# Rak sutka a terapia hormonalna okresu menopauzy

## *Breast cancer versus hormone therapy of the menopausal period*

**Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak**

*W pracy przedstawione zostały dane na temat związku steroidów płciowych z rozwojem gruczołu sutkowego oraz procesami mitozy, apoptozy i kancerogenezy w sutku. Przytoczono również najnowsze informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii hormonalnej w grupie kobiet po leczeniu raka sutka. Będąc zdania, że obecnie jedynie estrogeny są w stanie w pełni leczyć objawy wypadowe kobiet menopauzalnych, autorzy prezentują pogląd o ważnej roli, jaką powinna odegrać w tym czasie dobrze dobrana do potrzeb pacjentki, niskodawkowa (25 μg i 37,5 μg 17β -$E_2$/dobę), przezskórna estrogenoterapia.*

***Słowa kluczowe:*** *rak sutka, menopauza, estrogeny, przezskórna terapia hormonalna*

*(Przegląd Menopauzalny 2005; 3: 47–52)*

Estrogeny i progesteron to główne steroidy płciowe zaangażowane w rozwój prawidłowego sutka. Wczesny wzrost przewodów mlecznych jest kontrolowany przez estrogeny działające poprzez receptor estrogenowy alfa, zlokalizowany w stromie gruczołów sutkowych. W badaniu na myszach pozbawionych receptora progesteronowego A (PR-A) wykazano, że izoforma B tego receptora (PR-B) wystarcza do utrzymania normalnego wpływu progesteronu (proliferacja i różnicowanie) na komórki gruczołów sutka. Wykazano, że PR-A działa jako główny represor funkcji PR-B [1]. Wiadomo również, że podczas lutealnej fazy cyklu (wysokie stężenia progesteronu) dochodzi do nasilenia procesów mitozy i apoptozy w tkankach sutka [2, 3].

Estrogeny są dobrze poznanymi mitogenami tkanek sutka. W jądrze komórkowym wiążą się z receptorami alfa i beta (ER-α i ER-β), co w obrębie DNA komórkowego może powodować aktywację czynników wzrostu oraz protoonkogenów, a prowadząc do wzrostu aktywności mitogennej komórki, zwiększać prawdopodobieństwo replikacyjnego uszkodzenia DNA. Kancerogeneza jest procesem wielostopniowym, obejmującym 5 do 7 mutacji w obrębie ważnych genów regulatorowych [4]. Z teoretycznego punktu widzenia ciągła stymulacja estrogenami dałaby więc rezultat w postaci bezustannej aktywności komórkowej i stopniowej akumulacji uszkodzonego DNA, co wg hipotezy *nieustannej replikacji DNA* może indukować powstawanie nowych raków, pomimo że estrogeny nie są genotoksycznymi, mutagennymi kancerogenami [5]. Przyjmuje się obecnie, że estrogeny to promotory końcowej fazy rozwoju nowotworu, które przyśpieszają wzrost istniejących uprzednio, lecz klinicznie niejawnych guzów. Nie można jednak całkowicie wykluczyć, że estrogeny i ich metabolity również w sposób bezpośredni uszkadzają DNA [6]. Również progestageny w różnoraki sposób mogą wpływać na procesy komórkowe poprzez swe receptory PR-A i PR-B. W ten sposób regulowane są co najmniej 94 różne geny: 4 geny przez PR-A, 65 genów przez PR-B, a pozostałe 25 przez obydwa receptory wspólnie [7]. Wpływ progestagenów na wywołaną przez estrogeny aktywność mitotyczną komórki może być synergistyczny bądź antagonistyczny. Antagonistyczne w stosunku do estrogenów działanie progestagenów może wynikać z ujemnego wpływu (ang. *downregulation*) na ER, aktywacji określonych ścieżek me-

**Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński**

tabolicznych, stymulacji apoptozy [8]. Łączny wpływ estrogenów i progestagenów na aktywność mitotyczną komórek nabłonkowych jest w dużym stopniu zależny od tkanki, na jaką działają steroidy: proliferację endometrium (ponad 80% komórek proliferuje) obserwuje się w fazie follikularnej, natomiast w sutku proliferacja obserwowana jest typowo w fazie lutealnej cyklu, przy czym tylko ok. 10% komórek jest proliferujących. Całkowity wpływ steroidów płciowych na daną tkankę to rezultat wpływu zarówno na aktywność mitotyczną, jak i apoptozę komórki [2, 9].

