

Hormonalna terapia zastępcza w ginekologii onkologicznej

Hormone replacement therapy in gynecologic oncology

Гормональная заменяющая терапия в онкологической гинекологии

¹ Klinika Ginekologii Operacyjnej, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Kaliszu

³ Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Correspondence to: Kamila Witzak, Klinika Ginekologii Operacyjnej, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, tel.: 61 841 94 90,

e-mail: kamila.a.witzak@gmail.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Zwiększające się z wiekiem ryzyko zachorowania na nowotwory żeńskich narządów płciowych, wzrost poziomu świadomości społecznej, profilaktyki onkologicznej, lepsze możliwości diagnostyczne oraz terapeutyczne schorzeń nowotworowych przyczyniają się do wzrostu liczby pacjentek w wieku menopauzalnym po leczeniu onkologicznym. Problem dotyczy również kobiet w młodym wieku, wymagających radykalnego leczenia chirurgicznego obejmującego usunięcie jajników, radioterapię i chemioterapię. Coraz częstszy problem w praktyce ginekologicznej stanowi aspekt stosowania hormonalnej terapii zastępczej u pacjentek z chorobą nowotworową w wywiadzie. Usunięcie jajników przed menopauzą skutkuje rozwojem zmian zanikowych w tkankach estrogenozależnych, osteoporozę, schorzeń układu sercowo-naczyniowego i układu moczowo-płciowego, dysfunkcji seksualnych, objawów wazomotorycznych oraz pogorszeniem jakości życia, stanowi przyczynę rozwoju zaburzeń gospodarki lipidowej oraz wpływa na kondycję psychiczną. Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania hormonalnej terapii wieku menopauzalnego jest czynna estrogenozależna choroba nowotworowa. Pozostałe sytuacje kliniczne i związane z nimi kontrowersje dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii, szczególnie w aspekcie nowotworów hormonozależnych, skłaniają do licznych prób wypracowania ujednoczonych, obowiązujących wytycznych stosowania leczenia hormonalnego wieku menopauzalnego w tej grupie pacjentek. W opracowaniu omówiono hormonalną terapię zastępczą w kontekście udziału w procesie karcynogenezy oraz stosowania leczenia u pacjentek z rozpoznaną aktualnie lub w przeszłości chorobą nowotworową. Celem opracowania jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa stosowania hormonalnej terapii zastępczej w przypadku nowotworów złośliwych: raka endometrium, piersi, jajnika, szyjki macicy, sromu oraz guzów łagodnych: mięśniaków macicy, torbieli endometrialnych.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, ginekologia onkologiczna, rak piersi, rak endometrium, rak jajnika, rak szyjki macicy, rak sromu, guzy łagodne

Summary

Age-related increase of risk of developing a genital malignancy in the females, increasing level of health awareness in general population, improved oncologic prevention, better diagnostic techniques and therapies, all of them contribute to increased number of patients at menopausal age completing oncological treatment. The problem concerns also young women, who require radical surgical consisting in oophorectomy, radiotherapy and chemotherapy. An increasingly frequent problem in the gynecologic practice is the use of hormonal replacement therapy in patients with a history of malignancy. Oophorectomy before menopause results in development of atrophic lesions in estrogen-dependent tissues, osteoporosis, cardiovascular and urogenital diseases, sexual dysfunction, vasomotor disorders and compromised quality of life, resulting in disorders of lipid metabolism and affects mental condition. An absolute contraindication for hormonal replacement therapy during menopause is active estrogen-dependent malignancy. Other clinical situations and controversies associated therewith concerning safety, particularly in view of hormone-dependent tumors, result in several attempts at development of uniform and generally accepted guidelines concerning the use of hormonal replacement therapy in menopausal women. This paper discusses hormonal

replacement therapy in the context of its role in the carcinogenesis process and its use in patients with current or past history of a malignancy. The aim of this paper is to present current state-of-the-art in the aspect of safety of hormonal replacement therapy in patients with a malignancy: endometrial cancer, breast cancer, ovarian cancer, cervical cancer, vulvar cancer and also benign tumors, e.g. uterine myoma and endometrial cyst.

Key words: hormone replacement therapy, gynecologic oncology, breast cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, cervical cancer, vulvar cancer, benign tumors

Содержание

Возрастающий с возрастом риск заболевания раком женских половых органов, повышение уровня общественного сознания, онкологической профилактики, лучшие диагностические и терапевтические возможности болезней новообразований способствуют росту количества пациенток в возрасте менопаузы после онкологического лечения. Проблема касается также женщин в молодом возрасте, требующих радикального хирургического лечения, включающего удаление яичников, радиотерапию и химиотерапию. Все более частая проблема в гинекологической практике представляет аспект применения гормональной заменяющей терапии у пациенток с историей опухолевой болезни. Удаление яичников до менопаузы приводит к развитию атрофических изменений в эстрогенных тканях, остеопороза, заболеваний сердечно-сосудистой системы и мочеполовых органов, сексуальной дисфункции, вазомоторных симптомов, и ухудшения качества жизни, является причиной развития нарушений липидного обмена и влияет на психическое состояние. Безусловным противопоказанием для применения гормональной терапии в возрасте менопаузы является действующая эстрогенозависимая опухолевая болезнь. Другие клинические ситуации и связанные с ними разногласия, касающиеся безопасности применения терапии, особенно в аспекте гормонозависимых опухолей, склоняют к многочисленным попыткам составления общих правил применения гормонального лечения в возрасте менопаузы в этой группе пациенток. В статье анализируется гормональная заменяющая терапия в контексте участия в процессе канцерогенеза, а также применения лечения у пациенток с диагнозом (актуальным или в истории) опухолевой болезни. Цель статьи заключается в представлении актуальной информации о безопасности применения гормональной заменяющей терапии в случае злокачественных опухолей: рака эндометрия, груди, яичника, шейки матки, вульвы, а также доброкачественных опухолей: миом матки, эндометриоза.

Ключевые слова: гормональная заменяющая терапия, онкологическая гинекология, рак груди, рак эндометрия, рак яичника, рак шейки матки, рак вульвы, доброкачественные опухоли

WSTĘP

Zwiększające się z wiekiem ryzyko zachorowania na nowotwory żeńskich narządów płciowych, rozwój profilaktyki onkologicznej, wyższy poziom świadomości społecznej, wcześniejsze diagnozowanie umożliwiające skuteczne leczenie schorzeń nowotworowych sprzyjają zwiększaniu liczby pacjentek w wieku menopauzalnym po wcześniejszym leczeniu onkologicznym. Tym samym coraz częstszy problem w praktyce ginekologicznej stanowi aspekt stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u pacjentek z chorobą nowotworową w wywiadzie. Ważną kwestią jest często młody wiek występowania objawów i niekorzystnych następstw niedoboru estrogenów w przypadku pacjentek z rozpoznaniem choroby nowotworowej, wymagających radykalnego leczenia obejmującego usunięcie przydatków, radioterapię i chemioterapię. Zagadnienia związane z bezpieczeństwem stosowania HTZ budzą z reguły wiele wątpliwości. Przedmiotem licznych dyskusji jest rola HTZ w procesie karcynogenezy oraz korzyści i ryzyko wynikające z jej stosowania w populacji pacjentek obarczonych

INTRODUCTION

Age-related increase of risk of developing a genital malignancy in the females, improved oncologic prophylaxis, higher level of health awareness in general population, earlier detection of tumors enabling an effective treatment, all contribute to an increased number of menopausal patients completing oncological treatment. Therefore, an increasingly frequent problem in the gynecologic practice becomes the use of hormone replacement therapy in patients with a history of malignancy. An important issue is frequent occurrence of symptoms and negative sequels of estrogen deficit in young women diagnosed with genital malignancy, who require radical treatment including oophorectomy, radiotherapy and chemotherapy. Issues associated with safety of hormonal replacement therapy (HRT) are, as a rule, a matter of controversy. The subject of much debate is the role of HRT in the process of carcinogenesis as well as benefits and risk resulting from its use in the population of patients burdened with a diagnosis of a malignancy, and particularly of a hormone-dependent one.

rozpoznanie choroby nowotworowej, szczególnie nowotworów hormonozależnych.

