

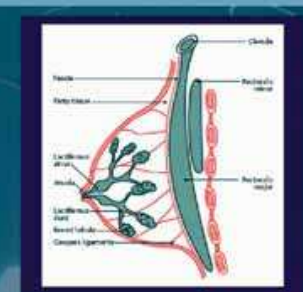
# 4. VARIA



### Estrogeny v patogenezi karcinomu prsu

Petra Tesařová, Jaroslava Barkmanová, Luboš Petruželka, Onkologická klinika VFN a 1. LFUK, Praha

### Estrogeny regulují proměny mléčné žlázy během života ženy



### Hormonální rizika karcinomu prsu 1

Riziko	Nizké	Vysoké	RR	citace
pohlaví	muž	žena	150	Hulka 1997
věk	30-34	70-74	17,0	Madigan 1995
menarche	>14	<12	1,5	Hulka 1997
antikoncepce	nikdy	Dříve nebo nyní	1,07-1,2	Hulka 1997, Usher 1998
první dítě	<20	>30	1,9-3,5	Leon 1995, Ramon 1996
kojení	>16	0	1,37	Enger 1998
porody	>5	0	1,4	Hulka 1997, Lambe 1996

### Hormonální rizika karcinomu prsu 2

riziko	nizké	vysoké	RR	citace
Věk adnex-ectomie	<35	0	3,0	Hulka 1997
menopauza	<45	>55	2,0	Hulka 1997
Léčba estr.	Nikdy	Nyní	1,2-1,4	Hulka 1997, Grodstein 97
Léčba estr. + progester.	nikdy	nyní	1,4	Grodstein 1997
BMI postmeno	<22,9	>30,7	1,6	Hulka 1997
Anamnéza +	ne	ano	2,6	Madigan 1995
Hlédina estr.	<1/4	>3/4	1,8-5	Toniolo 1995, Thomas 1997

### Hormonální rizika 3

riziko	Nizké	vysoké	RR	citace
Denzita MG	0	>75	6,0	Boyd 1999
Denzitometrie-BD	<1/4	>3/4	2,7-3,5	Cauty 1997

### Typ hormonální léčby a RR BC (Nurse's Health Study 1978-92)

typ léčby	Cases of Breast Cancer*	Person-Years of Follow-up	Age at Menopause (yr)	Standardized Relative Risk (95% CI)
None	972	374,197	51	1.0
Conjugated estrogen & prog.	270	80,027	53	1.22 (1.14-1.34)
Other estrogen & prog.	39	11,262	53	1.28 (0.95-1.71)
Progester. plus progester.	111	25,948	53	1.47 (1.15-1.79)
Progester. alone	13	1,881	54	1.54 (1.02-2.30)
Progester. plus testosterone	4	811	53	1.64 (0.51-5.09)

\*Cases by year: 1978, 305; 1979, 315; 1980, 320; 1981, 325; 1982, 330; 1983, 335; 1984, 340; 1985, 345; 1986, 350; 1987, 355; 1988, 360; 1989, 365; 1990, 370; 1991, 375; 1992, 380.

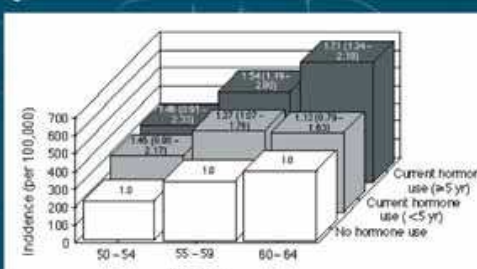
### Doba hormonální terapie a RR BC

Table 2. Duration of Current and Past Postmenopausal Hormone Therapy and Relative Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Study, 1976 to 1992.

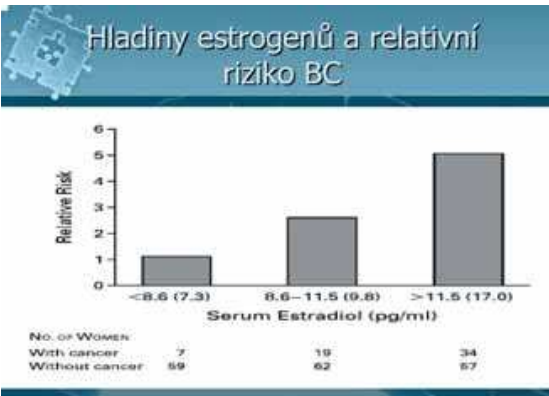
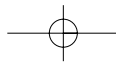
Hormone Use	Cases of Breast Cancer	Person-Years of Follow-up	Adjusted Relative Risk (95% CI)*
None	972	374,197	1.0
Current			
1-23 Mo	82	31,966	1.14 (0.91-1.43)
24-39 Mo	140	49,672	1.20 (0.99-1.44)
40-119 Mo	150	44,112	1.46 (1.22-1.74)
≥ 120 Mo	141	37,654	1.46 (1.20-1.76)
Past			
1-23 Mo	193	81,047	0.90 (0.77-1.05)
24-39 Mo	120	34,046	0.86 (0.71-1.05)
40-119 Mo	89	34,952	1.00 (0.80-1.25)
≥ 120 Mo	48	18,104	1.03 (0.76-1.41)

\*Adjusted for age, type of menopause, parity, age at first delivery, age at menarche, family history of breast cancer, history of benign breast disease, and time period. CI, confidence interval.

