

# Hormonálna substitučná liečba pacientok po onkogynekologickom ochorení

MUDr. Sylvia Redechová, MUDr. Ľubica Hammerová, prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.

I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a UNB

Ženy liečené na gynekologické malignity trpia nielen samotným onkologickým ochorením, ale často sú konfrontované so stratou ovariálnej funkcie a následnými klimakterickými príznakmi. Symptómy iatrogénnej menopauzy sú zväčša výraznejšie pre jej rýchly nástup, z plného hormonálneho zásobenia, často nižší vek tejto skupiny žien a v neposlednom rade aj pre vplyv samotnej onkologickej liečby. Z dlhodobého hľadiska majú tieto ženy vyššie kardiovaskulárne riziko, riziko nástupu osteoporózy, artritíd, trofických zmien kože, ako aj atrofie vonkajších genitálií a aj orálnej sliznice. Najefektívnejšiu liečbu menopauzálnych symptómov predstavuje hormonálna substitučná liečba. Užívanie hormonálnej substitučnej liečby u pacientok s gynekologickými malignitami patrí však medzi kontroverzné témy. Podľa dosiaľ dostupných znalostí väčšina gynekologických malignít nie je estrogén dependentná a užívanie hormonálnej substitučnej liečby pri týchto typoch ochorení je tak bezpečné. Je však nevyhnutné u každej pacientky komplexne zhodnotiť jej výhody a riziká.

**Kľúčová slová:** hormonálna substitučná liečba, gynekologické malignity, karcinóm.

## Hormon replacement therapy in patients after the treatment of gynaecological malignancies

Women treated for gynaecological malignancies suffer not only from the oncological disease itself but also from the loss of the ovarian function and climacteric symptoms. Iatrogenic menopause is usually more intense due to its sudden onset, younger age of these patients and the oncological therapy itself. These patients have increased risk of cardiovascular diseases, osteoporosis, arthritis, skin changes, eye changes, mucosal changes of the oral, vulvar, and vaginal region. The most effective treatment of menopausal symptoms is hormone replacement therapy. However, the use of hormone replacement therapy in patients after the treatment of gynaecological malignancies is controversial. Most of these diseases are not estrogen dependent and therefore the use of hormone replacement therapy is safe. However, it is necessary to evaluate the benefits and risks of hormonal replacement therapy in each patient.

**Key words:** hormone replacement therapy, gynaecological malignancies, carcinoma.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(6): 355–357

## Úvod

Každoročne je na Slovensku, okrem karcinómov prsníka, novodiagnostikovaných približne 2 700 gynekologických malignít (1). Ženy liečené na gynekologické malignity trpia nielen samotným onkologickým ochorením, ale sú väčšinou konfrontované aj so stratou ovariálnej funkcie a vznikom rôznych závažných foriem klimakterického syndrómu. Liečba onkogynekologického ochorenia si často vyžaduje radikálny chirurgický prístup s možnou následnou chemo- alebo rádioterapiou, čo v mnohých prípadoch vedie k strate ovariálnej funkcie (2). Symptómy takéhoto iatrogénneho klimaktéria sú zväčša výraznejšie pre rýchly nástup, nižší vek pacientok a v neposlednom rade aj pre vplyv samotnej onkologickej liečby (2). Ženy môžu trpieť závažnými klimakterickými symptómami, potenciovými základným ochorením, stratou sebavedomia a emocionálnou nestabilitou. Najefektívnejšia liečba klimakterických symptómov je hormonálna substitučná liečba (HSL) (2). Estrogén-progesterónovú HSL podávame ženám so zachovanou maternicou, aby sa predišlo hyperproliferácii endometria a vzniku endometriálneho karcinómu. Ženám po hysterektómii je možné podávať čisté estrogény s prihliadnutím na základné ochorenie a stav pacientky (3). Podávanie len HSL je vysoko efektívne pri minima-

lizovaní klimakterických symptómov, ako sú návaly tepla, nespavosť, dyspareunia, sexuálne dysfunkcie, zníženie rizika fraktúr z osteoporózy (3). V poslednom období sa veľa diskutuje o jej protektívnom účinku pri Alzheimerovej chorobe (4). U týchto pacientok je však pre riziko základného ochorenia nevyhnutné individuálne zhodnotiť jej benefity. Z dlhodobého hľadiska majú tieto pacientky vyššie riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení, osteoporózy, artrózy, kožných trofických zmien, atrofie prsníkov, vonkajšieho genitálu, vulvy a vaginálnej sliznice (3).