Niedobór hormonów płciowych związany z wygasaniem funkcji gonad skutkuje rozwojem zmian zanikowych w tkankach estrogenozależnych, osteoporozę, schorzeń układu sercowo-naczyniowego i układu moczowo-płciowego, dysfunkcji seksualnych, objawów wazomotorycznych oraz pogorszeniem jakości życia, stanowi przyczynę rozwoju zaburzeń gospodarki lipidowej oraz wpływa na kondycję psychiczną. Celem HTZ jest zniwelowanie niekorzystnych objawów związanych z okresem klimakterium oraz profilaktyka odległych niekorzystnych następstw hipostrogenizmu. Zastosowanie terapii przynosi niekwestionowane korzyści dla ogólnego stanu zdrowia. Podstawą kwalifikacji do leczenia hormonalnego wieku menopauzalnego jest występowanie objawów deficytu estrogenów, jednak dopiero wnikliwa, zindywidualizowana analiza korzyści oraz ryzyka terapii u danej pacjentki rozstrzyga o jej wdrożeniu.

W świetle wszechobecnych kontrowersji dotyczących omawianych zagadnień na całym świecie podejmowane są próby wypracowania ujednoczonych, obowiązujących wytycznych stosowania HTZ. Pomimo zmiennych opinii dotyczących bezpieczeństwa HTZ na przestrzeni wielu lat wyniki aktualnych, publikowanych badań rozwiewają coraz więcej wątpliwości.

Nasilająca się ogólna tendencja do podnoszenia poziomu jakości życia dotyczy również oddziaływania hormonalnej terapii wieku menopauzalnego. Szeroko rozumiane pojęcie zdrowia zakłada (definicja WHO) stan pełnego, dobrego samopoczucia fizycznego, psychicznego i społecznego. Zalety wynikające ze stosowania HTZ i poprawa jakości życia we wszystkich obszarach wskazanych w definicji zdrowia wydają się nabierać szczególnego znaczenia w odniesieniu do pacjentek dotkniętych chorobą nowotworową. Tytuł niniejszego opracowania wymaga podjęcia tematu HTZ w kontekście ryzyka rozwoju nowotworów oraz stosowania terapii u pacjentek z rozpoznaną aktualnie lub w przeszłości chorobą nowotworową. Celem poniższej publikacji jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa stosowania HTZ w przypadku pacjentek z rozpoznaniem nowotworów złośliwych: raka piersi, endometrium, jajnika, szyjki macicy, sromu oraz guzów łagodnych: mięśniaków macicy, torbieli endometrialnych.

W 2012 roku zostało opublikowane stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Menopauzy (*North American Menopause Society*, NAMS) dotyczące zastosowania estrogenów i progestagenów u kobiet po menopauzie. Część niniejszego opracowania opiera się na najnowszych, opublikowanych w tym dokumencie danych.

HTZ

Wskazaniem do zastosowania HTZ jest występowanie naczynioruchowych, somatycznych i psychicznych

Deficit of sex hormones associated with fading function of the gonads results in the development of atrophic lesions in estrogen-dependent tissues, osteoporosis, diseases of the cardiovascular and urogenital system, sexual dysfunction, vasomotor symptoms and deteriorating quality of life, may cause disorders of lipid metabolism and affects mental condition. The goal of hormonal replacement therapy is alleviation of menopause-related adverse symptoms and prevention of delayed negative sequels of estrogen deficit. Hormonal replacement therapy provides unquestionable benefits for general health condition.

The basis for qualification for HRT of the menopausal age are symptoms of estrogen deficit, but only an in-depth and individualized analysis of benefits and risks of this therapy in a particular patient should settle the issue of its implementation.

In view of ubiquitous controversies concerning these issues, attempts are made worldwide to develop uniform and universally observed guidelines for use of hormone replacement therapy. Despite changing opinions on safety of HRT over the years, more and more doubts are being elucidated by results of currently published studies.

An ever escalating universal tendency towards improvement of quality of life also concerns effects of HRT of the menopausal age. WHO definition of health, in its broad sense, refers to a state of complete well-being, both on physical, mental and social levels. Benefits resulting from the use of HRT and improvement of quality of life in all areas mentioned by the definition of health, appear to acquire a particular sense when related to patients affected by a malignancy. The subject of this paper assumes discussion of HRT in the context of risk of carcinogenesis and therapeutic protocols in patients with a malignancy, either currently diagnosed or treated in the past.

The aim of this paper is to review current state-of-the-art concerning safety of HRT in patients with a diagnosed malignancy: breast cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, cervical cancer, vulvar cancer and benign tumors: uterine myoma and endometrial cysts.

In 2012 was published a consensus statement of North American Menopause Society (NAMS) concerning the use of estrogens and progestogens in postmenopausal women. This article is based in part on most recent data published in that document.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY

An indication use of HRT is the presence of vasomotor, somatic and mental symptoms of the menopausal syndrome. Mean age at which menopause appears in women living within the circle of Western culture is 50 and in Polish female population – $49 \pm 3.9^{(1)}$. In gynecologic oncology, we are frequently forced to radical treatment including oophorectomy, resulting in menopause-related symptoms in much younger women.

objawów zespołu klimakterycznego. Średni wiek występowania menopauzy u kobiet żyjących w kręgu kultury zachodniej wynosi 50 lat, w populacji kobiet w Polsce określa się go na $49 \pm 3,9$ roku⁽¹⁾. W ginekologii onkologicznej często spotykamy się z koniecznością przeprowadzenia radykalnego leczenia obejmującego usunięcie jajników, wywołującego objawy związane z menopauzą w przypadku dużo młodszych pacjentek.

Przed rozpoczęciem HTZ należy ustalić cel, spodziewane korzyści oraz poziom ryzyka związany z zastosowaniem leczenia u danej pacjentki. Wskaźnik korzyści – ryzyko podlega zmianom w miarę upływu czasu leczenia, dlatego poza wstępnym oszacowaniem wymaga okresowej weryfikacji. Ryzyko związane ze stosowaniem HTZ uzależnione jest od wieku pacjentki, chorób współistniejących, poziomu wyjściowego ryzyka zachorowania na dane schorzenie, wieku wystąpienia menopauzy, przyczyny i czasu, jaki upłynął od wystąpienia menopauzy, planowanego okresu stosowania HTZ, wcześniejszego stosowania terapii hormonalnej: rodzaju, dawki, drogi podania, czasu stosowania.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego zakładają dążenie do rozpoczynania terapii od najmniejszych, skutecznie działających dawek zarówno składnika estrogenowego (1 mg estradiolu lub 0,3 g estrogenów skoniugowanych doustnie, lub 50 μ g 17- β estradiolu przezskórnie), jak i progestagenowego. Zastosowanie terapii niskodawkowej zapewnia maksymalne zredukowanie ryzyka terapii hormonalnej i zwiększenie bezpieczeństwa jej stosowania przy zachowaniu skuteczności porównywalnej z większymi dawkami w odniesieniu do niwelowania objawów wazomotorycznych, zmniejszania dolegliwości związanych z atrofią urogenitalną oraz profilaktyki osteopenii i osteoporozy. Jednocześnie wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem raka piersi, powikłań zatorowo-zakrzepowych i zmniejszonym obciążeniem metabolizmu wątroby oraz zgłaszanych przez pacjentkę objawów niepożądanych: mastalgii, nieprawidłowych krwawień, retencji płynów, zaburzeń nastroju.