O tym, jak na ryzyko raka sutka wpływa terapia hormonalna (ang. *hormone therapy* – HT), świadczą wyniki dwóch dużych badań zakończonych w latach 2002–2003:

– badanie *Women Health Initiative* (WHI) – doustna estrogenowo-progestagenowa HT (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu) powoduje w ciągu 5,2 lat wzrost częstości raka sutka o 26% [10];
– badanie *Million Women Study* – stosowanie samych estrogenów powoduje wzrost względnego ryzyka (ang. *relative risk* – RR) raka sutka z 1,01 do 1,30, a w przypadku złożonej terapii E-P RR wynosi aż 2,00 [11].

Choć powszechnie uważa się nadal, że HT w grupie kobiet chorych na raka sutka jest przeciwwskazana, gdyż może generować lub przyspieszać rozwój ukrytych mikroprzerzutów tego nowotworu, coraz częściej w ostatnim czasie poruszany jest problem stosowania hormonoterapii w tej grupie kobiet.

Dane *The National Center of Statistics of the United States* mówią, że w tym kraju corocznie diagnozuje się 195 tys. nowych przypadków raka sutka: 25% kobiet znajduje się w okresie premenopauzalnym, a u 70% z nich rozwinie się przedwczesna menopauza na skutek następowej chemioterapii. Chemioterapia w raku sutka u 40-letniej kobiety zwiększa jej szanse na przedwczesną menopauzę z mniej niż 5% na ponad 40%. Najczęstszymi objawami ubocznymi u kobiet (66%) z rakiem sutka leczonych za pomocą chemioterapii są dolegliwości związane z niedoborem estrogenów. Wśród młodych kobiet leczonych z powodu raka sutka za pomocą chemioterapii, tamoxifenu lub analogów GnRH dochodzi do przedwczesnej niewydolności jajników i wysokiej częstości występowania objawów menopauzalnych o szczególnie dużym nasileniu. W wyniku długotrwałego niedoboru estrogenów pojawia się również zwiększone ryzyko osteoporozy i chorób układu krążenia [12]. Obecnie ok. 80–90% kobiet z rakiem sutka przeżywa co najmniej 5 lat od momentu pozytywnej diagnozy nowotworu [13, 14]. Z danych *UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group* wynika, że diagnozowanie raka sutka we wczesnych stadiach (efektywne programy skryningowe) oraz poprawa metod leczniczych powoduje, że liczba kobiet wyleczonych znacząco wzrasta [15]. Coraz więcej kobiet z rakiem sutka w wywiadzie wchodzi więc w okres menopauzy, często przedwczesnej na skutek leczenia towarzyszącego [16].

78% z tych kobiet jest przeciwko stosowaniu HT, a 22% z nich dopuszcza możliwość stosowania HT, głównie z powodu objawów naczynioruchowych i prewencji osteoporozy. Należy podkreślić, że wśród kobiet przed menopauzą częstość objawów wazomotorycznych oraz związanych z atrofią narządów rodnych jest znamiennie wyższa niż w grupie pomenopauzalnej. Kobiety w tym okresie zwracają większą uwagę na ryzyko nawrotu nowotworu, lecz również na pogorszenie jakości ich życia, związane z leczeniem choroby nowotworowej – hormono- i chemioterapia. Nieco inaczej sytuacja wygląda wśród kobiet po menopauzie, gdzie 66% kobiet jest przeciwko stosowaniu HT, a 34% dopuszcza możliwość stosowania HT celem zniesienia objawów naczynioruchowych i prewencji osteoporozy. Kobiety po skutecznym leczeniu raka sutka są zainteresowane leczeniem mogącym poprawić ich jakość życia, natomiast lęk przed HT zarówno wśród nich, jak i ich lekarzy pozostaje, pomimo nowych danych sugerujących niskie prawdopodobieństwo działań szkodliwych [12]. Kobiety z rakiem sutka i obecnością objawów menopauzalnych są bardziej skłonne, by rozpocząć terapię hormonalną, niż te z rakiem sutka i bez dolegliwości menopauzalnych – odpowiednio 42 i 22% [17].

