

**Anna Niwińska**

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Komu zlecić doustną antykoncepcję i hormonalną terapię zastępczą w aspekcie ryzyka zachorowania na raka piersi?

The impact of combined oral contraception and hormone replacement therapy on breast cancer development

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Niwińska A. The impact of combined oral contraception and hormone replacement therapy on breast cancer development. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 43–51.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Dr hab. n. med. Anna Niwińska  
 Klinika Nowotworów Piersi  
 i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
 Centrum Onkologii — Instytut  
 im. M. Skłodowskiej-Curie  
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
 Tel.: + 48 (22) 546 20 35  
 e-mail: annaniwinska@gmail.com

**STRESZCZENIE**

Oszacowanie względnego ryzyka zachorowania na raka piersi w następstwie stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej (OC) i hormonalnej terapii zastępczej (HRT) stanowi trudne wyzwanie, gdyż analizowane grupy kobiet różnią się pod względem rodzaju zastosowanych preparatów hormonalnych (same estrogeny vs. estrogeny z progestagenami), sposobu ich aplikacji, dawek hormonów, czasu trwania terapii i czasu, jaki upłynął od ich odstawienia. Ponadto, ryzyko raka piersi zależy od predyspozycji genetycznych, dlatego ocena ryzyka stosowania OC i HRT powinna być dokonywana osobno w grupie kobiet zdrowych, u zdrowych nosicielek mutacji w genie *BRCA1/2* oraz u kobiet chorych na raka piersi. Celem pracy jest przedstawienie wskazań do stosowania OC i HRT w aspekcie ryzyka zachorowania lub nawrotu raka piersi. W pracy przedstawiono zalecenia dotyczące obu typów terapii odpowiednio w grupie kobiet zdrowych, zdrowych nosicielek mutacji w genie *BRCA1/2* oraz u kobiet chorych na raka piersi.

**Słowa kluczowe:** doustna antykoncepcja, hormonalna terapia zastępcza, hormonoterapia okresu menopauzy, rak piersi

**ABSTRACT**

The assessment of breast cancer relative morbidity risk in women taking oral contraceptives (OC) or hormone replacement therapy (HRT) — currently known as menopausal hormone therapy — is still a challenge. The analysed groups of women vary widely depending on the type, route of application and doses of hormones, the duration of administration, and the time from therapy cessation. Moreover, the risk of breast cancer depends on the patient's genetic predisposition, and for this reason the analyses of OC and HRT should be performed separately in the group of healthy women, in *BRCA1/2* mutation carriers, and in breast cancer survivors. This paper was aimed to analyse the safety of OC and HRT in three groups of women depending on the risk of breast cancer development (healthy women) or breast cancer recurrence (breast cancer survivors).

**Key words:** oral contraceptives, hormone replacement therapy, menopausal hormone therapy, breast cancer

Copyright © 2016 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

**Wstęp**

Estrogeny są uznanym czynnikiem mitogennym w stosunku do komórek nabłonkowych piersi, ale mechanizm działania progestagenów jest znany od niedawna. Początkowo wydawało się, że progestageny oddziałują na

piersz analogicznie jak na błonę śluzową trzonu macicy, jednakże w warunkach prawidłowych największa proliferacja komórek gruczołu piersiowego następuje w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego, w obecności wysokich poziomów estrogenów i progestagenów. Stopień proliferacji komórek nabłonkowych piersi, wyrażony poziomem

Ki-67/MIB-1, jest wyższy u osób przyjmujących doustną antykoncepcję hormonalną (OC, *oral contraception*) niż u osób naturalnie miesiączkujących [1].

Jakkolwiek mechanizm molekularny karcinogenego działania OC i hormonalnej terapii zastępczej (HRT, *hormone replacement therapy*), obecnie nazywanej hormonoterapią okresu menopauzy (MHT, *menopausal hormone therapy*), na gruczoł piersiowy nie jest dokładnie poznany, wydaje się, że estrogeny i progestageny biorą udział w promocji nowotworu, przyspieszając ujawnienie raka. Hormony działają na komórki nabłonka gruczołu piersiowego, który już jest nieprawidłowy. Następuje dopełnienie wszystkich etapów karcynogenezy. Ostatecznie powstaje nowotwór, który ujawnia się w trakcie stosowania OC lub HRT [2]. Hipotezy te potwierdzają wyniki badań wskazujące, że rak piersi jest wykrywany już rok po rozpoczęciu stosowania OC i HRT i przestaje się pojawiać 10 lat po zaprzestaniu terapii [3, 4].

Oszacowanie względnego ryzyka zachorowania na raka piersi pod wpływem OC i HRT stanowi trudne wyzwanie, gdyż analizowane grupy kobiet różnią się pod względem rodzaju zastosowanych preparatów hormonalnych (same estrogeny vs. estrogeny z progestagenami), sposobu ich aplikacji (tabletki, plastry, środki wewnątrzmaciczne z hormonami), dawek hormonów, czasu trwania terapii i czasu, jaki upłynął od ich odstawienia. Ponadto, co szczególnie istotne, ryzyko raka piersi powinno być oceniane osobno w grupie kobiet zdrowych, u zdrowych nosicielek mutacji w genie *BRCA1/2* oraz u kobiet chorych na raka piersi.

Celem pracy jest przedstawienie wskazań do stosowania OC i HRT w aspekcie ryzyka zachorowania na raka piersi (kobiety zdrowe) lub progresji tego nowotworu (kobiety chore na raka piersi). W pracy przedstawiono zalecenia dotyczące OC i HRT w różnych grupach ryzyka.

## Doustna antykoncepcja hormonalna a rak piersi

Dwuskładnikowa, estrogenowo-progestagenowa OC w postaci dwuskładnikowych pigułek antykoncepcyjnych (COC, *combined oral contraception*) jest jednym z kilku sposobów planowania rodziny, stosowanym od lat 60. ubiegłego wieku. Na świecie około 20% kobiet stosujących antykoncepcję wybiera pigułki antykoncepcyjne. Wśród kobiet w wieku 25–35 lat odsetek ten wynosi 33% [5], a w populacji polskiej 39% [6].

Celem stosowania OC i wynikającą z niego największą korzyścią jest ograniczenie liczby niepożądanych ciąż, a także zmniejszenie odsetka ciąż pozamacicznych, torbieli jajnika i raka jajnika, endometriozy i raka błony śluzowej trzonu macicy oraz raka jelita grubego [7].

Ochronna rola OC w stosunku do jajników wynika prawdopodobnie z hamowania owulacji. Jednakże OC może zwiększać ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego, raka szyjki macicy (szczególnie kobiet zarażonych wirusem HPV) [7] oraz raka piersi [2, 8–13]. Podwyższone, 3–4-krotne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, szczególnie udarów mózgu, wynika ze wzmożonej produkcji białek układu krzepnięcia w wątrobie pod wpływem estrogenów i niekorzystnego profilu lipidów w surowicy krwi pod wpływem progestagenów. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych dotyczy szczególnie kobiet, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak palenie papierosów i migreny [9].

Z uwagi na to, że ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyko zachorowania na raka piersi zależą od dawki estrogenów i progestagenów, począwszy od lat 60. ubiegłego wieku dawka dobowych leków była stopniowo zmniejszana: ze 150  $\mu\text{g}$  mestranolu do 20–35  $\mu\text{g}$  etynyloestradiolu [9] oraz z 9,85 mg noretynrelu do mniej niż 1 mg progestagenów różnych rodzajów [14].

Antykoncepcja hormonalna a ryzyko rozwoju raka piersi w niewyselekcjonowanej populacji kobiet zdrowych

Wyniki pierwszej metaanalizy 54 badań, w których brało udział 53 297 kobiet chorych na raka piersi i 100 239 kobiet zdrowych z 25 krajów świata (90% wszystkich dostępnych danych na temat OC i raka piersi), opublikowano w 1996 roku. Wykazała ona, że ryzyko względne (RR, *relative risk*) zachorowania na raka piersi u kobiet stosujących wówczas OC wynosiło  $RR = 1,24$ ,  $p < 0,00001$  [14]. Ryzyko to zmniejszało się wraz z wydłużaniem się czasu od odstawienia OC. Po okresie 1–4 lat od odstawienia ryzyko względne raka piersi wynosiło  $RR = 1,16$ , a po 5–9 latach —  $RR = 1,07$ . Po 10 latach od odstawienia preparatów nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi.

W 2007 roku opublikowano wyniki metaanalizy nowszych badań klinicznych z mniejszymi dawkami hormonów [15]. Ryzyko względne zachorowania na raka piersi u osób kiedykolwiek przyjmujących OC wynosiło 1,19. Było ono wyższe u osób przyjmujących OC przed pierwszą donoszoną ciążą (1,44) niż po ciąży (1,15), co potwierdza niekorzystny wpływ OC na nie do końca ukształtowany gruczoł piersiowy i wymaga dokładnej obserwacji kobiet, które stosują OC w bardzo młodym wieku. Na szczęście absolutny wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi był bardzo mały, co wynika z niskiej zapadalności na ten nowotwór w młodym wieku.

Wyniki metaanalizy (tab. 1) ponad 100 nierandomizowanych badań dotyczących zależności między OC a rozwojem różnych nowotworów, w tym 44 badań dotyczących raka piersi, opublikowane w 2013 roku,

Tabela 1. Ryzyko względne zachorowania na raka piersi po doustnej antykoncepcji hormonalnej

Stosowanie COC	Metaanaliza z 1996 roku [14]	Metaanaliza z 2013 roku [7]
	Ryzyko względne	Ryzyko względne
Aktualne stosowanie COC	1,24	1,08
1–4 lata po zakończeniu	1,16	1,21
5–9 lat po zakończeniu	1,07	1,17
10–20 lat po zakończeniu	1,01	1,13
> 20 lat po zakończeniu	–	1,02

COC (*combined oral contraception*) — dwuskładnikowa doustna antykoncepcja hormonalna

potwierdziły niewielki, ale statystycznie istotny wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi (HR = 1,08) [7].

Reasumując, analiza niewyselekcjonowanych grup zdrowych kobiet wykazała, że OC w stosowanych obecnie niskich dawkach wiąże się z nieznacznie podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka piersi.

Antykoncepcja hormonalna u kobiet zdrowych z rakiem piersi lub jajnika w rodzinie i u nosicielek mutacji w genie *BRCA1/2*

Wyniki badania przeprowadzonego u kobiet z wywiadem raka piersi lub jajnika w rodzinie, przyjmujących OC przed 1975 rokiem w dawce ponad 50 µg etynyloestradolu na dobę, wykazały 3–11-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi, proporcjonalnie do liczby członków rodziny dotkniętych tym nowotworem [16]. W 2009 roku opublikowano wyniki metaanalizy 12 badań dotyczących OC u kobiet zdrowych z rodzinnym występowaniem raka piersi, które wykazały zwiększone ryzyko raka piersi wyłącznie w podgrupie osób przyjmujących OC przed 1975 rokiem. U kobiet stosujących nowsze preparaty nie stwierdzano tej zależności [17–19].

Ryzyko zachorowania na raka piersi u osób z mutacją w genach *BRCA1* i *BRCA2* stosujących OC jest przedmiotem kontrowersji [20, 21]. W opublikowanej w 2010 roku metaanalizie 18 badań dotyczących kobiet z mutacją w genach *BRCA1/2* wykazano, że u przyjmujących OC przed 1975 rokiem ryzyko względne raka piersi wynosiło 1,47 a u stosujących nowsze preparaty hormonalne było ono mniejsze (RR = 1,17) [13]. Nie stwierdzono różnic między nosicielkami mutacji w genie *BRCA1* i *BRCA2* (odpowiednio RR = 1,09 i RR = 1,15). Co ważne, OC zmniejszała ryzyko zachorowania na raka jajnika (RR = 0,50), a efekt ochronny potęgował się wraz z czasem jej stosowania [13]. Jest to istotna informacja dla lekarzy poradni genetycznych, którzy przedstawiają korzyści wynikające ze stosowania OC i HRT oraz związane z nim ryzyko zdrowym nosicielkom mutacji w genie *BRCA1/2*, u których dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na raka piersi i raka jajnika jest wysokie.

Stanowiska Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) dotyczące stosowania OC w aspekcie ryzyka zachorowania na raka piersi nie są spójne. Według zaleceń WHO stosowanie OC nie zwiększa ryzyka zachorowania na raka piersi w grupie kobiet zdrowych z wywiadem rodzinnym lub/i nosicielstwem mutacji germinalnych w kierunku raka piersi [19]. Według ACOG historia raka piersi w rodzinie nie jest przeciwwskazaniem do stosowania OC. Jednakże u chorych z mutacją w genie *BRCA1/2* występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi, jeśli stosują one OC przez czas dłuższy niż 5 lat przed 30. rokiem życia; jednocześnie te kobiety mają zmniejszone ryzyko zachorowania na raka jajnika [19].

Antykoncepcja hormonalna u kobiet chorych na raka piersi

Na podstawie dowodów naukowych dotyczących patofizjologii raka piersi WHO nie rekomenduje hormonalnych środków antykoncepcyjnych u chorych na ten nowotwór w obawie przed nawrotem choroby oraz nasileniem powikłań zakrzepowo-zatorowych [22]. Pacjentkom chorym na raka piersi zaleca się antykoncepcję wewnątrzmaciczną bez hormonów. Nie ma także jednolitej opinii co do bezpieczeństwa stosowania antykoncepcji domacicznej z progestagenami (lewonogestrel) w tej grupie chorych [23].

Komu zlecić doustną antykoncepcję hormonalną?

Ponieważ prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi w populacji kobiet nie jest jednakowe, decyzja o podjęciu OC powinna być oparta na indywidualnej analizie ryzyka i korzyści wynikających z tej terapii. Kobiety powinny wspólnie z lekarzem przeanalizować wszystkie czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi: związane ze stylem życia (spożywanie alkoholu, otyłość), z reprodukcją (wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, wiek pierwszego porodu, karmienie piersią) oraz z dziedziczną predyspozycją do rozwoju raka piersi

(wywiad rodzinny w kierunku raka piersi lub jajnika, nosicielstwo mutacji *BRCA1/2*) [24]. Ponadto należy zebrać wywiad w kierunku zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego (palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność krążenia, choroby naczyń mózgowych, migrena, wywiad rodzinny w kierunku zawałów serca, zakrzepicy, zatorowości płucnej, udarów mózgu i dziedzicznych zaburzeń w układzie krzepnięcia, poziom frakcji cholesterolu w surowicy) i ostatecznie ustalić indywidualne ryzyko.

Należy poinformować kobietę, która podejmuje decyzję o stosowaniu OC, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, oraz zalecić jej regularne badania ginekologiczne z cytologią i badaniem piersi w celu wczesnego wykrycia ewentualnych nieprawidłowości [12]. Kobiety zdrowe mogą stosować OC do czasu menopauzy lub zmienić metodę antykoncepcji po zakończeniu prokreacji [10]. Z pacjentkami z migreną lub palącymi papierosy należy przedyskutować zakończenie OC w 35. roku życia, gdyż później znacząco rośnie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Nie ma danych dotyczących ryzyka powikłań po OC u bardzo młodych kobiet, dlatego trudno wypowiadać się na temat czasu trwania terapii w tej podgrupie. Kobietom z niewydolnością krążenia, chorobą wieńcową, chorobami naczyń mózgowych oraz chorym na raka piersi należy zaproponować inne metody antykoncepcji.

Kobiety zdrowe, nosicielki mutacji w genie *BRCA1/2*, muszą znać podwyższone ryzyko rozwoju raka piersi po OC, szczególnie jeśli stosowały ją dłużej niż przez 5 lat, w młodszym wieku, przed pierwszą ciążą. Decyzja o OC podejmowana jest po konsultacji w poradni genetycznej. Z uwagi na znaczne kontrowersje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem OC u nosicielek mutacji *BRCA1/2* część poradni genetycznych odradza ten rodzaj antykoncepcji.

#### Antykoncepcja hormonalna — podsumowanie

1. Nowoczesna niskodawkowa OC stosowana u kobiet zdrowych, u których ryzyko zachorowania na raka piersi i choroby układu sercowo-naczyniowego jest przeciętne, pozostaje bezpieczną i skuteczną metodą kontroli narodzin. Ryzyko zachorowania na raka piersi w tych grupach kobiet jest niewielkie.
2. Stosowanie OC u kobiet zdrowych, nosicielek mutacji genu *BRCA1/BRCA2* jest przedmiotem kontrowersji z uwagi na wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi i zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika.
3. Nie zaleca się OC u kobiet chorych na raka piersi. W tej grupie proponuje się inne rodzaje kontroli prokreacji (wkładki wewnątrzmaciczne).

## Hormonalna terapia zastępcza (hormonoterapia okresu menopauzy) a rak piersi

Hormonalna terapia zastępcza a ryzyko zachorowania na raka piersi w niewyselekcjonowanej populacji kobiet zdrowych

Terapia HRT/MHT została pierwotnie wprowadzona w celu kontroli objawów naczyniowo-ruchomych towarzyszących menopauzie, gdyż estrogeny są najskuteczniejszym sposobem łagodzenia objawów klimakterycznych (uderzenia gorąca, poty nocne, tachykardia, bóle i zawroty głowy, zmęczenie, niepokój, depresja, zaburzenia snu) oraz dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego związanych z atrofią nabłonka (suchość, świąd pochwy, zwiększona częstość oddawania moczu). Po 60 latach od wprowadzenia HRT objawy wypadowe stanowią nadal najważniejsze uzasadnienie jej stosowania, szczególnie u kobiet przed 60. rokiem życia lub w ciągu pierwszych 10 lat po menopauzie [25–28].

Drugim wskazaniem do stosowania HRT jest prewencja złamań kości w przebiegu osteoporozy, zwłaszcza u kobiet przed 60. rokiem życia lub w ciągu pierwszych 10 lat od ostatniej miesiączki [25–29]. Jednakże HRT nie jest zalecana u wszystkich chorych na osteoporozę z uwagi na objawy uboczne i dostępność innych skutecznych metod leczenia tej choroby. Hormonalną terapię zastępczą można zastosować u wybranych chorych, u których inne leki nie są skuteczne.

Ponieważ objawem ubocznym stosowania samych estrogenów był 5-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka błony śluzowej trzonu macicy, w latach 70. ubiegłego wieku dołączono do estrogenów progestageny, co oznaczało rozpoczęcie ery skojarzonej, dwuskładnikowej, estrogenowo-progestagenowej HRT [30].

W 1997 roku przeprowadzono metaanalizę 51 badań klinicznych, przedstawiających zależności między HRT a ryzykiem wystąpienia raka piersi. Przeanalizowane badania stanowiły około 90% dostępnego piśmiennictwa na ten temat. Analizą objęto grupę 53 865 kobiet w okresie pomenopauzalnym, z których 17 830 (33%) stosowało HRT [31]. U kobiet stosujących HRT przez 5 lat lub dłużej ryzyko względne raka piersi było podwyższone i wynosiło  $RR = 1,35$ . Po ponad 5 latach od odstawienia hormonów nie stwierdzano już podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi.

W badaniu kohortowym *Million Women Study* [32], dotyczącym ponad 1 miliona kobiet uczestniczących w skryningu raka piersi, ryzyko zachorowania na raka piersi u stosujących wówczas hormony wynosiło  $RR = 1,66$  ( $p < 0,0001$ ), a ryzyko zgonu z powodu raka piersi —

**Tabela 2. Ryzyko względne zachorowania na raka piersi u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą w badaniu *Million Women Study* [51]**

Czas stosowania HRT	Ryzyko względne (95% CI)
Nigdy	1,00 (0,96–1,04)
W przeszłości:	
< 1 rok	0,94 (0,84–1,05)
1–4 lat	1,01 (0,92–1,12)
5–9 lat	1,14 (1,00–1,30)
≥ 10 lat	1,05 (0,84–1,30)
Obecnie stosujące same estrogeny:	
< 1 rok	0,81 (0,55–1,20)
1–4 lat	1,25 (1,10–1,41)
5–9 lat	1,32 (1,20–1,46)
≥ 10 lat	1,37 (1,22–1,54)
Obecnie stosujące estrogeny z progestagenami:	
< 1 rok	1,45 (1,19–1,78)
1–4 lat	1,74 (1,60–1,89)
5–9 lat	2,17 (2,03–2,33)
≥ 10 lat	2,31 (2,08–2,56)

HRT (*hormone replacement therapy*) — hormonalna terapia zastępcza; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

RR = 1,22 ( $p = 0,05$ ). Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi wśród kobiet, które stosowały HRT w przeszłości (RR = 1,01). Ryzyko względne raka piersi było znacznie wyższe u kobiet przyjmujących estrogeny z progestagenami (RR = 2,0,  $p < 0,0001$ ) niż same estrogeny (RR = 1,30,  $p < 0,0001$ ). Absolutne ryzyko zachorowania na raka piersi po stosowaniu estrogenów z progestagenami wynosiło 6/1000, a po samych estrogenach — 1,5/1000. Wyniki badania przedstawiono w tabeli 2.

Najważniejszymi badaniami dotyczącymi roli HRT w rozwoju raka piersi były dwa badania randomizowane WHI (*Women's Health Initiative*), przeprowadzone w 40 ośrodkach Stanów Zjednoczonych [33–45] wśród kobiet w wieku 50–79 lat rekrutowanych w latach 1993–1998. Jedno badanie (przeprowadzone w grupie 10 739 osób) dotyczyło roli samych estrogenów (skoniugowane estrogeny końskie w dawce 0,625 mg/d. vs. placebo) u kobiet po usunięciu macicy; drugie (obejmujące 16 608 pacjentek) miało na celu ocenę roli estrogenów i progestagenów (skoniugowane estrogeny końskie w dawce 0,625 mg/d. oraz octan medroksyprogesteronu w dawce 2,5 mg/d. vs. placebo) u kobiet z zachowanym narządem rodnym. Badanie z dwuskładnikową HRT zamknięto po upływie 5,6 roku, a po samych estrogenach — po 7,2 roku.

Po czasie 11-letniej obserwacji wykazano, że u kobiet, które otrzymywały same estrogeny, występowało — w stosunku do osób przyjmujących placebo — zmniejszone ryzyko rozwoju raka piersi (HR = 0,77;  $p = 0,02$ ) i mniejsze ryzyko zgonu z powodu raka piersi (HR = 0,37,  $p = 0,03$ ) [44]. Z kolei badane przyjmujące estrogeny z progestagenami miały zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi (HR = 1,55;  $p < 0,001$ ) i nieco zwiększone ryzyko zgonu z powodu raka piersi (HR = 1,32), ale różnica nie była statystycznie znamiennej ( $p = 0,15$ ) [43]. Wyniki badania przedstawiono w tabeli 3.

W 2013 roku uaktualniono wyniki badań WHI po 13 latach obserwacji [45] (tab. 4). W badaniu potwierdzono zwiększone ryzyko raka piersi po HRT dwuskładnikowej (HR = 1,28;  $p < 0,001$ ), chociaż było ono nieco niższe niż w poprzednich analizach tej grupy kobiet. W grupie stosującej same estrogeny nadal utrzymywało się zmniejszone ryzyko zachorowania na ten nowotwór (HR = 0,79) w stosunku do grupy kobiet otrzymujących placebo. Mechanizm tych różnic nie jest znany.

Wyniki metaanalizy Cochrane'a z 2012 roku, obejmującej 23 randomizowane badania kliniczne, w których wzięło udział 42 830 kobiet przyjmujących HRT lub placebo, potwierdziły podwyższone ryzyko zachorowania na raka piersi po terapii estrogenowo-progesteronowej, nie wykazały natomiast statystycznie znaczącego wzrostu ryzyka zachorowania na raka piersi po samych estrogenach [28].

Hormonalna terapia zastępcza u kobiet zdrowych jako prewencja chorób serca i układu krążenia

W latach 80. i 90. ubiegłego wieku — na podstawie ponad 40 publikacji dokumentujących korzystny wpływ HRT na układ krążenia, układ kostny i ogólne samopoczucie — stosowano coraz powszechniej HRT w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia, zaburzeń neuropoznawczych i demencji oraz wydłużono czas przyjmowania HRT z 1–2 lat, co było typowe dla kontroli objawów menopauzy, do 5–10 lat lub dłużej [46]. Jednakże w badaniach klinicznych randomizowanych WHI [33] nie potwierdzono ochronnej roli HRT w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. Zanotowano zwiększone ryzyko zawałów serca, udarów mózgu, zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Nie potwierdzono też korzystnego wpływu HRT na sprawność mózgu.

Na podstawie tego i innych badań [28, 29, 33] (tab. 3 i 4) ustalono, że dwuskładnikowa HRT nie powinna być zalecana ani kontynuowana w prewencji choroby niedokrwiennej serca.

Hormonalna terapia zastępcza u osób z już rozpoznanymi chorobami serca i układu krążenia

Badanie randomizowane HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) [47] dotyczyło oceny

Tabela 3. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na zdrowie kobiet (na podstawie badania klinicznego randomizowanego *Women's Health Initiative* [33–43])

Rodzaj choroby	HRT skojarzona (estrogeny + + progestageny)		Terapia samymi estrogenami	
	Ryzyko zachorowania (HR)	Ryzyko zgonu (HR)	Ryzyko zachorowania (HR)	Ryzyko zgonu (HR)
Inwazyjny rak piersi	1,55	1,32	0,77	0,37
Rak jelita grubego	0,75	1,54	1,11	0,99
Niedrobnokomórkowy rak płuca	1,23	1,71	1,17	0,89
Rak trzonu macicy	0,78		1,08	
Rak jajnika	1,58		–	
Rak szyjki macicy	1,44		–	
Choroba niedokrwienności serca	1,22		0,95	
Udar mózgu	1,34		1,36	
Zakrzepica żył głębokich	1,88		1,47	
Zatorowość płucna	1,98		1,37	
Kamica/zapalenie pęcherzyka żółciowego	1,61		1,79	
Nietrzymanie moczu	1,39		1,53	
Demencja	2,05		1,49	
Złamania kości	0,76		0,70	

HRT (*hormone replacement therapy*) — hormonalna terapia zastępcza; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka

Tabela 4. Najnowsze wyniki badania randomizowanego *Women's Health Initiative* po 13 latach obserwacji [44, 45]

Rodzaj choroby	HRT skojarzona (estrogeny + + progestageny)		Terapia samymi estrogenami	
	Ryzyko zachorowania (HR)	p	Ryzyko zachorowania (HR)	p
Inwazyjny rak piersi	1,28	< 0,01	0,79	0,02
Rak jelita grubego	0,80	0,06	1,13	0,39
Niedrobnokomórkowy rak płuca	1,10	0,38	0,98	0,87
Rak trzonu macicy	0,67	0,01	–	
Rak jajnika	1,24	0,30	–	
Choroba wieńcowa	1,09	0,19	0,94	0,43
Udar mózgu	1,16	0,06	1,15	0,10
Zakrzepica żył głębokich	1,24	0,40	1,05	0,71
Zatorowość płucna	1,26	0,05	1,15	0,34
Złamania kości	0,81	0,02	0,91	0,44
Zgony z wszystkich przyczyn	0,99	0,87	0,99	0,92
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,97	0,73	0,97	0,75
Zgony z powodu nowotworów	1,07	0,32	0,95	0,58

HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka

wpływu skojarzonej HRT na przebieg choroby niedokrwiennej serca u 2763 kobiet z uprzednio rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. W badaniu tym

nie potwierdzono ochronnej roli HRT, wykazano nawet większy odsetek powikłań ze strony serca w tej grupie kobiet [48]. W badaniu HERS II [48] po 6,8-letnim

czasie obserwacji nie wykazano obniżenia ryzyka wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego u kobiet z chorobą niedokrwienną serca w następstwie stosowania HRT (RR = 0,99).

Wspomniana metaanaliza Cochrane'a z 2012 roku potwierdziła podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po terapii estrogenowo-progesteronowej u kobiet z chorobami układu sercowo-naczyniowego [28]. Na podstawie wyników powyższych badań nie rekomenduje się HRT w celu zmniejszenia ryzyka powikłań choroby niedokrwiennej serca u osób z chorobami serca [25–27].

Komu zlecić hormonalną terapię zastępczą?

W latach 2012–2013 uaktualniono wskazania do stosowania HRT. Według towarzystw naukowych: *U.S. Preventive Services Task Force* [29], *U.S. Food and Drug Administration* [25], *International Menopause Society* (łącznie z 7 innymi: *The American Society for Reproductive Medicine*, *The Asia Pacific Menopause Federation*, *The Endocrine Society*, *The European Menopause and Andropause Society*, *The International Menopause Society*, *The International Osteoporosis Foundation*, *The North American Society*) [26] oraz *British Menopause Society* [27] najważniejszym wskazaniem do HRT są objawy naczynioruchowe okresu menopauzy, rzadziej — zapobieganie złamaniom kości na tle osteoporozy u osób z wysokim ryzykiem złamań kości nietolerujących innego leczenia.

Przed rozpoczęciem HRT u kobiet zdrowych należy dokładnie poinformować pacjentkę o korzyściach i ryzyku związanym z przyjmowaniem preparatów oraz oszacować indywidualne, skumulowane ryzyko powikłań. Należy przeprowadzić dokładny wywiad odnośnie czynników ryzyka zachorowania na raka piersi oraz chorób układu sercowo-naczyniowego. Po ocenie korzyści i ryzyka, ostateczną decyzję o HRT podejmuje pacjentka.

Nie ma ściśle określonego czasu stosowania HRT. Czas podawania preparatów jest ustalany indywidualnie, zależnie od nasilenia objawów oraz indywidualnego ryzyka powikłań (ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej, udaru, choroby niedokrwiennej serca i raka piersi) [26, 27]. U kobiet zdrowych, bez znacząco podwyższonego ryzyka raka piersi i chorób układu krążenia, czas trwania HRT powinien się ograniczyć do czasu utrzymywania się objawów wypadowych. Po każdym kolejnym roku terapii należy ponownie oszacować współczynnik ryzyka i korzyści i zdecydować o kontynuacji lub zakończeniu terapii. Czas terapii powinien być jak najkrótszy.

Hormonalna terapia zastępcza u chorych na raka piersi

Dane literaturowe dotyczące ryzyka nawrotu choroby nowotworowej i zgonu po HRT u kobiet chorych na raka piersi są bardzo ograniczone.

W 2006 roku opublikowano wyniki analizy zbiorczej 15 badań, w tym 7 z grupą kontrolną, dotyczących 1416 kobiet chorych na raka piersi stosujących HRT [49]. Analiza ta wykazała, że HRT u kobiet chorych na raka piersi nie zwiększa ryzyka nawrotu choroby i zgonu z powodu raka.

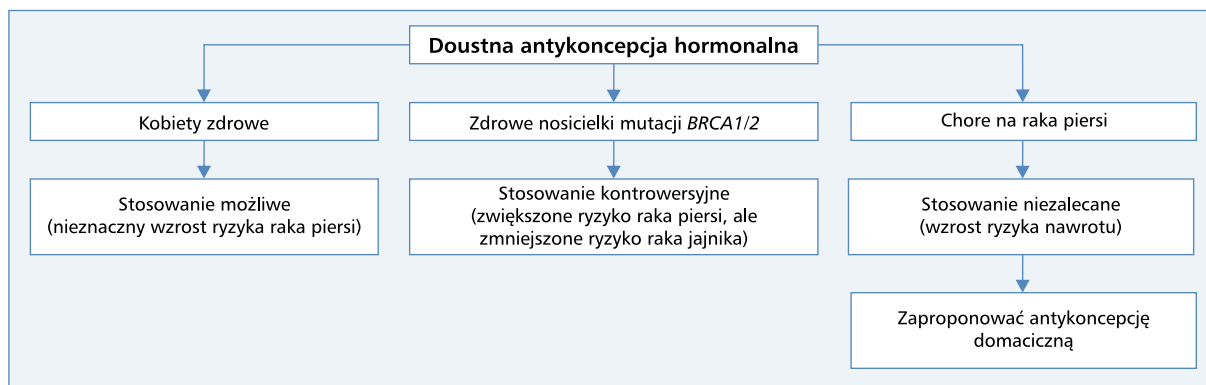
Dotychczas przeprowadzono tylko dwa badania kliniczne randomizowane dotyczące ryzyka stosowania HRT u chorych na raka piersi. W badaniu HABITS wzięło udział 447 pacjentów. Badanie zostało przerwane po analizie etapowej, w której wykazano podwojenie liczby nawrotów choroby (HR = 2,4) [50]. Ostatecznie ryzyko to było 3,5 razy wyższe w stosunku do kobiet nieprzyjmujących HRT [51]. W drugim badaniu randomizowanym, Stockholm, wykazano wyższe ryzyko raka drugiej piersi (HR = 3,6) pomimo wstępnych sugestii o braku ryzyka progresji pierwotnego raka (HR = 0,82) [52].

Od 2013 roku osiem towarzystw naukowych (*International Menopause Society*, *The American Society for Reproductive Medicine*, *The Asia Pacific Menopause Federation*, *The Endocrine Society*, *The European Menopause and Andropause Society*, *The International Menopause Society*, *The International Osteoporosis Foundation*, *The North American Society*) nie zaleca HRT u osób, które chorują lub chorowały na raka piersi [26].

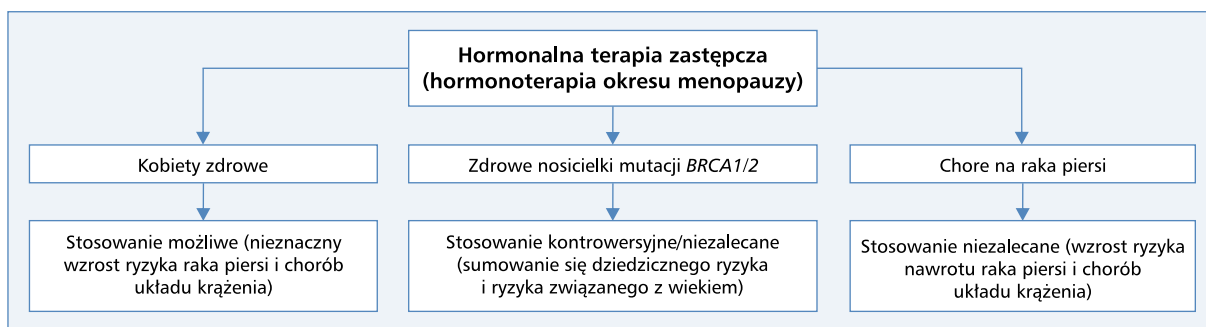
Obecne stanowisko jest bardziej restrykcyjne niż przed laty, gdy u kobiet chorych na raka piersi z nasilonymi objawami wypadowymi dopuszczano próbę HRT przez 1–3 miesiące i w razie poprawy klinicznej kontynuowano terapię przez 1–2 lata. Jednakże pacjentka musiała znać i akceptować o 30% wyższe ryzyko nawrotu raka piersi. Obecnie, w najnowszym piśmiennictwie, nie ma takiego zalecenia.

Hormonalna terapia zastępcza — podsumowanie

1. Najważniejszym wskazaniem do HRT u kobiet zdrowych są objawy wypadowe związane z menopauzą. Terapia HRT jest najskuteczniejszym sposobem zapobiegania i łagodzenia tych dolegliwości.
2. Drugim wskazaniem do HRT jest leczenie i zapobieganie osteoporozy u wybranych chorych, u których inne leki są nieskuteczne.
3. Nie należy stosować HRT w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia, gdyż nie wywiera ona ochronnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Estrogeny i progestageny zwiększają ryzyko udarów mózgu, zatorowości płucnej i choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie ma też dowodów na skuteczność HRT w prewencji zaburzeń neuropoznawczych i demencji.
4. Skojarzona, estrogenowo-progestagenowa HRT zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi u zdrowych kobiet. W przeciwieństwie do terapii dwuskładnikowej same estrogeny zmniejszają ryzyko zachorowania na raka piersi.



Rycina 1. Zasady postępowania w wypadku doustnej antykoncepcji hormonalnej u kobiet młodych w zależności od ryzyka zachorowania na raka piersi



Rycina 2. Zasady postępowania w wypadku hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i po menopauzie w zależności od ryzyka zachorowania na raka piersi

5. U zdrowych nosicielek mutacji w genie *BRCA1/2* poradnie genetyczne odradzają stosowanie HRT z uwagi na sumujące się ryzyko zachorowania na raka piersi i choroby układu sercowo-naczyniowego związane z silną dziedziczną predyspozycją do rozwoju tego nowotworu oraz wiekiem.

6. Nie zaleca się stosowania HRT u chorych na raka piersi.

Na rycinach 1 i 2 przedstawiono aktualne stanowisko dotyczące stosowania OC i HRT w kontekście ryzyka raka piersi.

Alternatywne dla hormonoterapii metody zmniejszania objawów wazomotorycznych

W zwalczaniu objawów naczynioruchowych okresu menopauzy testowano wiele metod niehormonalnych, ale tylko niektóre przynoszą korzyść kliniczną. Dotychczas badano: rolę modyfikacji stylu życia (ćwiczenia fizyczne), dietę bogatą w fitoestrogeny (soja), leki niehormonalne [selektywne inhibitory zwrotnego wy-

chwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i norepinefryny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*), gabapentyna], terapię behawioralną (terapia poznawczo-behawioralna, techniki relaksacyjne, joga) oraz medycynę alternatywną (akupunktura) [53, 54]. Wyniki analiz licznych badań nierandomizowanych i metaanaliz wykazały, że nie ma obecnie wystarczających danych potwierdzających skuteczność ćwiczeń fizycznych, diety bogatej w fitoestrogeny czy suplementów diety w łagodzeniu objawów klimakterium [53]. Podobnie, zbyt mała liczba doniesień na temat terapii behawioralnej i medycyny alternatywnej uniemożliwia ocenę ich skuteczności.

Najbardziej efektywne w łagodzeniu objawów naczynioruchowych, szczególnie uderzeń gorąca, są leki z grupy SSRI, SNRI i gabapentyna [53, 54]. Leki z grupy SSRI (paroksetyna, escitalopram, citalopram i sertralina) są skuteczne w zmniejszaniu częstości występowania i nasilenia uderzeń gorąca. Najsilniej działającym z nich jest paroksetyna. Wykazano również skuteczność



leków z grupy SNRI (wenlafaksyna) w leczeniu objawów menopauzy, z najczęstszymi objawami ubocznymi w postaci utraty apetytu, nudności i zaparcia. Analog kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego GABA — gabapentyna — jest również efektywny w łagodzeniu objawów klimakterium oraz objawów związanych z przyjmowaniem tamoksyfenu, jednak częstym objawem ubocznym leczenia są zawroty głowy, palpacje serca, zmęczenie, obrzęki obwodowe. Innym lekiem stosowanym w leczeniu uderzeń gorąca jest agonista receptora  $\alpha 2$  — klonidyna, która powoduje jednak suchość w jamie ustnej, zaparcia i zaburzenia snu. Beta-adrenolityki redukują niepokój i palpację serca, ale nie mają wpływu na uderzenia gorąca. Wszystkie wyżej wymienione środki farmakologiczne były badane w leczeniu uderzeń gorąca nie tylko u osób zdrowych, lecz także u chorych na raka piersi. Jakkolwiek u części kobiet wykazują skuteczność, to żaden z nich nie dorównuje preparatom hormonalnym [53].

*Praca powstała bez wsparcia finansowego.*

*Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo

- Isaksson E., von Schoultz E., Odland V. i wsp. Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; 65: 163–169.
- Burkman R.T. Oral contraceptives: current status. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2001; 44: 62–72.
- Medard M.L., Ostrowska L. Dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna a ryzyko wystąpienia raka narządów płciowych. *Ginekol. Pol.* 2007; 78: 637–641.
- Tuckey J. Combined oral contraception and cancer. *Br. J. Family Planning* 2000; 26: 237–240.
- ACOG practice bulletin. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2001; 75: 93–106.
- Tomaszewski J., Paszkowski T., Dębski R. i wsp. CHOICE (Contraceptive Health Tesearch of Informed Choice Experience) — edukacyjny program badawczy dla kobiet planujących stosowanie złożonej antykoncepcji hormonalnej w Polsce. *Ginekol. Pol.* 2012; 83: 417–423.
- Gierisch J.M., Coeytaux R.R., Urrutia R.P. i wsp. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22: 1931–1943.
- Hannaford P. Health consequences of combined oral contraceptives. *Br. Med. Biull.* 2000; 56: 749–760.
- Burkman R.T., Collins J.A., Shulman L.P., Williams J.K. Current perspectives on oral contraceptive use. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185: S4–S12.
- Gemzell-Danielsson K., Cho S.H., Inki P., Mansour D., Reid R., Bahamondes L. Use of contraceptive methods and contraceptive recommendations among health care providers actively involved in contraceptive counseling results of an international survey in 10 countries. *Contraception* 2012; 86: 631–638.
- Schneider H.P.G., Mueck A.O., Kuhl H. IARC Monographs Program on Carcinogenicity of Combined Hormonal Contraceptives and Menopausal Therapy. *Climacteric* 2005; 8: 311–316.
- Scott A., Glasier A.F. Are routine breast and pelvic examinations necessary for women starting combined oral contraception? *Human Reproduction Update* 2004; 10: 449–452.
- Iodice S., Barile M., Rotmensz N. i wsp. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 2275–2284.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–1727.
- Kahlenborn C., Mudugino F., Potter D.M., Severs W.B. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a metaanalysis. *Mayo Clinic Proceeding* 2006; 81: 1290–1302.
- Grabrick D., Harmann L., Cerhan J. i wsp. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with family history of breast cancer. *JAMA* 2000; 284: 1791–1798.
- Gaffield M.E., Culwell K.R., Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009; 80: 372–380.
- Heimdal K., Skovlund E., Moller P. Oral contraceptives and risk of familial breast cancer. *Cancer Detect. Prev.* 2002; 26: 23–27.
- Freund R., Kelsberg G., Safranek S. Do oral contraceptives put women with a family history of Breast cancer at increased risk? *Journal of Family Practice* 2014; 63: 540–549.
- Narod S., Dube M., Klijn J. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2, mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1173–1179.
- Ursin G., Henderson B.E., Haile R.W. i wsp. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/2 mutations more than other women? *Cancer Res.* 1997; 57: 3678–3681.
- World Health Organization. Reproductive Health. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Google Books 2011.
- Fu Y., Zhuang Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7: 6419–6429.
- Reid R. Hormonal contraception and breast cancer: keeping perspective. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007; 29: 207–209.
- U.S. Food and Drug Administration. Estrogen and Estrogen with Progestin Therapies for Postmenopausal Women. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration: 2010. Accessed AT, www.fda.gov/Drugs/Drugs Safety/InformationbyDrugClass/ucm135318.htm.
- de Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J. i wsp. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–204.
- Panay N., Hamoda H., Arya R., Sawvas M. British Menopause Society and Women's Health Concern. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. *Menopause International* 2013; 19: 59–68.
- Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 11: 7.
- Nelson H.D., Walker M., Zakher B., Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendations. *Ann. Intern. Med.* 2012; 157: 104–114.
- Smith D.C., Ross M.D., Donovan P.D., Herrmann W.L. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N. Eng. J. Med.* 1975; 293: 1164–1167.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–1059.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–427.
- Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. i wsp. Writing Group for the Women Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
- Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D. i wsp. Influence of estrogen plus progestins on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–3253.
- Shumaker S.A., Legault C., Rapp S.R. i wsp. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651–2662.
- Rapp S.R., Espeland M.A., Shumaker S.A. i wsp. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663–2672.
- Anderson G.L., Judd H.L., Kaunitz A.M. i wsp. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures; the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739–1748.
- Chlebowski R.T. Menopausal hormone therapy, hormone receptor status, and lung cancer in women. *Seminars in Oncology* 2009; 36: 566–571.

39. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Manson J.E. i wsp. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in Women's Health Initiative Randomized Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 1413–1421.
40. Cirillo D.J., Wallace R.B., Rodabough R.J. i wsp. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330–339.
41. Stefanick M.L., Anderson G.L., Margolis K.L. i wsp. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–1657.
42. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Gass M. i wsp. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010; 304: 1684–1692.
43. Chlebowski R.T., Manson J.E., Anderson G.L. i wsp. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality In the Women's Health Initiative Observational Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105: 526–535.
44. Anderson G.L., Chlebowski R.T., Aragaki A.K. i wsp. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomized placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 476–486.
45. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. i wsp. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–1368.
46. Cuzick J. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 2344–2349.
47. Hulley S., Grady D., Bush T. i wsp. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
48. Grady D., Herrington D., Bittner V. i wsp. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
49. Batur P., Blixen C.E., Moore C.F., Thacker H.L., Xu M. Menopausal hormone therapy (HT) in patients with breast cancer. *Maturitas* 2006; 53: 123–132.
50. Holmberg L., Iversen O.E., Rudenstam C.M. i wsp. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 475–482.
51. Lupo M., Dains J.E., Madsen L.T. Hormone replacement therapy: an increased risk of recurrence and mortality for breast cancer patients? *J. Adv. Pract. Oncol.* 2015; 6: 322–330.
52. von Schoultz E, Rutqvist LE and the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 533–535.
53. Mintziori G., Lambrinoukaki I., Gouliis D.G. i wsp. EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas* 2015; 81: 410–413.
54. Dreve J., Bucher K.A., Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *SpringerPlus* 2015; 4: 65.