### RR BC dle věku a délky HRT

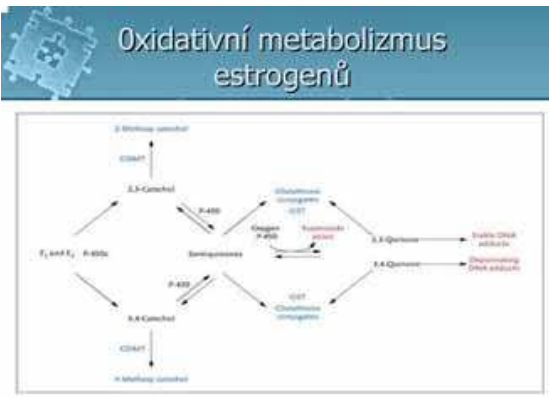
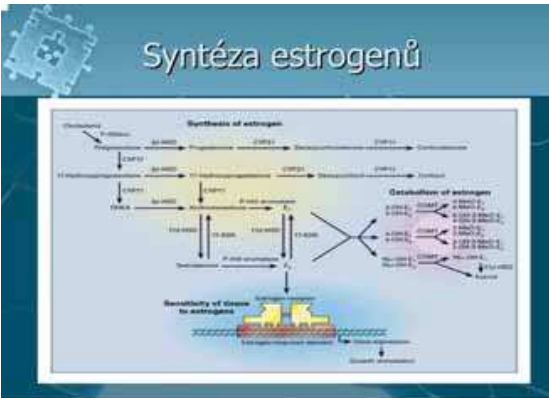


Age (yr)	Current hormone use (≥5-yr)	Current hormone use (<5-yr)	No hormone use
50-54	~1.5 (1.08-2.06)	~1.0 (0.81-1.25)	1.0
55-59	~2.0 (1.46-2.74)	~1.5 (1.22-1.74)	1.0
60-64	~2.5 (1.76-3.61)	~1.5 (1.20-1.76)	1.0

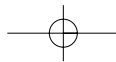


- ### endogenní hladiny hormonů
- Obesita >! RR
  - Vyšší hladina estrogenů 2-2,58 RR
  - Vyšší hladina androgenů >! RR
  - Vyšší hladina progesteronu 0 RR
  - Nižší hladina progesteronu PM 0 RR
  - Nižší hladina progesteronu M >! RR
  - Vyšší hladiny estrogenů v moči >! RR

- ### ERT
- ERT > 5 let RR 1,35
  - Metaanalýza 160000 žen, 51 studií, průměrná doba ERT 11 let
  - efekt na RR reverzibilní, po pěti letech od vysazení se normalizuje







### Funkce estrogenů v kancerogenezi

- Genotoxicita-iniclace
- Stimulace růstu -progrese
- Mutagenní metabolismy-promoce

**Karcinomu prsu**

### Estrogeny se podílejí na kancerogenezi

### Cesty estrogenní kancerogeneze

### Funkce estrogenního receptoru

### Signální cesty – E receptor

**Nuclear genomic DNA-encoded genes**  
Ligand-dependent, estrogen-receptor-mediated activation of genes controlled by estrogen-response element responses

**Ligand-dependent estrogen-receptor interaction with other transcription factors<sup>1,2,4</sup>**  
AP-1  
c-jun

**Ligand-independent activation by estrogen-receptor phosphorylation-mediated through other pathways<sup>1,3,4</sup>**  
EGF (or EGF)  
ICF-1  
MAPK  
PI3K-Akt

**Mitochondrial genomic DNA-encoded genes**  
Ligand-dependent, estrogen-receptor-mediated activation of mitochondrial DNA-encoded genes controlled by estrogen-response element-like sequences<sup>1,3,5</sup>  
Cytochrome oxidase subunits I and II  
Mitochondrial precursor transcripts

**Membrane estrogen-receptor-mediated activation of second messenger and protein kinase signaling<sup>1,3,6</sup>**  
Levels of cAMP and cAMP-responsive genes<sup>1,3</sup>  
MAPK Family<sup>1,3,6</sup>  
ERK1 and ERK2<sup>1,3</sup>  
G-protein activation<sup>1,3</sup>  
Inhibition of JNK and stimulation of ERK activity in association with inhibition<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> EGF denotes epidermal growth factor, ICF-1 insulin-like growth factor I, MAPK mitogen-activated protein kinase, PI3K phosphoinositide 3 kinase, ERK extracellular signal-activated protein kinase, and JNK c-jun N-terminal kinase.

### Východiska

- Terapeutické podání estrogenů, jako HRT nebo antiko, **není pro všechny stejně bezpečné**
- Identifikace rizikových skupin-anamnéza, Gailův model, MG-prsní denzita, Kostní denzitometrie
- **Spolupráce s gynecologym,** antikoncepce, HRT
- MG skrínink, chemoprevence, genetické poradenství