W wielu opublikowanych ostatnio badaniach dotyczących stosowania HT u kobiet po leczeniu raka sutka (zarówno w stadium wczesnym, jak i zaawansowanym) nie obserwowano nasilenia progresji choroby, ani też związanej z nią zwiększonej śmiertelności pacjentek. Stosowanie HT – jest nadal kontrowersyjne i generalnie uważane za przeciwwskazane, gdyż wiadomo np., że usunięcie jajników u kobiet premenopauzalnych z rakiem sutka prowadzi do znaczącego wydłużenia okresu bez nawrotu choroby i do zmniejszenia śmiertelności [18]. Z drugiej strony rokowanie w rakach sutka diagnozowanych podczas ciąży, doustnej antykoncepcji oraz HT nie jest gorsze, niż w grupie kobiet niestosujących egzogennych estrogenów [19].

Za uznane czynniki ryzyka nowotworu uznaje się wczesną *menarche*, późną menopauzę i otyłość pomenopauzalną, a kobiety po menopauzie ze stężeniami endogennych estrogenów powyżej średniej mają znacząco zwiększone ryzyko raka sutka [20]. Stężenia estradiolu w tkankach sutka i tkankach raka sutka nie są bezpośrednio powiązane ze stężeniem tego hormonu we krwi obwodowej [21].

Z dostępnych danych wynika, że częstość nawrotów raka sutka w trakcie HT waha się od 1–5%. Szwedzkie i amerykańskie dane świadczą o 14–40% wzroście ryzyka raka sutka w wyniku dodania progestagenów do estrogenoterapii (ET) w ramach HT [22–24].

Rak sutka diagnozowany u kobiet z HT jest mniej agresywny, lepiej zróżnicowany, częściej bez zajęcia okolicznych węzłów chłonnych, jest guzem o mniejszych rozmiarach, lepszym rokowaniu. Wśród przyczyn takiego stanu rzeczy wymienia się m.in. łatwiejszy dostęp do lekarza (ginekologa), częstsze kontrole mammograficzne i związaną z tym wcześniejszą diagnozę, zdrowszy tryb życia pacjentek [4].

Czynniki modyfikujące ryzyko raka sutka to BMI, alkohol, dodatni wywiad rodzinny:

– wyższe ryzyko raka sutka stwierdza się w przypadku stosowania HT u szczupłych kobiet [24];
– RR dla HT u kobiet otyłych wynosi od 1,1–1,9 [25];
– zaskakujące, ale u kobiet z dodatnim wywiadem rodzinnym nie stwierdzono zwiększonego ryzyka raka sutka podczas HT [26];
– spożycie średnio 24 g alkoholu dziennie (= 2 drinki) u kobiet po menopauzie jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka sutka w badaniach kohortowych RR=1,7 (CI: 1,4–2,2), w badaniach typu *case-control* RR=1,4 (CI: 1,0–1,8) [27];
– umiarkowane spożycie alkoholu znacząco podwyższa stężenie siarczanu estronu i DHEAS w surowicy krwi [28];
– u kobiet stosujących HT umiarkowane spożycie alkoholu podwyższa stężenie $E_2$ w surowicy krwi obwodowej [29].

W badaniach z lat 2000–2001 stwierdzono poprawę rokowania u kobiet z rakiem sutka stosujących HT:

1. Di Saia i wsp. donoszą o 78% redukcji zgonów (CI: 0,11–0,71) w trakcie HT (średnia długość stosowania terapii to 22 mies.). HT rozpoczynano przeciętnie po 47 mies. od początkowej diagnozy nowotworu [30];
2. O'Meara i wsp., badając grupę 174 kobiet z rakiem sutka stosujących HT (grupa kontrolna bez HT liczyła 696 osób), obliczyli, że w grupie z HT RR nawrotu nowotworu wynosi 0,50 (CI: 0,3–0,8), a RR dla zgonu z powodu nowotworu – 0,48 (CI: 0,29–0,78) [31];
3. Cole i wsp. w analizie 11 badań (w tym 4 z grupą kontrolną) stwierdza, że roczny poziom nawrotów choroby nowotworowej w grupie kobiet stosującej HT wynosi 4,2%, a w grupie bez HT – 5,4%, przy braku znamienności statystycznej pomiędzy grupami p>0,05 (łączna liczba pacjentek po leczeniu raka sutka stosujących HT to 669 kobiet, rozpoczęcie HT następowało średnio po 52 mies. od początkowej diagnozy raka) [32];
4. Marttunen i wsp. badali grupę 131 kobiet leczonych uprzednio z powodu raka sutka (śr. długość terapii – 4,2 lata), z czego 88 kobiet zakwalifikowali do HT (grupę kontrolną bez HT stanowiły 43 kobiety). Średni czas obserwacji w badaniu wynosił 2,5 roku. Uzyskane wyniki:
   – HT znacząco zmniejszyła nasilenie objawów klimakterycznych – redukcja wskaźnika Kuppermana o 63%;
   – HT charakteryzowała się dobrą kontrolą endometrium: plamienia wystąpiły u 13% kobiet, u 3,7% kobiet pojawił się rozrost prosty endometrium, który zanikł następnie w ciągu 1/2 roku, nie stwierdzono żadnego przypadku *Ca endometrii;*
   – w grupie z HT u 81 z 88 kobiet (92%) nie stwierdzono nawrotu choroby nowotworowej, u 5 pacjentek (5,7%) wystąpiły objawy nawrotu choroby, a u 2 (2,3%) nowotwór rozwinął się w drugim sutku – łączne ryzyko nawrotu choroby wyniosło 7/216 kobiet/rok = 3% na rok;
   – w grupie kontrolnej zaobserwowano brak nawrotu u 38 z 43 kobiet (88,4%), nawrót choroby u 4 kobiet (9,3%), a pojawienie się raka w drugim sutku u jednej (2,3%) pacjentki – łączne ryzyko było na poziomie 5/112 kobiet/rok = 4% na rok.

Powyższe wyniki prowadzą do wniosku, że kobiety z rakiem sutka w wywiadzie, mające wyraźne objawy klimakteryczne, odnoszą korzyść z HT, przy braku wpływu zastosowanej terapii na wzrost ryzyka nawrotu choroby nowotworowej. Jednakże krótki *follow-up* i niewielka liczba pacjentek poddanych leczeniu hormonalnemu limitują możliwość rekomendacji stosowania HT w tej grupie kobiet menopauzalnych [33].

Najnowsze dane pochodzące z przedstawionego w trakcie ubiegłorocznego *Fourth Amsterdam Menopause Symposium* badania Vassilopoulou-Sellina świadczą wyraźnie o tym, że estrogenoterapia wśród pomenopauzalnych kobiet z rakiem sutka nie wpływa ujemnie na przeżywalność kobiet: populację badaną stanowiło 299 kobiet z rakiem sutka ER- (po stwierdzonej diagnozie i/lub leczeniu), z czego u 56 zastosowano ET. Okres obserwacji wynosił 5 lat. W grupie z ET u 3,6% (n=2) kobiet rozwinął się rak w drugim sutku, natomiast w grupie kontrolnej u 13,5% pacjentek (n=33) doszło do rozwoju nowego guza lub nawrotu choroby – m.in. przerzuty odległe [34].

W tym miejscu należałoby przytoczyć postanowienia konferencji w Charlottesville z 1997 r., dotyczące stosowania HT u kobiet z rakiem sutka – brak wyników typu RCTs (*randomized controlled trials*), by wykluczyć szkodliwy wpływ hormonów na rokowanie raka spowodował, że ustalone zalecenia były bardzo ostrożne [35]:

1. Przed ewentualnym włączeniem HT, każdej kobiecie po leczeniu raka sutka powinno się zaproponować terapię alternatywną, zarówno dla leczenia objawów wypadowych, jak i celem prewencji osteoporozy oraz chorób sercowo-naczyniowych.
2. HT można zastosować tylko u kobiet, które nie reagują na inne leczenie, lub gdy takie jest ich

życzenie, tylko na krótki okres, stosując niskie dawki hormonów, najlepiej w ramach RCTs.
3. Nie ma kryteriów dotyczących selekcji kobiet do HT.
4. Rozsądnie jest więc, by były to:
   – pacjentki z niskim ryzykiem nawrotu nowotworu w oparciu o biologię guza: mały wymiar, niski *grading* i *staging* (bez zajęcia węzłów);
   – kobiety z rakiem receptoronegatywnym, co pozwoli uniknąć ewentualnego proliferacyjnego wpływu hormonów;
5. Rozważyć należy jednoczesne stosowanie tamoksifenu, którego wyraźny antyproliferacyjny wpływ na tkanki sutka jest zachowany także w przypadku podawania niskich dawek estrogenów kobietom po menopauzie.

Za alternatywę dla estrogenów w leczeniu objawów wypadowych u kobiet z rakiem sutka uważa się [36]:
– fitoestrogeny: brak wyraźnego wpływu, przy możliwości proliferacyjnego wpływu na tkanki sutka;
– witaminę E: poprawa u 25–35% pacjentek (efekt porównywalny z *placebo*);
– klonidynę: wykazuje pewną skuteczność, jednak przy obecności znaczących objawów ubocznych;
– progestageny w niskich dawkach: np. MPA czy octan megestrolu (20–40 mg/dobę) to redukcja objawów u 75–85% pacjentek;
– selektywne inhibitory wychwytu serotoniny np. *paroksetyna, fluoksetyna*, a w szczególności *venlafaksyna*, skuteczna nawet u 70% pacjentek;
– inne leki antydepresyjne: np. *mirtazepina, gabapentyna* – badania w toku;
– tibolon – szereg danych mówi o korzystnym wpływie na sutek, choć wyniki badania *One Million Women* sugerują wzrost ryzyka raka sutka.

W chwili obecnej jednak tylko estrogeny mają zdolność znoszenia całej gamy objawów menopauzalnych, jednocześnie działając prewencyjnie w osteopenii i osteoporozie.

W kontekście przytoczonych danych, dotyczących m.in. stosowania hormonów w grupie kobiet z rakiem sutka oraz informacji z zamkniętego stosunkowo niedawno ramienia estrogenowego badania WHI (HR dla inwazyjnego raka sutka wyniosło 0,77!) należy sądzić, że onkogenny wpływ na tkanki gruczołu sutkowego kobiet menopauzalnych zależy w dużej mierze od progestagennego składnika HT. Wprowadzenie do terapii okresu menopauzy nowych, bezpieczniejszych dla sutka progestagenów, w tym hormonów z grupy SEEM (ang. *selective estrogen enzyme modulators*) wpłynie korzystnie na aktywność układów enzymatycznych biorących udział w lokalnej biosyntezie estrogenów, co doprowadzi do zmniejszenia kancerogennej puli hormonów w tkankach sutka.

W modelach *in vitro* dotyczących wpływu estrogenów na różne linie komórkowe raka sutka (zarówno ER+, jak i ER-) stwierdzono, że dla komórek ER+ i ER- raka sutka inkubacja w środowisku 17β-estradiolu powoduje zwiększenie ekspresji mucyny 1 (parametr dojrzewania komórkowego), co sugeruje korzystny wzrost stopnia dojrzałości tych komórek. W komórkach linii ER+ estrogeny powodowały szybki (już po 4 godz.) wzrost syntezy mRNA cykliny D1, która jest parametrem proliferacji komórek (zjawiska tego nie obserwowano w przypadku linii ER-, gdzie po 24 godzinach inkubacji z 17β-estradiolem ekspresja mucyny D1 była najniższa). Oceniano również zależność pomiędzy proliferacją a apoptozą. Stwierdzono, że dla komórek linii raka ER+ po 144 godz. inkubacji z 17β-estradiolem stosunek apoptoza/proliferacja jest niższy od jedności, co świadczy o dominacji procesów proliferacyjnych [39, 40]

Wyniki dostępnych badań dotyczących wpływu steroidów płciowych na ryzyko raka sutka nie są jednoznaczne, a część z nich nadal jest w toku [37, 38]. Główne przyczyny takiego stanu to niehomogenne populacje badanych kobiet oraz duża różnorodność dawek i typów stosowanych hormonów [41].

Mając na względzie ryzyko raka sutka, należy pamiętać, że w przypadku przezskórnej HT utrzymywany jest fizjologiczny, charakterystyczny dla okresu przedmenopauzalnego stosunek estronu ($E_1$) do estradiolu ($E_2$) w surowicy krwi, który wynosi w tym czasie ok. 1. Natomiast w przypadku terapii doustnej znacząca część $E_2$ jest przekształcana w wątrobie w $E_1$, co aż 5-krotnie zwiększa stosunek $E_1/E_2$ [42].

Także pod innymi względami przezskórna droga podania hormonów dla kobiet będących po menopauzie jest korzystna, gdyż znaczący odsetek z nich choruje na nadciśnienie, cukrzycę, ma żylaki, podwyższony poziom trójglicerydów, kamicę żółciową lub inną chorobę przewodu pokarmowego. Podczas przezskórnej ET nie obserwuje się bowiem wzrostu stężenia trójglicerydów, zwiększonego wysycenia żółci cholesterolem, podwyższonego poziomu angiotensynogenu w surowicy krwi, wzrostu stężenia białka C-reaktywnego, jak również prozakrzepowych zmian w układzie krzepnięcia i fibrynolizy, co korzystnie odróżnia ją od hormonoterapii doustnej (43–45).

Przezskórna estrogenoterapia w postaci plastrów powoduje, że 17β-estradiol dostaje się do krążenia ogólnego z pominięciem krążenia wrotnego, co pozwala uniknąć efektu pierwszego przejścia hormonu przez wątrobę, a uzyskanie określonego efektu w narządach docelowych (np. dolne drogi moczowo-płciowe, kości, czy CUN) wymaga znacznie mniejszych dawek hormonów niż w przypadku drogi doustnej.

Wprowadzenie do terapii przezskórnej plastrów typu *matrix* spowodowało lepsze przyleganie do skóry oraz niski procent miejscowych reakcji alergicznych [46].

Posługując się *złotą* zasadą stosowania możliwie najniższej, skutecznej dawki leku (hormonalnego) warto podkreślić fakt, że znaczący odsetek kobiet pomeno-

pauzalnych (szczególnie pacjentek starszych, po 60. roku życia) wymaga mniejszej niż standardowa dawki hormonu, co w przypadku terapii przezskórnej będzie oznaczało stosowanie plastra uwalniającego poniżej 50 µg 17β-estradiolu/dobę. Plastry takie (25 µg 17β-$E_2$/dobę, 37,5 µg 17β-$E_2$/dobę) są od dawna dostępne, a mając z nimi dobre doświadczenia, zachęcamy do szerszego ich stosowania w ramach tzw. *tailored therapy.*

Wysoka skuteczność przezskórnej HT w znoszeniu objawów wypadowych, przy niskim odsetku objawów ubocznych sprawia, że akceptacja tego typu terapii przez pacjentki jest wysoka, wyższa niż w przypadku leczenia doustnego [46].

Warto również wspomnieć o typowym objawie *startowym* hormonoterapii (zarówno doustnej, jak i przezskórnej), który zniechęca część pacjentek do HT. Jest nim bolesność piersi, największa w pierwszych dwóch mies. HT, a począwszy od 3. cyklu ulegająca stopniowej redukcji. Dotyczy ona ok. 20% pacjentek, a ponieważ nie ma związku z ryzykiem raka sutka, ważne jest więc jest, by przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego poinformować każdą kobietę (szczególnie, gdy wcześniej nigdy nie brała hormonów) o możliwości wystąpienia tej przejściowej dolegliwości. Sprawi to, że większość kobiet nie zrezygnuje pochopnie z leczenia w przypadku wystąpienia tego objawu.

***Summary***

*In this article some data on the connection between sex steroids and mammary gland development, mitosis, apoptosis as well as cancerogenesis in the mamma have been presented. Also the newest information about the safety of hormone therapy in the group of breast cancer survivors has been quoted. Being of opinion that at present only estrogens are able to treat climacteric symptoms completely, the authors are sharing their opinion about an important role to be played in menopause by the well-tailored, low-dose (25 µg and 37,5 µg 17β -$E_2$/day), transdermal estrogen therapy.*

***Key words:*** *breast cancer, menopause, estrogens, transdermal hormone therapy*

## Piśmiennictwo

1. Conneely OM, Lyon JP. *Progesterone receptors in reproduction: functional impact on the A and B isoforms.* Steroids 2000; 65: 571-7.
2. Thijssen P. *Oestrogens, progestins and breast proliferation.* Zentralblatt fur Gynakologie 1997; 119: 43-7.
3. Gompel A, Somai S, Chaouat M, et al. *Hormonal regulation of apoptosis in breast cells and tissues.* Steroids 2000; 65: 593-8.
4. Kenemans P, Bosman A. *Breast cancer and post-menopausal hormone therapy.* Best Pract Res Clin Endocrinol 2003; 17: 123-37.
5. Hesch RD, Kenemans P. *Hormonal prevention of breast cancer: proposal for a change in paradigm.* Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 1006-18.
6. Liehr JG. *Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen?* Endocrin Rev 2000; 21: 40-54.
7. Richer JK, Jacobsen BM, Manning NG, et al. *Differential gene regulation by the two progesterone receptor isoforms in human breast cancer cells.* J Biol Chem 2002; 277: 5209-18.
8. Kandouz M, Lombet A, Perrot JY, et al. *Proapoptotic effects of antiestrogens, progestins and androgen in breast cancer cells.* J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 69: 463-71.
9. Soderquist G, von Schoultz B, Tani E, et al. *Estrogen and progesterone receptor content in breast epithelial cells from healthy women during the menstrual cycle.* Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 874-9.
10. *Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial.* JAMA 2002; 288: 321-33.
11. Beral V and Million Women Study Collaborators. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.* Lancet 2003; 362: 419-27.
12. Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F, et al. *Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors.* Maturitas 2003; 45: 29-38.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy.* Lancet 1992; 339: 71-85.
14. Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. *Late mortality from pT1N0M0 breast cancer.* Cancer 1999; 85: 2183-9.
15. UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group. *16-year mortality from breast cancer in UK Trial of Early Detection of Breast Cancer* Lancet 1999; 353: 1909-2014.
16. Bianco AR, Del Mastro L, Gallo C, et al. *Prognostic role of amenorrhoea induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with early breast cancer.* Br J Cancer 1991; 63: 799-803.
17. Couzi RJ, Helzlsourer KJ, Fetting JH. *Prevalence of menopausal symptoms among women with history of breast cancer and attitudes towards hormone replacement therapy.* J Clin Oncol 1995; 13: 2737-44.
18. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. *Ovarian ablation in early breast cancer: overview and quantitative assessment of risk.* Lancet 1996; 348: 1189-96.
19. Biglia N, Gadducci A, Ponzone R, et al. *Hormone replacement therapy in cancer survivors.* Maturitas 2004; 48: 333-46.
20. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. *Reproductive factors and breast cancer.* Epidemiologic reviews 1993; 15: 36-47.
21. Blankenstein MA, van de Ven J, Maitimu-Smeele I, et al. *Intratumoral levels of estrogen in breast cancer.* J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 69: 293-7.
22. Marttunen MB, Hietanen P, Pyrhonen S, et al. *A prospective study on women with a history of breast cancer with or without estrogen replacement therapy.* Maturitas 2001; 39: 217-25.
23. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, et al. *Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement therapy.* Cancer Causes Control 1999; 10: 253-60.
24. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. *Menopausal estrogen and estrogen--progestin replacement therapy and breast cancer risk.* JAMA 2000; 283: 485-91.

25. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, et al. *Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin.* J Nat Cancer Inst 2000; 92: 328-32.
26. Scheele F, Burger CW, Kenemans P. *Postmenopausal hormone replacement in the woman with a reproductive risk factor for breast cancer.* Maturitas 1999; 33: 191-6.
27. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, et al. *A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer.* JAMA 1988; 260: 652-6.
28. Dorgan JF, Baer DJ, Albert PS, et al. *Serum hormones and the alcohol--breast cancer association in postmenopausal women.* J Nat Cancer Inst 2001; 93: 710-5.
29. Zumoff B. *Does postmenopausal estrogen administration increase the risk of breast cancer? Contributions of animal, biochemical and clinical investigative studies to a resolution the controversy?* Proc Soc Experimental Biol Med. 1998; 217: 30-7.
30. Di Saia PJ, Brewster WR, Ziogas A, et al. *Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis.* Am J Clin Oncol 2000; 23: 541-5.
31. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, et al. *Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality.* J Nat Cancer Inst 2001; 93: 754-62.
32. Col NF, Hirota LK, Orr RK, et al. *Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk.* J Clin Oncol 2001; 19: 2357-63.
33. Marttunen MB, Hietanen P, Pyrhonen S, et al. *A prospective study on women with history of breast cancer with or without estrogen replacement therapy.* Maturitas 2001; 39: 217-25.
34. Vassilopoulou-Sellin R. *Use of hormone therapy in breast cancer patients. Fourth Amsterdam Menopause Symposium.* October 2-4, 2004 Women's health after WHI. 2004, 83.
35. *Consensus statement on treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer.* J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1993-2000.
36. Biglia N, Ponzone R, Sgro L, et al. *Fourth Amsterdam Menopause Symposium.* October 2-4, 2004. Women's health after WHI. 2004, 66.
37. Magnusson C, Baron JA, Correia R, et al. *Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin replacement therapy.* Int J Cancer 1999; 81: 339-44.
38. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, et al. *Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality.* J Natl Cancer Inst 2001; 93: 733-4.
39. Franke HR, Kole S, Ciftci Z, et al. *In vitro effects of estradiol, dydrogesterone, tamoxifen and cyclophosphamide on proliferation vs. death in human breast cancer cells.* Cancer Letters 2003; 190: 113-8.
40. Franke HK, Hermes I. *Differential effects of progestogens on breast cancer lines.* Maturitas 2003; 46 (suppl 1): S55-8.
41. Genazziani AR, Gadducci A, Gambacciani M. *Controversial issues in climacteric medicine II: hormone replacement therapy and cancer.* Climacteric 2001; 4: 177-8.
42. Boyd RA, Zegarac EA, Eldon MA, et al. *Pharmacokinetic characterization of 7-day 17β-estradiol transdermal delivery system in healthy postmenopausal women.* Pharm Res 1993; 10: S332.
43. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. *Effects of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Inflammation and Serum Lipids and Lipoproteins in Postmenopausal Women.* Thromb Haemost 2001; 85: 619-25.
44. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschoor L, et al. *Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women*. Gastroenterology 1991; 100: 482-8.
45. Cheang A, Sitruk-Ware R, Samsioe G. *Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors.* Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 571-81.
46. Pertyński T, Stachowiak G. *Przezskórne podawanie 17β-estradiolu. Postęp w hormonalnej terapii zastępczej?* Prz Menopauz 2004; 3: 41-8.

## Adres do korespondencji

dr n. med. **Grzegorz Stachowiak**
Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź