

Zwiększona w wieku przekwitania zapadalność na nowotwory, jak również sama terapia onkologiczna sprawiają, że wzrasta liczba osób zagrożonych chorobami wynikającymi z niedoboru hormonów płciowych. U osób zdrowych stosuje się w takich przypadkach hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Jak jednak postępować z osobami, które w przeszłości były leczone z powodu nowotworu hormonozależnego lub mają zwiększone ryzyko jego rozwoju, choć są jeszcze zdrowe? Niewątpliwie udokumentowany jest niekorzystny wpływ estrogenów na rozwój raka piersi i raka endometrium. Potwierdzono również wcześniejsze spostrzeżenia o udziale progesteronu w patogenezie raka piersi, a testosteronu w raku prostaty. Klasyczne podejście onkologiczne zakładało, że HTZ jest przeciwwskazana w takich przypadkach. Czy jest to nadal stanowisko słuszne w świetle współczesnych osiągnięć medycyny? Wiadomo, że skutki HTZ w odniesieniu do schorzeń onkologicznych mogą stać się niekorzystne u osób stosujących tę terapię przez dłuższy czas. Wskazuje to na konieczność rozważnego doboru pacjentów do HTZ, jak i precyzyjnego określenia czasu podawania. Niniejszy artykuł jest próbą przedstawienia aktualnych wskazań do HTZ w onkologii, jako leczenia poprawiającego jakość życia i zapobiegającego rozwojowi niektórych chorób. Podsumowując te dane należy stwierdzić, że osoby, które chorowały na raka piersi, endometrium lub prostaty w pierwszym rzędzie powinny otrzymać leczenie alternatywne wobec HTZ. Jednak w przypadku osób chorujących w przeszłości na raka endometrium brak skuteczności leczenia alternatywnego może być wskazaniem do hormonoterapii. Również u pacjentek z rakiem jajnika w wywiadach można bezpiecznie stosować HTZ.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, rak piersi, rak endometrium, rak jajnika, rak prostaty.

Hormonalna terapia zastępcza w nowotworach hormonozależnych

Hormonal replacement therapy in hormone-dependent cancers

Alicja Asendrych, Andrzej Deptała

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Warszawie

WSTĘP

Dzięki rozwojowi profilaktyki i wprowadzeniu badań przesiewowych w onkologii, a także wzrastającej świadomości społecznej coraz więcej nowotworów jest wcześniej wykrywanych i skutecznie leczonych. Stale więc przybywa pacjentów w wieku menopauzalnym lub andropauzalnym. Z drugiej zaś strony, sama terapia onkologiczna (chirurgia, radioterapia, chemioterapia) może spowodować wcześniejsze wygaśnięcie funkcji gonad i niedobór hormonów płciowych.

Niedobór hormonów płciowych w organizmie pociąga za sobą szereg niekorzystnych zjawisk zdrowotnych. I tak, niedobór estrogenów prowadzi do osteoporozy, zaniku tkanki układu moczowo-płciowego, usposabia do częstych zakażeń dolnego odcinka dróg moczowych oraz suchości pochwy i dyspareunii, a także niekorzystnie oddziałuje na psychikę. Niedobór androgenów wiąże się z kolei z ogólnym osłabieniem, zmniejszeniem siły mięśniowej, zaburzeniami libido i obniżeniem funkcji poznawczych. U zdrowych osób można w takiej sytuacji zastosować hormonalną terapię zastępczą (HZZ), która z jednej strony zredukowałaby przykre dolegliwości okresu przekwitania, a z drugiej zapobiegła odległym niekorzystnym następstwom. Wiadomo jednak od dawna,

że istnieje grupa nowotworów, w których hormony steroidowe odgrywają istotną rolę etiopatogenetyczną na różnych etapach kancerogenezy [1, 2]. Do grupy tej, nowotworów hormonozależnych (NHZ), zalicza się przede wszystkim raka piersi, jajnika, endometrium oraz prostaty. Znając zatem wpływ hormonów płciowych na powstawanie oraz progresję tych nowotworów, istnieje również obawa o wzrost zachorowalności na nie wśród osób, które stosują HTZ.