PRZECIWWSKAZANIA DO HTZ

Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania HTZ stanowią (wg NAMS): czynna estrogenozależna choroba nowotworowa, aktywna choroba zakrzepowo-zatorowa, zawał serca (obecny i przebyty), udar mózgu (obecny i przebyty), aktywna choroba wątroby (ostra choroba wątroby, przewlekła niewydolność wątroby ze stwierdzonym poziomem transaminaz dwukrotnie przewyższającym wartość normy), niezdiagnozowane krwawienia z narządów płciowych (do czasu postawienia diagnozy). Do przeciwwskazań względnych należą: niezdiagnozowane guzki piersi, rodzinne występowanie raka piersi, przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, rodzinne występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej⁽²⁾. Według NAMS dopuszczalne jest stosowanie hormonalnej

Before starting HRT, the goal, expected benefits and level of risk associated with this kind of treatment in a particular patient should be clearly determined. The risk-benefit ratio changes over the course of therapy, therefore it requires periodic re-assessment and verification apart of the initial estimation. The risk of using HRT depends on patient's age, comorbidities, initial baseline risk level of acquiring a particular disease, age of menopause, cause and time elapsing since menopause, planned duration of HRT and history of previous hormonal therapies (type, dosage, route of administration and duration of treatment).

Recommendations of Polish Gynaecological Society include starting therapy by lowest effective doses of both the estrogen component (1 mg estradiol or 0.3 g conjugated estrogens orally or 50 μ g 17- β estradiol transdermally) and the progestogen component. Use of low-dose therapy ensured maximum reduction of HRT-associated risk and enhanced safety, while preserving effectiveness comparable to that obtained using higher doses to reduce vasomotor symptoms, alleviation of ailments associated with urogenital atrophy, and prevention of osteopenia and osteoporosis. At the same time, it reduces the risk of breast cancer, thromboembolic complications and overload of liver metabolism as well as patient-reported adverse effects, e.g. breast pain, abnormal vaginal bleeding, fluid retention and mood swings.

CONTRAINDICATIONS FOR HRT

Absolute contraindications for HRT include (acc. to NAMS): active estrogen-dependent malignancy, active thromboembolic disease, heart infarct (past and present), brain stroke (past and present), active liver disease (acute liver disease, chronic liver failure with transaminase level more than double above normal) and genital bleeding of unknown etiology (until determination of diagnosis). Relative contraindications include: breast lump of unknown etiology, familial breast cancer, a history of thromboembolic venous disease and familial history of thromboembolic disease⁽²⁾. According to NAMS, HRT is admissible in breast cancer patients after consultation with treating oncologist and discussion with patient. In the case of FIGO stage I endometrial cancer, in highly differentiated cancer, estrogen therapy (ET) is admissible after hysterectomy. Apart of known contraindications for HRT, it is advisable to pay attention to diseases requiring great caution and close supervision of treatment. In patients with diabetes, HRT is generally not recommended and requires exclusion of 19-nortestosterone derivatives. In cases of endometriosis and uterine myomas, HRT may cause exacerbation of underlying disease, therefore continuous protocol of HRT or tibolone is recommended^(1,2). In patients with endometrial adhesions without atypia, either progesterone inserts should be longer or a continuous HRT protocol should be used. A diagnosis

terapii u chorych z rakiem piersi po konsultacji onkologa i dyskusji z pacjentką. W przypadku raka endometrium w stopniu klinicznym FIGO I, w rakach wysoko zróżnicowanych dopuszczalna jest terapia estrogenowa (*estrogen therapy*, ET) po histerektomii. Poza ustalonymi przeciwwskazaniami do wdrożenia HTZ należy zwrócić uwagę na współistnienie jednostek chorobowych wymagających wzmożonej ostrożności i nadzoru nad leczeniem. U pacjentek obciążonych cukrzycą HTZ nie jest powszechnie zalecana i wymaga wyłączenia stosowania pochodnych 19-nortestosteronu. W przypadkach endometriozy i mięśniaków macicy może dojść do nasilenia choroby, stąd zaleca się ciągle schemat HTZ lub tibolon^(1,2). Po rozpoznaniu rozrostów endometrium bez atypii należy wydłużyć wstawkę progestagenową lub zastosować ciągle schemat HTZ. Stwierdzenie występowania rozległych żyłaków kończyn dolnych, kamicy pęcherzyka żółciowego, padaczki, rodzinnej mieszanej hipercholesterolemii lub hipertrójglicydemii obliguje do unikania doustnej drogi podawania leków. Wybór przezskórnej drogi podania, a tym samym korzyść związana z unikaniem efektu pierwszego przejścia, wydaje się zasadny w przypadku towarzyszącego lekkiego nadciśnienia, nadwagi, cukrzycy, żyłaków kończyn dolnych, kamicy żółciowej, dolegliwości gastrycznych, hipertrójglicydemii i nikotynizmu^(1,3).

MENOPAUAZ CHIRURGICZNA

Okolo 50–60% pacjentek po 40. roku życia poddawanych jest operacji usunięcia macicy wraz z przydatkami⁽⁴⁾. Usunięcie jajników przed menopauzą wiąże się z gwałtownym obniżeniem stężeń hormonów jajnikowych i szybkim wystąpieniem objawów niedoboru estrogenów, co niekorzystnie wpływa również na jakość okresu rekonwalescencji⁽¹⁾. HTZ zalecana jest u pacjentek w okresie przedmenopauzalnym poddanych operacji usunięcia jajników ze wskazań onkologicznych zarówno z powodu zmian łagodnych, jak i złośliwych po uwzględnieniu przeciwwskazań i uzyskaniu zgody pacjentki. Rekomendowana jest wczesna substytucja estrogenowa lub estrogenowo-androgenowa. Wdrożenie leczenia na przełomie 1. i 2. doby po operacji koreluje z dynamiką zmian poziomu estradiolu u pacjentek w okresie przedmenopauzalnym poddanych operacji usunięcia przydatków. Poziom estradiolu ulega gwałtownemu obniżeniu w 1. dobie po operacji, uzyskując 10% stężenia właściwego dla okresu premenopauzy w 2. dobie. Brak substytucji jest równoważny z wystąpieniem najniższego stężenia 17-β estradiolu oraz objawów wypadowych w 3. dobie po zabiegu. Zaleca się rozpoczęcie substytucji w okresie pooperacyjnym dawkami 80–100 μg estradiolu na dobę początkowo przezskórnie lub donosowo oraz stopniowe zmniejszanie dawek aż do poziomu minimalnej dawki skutecznej^(1,4-6). Według niektórych autorów wdrożenie leczenia może nastąpić w momencie pojawienia się pierwszych objawów naczynioruchowych⁽²⁾. Późniejsze wdrożenie terapii wydaje się

of extensive varices of inferior extremities, cholelithiasis, epilepsy, familial mixed hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia, requires avoidance of oral administration of drugs. Choice of transdermal route of administration and benefits associated with avoidance of the “first pass effect”, appears justified in cases of coexisting mild arterial hypertension, overweight, diabetes, leg varices, cholelithiasis, gastric ailments, hypertriglyceridemia and tobacco smoking^(1,3).

SURGICAL MENOPAUSE

Nearly 50–60% of patients over 40 undergo hysterectomy combined with adnexectomy⁽⁴⁾. Excision of the ovaries before menopause results in a rapid decrease of serum level of ovarian hormones and an equally rapid development of symptoms of estrogen deficit, adversely affecting the quality of recovery⁽¹⁾. HRT is therefore recommended in premenopausal patients undergoing oophorectomy for oncologic reasons, both due to benign and malignant lesions, after considering contraindications and after obtaining patient’s consent. Recommended is early estrogen or estrogen-androgen substitution. Starting treatment on the 1st or 2nd postop days correlates with dynamics of shifts of estradiol level in premenopausal patients subjected to adnexectomy. Estradiol level drops rapidly on the 1st postop day, reaching 10% of its normal premenopausal level on postop day 2. Lack of substitution results in lowest 17-β estradiol level and symptoms of hormonal imbalance on the 3rd postop day. It is recommended to start substitution right after surgery with 80–100 μg estradiol daily, initially transdermally or intranasally, with gradual reduction of dose down to minimal effective one^(1,4-6). In some authors’ opinion, institution of treatment may take place at the time of development of first vasomotor symptoms⁽²⁾. Delayed institution of treatment appears safer due to enhanced risk of thromboembolic complications in the early postoperative period. Also for this reason, oral route of estrogen preparations is not recommended either.

ENDOMETRIAL CANCER

Biological activity of estrogens results in enhanced mitotic divisions of endometrial cells and activation of local growth factors. Pathological proliferation of uterine mucosa: simple, complex, atypical, up to early stages of endometrial cancer correlates with long-term activity of estrogens administered in continuous or cyclic therapy, not counterbalanced by an adequate level of progestogens. Protective action of progestogens consists in limiting excessive proliferation of endometrial cells stimulated by estrogens. Inhibition of endometrial proliferation is mediated by reduction of estrogen receptor density, induction of estradiol degrading enzymes, inhibition of DNA synthesis in endometrial cells and reduction

bezpieczniejsze z uwagi na zwiększone ryzyko występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie pooperacyjnym. Z tego też powodu nie zaleca się doustnej drogi podawania preparatów estrogenowych.

RAK ENDOMETRIUM

Pod wpływem działania estrogenów ulegają nasileniu podziały mitotyczne komórek endometrium oraz aktywacja miejscowych czynników wzrostu. Występowanie patologicznego rozrostu błony śluzowej jamy macicy: prostego, złożonego, atypowego aż po wczesne stadium raka endometrium koreluje z długotrwałym działaniem estrogenów podawanych w terapii ciągłej lub cyklicznej, niezrównoważonej odpowiednim poziomem progestagenów. Protekcyjne działanie progestagenów polega na ograniczaniu nadmiernej proliferacji stymulowanych estrogenami komórek endometrium. Hamowanie rozrostu endometrium odbywa się poprzez obniżenie liczby receptorów estrogenowych, indukcję enzymów metabolizujących estradiol, hamowanie syntezy DNA w komórkach błony śluzowej macicy i zmniejszanie aktywności mitotycznej transkrypcji onkogenów pozostających pod wpływem oddziaływania estrogenów^(7,8).

Systemowa terapia estrogenowa u pacjentek po menopauzie, z zachowaną macicą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka endometrium. Wskaźnik ryzyka zależy od dawki i czasu stosowania ET. Z przeprowadzonych metaanaliz wynika, iż całkowity współczynnik ryzyka raka endometrium wynosi 2,3 (95% CI, 2,1–2,5) i wzrasta do 9,5 w przypadku stosowania ET powyżej 10 lat⁽⁹⁾. Podwyższony poziom ryzyka utrzymuje się przez kilka do dziesięciu lat po zaprzestaniu stosowania ET, nawet przy wdrożeniu kolejnego systemu terapii zawierającego progestagen. Ryzyko rozrostu i raka endometrium nie zmniejsza się podczas terapii sekwencyjnej. Rekomenduje się zrównoważenie terapii estrogenowej odpowiednią dawką progestagenów u pacjentek z zachowaną macicą stosujących systemową ET^(9,10). Efekt działania progestagenu zależy od czasu trwania ekspozycji na progestagen. Minimalny czas stosowania wynosi 10, a optymalnie 12–14 dni w miesiącu. Krótsze niż 10-dniowe podawanie progestagenu powoduje rozwój rozrostu endometrium u 2–3% kobiet rocznie⁽¹¹⁾. Zastosowanie progestagenu powyżej 10 dni na cykl redukuje częstość zachorowania na raka endometrium do wartości występującej w populacji kobiet niestosujących HTZ. Lepszą ochronę endometrium zapewnia schemat terapii ciągłej^(2,12).

Niekorzystny wpływ estrogenów wcześniej obserwowany jest wśród kobiet szczupłych, bez obciążeń w postaci nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Rak endometrium związany ze stosowaniem estrogenów wykrywany jest we wcześniejszym stadium zaawansowania, wykazuje wyższy stopień zróżnicowania histologicznego, niższy stopień zaawansowania klinicznego, lepsze rokowanie dzięki wcześniejszemu

of mitotic activity of estrogen-controlled transcription oncogenes^(7,8).

Systemic estrogen therapy in postmenopausal patients with a preserved uterus is associated with increased risk of induction of endometrial cancer. Risk index depends on dose and duration of ET. Meta-analyses indicate that cumulative risk index for endometrial cancer is 2.3 (95% CI, 2.1–2.5) and increases to 9.5 when ET lasts for over 10 years⁽⁹⁾. Elevated risk level persists for several (up to 10) years after cessation of ET, even after starting another therapy protocol including progestogen. Risk of proliferation and cancer of the endometrium does not decrease under sequential therapy. It is therefore recommended balancing of estrogen therapy by an appropriate dose of progestogens in patients with preserved uterus using systemic ET^(9,10). The effect of progestogen depends on duration of exposure to progestogen. Minimal duration of the therapy is 10 and optimal is 12–14 days per month. Shorter than 10 days' courses of progestogen result in proliferation of endometrium in 2–3% of women annually⁽¹¹⁾. Administration of progestogen during more than 10 days per cycle reduced the incidence of endometrial cancer to values seen in women not using HRT. Better protection of endometrium is provided by continuous therapy protocol^(2,12).

Unfavorable effect of estrogens manifests earlier in slim women, not burdened by arterial hypertension and disturbances of carbohydrate metabolism. ET-related endometrial cancer is detected at earlier clinical stages and is associated with a higher differentiation grade, lower clinical stage and better prognosis due to earlier detection, reduced propensity to infiltrate myometrium and usually affects younger patients. Diagnosis of the tumor is more frequently associated with endometrial proliferation and adenomyosis⁽¹¹⁾.

ET in women with a history of treatment of endometrial cancer is associated with the risk of development of local recurrence and induction of occult metastatic foci. It appears, however, that patients who obtained a complete cure (highly differentiated tumor, limited infiltration of myometrium and over two years without a recurrence), may be candidates for institution of the therapy. Several clinical studies have confirmed the effect of treatment on prolongation of survival in a group of patients with low risk of recurrence (low clinical stage, high histological grade, invasion of myometrium of less than 1/2 of its thickness, no metastases)^(13–15). In patients treated for endometrial cancer, the recommended protocol is continuous combined estrogen-progestogen therapy (EPT) using the lowest effective dose of estrogen (0.625 mg conjugated estrogens or 1 mg estradiol orally or 50 µg estradiol transdermally daily) and a low or moderate dose of progestogen (2.5–10 mg medroxyprogesterone daily).

In patients treated for endometrial cancer, the decision about starting HRT should be individualized, as adverse effects of estrogen deficit and compromised quality

wykrywaniu, mniejszą skłonność naciekania błony mięśniowej macicy, dotyczy przeważnie chorych młodszych. Rozpoznanie nowotworu częściej towarzyszą rozrosty endometrium i adenomioza⁽¹¹⁾.

Estrogenoterapia u kobiet leczonych w przeszłości z powodu raka endometrium niesie zagrożenie związane z rozwojem wznowy miejscowej oraz indukcją utajonych ognisk przerzutowych. Wydaje się jednak, iż pacjentki, u których osiągnięto całkowite wyleczenie (rak wysoko zróżnicowany, niewielkie naciekanie mięśnia macicy, powyżej dwóch lat bez wznowy procesu nowotworowego), mogą być kandydatkami do wdrożenia terapii. Wieloma badaniami klinicznymi potwierdzono wpływ leczenia na wydłużenie czasu przeżycia w grupie pacjentek z niskim ryzykiem wznowy (niski stopień zaawansowania klinicznego, wysoki stopień zróżnicowania histologicznego, inwazja mięśnia macicy poniżej 1/2 grubości, brak przerzutów)⁽¹³⁻¹⁵⁾. Schematem zalecanym u chorych leczonych z powodu raka trzonu macicy jest ciągła terapia estrogenowo-progestagenowa (*combined estrogen-progestogen therapy*, EPT) z zastosowaniem najmniejszej skutecznej dawki estrogenu (0,625 mg estrogenów skoniugowanych lub 1 mg estradiolu doustnie, lub 50 µg estradiolu transdermalnie dziennie) i małej lub średniej dawki progestagenu (2,5-10 mg medroksyprogesteronu dziennie).

U pacjentek leczonych z powodu raka endometrium decyzja o zastosowaniu HTZ powinna być zindywidualizowana, gdyż niepożądane objawy niedoboru estrogenów i pogorszenie jakości życia stanowią przeciwwagę dla potencjalnego ryzyka nawrotu choroby^(2,3).

Pomimo braku bezpośrednich danych określających bezwzględne przeciwwskazania do stosowania ET i EPT u pacjentek po przebytych uprzednio leczeniu raka endometrium, na podstawie rekomendacji towarzystw ginekologicznych nie zaleca się powszechnego stosowania hormonalnej terapii (ET i EPT) u pacjentek z rakiem endometrium w wywiadzie⁽⁹⁾.

RAK PIERSI

Zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi pozostaje w korelacji z rodzinnym występowaniem nowotworu złośliwego piersi i jajnika, chorobą włóknisto-torbielowatą piersi z rozpoznaną atypią, wczesnym wiekiem menarche i późnym wiekiem wystąpienia menopauzy oraz niemożnością zajścia w ciążę i zajściem w pierwszą ciążę w starszym wieku. Rodzinne występowanie raka piersi stanowi dla pacjentki duże obciążenie psychiczne, jednak większość genetycznie uwarunkowanych, złośliwych nowotworów piersi pozbawiona jest receptorów estrogenowych, stąd stwierdzenie czynników ryzyka nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do zastosowania HTZ^(2,12). HTZ wydaje się w podobnym stopniu wpływać na ryzyko raka piersi co późna, naturalna menopauza, odpowiednio 2,3% i 2,8%, a wzrost poziomu ryzyka koreluje z długością terapii, szczególnie przy jej rozpoczęciu

of life are a counterbalance for potential risk of recurrence of the disease^(2,3).

Despite lack of direct data defining absolute contraindications for use of ET and EPT in patients with a history of treatment of endometrial cancer, based on recommendations of gynecologic societies, routine use of HRT (both ET and EPT) is not recommended in patients who have been treated for endometrial cancer⁽⁹⁾.

BREAST CANCER

Enhanced risk of development of breast cancer correlates with familial occurrence of malignancies of breast and ovary, fibrocystic dysplasia with a diagnosed atypia, early menarche and late menopause and inability to conceive and first gestation at an advanced age. Familial history of breast cancer constitutes a considerable mental burden for the patients, although most genetically determined malignant breast tumors are devoid of estrogen receptors, so mere presence of risk factors is not an absolute contraindication for HRT^(2,12). It appears that HRT affects the risk of breast cancer in a similar way as delayed natural menopause, by 2.3% and 2.8%, respectively, while increase of risk level correlates with duration of the therapy, particularly when it is initiated past the age of 50. The risk of development of invasive breast cancer increases in women using HRT for over 5 years and addition of progestogens only increases this risk. Development of a breast cancer during HRT is associated with lower risk of death, probably due to more frequent follow-up visits and earlier diagnosis.

BREAST CANCER – EPT

Incidence of breast cancer increases between the 3rd and the 5th year of EPT. The view evolves, but is still not in force, that increased risk of breast cancer during EPT results from promotion of pre-existing cancer foci at pre-clinical stage. In several authors' opinion, some of pre-existing cancer foci might have never passed into the phase of further growth without exogenous hormonal stimulation⁽⁹⁾. EPT, and to a lesser degree ET, are responsible for enhanced cellular proliferation, mastodynia and increased mammographic density. EPT further limits interpretation of mammographies, delaying thus the detection of tumors⁽⁹⁾.

In studies performed by Women's Health Initiative (WHI), an elevated risk of breast cancer during EPT was expressed by denoting 8 new cases of breast cancer in a group of 10 000 women using EPT for at least 5 years. Unfortunately, published results of this study do not provide precise data concerning analysis of risk depending on type of therapy (continuous or sequential) or type of progestogens used, while observational data suggest an increased risk associated with continuous therapy. Initial analysis of WHI study revealed that increased

po 50. roku życia kobiety. Ryzyko rozwoju inwazyjnego raka piersi wzrasta u kobiet stosujących hormonalną terapię powyżej pięciu lat i udział progestagenów ryzyko to zwiększa. Wystąpienie raka piersi w trakcie stosowania HTZ wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu, prawdopodobnie z powodu częstszego wykonywania badań kontrolnych i wczesnego rozpoznania.

RAK PIERSI – EPT

Częstość rozpoznawania raka piersi wzrasta pomiędzy 3. a 5. rokiem stosowania EPT. Ewoluuje, choć jeszcze nie obowiązuje pogląd, że wzrost ryzyka rozwoju raka piersi w trakcie stosowania EPT wynika z promowania uprzednio istniejących ognisk nowotworu w stadium przedklinicznym. Uważa się również, że niektóre z istniejących ognisk nowotworu mogłyby nigdy nie przejść w fazę dalszego rozwoju bez egzogennej stymulacji hormonalnej⁽⁹⁾. EPT oraz w mniejszym stopniu ET odpowiedzialne są za nasiloną proliferację komórek, ból piersi oraz wzrost gęstości mammograficznej. EPT dodatkowo ogranicza interpretację mammografów, powodując opóźnienie rozpoznania nowotworu⁽⁹⁾.

W badaniach Women's Health Initiative (WHI) zwiększone ryzyko raka piersi w trakcie stosowania EPT wyrażone było stwierdzeniem ośmiu nowych przypadków raka piersi w grupie 10 000 kobiet stosujących EPT przez pięć lat lub dłużej. Niestety, opublikowane wyniki badania nie precyzowały danych dotyczących analizy ryzyka w zależności od rodzaju terapii: ciągła lub sekwencyjna oraz rodzaju zastosowanych progestagenów, jakkolwiek dane obserwacyjne sugerują zwiększenie ryzyka w systemie terapii ciągłej. We wstępnej analizie badania WHI wzrost ryzyka raka piersi ograniczał się do grupy pacjentek stosujących EPT przed rozpoczęciem badania, a dodatkowe analizy danych pozwoliły na stwierdzenie zależności pomiędzy czasem od wystąpienia menopauzy do rozpoczęcia stosowania EPT a ryzykiem wystąpienia raka piersi. W grupie kobiet, które wcześniej po wystąpieniu menopauzy rozpoczęły EPT i kontynuowały leczenie powyżej pięciu lat, obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi w porównaniu z kobietami, które rozpoczęły stosowanie EPT w czasie powyżej pięciu lat od menopauzy. Powyższa zależność została również potwierdzona w wynikach prospektywnych kohortowych badań przeprowadzonych w populacji kobiet we Francji oraz w badaniu Million Women Study (MWS). Zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi stwierdzono w grupie Francuzek rozpoczynających terapię hormonalną w czasie poniżej trzech lat od menopauzy, w odróżnieniu od grupy rozpoczynającej terapię po upływie trzech lat. Badacze przeprowadzający MWS odnotowali zwiększone ryzyko wśród pacjentek rozpoczynających terapię hormonalną krótko po menopauzie⁽⁹⁾.

Dane pochodzące z dużych badań obserwacyjnych sugerują, że terapia EPT z użyciem mikronizowanego

risku raka piersi było ograniczone do pacjentek stosujących EPT przed włączeniem do badania, podczas gdy dodatkowe analizy danych wykazały korelacje między czasem elapsującym od menopauzy do rozpoczęcia EPT a ryzykiem rozwoju raka piersi. W grupie kobiet, które rozpoczęły EPT krótko po menopauzie i kontynuowały ją przez ponad 5 lat, było to zwiększone ryzyko raka piersi w porównaniu z kobietami, które rozpoczęły EPT ponad 5 lat po menopauzie. Ta korelacja została również potwierdzona w badaniach kohortywnych na kobietach we Francji oraz w badaniu Million Women Study (MWS). Zwiększone ryzyko raka piersi zostało zauważone w grupie kobiet rozpoczynających hormonalną terapię w mniej niż 3 lata od menopauzy, w przeciwieństwie do tych, które rozpoczęły terapię po trzech latach. Badacze odpowiedzialni za MWS zauważyli zwiększone ryzyko wśród kobiet rozpoczynających hormonalną terapię krótko po menopauzie⁽⁹⁾.

Dane z dużych badań obserwacyjnych sugerują, że EPT z użyciem mikronizowanego progesteronu jest związane z mniejszym ryzykiem raka piersi, gdy jest stosowana przez krótki czas. Ryzyko zwiększa się z dłuższym czasem stosowania EPT⁽⁹⁾. Niezależnie od rodzaju terapii, zwiększone ryzyko rozpoznania raka piersi zmniejsza się o 3 lata po zakończeniu EPT.

BREAST CANCER – ET

Analiza danych dostarczonych przez WHI, w której kobiety stosujące ET nie wykazały zwiększenia ryzyka raka piersi po średnio 7,1 roku leczenia. Zmniejszone ryzyko było obserwowane we wszystkich trzech grupach wiekowych, w zależności od czasu rozpoczęcia ET: 50–59 lat, 60–69 lat i 70–79 lat. Ponadto, kobiety stosujące ET miały zmniejszone ryzyko raka piersi (HR: 0,71; 95% CI, 0,52–0,99)⁽⁹⁾.

Niemniej, badania obserwacyjne wykazują, że ryzyko może zwiększyć się, jeśli terapia jest kontynuowana przez 10–15 lat⁽¹⁰⁾.

HRT AFTER BREAST CANCER TREATMENT

Pytanie o bezpieczeństwo HRT u pacjentek z historią raka piersi jest tematem, który budzi wiele kontrowersji i nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Dane z badań obserwacyjnych sugerują bezpieczeństwo HRT w odniesieniu do powstania raka piersi, chociaż podstawową przeszkodą w publikacji wyników na tej podstawie jest selekcja pacjentek stosujących ET z niskim ryzykiem powstania raka piersi. Badanie dotyczące stosowania HRT u pacjentek z historią raka piersi i ciężkimi objawami vasomotornymi zostało przerwane po 2 latach obserwacji, kiedy to zauważono zwiększenie liczby nowo zdiagnozowanych raków piersi wśród kobiet stosujących hormonalną terapię. W świetle tych faktów, NAMS podkreśla, że

progesteronu wiąże się z niskim ryzykiem raka piersi przy krótkim czasie stosowania – ryzyko wzrasta przy długotrwałym stosowaniu każdego rodzaju EPT⁽⁹⁾. Niezależnie od typu terapii podwyższone ryzyko nowego rozpoznania raka piersi maleje po trzech latach od zakończenia stosowania EPT.

RAK PIERSI – ET

Analiza wyników badania WHI przeprowadzonego w grupie kobiet stosujących ET nie wykazała wzrostu ryzyka raka piersi po średnio 7,1 roku trwania leczenia. Zmniejszone ryzyko obserwowano we wszystkich trzech badanych grupach wiekowych, w zależności od wieku rozpoczęcia ET: 50–59 lat, 60–69 lat, 70–79 lat. Dodatkowo w grupie kobiet stosujących ET stwierdzono zmniejszone ryzyko wystąpienia raka przewodowego (HR, 0,71; 95% CI, 0,52–0,99)⁽⁹⁾.

Jednak z badań obserwacyjnych wynika, że w przypadku kontynuowania terapii przez 10 do 15 lat ryzyko może wzrastać⁽¹⁰⁾.

HTZ PO LECZENIU RAKA PIERSI

Problem bezpieczeństwa stosowania HTZ u pacjentek po uprzednim leczeniu raka piersi budzi szereg kontrowersji i udzielenie jednoznacznej odpowiedzi w świetle obecnych analiz jest trudne. Dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują bezpieczeństwo stosowania HTZ w odniesieniu do nawrotów raka piersi, jednakże podstawowym zarzutem dotyczącym publikowanych na ich podstawie wyników jest dobór pacjentek z grupy niskiego ryzyka nawrotu raka piersi stosujących ET. Badanie dotyczące stosowania terapii hormonalnej u pacjentek chorujących w przeszłości na raka piersi i prezentujących nasilone objawy wazomotoryczne zostało zakończone po upływie dwóch lat, gdy znamienne wzrosła liczba nowo diagnozowanych przypadków raka piersi w grupie stosującej hormonalną terapię. Wobec powyższego NAMS podkreśla, że bezpieczeństwo tej terapii u pacjentek leczonych w przeszłości z powodu raka piersi nie zostało sprawdzone i jej wdrożenie może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wznowy⁽⁹⁾.

Jednak wiele publikowanych danych nie wykazuje zwiększonego ryzyka nawrotu choroby i przemawia za bezpieczeństwem stosowania hormonalnej terapii, dopuszczając tym samym jej stosowanie przy występowaniu nasilonych objawów wypadowych^(11,16).

RAK JAJNIKA

Publikowane dane dotyczące korelacji pomiędzy stosowaniem HTZ a ryzykiem rozwoju raka jajnika pozostają sprzeczne. W większości analiz epidemiologicznych nie wykazano związku bądź stwierdzono bardzo niewielki wpływ terapii hormonalnej na ryzyko występowania raka

safety of this kind of therapy in patients with a history of breast cancer has not been confirmed and its institution may be associated with an increased risk of recurrence⁽⁹⁾.

Nevertheless, several published studies do not confirm an increased risk of disease recurrence, thus supporting the thesis about safety of HRT, thus justifying its use in persons with severe symptoms of hormonal deficit^(11,16).

OVARIAN CANCER

Published data concerning correlation between HRT and development of ovarian cancer remain contradictory. Most epidemiological analyses do not show any such correlation, or effect of hormonal therapy on the risk of ovarian cancer was weak, thereby counterbalancing a fairly large body of evidence from publications based on observational studies documenting an association between HRT and an increased risk of this malignancy, particularly with longer duration of the therapy.

WHI trial in postmenopausal women using EPT for a mean of 5.6 years has not shown any significant increase of risk of ovarian cancer. In fact, there were 4.2 cases of ovarian cancer among 10 000 patients using HRT and 2.7 such cases among 10 000 women receiving placebo.

One meta-analysis of ovarian cancer risk revealed a 1.11-fold increase for EPT and a 1.28-fold increase for ET annually, while another meta-analysis showed an increase of relative risk (RR) of 1.24 independent of the type of HRT used⁽⁹⁾. Based on still another meta-analysis, a statistically significant relative risk (RR) index for ovarian cancer was 1.03 when using HRT for less than 5 years and 1.21 in women using HRT for over 10 years. Use of ET was associated with higher cancer risk compared with the use of EPT⁽¹⁰⁾.

It should be then assumed that correlation between ovarian cancer and EPT for less than 5 years is very small, if any.

Assessment of safety of HRT in patients at risk of developing ovarian cancer, with a history of mutation of the *BRCA* gene, should be considered mainly in view of this rare correlation⁽¹⁰⁾.

Effect of HRT on risk of ovarian cancer remains an unresolved issue, even if most clinical controlled trial did not show such an increased risk⁽⁸⁾.

CERVICAL CANCER

Until recently, cervical cancer was considered hormone-resistant, although WHI trials concerning EPT revealed a higher annual coefficient of cervical pathology in menopausal women using EPT compared to those receiving placebo⁽¹⁷⁾. Infection with oncogenic types of HPV and development of cervical cancer are subject to modifications depending on hormonal shifts. Cervical

jajnika, co stanowi przeciwwagę dla dość dużej liczby danych pochodzących z badań obserwacyjnych wykazujących związek pomiędzy HTZ a zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego nowotworu, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu terapii.

W badaniu WHI u kobiet po menopauzie stosujących EPT średnio przez 5,6 roku nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka występowania raka jajnika. Odnotowano występowanie 4,2 przypadku raka jajnika na 10 000 wśród pacjentek stosujących hormonalną terapię oraz 2,7 przypadku na 10 000 w grupie przyjmującej placebo.

W jednej z metaanaliz ustalono 1,11-krotny dla EPT oraz 1,28-krotny dla ET wzrost ryzyka występowania raka jajnika na rok, podczas gdy w kolejnej metaanalizie wykazano RR 1,24 niezależnie od rodzaju stosowanej hormonalnej terapii⁽⁹⁾. Na podstawie kolejnej metaanalizy określono znaczący statystycznie wskaźnik ryzyka raka jajnika RR 1,03 przy stosowaniu terapii poniżej pięciu lat oraz wzrost wartości RR 1,21 w grupie stosującej leczenie przez okres powyżej dziesięciu lat. Stosowanie ET było związane z występowaniem większego ryzyka raka w porównaniu ze stosowaniem EPT⁽¹⁰⁾.

Należy zatem przyjąć, że korelacja pomiędzy rakiem jajnika a stosowaniem EPT poniżej pięciu lat jest bardzo niewielka, jeśli w ogóle istnieje.

Ocena bezpieczeństwa HTZ w przypadku pacjentek z grupy ryzyka zachorowania na raka jajnika, w przypadku stwierdzenia w wywiadzie obciążenia występowaniem mutacji genu *BRCA*, powinna być w szczególności dokonywana pod kątem tej rzadkiej zależności⁽¹⁰⁾.

Wpływ HTZ na ryzyko wystąpienia raka jajnika pozostaje kwestią nierozstrzygniętą, mimo iż większość badań kliniczno-kontrolnych nie wykazuje wzrostu ryzyka⁽⁸⁾.

RAK SZYJKI MACICY

Rak szyjki macicy do niedawna uważany był za nowotwór hormonalnie niezależny, jednak badania WHI w zakresie stosowania EPT wykazały wyższy roczny współczynnik występowania patologii szyjki macicy w grupie kobiet w okresie menopauzy stosujących EPT w stosunku do grupy placebo⁽¹⁷⁾. Infekcja związana z występowaniem onkogennych typów HPV oraz rozwój raka szyjki macicy podlegają modyfikacjom pod wpływem zmian hormonalnych. Dowiedziono, że rak szyjki macicy najczęściej rozwija się w obrębie nabłonka metaplastycznego strefy przekształceń, stanowiącej element docelowy zarówno dla infekcji onkogennych typów HPV, jak i hormonów steroidowych, a wśród nich estrogenów i progesteronu zawartych zarówno w preparatach antykoncepcyjnych, jak HTZ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Progesteron zaliczany jest do grupy kofaktorów transformacji nowotworowej na podłożu infekcji onkogennymi typami HPV⁽²¹⁻²³⁾. W przeciwieństwie do progestagenów zarówno fizjologiczne stężenie naturalnych estrogenów, jak i stosowane w preparatach

cancer most often develops within the metaplastic epithelium of the transformation zone, which is the target both for infection by oncogenic HPV strains and steroid hormones, including estrogens and progesterone, present both in contraceptive preparations and in HRT⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Progesterone is considered one of cofactors of malignant transformation caused by infection by oncogenic HPV types⁽²¹⁻²³⁾. As opposite to progestogens, estrogens both in their natural form and in exogenous hormonal preparations, do not affect significantly increased expression of HPV in cervical epithelium nor progression of cervical cancer^(5,24,25). In the group of women with a history of using estrogens only, the risk of cervical cancer decreased proportional to duration of treatment and was OR = 0.6 in those treated for less than 12 months and OR = 0.5 for those treated for over 12 months compared with women not using estrogen preparations⁽⁵⁾. Protective effect of estrogens is more pronounced when treatment is begun in women under 50.

VULVAR CANCER

Stimulation of malignant transformation of vulvar epithelium infected by HPV under the influence of progesterone has been observed HPV⁽²⁶⁾. Studies of effect of estrogens on biology of vulvar cancer allow us to state that based on epidemiological data, there is no correlation between use of ET and precancerous states or vulvar cancer. In a study by Scherman *et al.*⁽²⁶⁾, relative risk of acquiring vulvar cancer in patients receiving estrogens was 1.2 (95% CI, 0.7-2.1). There is no evidence for an increased risk of recurrence of vulvar cancer in patients using ET. Therefore, based on several publications, use of HRT in patients treated for vulvar cancer is not contraindicated, although authors emphasize lack of highest quality studies concerning this issue⁽²⁷⁾.

ENDOMETRIAL TUMORS

Use of HRT in patients with endometriosis may be associated with exacerbation of the disease process, therefore the recommended form of HRT is continuous EPT or tibolone^(2,12).

UTERINE MYOMA

Due to proven sensitivity of uterine myoma to biological effect of estrogens and progestogens, there is a theoretical possibility of tumor growth in response to HRT. Nevertheless, standard doses of combined HRT very rarely stimulate growth of smooth-cell myomas. The recommended protocol in this setting is continuous EPT. Tibolone and raloxifene are devoid of myoma-stimulating activity^(12,28,29).

hormonalnych nie wpływają znamienne na zwiększenie ekspresji HPV w nabłonku oraz progresję raka szyjki macicy^(5,24,25). W grupie kobiet stosujących w przeszłości preparaty zawierające wyłącznie estrogeny ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy malało proporcjonalnie do czasu stosowania preparatu i wynosiło OR = 0,6 u kobiet przyjmujących preparaty przez okres < 12 miesięcy oraz OR = 0,5 dla grupy pacjentek poddanych terapii > 12 miesięcy w porównaniu z kobietami niestosującymi preparatów estrogenowych⁽⁵⁾. Protekcyjny wpływ estrogenów jest silniejszy przy rozpoczęciu terapii u kobiet poniżej 50. roku życia.

RAK SROMU

Pod wpływem progesteronu obserwuje się nasilenie aktywności transformacji nowotworowej w obrębie nabłonka sromu, wywołanej infekcją HPV⁽²⁶⁾. Badania nad wpływem estrogenów na biologię raka sromu pozwalają na stwierdzenie, iż na podstawie analizy danych epidemiologicznych nie wykazano zależności między stosowaniem terapii estrogenowej a występowaniem stanów przednowotworowych i raka sromu. W badaniach Schermana i wsp.⁽²⁶⁾ względne ryzyko zachorowania na raka sromu u pacjentek przyjmujących estrogeny wynosiło 1,2 (95% CI, 0,7–2,1). Nie ma również dowodów świadczących o zwiększonym zagrożeniu nawrotem raka sromu u pacjentek stosujących ET. Stąd na podstawie wielu publikacji nie stwierdza się przeciwwskazań do stosowania HTZ u pacjentek leczonych z powodu tego nowotworu, choć podkreśla się brak opracowań o najwyższej wartości naukowej⁽²⁷⁾.

GUZY ENDOMETRIALNE

Stosowanie HTZ u pacjentek z endometriozą może wiązać się z nasileniem procesu chorobowego, dlatego zalecaną terapią jest ciągła EPT lub tibolon^(2,12).

MIĘŚNIAKI MACICY

Ze względu na udowodnioną wrażliwość mięśniaków macicy na oddziaływanie estrogenów i progestagenów istnieje możliwość wzrostu guzów w odpowiedzi na HTZ. Jednak standardowe dawki złożonej HTZ bardzo rzadko pobudzają wzrost mięśniaków gładkokomórkowych. Zalecanym schematem jest ciągła EPT. Tibolon i raloksyfen pozbawione są właściwości stymulujących w odniesieniu do wzrostu mięśniaków^(12,28,29).

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Pawlikowski M. (red.): Zaburzenia hormonalne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003.
2. Skałba P. (red.): Hormonalna terapia zastępcza. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
3. Committee on Gynecologic Practice: ACOG committee opinion. Hormone replacement therapy in women treated for endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2001; 73: 283–284.
4. Paszkowski T., Woźniakowska E.: Menopauza chirurgiczna – korzyści wczesnie wdrożonej estrogenosubstytucji. *Przegląd Menopauzalny* 2004; 6: 33–39.
5. Parazzini F., La Vecchia C., Negri E. i wsp.: Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ* 1997; 315: 85–88.
6. Hendrix S.L.: Bilateral oophorectomy and premature menopause. *Am. J. Med.* 2005; 118 suppl. 12B: 131–135.
7. Sajdak S., Skrzypczak J. (red.): Endometrium. Modulacja – rozwój – zanik. Blackhorse, Warszawa 2004.
8. Speroff L., Fritz M.A.: Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i niepłodność. Wyd. 1, Medipage, Warszawa 2007.
9. North American Menopause Society: The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–271.
10. North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242–255.
11. Markowska J. (red.): Ginekologia onkologiczna. Wyd. 2, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006.
12. Skałba P.: Endokrynologia ginekologiczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
13. DiSaia P.J., Brewster W.R.: Hormone replacement therapy for survivors of breast and endometrial cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2002; 4: 152–158.
14. Meurer L.N., Lená S.: Cancer recurrence and mortality in women using hormone replacement therapy: meta-analysis. *J. Fam. Pract.* 2002; 51: 1056–1062.
15. Münstedt K., Grant P., Woenckhaus J. i wsp.: Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J. Surg. Oncol.* 2004; 2: 24.
16. Marsden J., Sacks N.: The role of hormone replacement therapy and alternative treatments. The management of estrogen deficiency symptoms in breast cancer survivors. *Am. J. Cancer* 2004; 3: 67–78.
17. Taylor M.: Psychological consequences of surgical menopause. *J. Reprod. Med.* 2001; 46 (supl.): 317–324.
18. Shai A., Brake T., Somoza C., Lambert P.F.: The human papillomavirus E6 oncogene dysregulates the cell cycle and contributes to cervical carcinogenesis through two independent activities. *Cancer Res.* 2007; 67: 1626–1635.
19. Tsutsumi K., Sun Q., Yasumoto S. i wsp.: *In vitro* and *in vivo* analysis of cellular origin of cervical squamous metaplasia. *Am. J. Pathol.* 1993; 143: 1150–1158.
20. Turyk M.E., Golub T.R., Wood N.B. i wsp.: Growth and characterization of epithelial cells from normal human uterine ectocervix and endocervix. *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 1989; 25: 544–556.
21. Pater A., Bayatpour M., Pater M.M.: Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 1099–1103.

22. Pater M.M., Mittal R., Pater A.: Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses. *Trends Microbiol.* 1994; 2: 229–234.
23. Pater M.M., Hughes G.A., Hyslop D.E. i wsp.: Glucocorticoid-dependent oncogenic transformation by type 16 but not type 11 human papilloma virus DNA. *Nature* 1988; 335: 832–835.
24. Adami H.O., Persson I., Hoover R. i wsp.: Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int. J. Cancer* 1989; 44: 833–839.
25. Dziubińska-Parol I., Gasowska U., Rzymowska J., Kwaśniewska A.: Influence of physiologic 17 beta-estradiol concentrations on gene E6 expression in HPV type 18 in vitro. *Ginekol. Pol.* 2003; 74: 710–713.
26. Scherman K.J., Daling J.R., McKnight B., Chu J.: Hormonal factors in vulvar cancer. A case-control study. *J. Reprod. Med.* 1994; 39: 857–861.
27. Bodurka D.C.: Post-treatment surveillance. W: Eifel P.J., Levenback C. (red.): *Cancer of the Female Lower Genital Tract*. Wyd. 1, BC Decker Inc., Hamilton, London 2001: 283–290.
28. Palomba S., Sammartino A., Di Carlo C. i wsp.: Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 2001; 76: 38–43.
29. Palomba S., Orio F. Jr, Morelli M. i wsp.: Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3603–3608.

Serdecznie zapraszamy na:

XVIII Konferencję Naukowo-Szkoleniową „Postępy w Ginekologii Onkologicznej”

pod patronatem naukowym konsultanta województwa małopolskiego w dziedzinie
ginekologii onkologicznej prof. dra hab. n. med. Zbigniewa Kojasa

Rytko k. Nowego Sącza, 13–14.09.2013 r.

Zgłoszenia:

Hotel Perła Południa ***

e-mail: hotel@perlapoludnia.pl, faks: 18 449 74 25, tel.: 18 446 90 31–33

Organizatorzy: Oddział Ginekologiczno-Położniczy Szpitala Specjalistycznego
im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu