż powikłanie to nie wpływa na przeżycia całkowite, to w znaczący sposób pogarsza jakość życia. Uderzenia gorąca są skutkiem zaburzeń ośrodków termoregulacji w podwzgórz, wtórnych do niedoboru androgenów. Octan cytoproteronu, poprzez hamujący wpływ na wydzielanie hormonu luteinizującego (LH), obniża odczucie gorąca w trakcie hormonoterapii analogami LHRH. Równoległe stosowanie octanu cytoproteronu i octanu medroksyprogesteronu oceniono w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i wykazano, że skojarzenie obu leków skutkuje znamienym zmniejszeniem odczuwania uderzeń gorąca po 4 tyg. leczenia [5]. W innym badaniu wykazano, że podawanie gabapentyny również redukuje o 50% uderzenia gorąca w trakcie hormonoterapii [4].

Zaburzenia funkcji poznawczych; obniżenie nastroju i depresja

Nelson i wsp. wykazali, że u 47–69% chorych w trakcie hormonoterapii występuje pogorszenie w co najmniej jednej funkcji poznawczej [6]. Należy pamiętać, że osłabie-

Tabela I. Powikłania niedoboru androgenów

Powikłania niedoboru androgenów
Wczesne:
przemęczenie
uderzenia gorąca
zaburzenia seksualne (utrata libido, zaburzenia erekcji)
ginekomastia, bolesność gruczołów piersiowych
utrata owłosienia
wzrost masy tłuszczowej; utrata masy kostnej
zaburzenia lipidowe (wzrost cholesterolu LDL i TG; spadek HDL)
hiperinsulinemia
zaburzenia snu, zaburzenia pamięci
obniżenie nastroju, depresja
Późne:
osteoporoza, złamania kości
cukrzyca typu 2
zespół metaboliczny
choroby sercowo-naczyniowe
choroba niedokrwienna serca, zawał serca
żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zatorowość płucna, udar mózgu

nie związane z leczeniem oraz uderzenia gorąca również mogą wpływać na funkcje kognitywne. W trakcie leczenia może ulegać pogorszeniu pamięć krótkotrwała i pamięć przestrzenna. Carrier i wsp. zaobserwowali znamienne obniżenie nastroju, wzrost drażliwości i depresję [7]. Również Lee i wsp. odnotowali istotnie zwiększone objawy depresyjne u chorych otrzymujących hormonoterapię w porównaniu z grupą pozostającą bez leczenia hormonalnego oraz z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych mężczyzn [8].

Nie wszystkie z tych powikłań ustępują po zakończeniu hormonoterapii uzupełniającej.

Powikłania metaboliczne hormonoterapii

Androgeny w stężeniach fizjologicznych pozwalają utrzymać u mężczyzny prawidłową homeostazę. Sprzyjają zwiększeniu masy mięśniowej i kostnej oraz zmniejszają masę tłuszczową. Hormonoterapia u chorych na raka gruczołu krokowego wywołuje efekt odwrotny. Zwiększenie masy tłuszczowej prowadzi do insulinooporności, a w dalszej konsekwencji do rozwoju cukrzycy, zaburzeń lipidowych, nadciśnienia i powikłań kardiologicznych (ryc. 1). Współistnienie otyłości, nadciśnienia, cukrzycy i zaburzeń lipidowych nosi nazwę zespołu metabolicznego.

W populacji polskiej zespół metaboliczny występuje u ok. 20% dorosłych (u 22% kobiet i 18% mężczyzn), a częstość jego występowania rośnie z wiekiem. W Polsce szacuje się, że zespół metaboliczny występuje u około 5,7 mln osób i istotnie zwiększa ryzyko miażdżycy oraz wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [9].

Zespół metaboliczny występuje dwukrotnie częściej u chorych na raka gruczołu krokowego leczonych radioterapią skojarzoną z uzupełniającą hormonoterapią, niezależnie

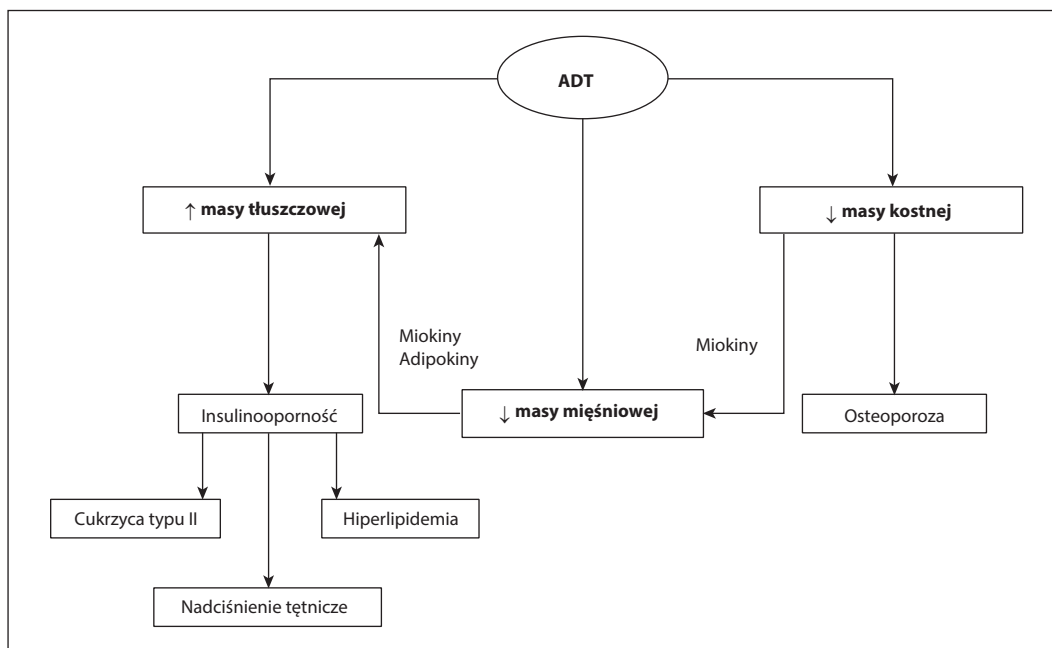
od czasu stosowania leczenia hormonalnego, w porównaniu do chorych otrzymujących samą radioterapię [10].

Morote i wsp. zaobserwowali znamienne wzrost poszczególnych składowych zespołu metabolicznego: otyłości brzusznej, zaburzeń BMI, glukozy, trójglicerydów i cholesterolu u chorych na raka gruczołu krokowego poddanych hormonoterapii. Nie obserwowano jednocześnie istotnego wzrostu częstości występowania pełnoobjawowego zespołu metabolicznego w obserwacji dwunastomiesięcznej [11].

Smith i wsp. ocenili, że agoniści GnRH zwiększają masę tłuszczową, insulinooporność i poziom trójglicerydów [12]. W przeciwieństwie do klasycznego zespołu metabolicznego podawanie agonistów GnRH wiąże się ze zwiększeniem podskórnej masy tłuszczowej, poziomem HDL i adiponektyny [13].

Hormonoterapia powoduje przyrost tkanki tłuszczowej, przez co zwiększa się produkcja cząsteczek białkowych zwanych adipokinami, które oddziałują na tkankę mięśniową, powodując jej zanikanie. Tkanka mięśniowa natomiast, poprzez miokiny, powoduje dalszy przyrost masy tłuszczowej oraz zmniejszenie masy kostnej. Te wzajemne oddziaływania powodują w dalszej konsekwencji narastanie insulinooporności, która zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu II, zaburzeń lipidowych i powikłań sercowo-naczyniowych.

Pierwotna hormonoterapia chorych na raka gruczołu krokowego zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy o 60% [14]. Cukrzyca typu II występuje częściej w trakcie długotrwałej hormonoterapii w porównaniu do grupy kontrolnej bez terapii hormonalnej (44% vs 12%) [15].



Rycina 1. Powikłania metaboliczne blokady androgenowej (ADT— androgen deprivation therapy)

Niski poziom testosteronu silnie koreluje z ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego niezależnie od BMI oraz zwiększa ryzyko wystąpienia tego zespołu 2,7-krotnie [16].

Powikłania kardiologiczne

Nadal kontrowersyjne pozostaje zagadnienie zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u mężczyzn leczonych hormonalnie z powodu raka gruczołu krokowego.

Niektóre prace wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i zaburzeń rytmu [17–22].

W badaniu populacyjnym Keating i wsp. ocenili, że leczenie agonistami GnRH wiąże się ze znamienne zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy i powikłań sercowo-naczyniowych (choroba niedokrwienne serca, zawał mięśnia sercowego, nagły zgon sercowy i udar) [23], jednak w innych badaniach nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka zachorowalności na choroby kardiologiczne [24–26].

Nguyen i wsp. w metaanalizie 8 badań z randomizacją nie zaobserwowali zwiększonego ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych przy krótkiej (poniżej 6 mies.) czy długotrwałej (powyżej 3 lat) hormonoterapii [27]. Krótkotrwała uzupełniająca hormonoterapia po radykalnej radioterapii z powodu raka gruczołu krokowego nie zwiększa ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu do obserwowanego po wyłącznym napromienianiu [28].

Osteoporoza

Hormonoterapia stosowana w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego zmniejsza gęstość mineralną kości, prowadzi do rozwoju osteopenii i osteoporozy oraz zwiększa ryzyko wystąpienia złamań patologicznych.

Już przed zastosowaniem hormonoterapii u 40% chorych występuje osteopenia, a u 11% osteoporoza [29]. Jest to związane z tym, że rak gruczołu krokowego występuje w starszej grupie wiekowej i utrata masy kostnej jest związana z fizjologicznym procesem starzenia.

W trakcie hormonoterapii roczna utrata gęstości mineralnej kości wynosi 2–8% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i 1,8–6,5% w szyjce kości udowej [30].

Częstość wystąpienia osteoporozy rośnie z ok. 36% do 80% po 10 latach trwania hormonoterapii raka gruczołu krokowego. Po upływie dłuższego czasu leczenia hormonalnego można oczekiwać, że u wszystkich chorych rozwinię się osteopenia lub osteoporoza [31].

Powikłania kostne występują u ok. 49% chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Stosowanie hormonoterapii nasila ryzyko tych powikłań w związku z negatywnym wpływem na gęstość mineralną kości [32].

Przebudowa tkanki kostnej jest procesem trwającym przez całe życie. U dorosłego człowieka ok. 10% całkowitej masy kostnej ulega przebudowie w ciągu jednego roku. Równowaga między procesami kościotworzenia i resorpcji

warunkuje prawidłową budowę układu kostnego. Za zachowanie tej równowagi odpowiada szlak RANKL/RANK/OPG. W zapobieganiu powikłaniom kostnym w przebiegu hormonoterapii z powodu raka gruczołu krokowego można stosować kwas zoledronowy z grupy bifosfonianów lub przeciwciało monoklonalne, denosumab. W czasie hormonoterapii nie wolno również zapominać o profilaktyce osteoporozy przez suplementację wapnia i witaminy D3.

Bifosfoniany ulegają absorpcji przez tkankę kostną, bogatą w wapń, poprzez wiązanie się z jonami wapnia. Leki te są magazynowane w tkance kostnej do momentu resorpcji kości przez osteoklast. Następnie wchłaniane są w procesie endocytozy przez osteoklasty, co prowadzi do apoptozy tych komórek. Metaanaliza oceniająca skuteczność stosowania bifosfonianów w trakcie hormonoterapii chorych na raka gruczołu krokowego wykazała znamiennej redukcję ryzyka złamań i osteoporozy. Najbardziej skutecznym lekiem okazał się kwas zoledronowy, który jest zarejestrowany do stosowania z intencją zapobiegania powikłaniom kostnym w przypadku przerzutów do kości [32, 33].

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ligandowi receptora RANK. Denosumab, przez wiązanie z RANKL, neutralizuje ligand i uniemożliwia mu przyłączenie do RANK i różnicowanie osteoklastów, co przekłada się na hamowanie resorpcji kości. Denosumab można stosować w zapobieganiu utracie masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u chorych na raka gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (wiek > 70 lat lub < 70 lat z BMD T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całego biodra lub szyjki kości udowej < -1,0 lub złamaniem osteoporotycznym w wywiadzie). Skuteczność leku wykazano w badaniu klinicznym HALT. Podawanie denosumabu skutkowało zwiększeniem gęstości mineralnej kości i zmniejszeniem ryzyka nowych złamań o 62% po 3 latach stosowania u chorych w trakcie hormonoterapii [34].

Selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERMS) również zmniejszają utratę masy kostnej w trakcie hormonoterapii o 50% po 2 latach stosowania [35, 36].

Powikłania ogólnoustrojowe leczenia hormonalnego u kobiet

Początki leczenia hormonalnego chorych na raka piersi sięgają XIX wieku, kiedy wdrożono chirurgiczną ovariectomię jako metodę terapeutyczną. Systematyczne postępy i rozwój biologii molekularnej dotyczyły między innymi oceny znaczenia receptorów estrogenowych i progesteronowych w progresji nowotworu, czego udowodnienie przełożyło się na aplikację leczenia hormonalnego do rutynowej praktyki lekarskiej. U podstaw działania hormonoterapii leży hamowanie ogólnoustrojowego oddziaływania estrogenów i progesteragenów na komórki, w tym komórki nowotworowe, wykazujące ekspresję receptorów hormonal-

nych. Blokada estrogenowa może być osiągnięta poprzez zahamowanie działania gonadotropin lub usunięcie źródła ich wytwarzania (np. stosowanie agonistów LHRH, usunięcie przysadki mózgowej), bezpośrednie blokowanie receptora estrogenowego lub hamowanie obwodowej syntezy z ich prekursorów — androgenów (ryc. 2) [37, 38].

Najstarszym lekiem stosowanym zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i u chorych na zaawansowanego raka piersi, jest tamoksyfen. Klasyfikowany jest jako niesteroidowy antyestrogen — selektywny modulator receptora estrogenowego (SERM — *selective estrogen receptor modulators*), wykazuje jednocześnie agonistyczny efekt na receptory estrogenowe. Skuteczność tamoksyfenu jest warunkowana przekształceniem się formy proleku do formy aktywnej. Dane z piśmiennictwa wskazują, że formy aktywne charakteryzują się od 30–100 razy większą aktywnością antyestrogenową od formy proleku. Lek podlega metabolizmowi wątrobowemu poprzez system enzymów cytochromu P450 do endoksyfenu lub 4-hydroksytamoksyfenu [39–42]. Znanych jest wiele izoform enzymów cytochromu P450, biorących udział w metabolizmie tamoksyfenu. Należy zaznaczyć, że skuteczność kliniczna jest pochodną stężenia endoksyfenu w cytoplazmie. Jednocześnie dane z piśmiennictwa wskazują, że u chorych leczonych tamoksyfenem stężenie endoksyfenu w surowicy jest wyższe w stosunku do porównania z 4-hydroksytamoksyfenem. Endoksyfen ma zdolność degradacji receptora estrogenowego poprzez rozpad proteasomów w przeciwieństwie do stabilizującego działania 4-hydroksytamoksyfen oraz N-desmetylotamoksyfen na receptor estrogenowy [40, 43, 44].

Leki z grupy inhibitorów aromatazy (IA), ze względu na budowę chemiczną, możemy podzielić na inhibitory sterydowe

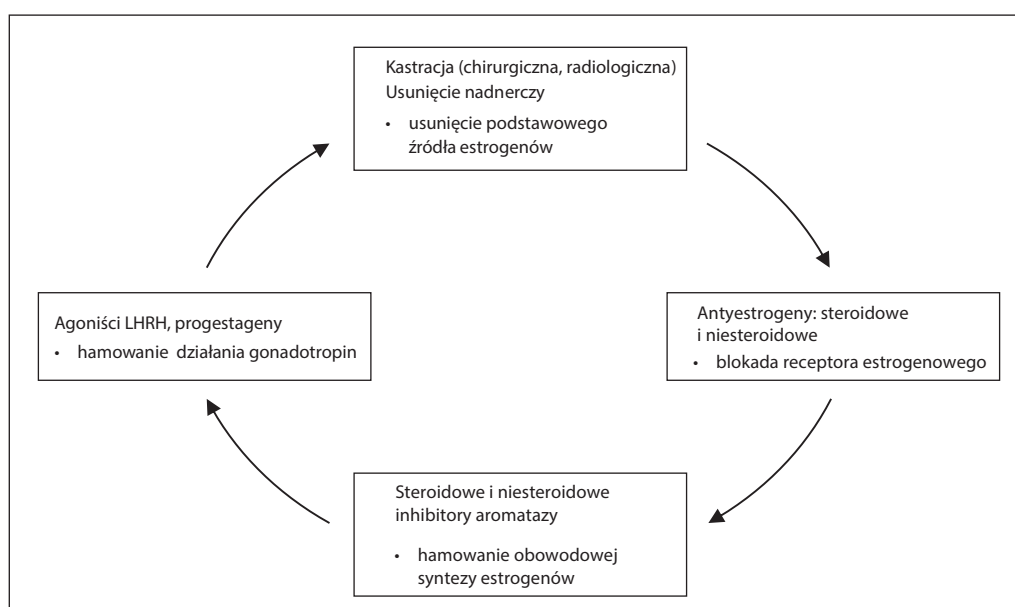
(anastrozol i letrozol) i niesteroidowe (eksemestan). Hamują proces przekształcania androstendionu do estrogenów, który zachodzi głównie w tkance tłuszczowej, wątrobie, nadnerczach, mięśniach i tkance gruczołowej piersi. Szacuje się, że w wyniku blokowania procesu aromatazacji stężenie estrogenów może zmniejszyć się do wartości nieoznaczalnych. Niemniej jednak należy pamiętać, że działanie inhibitorów aromatazy jest wybiórcze i odwracalne w przypadku inhibitorów steroidowych, zaś nieodwracalne w przypadku niesteroidowych [37, 38].

U chorych na raka piersi będących w wieku premenopauzalnym w celu zahamowania choroby stosuje się kastrację chirurgiczną lub leczenie hormonalne oparte o analogi LHRH. Leczenie systemowe ma podobne efekty terapeutyczne z wyjątkiem tego, że leczenie chirurgiczne jest metodą nieodwracalną. Analogi LHRH działają na układ podwzgórzowo-przysadkowy. W pierwszym etapie, tj. przez około dwa tygodnie, dochodzi do przejściowego wzrostu poziomu FSH i LH, a następnie na skutek aktywacji mechanizmu zwrotnej regulacji dochodzi do zahamowania wydzielania FSH i LH oraz — wtórnie — czynności jajników. W efekcie obserwowany jest spadek stężenia estrogenów w surowicy [37, 38].

Ze względu na ich oddziaływanie ogólnoustrojowe objawy uboczne mogą dotyczyć wielu narządów i są zależne od rodzaju stosowanego preparatu.

Objawy wypadowe

Jednym z najczęstszych działań niepożądanych związanych z podawaniem leków z grupy SERM (selektywny modulator receptora estrogenowego, *selective estrogen receptor modulators*) są objawy wypadowe, występujące niezależnie od wieku chorej [37]. Analiza danych z piśmiennictwa wskazuje, że około dwie trzecie chorych doświadcza



Rycina 2. Hormonoterapia — mechanizm działania

uderzeń gorąca, a 44% potów nocnych i zaburzeń snu [46]. Wyniki badań Couzi i wsp. wykazały, że wśród 190 chorych na raka piersi w wieku postmenopauzalnym (40–65 lat) u około 2/3 występowały uderzenia gorąca. W 29% przypadków były określane jako łagodne, a u 37% pacjentek objawy te miały średnie nasilenie. Pozostałe 34% kobiet określało dolegliwości jako ciężkie [47]. Z kolei Carpenter obserwowała uderzenia gorąca u 65% pacjentek z grupy 114 kobiet (mediana wieku 58,8 roku), które zakończyły leczenie radykalne i u których włączono tamoksyfen z założeniem uzupełniającym. Spośród wszystkich chorych włączonych do badania 59% kobiet uderzenia gorąca uznało jako ciężkie. Uderzenia gorąca częściej występowały u leczonych wyłącznie tamoksyfenem (72%) i u których stosowano chemioterapię (78%) [48].

Dane z piśmiennictwa wskazują, że zmniejszenie stężenia estrogenów skutkuje zaburzeniem w funkcjonowaniu ośrodku termoregulacji podwzgórza, zaburzeniami krążenia obwodowego i perspiracji. Badania na zwierzętach wykazały, że zaburzenia w wydzielaniu norepinefryny w obrębie podwzgórza mogą wpływać na ośrodek termoregulacji i nasilać uderzenia gorąca. Podkreśla się, że stymulacja serotoninowego receptora 5-HT_{2a} indukuje hipertermię, podczas gdy stymulacja 5HT-1a obniża temperaturę ciała. Mechanizm działania estrogenów na ekspresję i aktywację receptorów 5-HT nie jest do końca jasny [49, 50]. Wyniki badania klinicznego ZEBRA, do którego włączono 1640 chorych, wykazały znacznego stopnia nasilenie uderzeń gorąca u chorych leczonych przez dwa lata gosereliną, które ustąpiły po zaprzestaniu podawania leku [51]. Z kolei w badaniu klinicznym, w którym losowo przydzielono do czterech ramion (leczenie gosereliną, tamoksyfenem, tamoksyfenem i gosereliną oraz do grupy kontrolnej) 149 chorych, nasilone objawy pod postacią zaburzeń wazomotorycznych wykazano w grupie leczonych gosereliną lub gosereliną i tamoksyfenem w porównaniu do grupy kontrolnej [51].

W przypadku podawania inhibitorów aromatazy (IA) dane z piśmiennictwa oparte o wyniki badań klinicznych wskazują, że uderzenia gorąca i inne objawy związane z zaburzeniami wazomotorycznymi nie są istotnie nasilone. W doświadczeniu z udziałem 4742 chorych na raka piersi, które losowo przydzielono do pięcioletniego uzupełniającego leczenia tamoksyfenem lub eksemestanem (steroidowy inhibitor aromatazy), po 2–3 latach podawania tamoksyfenu nie wykazano różnic w obu ramionach w zakresie nasilenia działań wazomotorycznych, które odpowiednio wyniosły 39,6% oraz 42% [52]. W innym badaniu, z udziałem 5187 chorych na raka piersi leczonych letrozolem lub otrzymujących placebo po pięcioletnim podawaniu tamoksyfenu, wykazano istotne nasilenie uderzeń gorąca w grupie letrozolu (47,2%) w porównaniu do grupy kontrolnej (40,5%). Z powodu nasilonych działań ubocznych u 4,5% chorych odstąpiono od leczenia letrozolem, podczas gdy u chorych

otrzymujących placebo odsetek ten wyniósł 3,6%. Różnica nie była istotna statystycznie [53].

Leczenie objawów wypadowych

Łagodzenie objawów wazomotorycznych wtórnych do hormonoterapii jest trudne. Niektórzy autorzy zalecają modyfikację diety, np. włączenie pikantnych przypraw, spożywanie kawy, czarnej herbaty lub stosowanie żeńszenia lub pluskwicy groniastej. Nie potwierdzono skuteczności w łagodzeniu objawów wypadowych podawania klonidyny, bromokryptyny czy witaminy E. Wydaje się, że optymalne jest stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (SSRI — *selective serotonin reuptake inhibitor*) oraz norepinefryny (SN — *selective norepinephrine reuptake inhibitors*). Niektórzy autorzy podają, że ok. 25% chorych poddanych terapii tamoksyfenem przyjmuje jednocześnie leki z grupy SSRI, np. fluoksetynę, paroksetynę lub wenlafaksynę. Należy jednak mieć na uwadze, że niektóre z nich mogą wchodzić w interakcje i wpływać na metabolizm na poziomie CYP2D6, co w efekcie może skutkować obniżeniem stężenia endoksyfenu, czynnego metabolitu tamoksyfenu, i tym samym zmniejszyć skuteczność leczenia. Uważa się, że silnymi inhibitorami enzymu CYP2D6 są leki z grupy paroksetyny i fluoksetyny. Do słabych inhibitorów zalicza się sertalinę i citalopram lub wenlafaksynę [48].

Wieczorek w opracowaniu dotyczącym oceny czynników warunkujących skuteczność leczenia tamoksyfenem u chorych na raka piersi przytacza wyniki badania prezentowanego na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) w 2009 roku, w którym wykazano, że dwuletni wskaźnik ryzyka nawrotu raka piersi w grupie przyjmującej wyłącznie tamoksyfen wyniósł 7,5%, a w grupie stosującej tamoksyfen i silny inhibitor CYP2D6 — 13,9%. Nie potwierdzono tych danych w analizie przeprowadzonej przez Dezentę w oparciu o holenderską bazę PHARMO, należy jednak podkreślić, że mediana czasu przyjmowania leków w badaniu Auberta wynosiła 255 dni, a w opracowaniu holenderskim 60, co mogło wpłynąć na ostateczne wyniki [40].

Jakość życia

Leczenie hormonalne w raku piersi jest bezsprzecznie postępowaniem, które jednoznacznie wpływa na jakość życia chorych, ingerując w takie obszary jak stan emocjonalny (wpływ na obniżenie nastroju, indukowanie zaburzeń lękowych czy nasilenie depresji), funkcje seksualne czy wywołując zmęczenie. Niejednokrotnie jest bardzo trudno odróżnić, czy wymienione objawy związane są z chorobą nowotworową, czy też wynikają z objawów ubocznych prowadzonego leczenia. W 1998 roku Carpenter stwierdziła, że wystąpienie objawów wypadowych tylko w nieznacznym stopniu obniża jakość życia [46], niemniej jednak kolejne obserwacje zdecydowanie potwierdziły pogorszenie jakości życia u chorych na raka piersi w przypadku pojawiania się objawów pomenopau-

zalnych [48]. Stein w analizie klinicznej oceniającej wpływ objawów wypadowych u chorych na raka piersi po menopauzie obserwował zdecydowanie wyższy odsetek występowania zmęczenia i pogorszenia jakości snu. Należy podkreślić, że ograniczeniem tego badania była stosunkowo mała liczebność i homogenność badanej grupy [54]. Z kolei Mourits wykazał u chorych leczonych tamoksyfenem negatywny wpływ leczenia na poziom libido i na zachowania seksualne, co było powodowane występowaniem suchości w pochwie u 40% czy dysparunią u 30% kobiet (ryc. 3) [54–56].

Zaburzenia kostno-stawowe. Zaburzenia gęstości kości (BMD — bone mineral density)

Jednym z częstszych działań niepożądanych hormonoterapii są zaburzenia mineralizacji kości. Stopień ich nasilenia zależy od rodzaju leczenia/leku i statusu menopauzalnego chorej, np. u chorych po menopauzie w trakcie podawania tamoksyfenu obserwowana jest poprawa gęstości kości i zmniejszenie ryzyka złamań, co nie jest odnotowywane u chorych przedmenopauzalnych, gdzie utrata gęstości kości jest częściej obserwowana nie tylko w trakcie leczenia tamoksyfenem, ale również w po farmakologicznej lub chirurgicznej owariektomii.

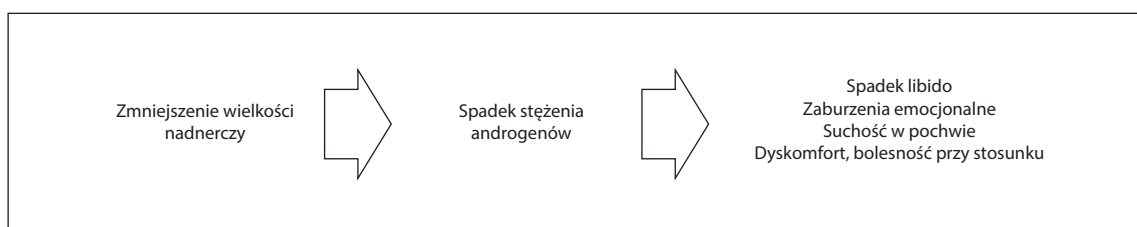
Obserwuje się nasiloną utratę gęstości kości u postmenopauzalnych chorych w trakcie leczenia inhibitorami aromatazy — do 17,3% w ciągu 3 lat. Obustronna owariektomia zmniejsza masę kostną do około 20% w ciągu 18 miesięcy od zabiegu. Proces ten postępuje w kolejnych miesiącach. Dla porównania u chorych zdrowych po menopauzie obniżenie masy kostnej jest niewiększe niż 3% rocznie. Ocenia się, że ryzyko złamań u chorych postmenopauzalnych leczonych inhibitorami aromatazy jest ponad 30% większe niż u kobiet zdrowych w tym samym wieku [57]. Hadji wskazuje, że obniżenie gęstości kości u zdrowych kobiet w wieku postmenopauzalnym wynosi około 1% na rok, a u chorych leczonych IA około 2% na rok [58].

U podstaw działania IA, skutkującego obniżeniem gęstości kości, leżą zaburzenia czynności szlaku RANK. Szlak RANK kontroluje procesy remodelacji kości, czyli resorpcji i nawarstwiania w oparciu o aktywność takich jego składowych jak receptor aktywujący jądrowy czynnik NF- κ B (*receptor activator of nuclear factor NF- κ B* — RANK), jego ligand RANK (RANKL — *receptor activator of nuclear factor NF- κ B ligand*)

oraz osteoprotegeryna (*osteoprotegerin* — OPG) [37, 38]. Nie bez znaczenia jest aktywność cytokin (IL-1 α , IL-6, IL 11, TNF- α) i glikokortykosteroidów. Aktywacja szlaku RANK uwarunkowana jest działaniem jego liganda na powierzchni osteoklastów, co uruchamia procesy stymulujące przeżycie i dojrzewanie osteoklastów [59].

Nie można wykluczyć, że częstsze występowanie zdarzeń kostnych w trakcie podawania IA jest związane nie tylko z mechanizmem działania leków, ale z faktem, że leczenie jest najczęściej stosowane u kobiet po 50 roku życia, gdy fizjologicznie występująca menopauza nasila procesy obniżenia gęstości kości.

Hadji wykazał na podstawie dużego prospektywnego badania klinicznego z udziałem chorych na raka piersi po menopauzie leczonych IA, że do najważniejszych czynników ryzyka złamania należy zaliczyć podawanie IA, T score < 1,5, wiek > 65 r.ż., obniżone BMI (< 20 kg/m²), łamliwość kości po 50 r.ż., wywiad rodzinny dotyczący występowania złamania kości biodrowych, doustne podawanie kortykosteroidów powyżej 6 miesięcy, palenie tytoniu. T score oceniany był na podstawie algorytmu FRAX. Należy podkreślić, że algorytm FRAX nie jest dedykowany chorym na nowotwory, w tym raka piersi, w związku w tym nie uwzględnia jako czynnika ryzyka leczenia IA, tylko szacuje 10-letnie ryzyko złamania bez oceny lub z oceną BMD u kobiet po menopauzie [58, 60]. W oparciu o powyższe Coleman i wsp. opublikowali zalecenia postępowania u chorych na raka piersi z ryzykiem utraty gęstości kości (AIBL — *aromatase inhibitor-associated bone loss*) oraz złamania kości. U wszystkich chorych zaleca się wdrażania kontrolowanego wysiłku fizycznego, w tym przede wszystkim spacerów, suplementację wapnia oraz witaminy D3 w dawce nie mniejszej niż 1000 j.m. dziennie, a optymalnie 2000 j.m. dziennie [60, 61]. W opinii wielu grup eksperckich wskazuje się na zasadność stosowania bifosfonianów w celu profilaktyki AIBL. Wyniki badania Z-FAST oceniające 5-letnie leczenie kwasem zoledronowym wykazały istotne statystycznie ($p \leq 0,0003$) opóźnienie wystąpienia obniżenia gęstości kości (*lumbar spine* — LS — *and total hip*) w porównaniu do badań wyjściowych. Czas trwania leczenia bifosfonianem nie został określony. Niektórzy wskazują na maksymalny czas podawania bifosfonianu do 2 lat, zaś inni nie dłużej niż czas trwania leczenia IA. Wytyczne ASCO (American Society of Clinical Oncology) nie precyzują długości czasu podawaniu leków [6, 60].



Rycina 3. Zaburzenia libido

Wskazania do stosowania denosumabu w prewencji AIBL są niejednoznaczne i określane na II–III poziomie wiarygodności. W badaniu „The Hormone Ablation Bone Loss Trial in Breast Cancer (HALT-BC)” z udziałem 252 chorych, oceniającym skuteczność denosumabu w profilaktyce AIBL u chorych na wczesnego raka piersi, wykazano istotną statystycznie poprawę gęstości kości w grupie leczonych denosumabem w porównaniu z placebo wynoszącą 7,6% ($p = 0,0001$). Niemniej jednak wyniki tego badania należy interpretować ostrożnie ze względu na niejednorodną charakterystykę włączanych chorych (np. stosowanie różnych IA, różny czas trwania terapii IA). Bardziej obiecujące są wyniki badania „The ongoing Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial-18” (ABCSG-18) wykazujące skuteczność denosumabu w zakresie poprawy gęstości kości podczas leczenia adiuwantowego IA [55, 60, 61].

Inne powikłania leczenia hormonalnego u kobiet

Hormonoterapia tamoksyfenem wiąże się również z ryzykiem zachorowania na raka trzonu macicy. Na podstawie dużego badania prowadzonego przez NSABP określono, że roczne ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy wynosi 1,7 na 1000 kobiet (18), przy czym korzyści wynikające ze stosowania hormonoterapii zdecydowanie przewyższają związane z nią ryzyko [62]. Z kolei Swerdlow wykazał, że ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy u chorych leczonych tamoksyfenem wynosiło $OR = 2,4$ ($odds\ ratio\ [OR] = 2,4$; 95% $confidence\ interval\ [CI] = 1,8–3,0$) i wzrastało wraz z czasem leczenia (pięć lat lub dłużej), co było istotne statystycznie $p < 0,001$ ($OR = 3,6$, 95% $CI = 2,6–4,8$). Było ono porównywalne u kobiet przed menopauzą i po menopauzie ($OR = 2,0$, 95% $CI = 1,1–3,4$) oraz u kobiet przed 45 rokiem życia, które nie przeżyły owariektomii ($OR = 2,0$, 95% $CI = 1,2–3,5$ [62].

Leczenie tamoksyfenem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby zatorowo-zakrzepowej. W badaniu BIG 1-98 wykazano istotną statycznie różnicę ($p < 0,001$) w częstości występowania powikłań zatorowych w grupie leczonej tamoksyfenem — 3,5 % w porównaniu do grupy leczonej letrozolem — 1,5% [63].

Podsumowanie

Hormonoterapia jest najstarszą metodą leczenia ukierunkowanego. Pozwala na uzyskanie wieloletniego przeżycia nie tylko u chorych leczonych radykalnie, ale również w przypadku uogólnionych raków gruczołu krokowego i piersi. Występowanie zaburzeń metabolicznych w przebiegu hormonoterapii raka gruczołu krokowego może przyczynić się w tej populacji do zwiększenia umieralności z powodu chorób kardiologicznych. Ryzyko wystąpienia osteoporozy i złamań patologicznych u kobiet i mężczyzn leczonych hormonalnie jest większe niż w populacji ogólnej. Wystąpienie tego powikłania znacząco pogarsza jakość życia. Dlatego należy pamiętać o zapobieganiu, wczesnym rozpoznawaniu i leczeniu powikłań

hormonoterapii, aby poprawić zarówno jakość, jak i długość życia w tej grupie chorych. Pacjenci powinni otrzymać zalecenie rzucenia palenia, utrzymywania prawidłowej masy ciała za pomocą diety i — w miarę możliwości — utrzymać aktywność fizyczną. Wszyscy chorzy w trakcie hormonoterapii powinni mieć kontrolowane okresowo ciśnienie tętnicze, poziom lipidów i glikemię oraz stosować profilaktykę osteoporozy co najmniej preparatami witaminy D3. Prawidłowe rozpoznanie i leczenie objawów ubocznych pozwala na poprawę jakości życia w tej grupie chorych.

Dr n. med. Beata Jagielska

Klinika Diagnostyki Onkologicznej i Kardiologii
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa
e-mail: bjagielska@coi.waw.pl

Otrzymało: 10 marca 2016 r.

Przyjęto do druku: 31 października 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Iversen P, McLeod DG, See WA i wsp. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a medium follow-up of 9.7 years. *BJU Int* 2010; 105: 1074–1081.
2. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T i wsp. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013; 24: 1141–1162.
3. *NCCN Guidelines. Prostate Cancer, Version 3.2016.*
4. Loprinzi CL, Dueck AC, Khojraty BS i wsp. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men (N00CB). *Ann Oncol* 2009; 20: 542–549.
5. Irani J, Salomon L, Oba R i wsp. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 147–154.
6. Nelson CJ, Lee JS, Gamboa MC i wsp. Cognitive effects of hormone therapy in men with prostate cancer: a review. *Cancer* 2008; 113: 1097–1106.
7. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology* 2009; 18: 237–247.
8. Lee M, Jim HS, Fishman M i wsp. Depressive symptomatology in men receiving androgen deprivation therapy for prostate: a controlled comparison. *Psychooncology* 2015; 24: 472–477.
9. Sieradzki J. Zespół metaboliczny. W: *Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2012: 1360–1361.
10. Samper Ots PM, Garcia JL, Kavadoy YR i wsp. SIMBOSPROST: Prevalence of metabolic syndrome and osteoporosis in prostate cancer patients treated with radiotherapy and androgen deprivation therapy: a multicentre, cross-sectional study. *Rep Pract Oncol Radiother* 2015; 20: 370–376.
11. Morote J, Gomez-Caamano A, Alvarez-Ossorio JL i wsp. The metabolic syndrome and its components in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2015; 193: 1963–1969.
12. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1305–1308.
13. Smith MR, Lee H, McGovern F i wsp. Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: differences from the classic metabolic syndrome. *Cancer* 2008; 112: 2188–2194.
14. Tsai HT, Keating NL, Van Den Eden SK i wsp. Risk of diabetes among patients receiving primary androgen deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2015; 193: 1956–1962.
15. Basaria S, Muller DC, Carducci MA i wsp. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006; 106: 581–588.

16. Laaksonen D, Niskanen L, Punnonen K i wsp. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrin* 2003; 149: 601–608.
17. Kohutek ZA, Weg ES, Pei X i wsp. Long-term impact of androgen-deprivation therapy on cardiovascular morbidity after radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 2016; 87: 146–152.
18. Davis MK, Rajala JL, Tydesley S i wsp. The prevalence of cardiac risk factors in men with localized prostate cancer undergone androgen deprivation therapy in British Columbia, Canada. *J Oncol* 2015; 2015: 820403.
19. Carnerio A, Sasse AD, Wagner AA i wsp. Cardiovascular events associated with androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a systemic review and meta-analysis. *World J Urol* 2015; 33: 1281–1289.
20. D'Amico AV, Denham JW, Crook J i wsp. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2420–2425.
21. Levine GN, D'Amico AV, Berger P i wsp. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory [...]. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 194–201.
22. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL i wsp. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007; 110: 1493–1500.
23. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ i wsp. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 39–46.
24. Azvolinsky A. Androgen deprivation therapy-linked cardiovascular disease risk: still unresolved. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(9); pii: djv268. doi:10.1093/jnci/djv268.
25. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P i wsp. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1066–1073.
26. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU i wsp. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008; 54: 816–823.
27. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA i wsp. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011; 306: 2359–2366.
28. Voog JC, Paulus R, Shipley WU i wsp. Cardiovascular mortality following short-term androgen deprivation in clinically localized prostate cancer: an analysis of RTOG 94-08. *Eur Urol* 2016; 69: 204–210.
29. Cheung AS, Pattison D, Bretherton I i wsp. Cardiovascular risk and bone loss in men undergoing androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer: implementation of standardized management guidelines. *Andrology* 2013; 1: 583–589.
30. Holmes-Walker DJ, Woo H, Gurney H i wsp. Maintaining bone health in patients with prostate cancer. *Med J Aust* 2006; 184: 176–179.
31. Morote J, Morin JO, Orsola A i wsp. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 500–504.
32. Saad F, Adachi JD, Brown JP i wsp. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5465–5476.
33. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA i wsp. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15: 36–44.
34. Lipton A, Smith MR, Ellis GK i wsp. Treatment-induced bone loss and fractures in cancer patients undergoing hormone ablation therapy: efficacy and safety of denosumab. *Clin Med Insights Oncology* 2012; 6: 287–303.
35. Smith MR, Fallon MA, Lee H i wsp. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3841–3846.
36. Smith MR, Morton RA, Barnette KG i wsp. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2013; 189 (1 Suppl): S45–50.
37. Pieńkowski T. Znaczenie inhibitorów aromatazy w leczeniu chorych na raka piersi *OncoReview* 2012; 22: 173–181.
38. Senkus-Konefka E. Hormonalne leczenie nowotworów. Stan obecny i perspektywy. *Nowa Medycyna* 2000 (10) <http://www.czytelniamedyczna.pl/1506,hormonalne-leczenie-nowotworow-stan-obecny-i-perspektywy.html>.
39. Sobstyl M, Tkaczuk-Włach J, Sobstyl J i wsp. Objawy uboczne stosowania tamoksyfenu i raloksyfenu. *Przegląd Menopauzalny* 2012; 11: 250–253.
40. Wieczorek-Rutkowska M, Jassem J. Czynniki warunkujące skuteczność leczenia tamoksyfenem u chorych na raka piersi. *Nowotwory J Oncol* 2010; 60: 42–49.
41. Dehal SS, Kupfer D. CYP2D6 catalyzes tamoxifen 4-hydroxylation in human liver. *Cancer Res* 1997; 57: 3402–3406.
42. Mani C, Kupfer D. Cytochrome P-450-mediated activation and irreversible binding of the antiestrogen tamoxifen to proteins in rat and human liver: possible involvement of flavin-containing monooxygenases in tamoxifen activation. *Cancer Res* 1991; 51: 6052–6058.
43. Johnson MD, Zuo H, Lee KH i wsp. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 151–159.
44. Crewe HK, Ellis SW, Lennard MS i wsp. Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 171–178.
45. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV i wsp. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 1062–1075.
46. Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M i wsp. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer* 1998; 82: 1682–1691.
47. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2737–2744.
48. Carpenter JS, Johnson D, Wagner L i wsp. Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: E16–25.
49. Avis NE. Breast cancer survivors and hot flashes: the search for nonhormonal treatments. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5008–5010.
50. Kligman L, Yonus J. Management of hot flashes in women with breast cancer *Curr Oncol* 2010; 17: 81–86.
51. Jones KL, Buzdar AU. A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 391–406.
52. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS i wsp. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 910–917.
53. Robert NJ, Goss PE, Ingle JN i wsp. Updated analysis of NCIC CTG MA.17 (letrozole vs placebo to letrozole vs placebo) post unblinding. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18): 550. (Meeting Abstracts).
54. Stein KD, Jacobsen PB, Hann DM i wsp. Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 19: 436–445.
55. Dorjgochoo T, Gu K, Kallianpur A i wsp. Menopausal symptoms among breast cancer patients 6 months after cancer diagnosis: a report from the Shanghai Breast Cancer Survival Study. *Menopause* 2009; 16: 1205–1212.
56. Mourtis MJ, Bockermann I, de Vries EG i wsp. Tamoxifen effects on subjective and psychosexual well-being, in a randomized breast cancer study comparing high-dose and standard-dose chemotherapy. *Br J Cancer* 2002; 86: 1546–1550.
57. Juozaitytė E, Aleknavičius E, Janciauskiene R i wsp. Guidelines for diagnostics and treatment of aromatase inhibitor-induced bone loss in women with breast cancer: a consensus of Lithuanian medical oncologists, radiation oncologists, endocrinologists, and family medicine physicians. *Medicina* 2014; 50: 197–203.
58. Hadji P. Cancer treatment-induced bone loss in women with breast cancer. *Bonekey Rep* 2015; 4: 692.
59. Ratajczak M, Sakowicz-Burkiewicz M, Kuczkowski J i wsp. Rola receptora aktywatora jądrowego czynnika kappa B (RANKL) oraz osteoprotegeryny (OPG) w rozwoju zębopochodnych torbieli i ziarniaków okołowierchołkowych kości szczęki i żuchwy. *Nowa Stomatol* 2013; 4: 187–190.
60. Hadji P, Aapro MS, Body JJ i wsp. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 2011; 22: 2546–2255.
61. Coleman R, Body J, Aapro M. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; Suppl 3: iii124–iii137.
62. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK i wsp. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients, findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527–537.
63. Swerdlow AJ, Jones ME; British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 375–384.