Jak więc postępować z osobami zdrowymi zagrożonymi rozwojem NHZ, które stosują HTZ oraz z tymi, u których w przeszłości rozpoznano nowotwór hormonozależny? Obecny artykuł stara się przybliżyć współczesne poglądy na możliwości stosowania HTZ u osób, które choć zdrowe, mają zwiększone ryzyko rozwoju NHZ bądź w przeszłości chorowały na ten typ nowotworu i zostały wyleczone.

HORMONALNA TERAPIA ZASTĘPCZA U OSÓB ZDROWYCH

Do tej pory wiedza na temat wpływu HTZ na układ krążenia, osteoporozę, ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych opierała się głównie na badaniach retrospektywnych, których wyniki były niekiedy sprzeczne. Ostatnio jednak opublikowano wyniki prospektywnego

An increased cancer incidence rate at menopausal and andropausal age as well as the effects of oncological therapy lead some people to suffering from a deficiency of sex hormones. The management of healthy people usually involves the use of hormone replacement therapy (HRT). However, an approach for persons who were treated because of hormone-dependent tumors, or for healthy individuals who have an increased risk of developing cancer has to be determined. Estrogen impact on the risk of breast cancer is well documented. New data have confirmed previous observations that progesterone and testosterone are involved in the pathogenesis of breast cancer and prostate cancer, respectively. The classic oncologists' opinion has presumed that HRT was contraindicated in such cases. Is the opinion still valid in the light of advancement of contemporary scientific reports? Some data continue to show more harm than good for long-term users of HRT. Thus, a considerable selection of candidates for HRT and precise definition of duration are required. This paper provides a comprehensive review of the use of HRT in oncology either to improve the quality of life or to prevent several diseases. When summarizing the data, it is necessary to point out that persons with a history of breast cancer, uterus cancer and prostate cancer should be given as a first-line therapy an alternative approach, instead of HRT. However, those uterus cancer cases failing the alternative approach, can get HRT. In patients with a history of ovarian cancer, there is no contraindications for HRT whatsoever.

Key words: hormone replacement therapy, breast cancer, uterus cancer, ovarian cancer, prostate cancer.

randomizowanego badania grupy WHI, oceniającego wpływ HTZ u zdrowych kobiet na ww. problemy medyczne. Przedstawione dane pozwoliły na sformułowanie poglądu, iż HTZ nie może być uznana za czynnik prewencji choroby niedokrwiennej serca, a ponadto zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru niedokrwinnego mózgu oraz zakrzepicy żyłnej. Potwierdzono natomiast zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych i ochronną funkcję HTZ w stosunku do gęstości kości [3-7].

Jeśli chodzi o choroby nowotworowe, stwierdzono zwiększenie ryzyka zachorowalności na inwazyjnego raka piersi w 5. roku terapii hormonalnej, na granicy istotności statystycznej. Znacznie częściej nowotwór ten występował u kobiet, które jeszcze przed włączeniem do próby stosowały HTZ, co potwierdza dane z innych badań, że na rozwój raka piersi ma wpływ okres stosowania hormonalnej terapii zastępczej [3, 4, 8]. Potwierdzono również znany wcześniej fakt, że dodanie progesteronu do estrogenu powoduje większe ryzyko zachorowania na raka piersi, niż stosowanie samego estrogenu [8-10]. Nie stwierdzono zwiększenia zachorowalności na raka trzonu macicy, co potwierdziło dane z innych badań, że zrównoważona terapia estrogenowo-progesteronowa nie powoduje podwyższonego ryzyka zachorowalności na ten nowotwór. Ciekawy, choć niewyjaśniony jest fakt zaobserwowanego zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka jelita grubego u kobiet stosujących HTZ. Ten ochronny efekt widoczny był już po trzech latach terapii. Nie stwierdzono różnic w występowaniu pozostałych nowotworów u kobiet poddanych HTZ w stosunku do otrzymujących *placebo*, w tym innych nowotworów hormonozależnych, takich jak rak jajnika czy szyjki macicy [3, 4, 7].

Pomimo pewnych niedoskonałości tej prospektywnej, randomizowanej próby i głosów krytyki, poja-

wiających się zwłaszcza w środowiskach endokrynologów, nie ma drugiego takiego badania, którego wyniki porządkowałyby poglądy na stosowanie HTZ u zdrowych kobiet z punktu widzenia kilku podstawowych specjalności medycznych. Należy więc wnioskować, że HTZ może być stosowana u zdrowych kobiet w celu poprawy jakości życia poprzez zniesienie objawów menopauzy. Może również służyć do profilaktyki i leczenia osteoporozy, ale już nie jako prewencja lub leczenie choroby niedokrwiennej serca. W onkologii natomiast stosowanie HTZ powinno być rozpatrywane indywidualnie u każdej kobiety. Pacjentka powinna mieć przeświadczenie o słuszności takiego postępowania, a lekarz, zanim poda HTZ, musi dokładnie ocenić wszystkie korzyści, jak i całokształt ryzyka wynikający z tej terapii oraz powinien dysponować badaniami diagnostycznymi, które umożliwią wykrycie raka we wczesnej fazie jego rozwoju.

Jak dotąd nie został ustalony bezpieczny okres stosowania HTZ i sumaryczna dawka hormonów, po której przekroczeniu ryzyko rozwoju raka piersi zwiększa się znacząco znamienne. Ponieważ niekorzystne onkologicznie skutki HTZ pojawiają się zwykle po ok. 5 latach podawania hormonów, można domniemywać, że ograniczając okres stosowania HTZ do ok. 3 lat, uniknie się zwiększenia ryzyka rozwoju raka piersi, a zapewni poprawę jakości życia kobiet w tym okresie menopauzy, w którym objawy niewydolności jajników są najsilniejsze [7]. Aby takie podejście terapeutyczne weszło do standardów leczenia wspomagającego w onkologii, potrzeba jeszcze kilku prób klinicznych.

Rozpoznawanie andropauzy, a zwłaszcza jej leczenie, są zagadnieniami stosunkowo nowymi. Wyniki badań oceniających ryzyko zachorowania na raka prostaty wśród mężczyzn stosujących HTZ są

sprzeczne. Z jednej strony wiadomo, że podwyższone poziomy testosteronu usposabiają do rozwoju raka stercza, z drugiej zaś lekarze polecają suplementację testosteronem u zdrowych mężczyzn ze stwierdzonym deficytem tego hormonu. Ponadto, obserwowane w ostatnich latach stałe zwiększanie zachorowalności na raka prostaty nie jest wprost proporcjonalne do wzrostu *spożycia* testosteronu lub dihydroepiandrosteronu (DHEA) [8–10]. Trudno więc jednoznacznie ocenić wpływ HTZ na zwiększenie zachorowania na raka prostaty. Antycypując dotychczasowe doświadczenia zdobyte w związku ze stosowaniem HTZ u kobiet, można sformułować identyczne zalecenia odnośnie podawania testosteronu lub DHEA (lepiej i bezpieczniej) w okresie andropauzy zdrowym mężczyznom.

HTZ U OSÓB, KTÓRE CHOROWAŁY NA NOWOTWORY HORMONOZALEŻNE

Rak piersi

W większości przypadków rak piersi jest typowym nowotworem hormonozależnym. Estrogeny (głównie estradiol) oraz progesteron stymulują proliferację komórek nowotworowych, czego dowodem jest udział klasycznych czynników ryzyka rozwoju tego raka, wynikających ze stanu hormonalnego kobiety (młody wiek pierwszej miesiączki, długi okres do osiągnięcia regularnych cykli, pierwsza ciąża po 30. roku życia i późna menopauza) [1, 14]. Kolejnym argumentem potwierdzającym hormonozależność raka piersi jest fakt, iż szczyt zachorowań przypada na wiek okołomenopauzalny.

Hormonozależność raka piersi spowodowała niechęć do stosowania HTZ u osób, które w przeszłości chorowały na ten nowotwór i uzyskały wieloletnie przeżycie wolne od choroby (DFS – *disease free survival*) lub zostały wyleczone.

Obawa, że nawet po 10 latach przeżycia wolnego od choroby istnieje możliwość pobudzenia (podaniem hormonów) *uśpionych* mikroognisk raka lub perspektywa wyindukowania nowotworu w drugiej piersi skłoniły onkologów do poglądu, że HTZ w tej grupie kobiet jest przeciwwskazana [15]. Ale badania nad HTZ trwały i zaczęło pojawiać się coraz więcej danych o korzystnym wpływie substytucji hormonalnej na objawy menopauzalne, układ kostny czy krwionośny. Zmusiło to niejako onkologów do dokładniejszego spojrzenia na problem.

Z badań retrospektywnych wynikało, że co prawda stężenie estrogenów w surowicy odwrotnie koreluje z bezobjawowym okresem trwania choroby, to jednak wśród kobiet stosujących HTZ większy odsetek raków wykazywał wysokie zróżnicowanie, mniejszy stopień histologicznej złośliwości i wolniejszy przebieg kliniczny [16, 17]. Jeżeli więc nie zalecać podawania HTZ pacjentkom, które w przeszłości przebyły raka piersi, którego komórki posiadały receptory hormonalne, to może choć stosować substytucję w przypadkach tych raków piersi, które są hormononiezależne? Przez długi czas ostrożni zwolennicy HTZ, jak i radykalni przeciwnicy tej terapii nie mogli osiągnąć konsensusu i nie było oficjalnych rekomendacji w tym zakresie. Obecnie w USA i Europie prowadzone są randomizowane, prospektywne badania oceniające bezpieczeństwo i korzyści ze stosowania HTZ u kobiet po skutecznym leczeniu raka piersi. Do leczenia kwalifikowane są chore z rakiem piersi w I lub II stopniu zaawansowania wyjściowo, z ujemnymi receptorami estrogenowymi i progesteronowymi, które przeżyły 2 lata od zakończenia leczenia lub kobiety z nieznanym stanem receptorowym, które przeżyły 10 lat bez nawrotu choroby. Jednak do czasu opublikowania ostatecznych wyników tych badań, pacjentkom, które przebyły w przeszłości raka piersi, nie należy rekomendować podawania HTZ [15].

Tak więc, niewystarczająca liczba danych do sformułowania ostatecznych wniosków odnośnie stosowania HTZ u kobiet, które w przeszłości zachorowały na raka piersi, skłania ku przyjęciu naczelnej zasady medycyny – *primum non nocere*. U osób tych, jeżeli pojawiają się uciążliwe objawy menopauzalne lub istnieje wysokie ryzyko niekorzystnych następstw przekwitania należy stosować alternatywne do HTZ postępowanie lecznicze, które zostało omówione w dalszej części artykułu.

Nowotwory macicy

Od dawna wiadomo, że rak endometrium jest stymulowany przez estrogeny, jeżeli dochodzi do braku zrównoważenia ich działania przez progestageny. Potwierdzeniem hormonozależności tego nowotworu jest jego częstsze występowanie u kobiet z późną menopauzą, bezdietych, otyłych i leczonych estrogenami.

Dotychczas opublikowane prace dotyczące stosowania HTZ po leczeniu raka trzonu macicy są badaniami retrospektywnymi. Większość z nich nie tylko nie wykazała zwiększonego ryzyka nawrotu choroby, ale nawet pozwoliła na zaobserwowanie mniejszej liczby wznów w grupach stosujących HTZ. Brak jest jednak ostatecznych wniosków z prowadzonych obecnie badań prospektywnych i randomizowanych, co uniemożliwia jednoznaczne wskazanie grupy kobiet po skutecznym leczeniu raka trzonu macicy, które byłyby kandydatkami do HTZ [14, 17, 18]. Zachowując zrozumiałą ostrożność wobec braku dostatecznej wiedzy na temat kompleksowego oddziaływania hormonów na mechanizmy transformacji komórki nowotworowej w tym typie raka zaleca się rozpoczęcie leczenia objawów menopauzy lekami niehormonalnymi. Dopiero nieskuteczność tych środków pozwala na próbę zastosowania HTZ, poprzedzoną wnikliwą analizą ewentualnych korzyści i ryzyka.

Inny nowotwór macicy, tzw. mięsak podścieliskowy – *low grade stromal sarcoma* (LGSS) wykazuje silną zależność hormonalną, gdyż jest bardzo bogaty w receptory estrogenowe i progesteronowe. Ze względu na stwierdzane odległe nawroty tego nowotworu po podaniu estrogenów, stosowanie tych hormonów jest przeciwwskazane u kobiet, które w przeszłości chorowały na LGSS. W terapii substytucyjnej zaleca się octan megestrolu, octan medroxyprogesteronu lub selektywne modulatory receptora estrogenowego, z uwagi na obserwowane po stosowaniu gestagenów i antyestrogenów regresje tych guzów [14].

Rak jajnika

Dokładny udział hormonów w powstawaniu raka jajnika nie jest poznany, ale uważa się że komórki nabłonkowe pęcherzyków poprzez stymulację gonadotropinami podczas każdej owulacji mogą być punktem wyjścia nowotworu. Teorię tę może potwierdzać mniejsza liczba zachorowań wśród kobiet wielodzietnych oraz przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne.

Prawie wszystkie kobiety po leczeniu raka jajnika mają objawy braku estrogenów, co związane jest głównie z rodzajem stosowanej terapii tego nowotworu (chirurgia + chemioterapia). Dotychczas przeprowadzono jedno prospektywne randomizowane badanie, oceniające HTZ u chorych, będących po leczeniu raka jajnika. Udokumentowało ono brak korelacji pomiędzy stosowaniem HTZ, a okresem wolnym od choroby, nie wykazano także negatywnego wpływu HTZ na czas całkowitego przeżycia chorych. Badanie to potwierdziło wcześniejsze analizy retrospektywne. Tylko w jednym badaniu retrospektywnym nie sformułowano ostatecznych wniosków odnośnie bezpieczeństwa stosowania HTZ u kobiet z rozpoznaniem w przeszłości rakiem jajnika, ale dotyczyło to szczególnej postaci histopatologicznej tego nowotworu – *carcinoma endometrioidales*, który wykazuje duże podobieństwo

do raka trzonu macicy [14, 19, 20]. Podsumowując te doniesienia, należy stwierdzić, że HTZ może być bezpiecznie stosowana u kobiet, które w przeszłości chorowały na raka jajnika.

Rak prostaty

Rozwój raka prostaty jest zależny od dihydrotestosteronu i androstendionu, które bezpośrednio działają na komórki nowotworowe pobudzając ich proliferację. Mając dowody na udział pochodnych testosteronu w etiopatogenezie raka prostaty, potwierdzoną skuteczność stosowanego w tym nowotworze leczenia antyandrogenowego, zarówno chirurgicznego, jak i hormonalnego, uważa się, że HTZ jest przeciwwskazana w grupie mężczyzn, którzy w przeszłości chorowali na raka stercza. Dodatkowym argumentem za takim postępowaniem może być obserwowane niekorzystne oddziaływanie androgenów na układ sercowo-naczyniowy u mężczyzn w starszym wieku [13]. Postępowanie terapeutyczne sprowadza się więc do stosowania leczenia alternatywnego.

ALTERNATYWNE DO HTZ SPOSOBY POSTĘPOWANIA LECZNICZEGO

Wobec niemożności zastosowania HTZ u większości kobiet będących po skutecznym leczeniu raka piersi lub raka endometrium, podejmuje się próby łagodzenia objawów menopauzy za pomocą leków niehormonalnych. Niestety, z reguły skuteczność ich działania jest mniejsza niż hormonoterapii.

Dolegliwości naczynioruchowe można zwalczać stosując klonidynę w wysokich dawkach, co zwykle niesie za sobą liczne działania niepożądane. Innym stosowanym lekiem jest Bellergal (połączenie alkaloidu pokrzyku, ergotaminy i fenobarbitalu); lek ten jest dość skuteczny, jednak poprzez znaczną komponentę nasenną może być stosowany jedynie wieczorem. Weralipryd – antagonistą dopaminy, lek

o dość dużej skuteczności zwalczania objawów naczynioruchowych, jest rzadko stosowany ze względu na uciążliwe działania niepożądane w postaci mastodynii i mlekotoku. Warto zauważyć, że nawet placebo zmniejsza liczbę i nasilenie objawów naczynioruchowych o 25 proc. Istotną rolę odgrywają leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, np. venlafaxyna, jak również gabapentyna [14, 15, 21].

Część pacjentek odnosi korzyści w łagodzeniu dolegliwości związanych z brakiem estrogenów stosując fitoestrogeny. Zaletą ich jest brak objawów ubocznych [22, 23]. Octan megastrolu w dawce 40 mg/dobę wydaje się być równie skuteczny jak estrogeny, ale jego wpływ na komórki nowotworowe nie jest do końca poznany, stąd ostrożność wielu onkologów w stosowaniu tego leku. Istnieją nawet podejrzenia, że może on stymulować komórki raka piersi [14, 15].

Dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego u kobiet można niwelować, stosując środki nawilżające, ale także miejscowo działające estrogeny w postaci kremów czy globulek.

Korzyści długofalowe ze stosowania HTZ można również starać się osiągnąć stosując inne leki. I tak, w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy, niezależnie od podawania preparatów wapniowych i witaminy D₃, można z powodzeniem stosować bifosfoniany. Wiadomo o korzystnym wpływie estrogenów na profil lipidowy. Podobny efekt u kobiet po leczeniu onkologicznym z powodu NHZ można osiągnąć za pomocą odpowiedniej diety lub stosując statyny zamiast terapii hormonalnej [14, 15].

Ostatnie badania nie potwierdziły ochronnej funkcji HTZ na układ sercowo-naczyniowy, wobec czego zarówno u zdrowych kobiet, jak i u pacjentek po leczeniu onkologicznym należy stosować inny rodzaj prewencji pierwotnej lub wtórnej choroby wieńcowej [3-5].

U mężczyzn, jako alternatywne leczenie objawów naczyniorucho-

wych stosuje się klonidynę, leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, takie jak venlafaxyna, fluoksetyna, a także gabapentynę czy octan megastrolu. Dużą skuteczność wykazują też niskie dawki dietylstilbestrolu [24].

W leczeniu osteoporozy jako następstwa andropauzy podaje się preparaty wapnia i witaminy D₃, bifosfoniany, a w przypadku niedokrwistości – erytropoetynę. W celu poprawy masy mięśniowej zaleca się odpowiedni wysiłek fizyczny [24].

PODSUMOWANIE

Na obecnym etapie wiedzy medycznej, z punktu widzenia zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworu hormonalnie zależnego, nie ma przeciwwskazań do stosowania HTZ u osób zdrowych pod następującymi warunkami:

- istnieją potwierdzone, korzystne sposoby wykrycia tego nowotworu na wczesnym etapie jego rozwoju i tymi badaniami będą objęte osoby stosujące HTZ,
- korzyści z HTZ dla danego pacjenta przewyższają jej ujemne skutki.

W przypadkach nowotworów hormonalnie zależnych, największe ryzyko stosowania HTZ występuje u osób, które przebyły w przeszłości raka piersi lub raka prostaty, nawet jeżeli przez kilka lat nie stwierdza się u nich nawrotu choroby. U tych osób należy stosować leczenie alternatywne. W przypadku raka endometrium brak skuteczności leczenia alternatywnego może być wskazaniem do podania HTZ. Kobiety będące po leczeniu raka jajnika nie mają przeciwwskazań onkologicznych do przyjmowania hormonalnej terapii zastępczej.

Wobec wielu jeszcze znaków zapytania odnośnie miejsca i roli HTZ w onkologii, należy dążyć do przeprowadzenia kolejnych prospektywnych, randomizowanych prób klinicznych, aby na podstawie wyników tych badań zapewnić pacjentom

jeszcze lepszą jakość życia wolną od bezpośrednich i odległych skutków, jakie niesie ze sobą zasadnicze leczenie onkologiczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Key TJ. *Hormones and cancers in humans*. *Mutat Res* 1995; 333 (1-2): 59-67.
2. Foksiński M, Piekutowski K, Roszkowski K, Oliński R. *Rola estrogenów w procesie karcinogenezy*. *Współ Onk* 2002; 3: 137-40.
3. Stjernquist M. *After the early termination of the Womens Health Initiative study*. *New American recommendations for postmenopausal hormone therapy*. *Lakartidningen* 2003; 100 (20) Abstr.
4. The Women's Health Initiative Group. *Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial*. *JAMA* 2002; 238: 321-33.
5. Vogel RA. *The changing view of hormone replacement therapy*. *Rev Cardiovasc Med* 4 (2): 68-71.
6. Fletcher SW, Colditz GA. *Failure of Estrogen Plus Progestin Therapy for Prevention*. *JAMA* 2002; 288: 366-8.
7. Burkman RT. *Hormone replacement therapy. Current controversies*. *Min Gynec* 2003; 55 (2): 107-16.
8. Welnicka-Jaśkiewicz M, Jassem J. *The risk and benefits of hormonal replacement therapy in healthy women and in breast cancer survivors*. *Cancer Treat Rev* 2003; 29 (5): 355-61.
9. Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. *Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden*. *Cancer* 2003; 97 (6): 1387-92.
10. Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E, Ottesen B. *Hormonal replacement therapy and risk of breast cancer: the role of progestins*. *Act Obstet Gynec Scand* 2003; 82 (4) Abstr.
11. Morales A. *Androgen replacement therapy and prostate safety*. *Eur Urol* 2002; 41 (2): 113-20.
12. Slater S, Oliver RT. *Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use of hormone replacement therapy*. *Drugs Aging* 2000; 17 (6): 431-9.
13. Basaria S, Dobs AS. *Risks versus benefits of testosterone therapy in*

- elderly men*. *Drugs Aging* 1999; 15 (2): 131-42.
14. Bidziński M. *Hormonalna terapia zastępcza u osób po leczeniu z powodu nowotworu*. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M, Borgis W-wa 2001; 544-53.
15. Pearlstone DB, Pearlstone MM, Vassilpoulou-Sellin R, Singletary SE. *Hormone replacement therapy and breast cancer*. *Anal Surg Oncol* 1999; 6: 208-17.
16. Newcomer LM, Newcomb PA, Potter JD, et al. *Postmenopausal hormone use and risk of breast cancer by histologic type (United States)*. *Cancer Caus Contr* 2003; 14 (3): 225-33.
17. Lewiński A. *Endokrynologia polska*. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne Łódź 2002; 53 (2) supl 1: 179-82.
18. Barakat RR. *Contemporary issues in the management of endometrial cancer*. *CA Cancer J for Clin* 1998; 48: 299-314.
19. Korzeniowski S. *Hormonalna terapia zastępcza a ryzyko rozwoju pierwotnych nowotworów nabłonkowych jajnika – metaanaliza*. *Med Prakt Ginek Położ* 1999; 2: 24-5.
20. Lacey JV, Mink PJ, et al. *Menopausal Hormone Replacement Therapy and Risk of Ovarian Cancer*. *JAMA* 2002; 288: 334-41.
21. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. *Pathophysiology and treatment of hot flashes*. *Mayo Clin Proceed* 2002; 77 (11): 1207-18.
22. Lewiński A. *Endokrynologia polska*. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne Łódź 2002; 53 (2) supl 1: 506-7.
23. Arena S, Rappa C, Del Frate E, Cenci S, Villani C. *A natural alternative to menopausal hormone replacement therapy*. *Phytoestrogens*. *Min Gynec* 2002; 54 (1): 53-7.
24. Thompson CA, Shanafelt TD, Loprinzi CL. *Andropause: Symptom Management for Prostate Cancer Patients Treated With Hormonal Ablation*. *Oncol* 2003; 8 (5): 474-87.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Alicja Asendrych
Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna
SP CSK
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
tel./faks +48 22 659 75 77
e-mail: asendrych@wp.pl