Nezodpovedanou a zároveň najkontroverznou zostáva otázka hormonálnej stimulácie reziduálnych malígnych buniek a indukcie nových, hormonálne dependentných ochorení. Väčšina gynekologických malignít (epidermoidný karcinóm cervixu, serózný papilárny ovariálny karcinóm, dladicovo-bunkový karcinóm vulvy) nie sú hormonálne dependentné. Doterajšie vedecké štúdie nepreukázali negatívny vplyv HSL na výsledky liečby onkologických pacientok s hormonálne dependentným včasným štádiom endometriálneho karcinómu tela maternice (5). HSL je však kontraindikovaná pri low grade endometriálnom stromálnom sarkóme (3). HSL umožňuje zachovanie kvality života a minimalizovanie fyzického a psychologického dosahu onkologickej liečby. Nevyhnutné je však individu-

álny prístup a liečba upravená pre danú pacientku. Napriek tomu, že HSL zvyšuje kvalitu života, je stále diskutovanou otázkou, či je jej použitie u pacientok po liečbe onkogynekologického ochorenia bezpečné (3). Dosiaľ neexistujú jasné terapeutické odporúčenia na podávanie HSL týmto pacientkam. Je preto nevyhnutné zhodnotiť všetky krátkodobé aj dlhodobé výhody a nevýhody podávania HSL u tejto skupiny žien.

## Karcinóm vulvy a vagíny

Karcinóm vulvy je relatívne zriedkavé ochorenie. Jeho incidencia na Slovensku je 1,5 na 100 000 žien (1). Nie je známe, že by podávanie estrogénov alebo gestagénov spôsobovalo abnormálnu alebo zvýšenú mitotickú aktivitu tkanív v oblasti vulvy u žien s karcinómom vulvy alebo bez neho (3). Viaceré štúdie preukázali, že pomocou estrogénov môžu byť efektívne liečené niektoré predrakovinové štádiá, ako je napríklad lichen sclerosus. Vzhľadom na tieto fakty nie je po chirurgickom odstránení nádoru vulvy kontraindikované užívanie estrogén-progesterónovej HSL na zmiernenie prípadných klimakterických ťažkostí (3).

Incidencia primárneho karcinómu pošvy, podobne ako karcinómu vulvy, je veľmi nízka. Na Slovensku je to 0,6 prípadu na 100 000 žien

(1). Vaginálny epitel obsahuje estrogénové ako aj progesterónové receptory. Lokálne podávanie estrogénov sa preto využíva v liečbe vaginálnej atrofie. Podobne ako je to pri epiteli vulvy, ani v pošve nedochádza k hyperplastickému rastu vaginálneho epitelu. Vzhľadom na nízku incidenciu tohto ochorenia a chýbajúce prospektívne randomizované štúdie sa dosiaľ nezistila súvislosť medzi užívaním HSL a vznikom vaginálneho karcinómu. Ženy po prekonaní vaginálneho karcinómu môžu preto užívať HSL na zmiernenie klimakterických symptómov bez zvýšenia rizika recidívy základného ochorenia (3).

### Karcinóm krčka maternice

Incidencia karcinómu krčka maternice na Slovensku je 16,6 prípadu na 100 000 žien (1). Viaceré práce dokázali, že HSL znižuje riziko preinvazívnych a invazívnych lézií krčka maternice u ich užívateľiek (6). Parazzini et al. (7) vo svojej štúdií zistili zníženie rizika vzniku karcinómu krčka maternice počas samotného užívania HSL. Z ich záverov vyplýva, že ak bola HSL užívaná viac ako 12 mesiacov, relatívne riziko vzniku karcinómu krčka maternice sa znížilo z 0,6 na 0,5. V tejto štúdií bol takisto zistený vyšší protektívny vplyv HSL pri začatí jej užívania pred 50. rokom života. Tento protektívny vplyv pritom pretrvával až 10 rokov po skončení užívania HSL. Pacientky po radikálnej operačnej liečbe karcinómu krčka maternice s adjuvantnou rádioterapiou alebo bez nej môžu užívať estrogénovú alebo estrogénovo-progesterónovú HSL (3). Ploch E. (8) sledoval negatívny vplyv HSL na 5-ročné prežívanie a rekurenciu karcinómu krčka maternice po operačnej liečbe. Nezistil štatisticky významný rozdiel medzi skupinou pacientok s HSL a bez nej. Vo svojej veľkej epidemiologickej štúdií Lacey et al. (9) sledovali pacientky s adenokarcinómom a dlaždicovo-bunkovým karcinómom krčka maternice. Zároveň hodnotili vplyv exogénnych hormónov na rekurenciu karcinómu krčka maternice. Užívanie HSL bolo spojené s dvojnásobne vyšším rizikom vzniku adenokarcinómu krčka maternice. Iná finska štúdia zahŕňajúca 243 857 žien užívajúcich HSL najmenej 6 mesiacov sledovala výskyt karcinómu krčka maternice. V celej skupine pacientok sa vyskytlo 210 novodiagnostikovaných skvamóznych lézií krčka maternice (178 prekanceróz a 32 skvamocelulárnych karcinómov) a 79 žľazových lézií (14 prekanceróz a 65 adenokarcinómov). Užívanie HSL nebolo spojené so štatisticky významným zvýšením výskytu prekanceróz. Riziko vzniku dlaždicovo-bunkového karcinómu bolo v tejto skupine znížené na polovicu. Naopak, zvýšené bolo riziko vzniku adenokarcinómu (10). Tieto závery sú v zhode so štúdiou autorov Lacey et al.

### Endometriálny karcinóm

Incidencia karcinómu endometria na Slovensku je 20,2 na 100 000 žien (1). V rozvinutých krajinách predstavuje karcinóm endometria najčastejšiu gynekologickú malignitu. Jeho najvyšší výskyt je práve v skupine postmenopauzálnych žien. Pacientky pred menopauzou predstavujú 20 – 25 % a iba 5 % pacientok sú mladšie ako 40 rokov. Väčšina prípadov endometriálneho karcinómu je vzhľadom na skorú manifestáciu príznakov diagnostikovaná v skorom štádiu (The International Federation of Gynaecology and Obstetrics – FIGO štádium I a II). Tieto skoré štádiá karcinómu endometria majú celkovo dobrú prognózu, s 5-ročným prežívaním nad 85 % (11). Nevyhnutná je preto následná starostlivosť a liečba spolu so zlepšením kvality života týchto žien.

Pri rozhodovaní o začatí liečby HSL je nevyhnutné zvážiť histologický typ karcinómu endometria. Existujú dve skupiny karcinómu endometria. Typ I predstavuje 90 % prípadov. Ide o estrogén dependentný, endometrioidný typ karcinómu s vysokou koncentráciou estrogénových a progesterónových receptorov. Celkovo je charakterizovaný nižším stupňom diferenciácie ako typ II. Rizikovým faktorom vzniku karcinómu endometria typu I je neoponovaná estrogénová liečba a obezita. Hyperestrogénny stav u obéznych žien je spôsobený chronickou progesterónovou deficienciou, zapríčinenou anovulačnými cyklami a zvýšenou konverziou androgénov na estrogény v periférnom tukovom tkanive. Typ II karcinómu endometria nie je estrogén dependentný. Histologicky ide najčastejšie o serózný, papilárny alebo svetlobunkový karcinóm. Vo všeobecnosti sú tieto karcinómy agresívnejšie s vyšším histologickým stupňom diferenciácie ako typ I. V porovnaní s ním má typ II karcinómu endometria len veľmi málo estrogénových a progesterónových receptorov.

Viaceré štúdie sa zaoberali vplyvom HSL na vznik a rekurenciu karcinómu endometria. Riziko vzniku a rekurencie karcinómu endometria pri užívaní HSL je však závislé od dĺžky užívania HSL, jej zloženia a dávky. Estrogény hrajú významnú úlohu pri karcinogenéze väčšiny karcinómov endometria. Napriek tomu nie sú jasné dôkazy o tom, že HSL ovplyvňuje rekurenciu ochorenia stimuláciou rastu okultných tumoróznych buniek (3). Treba si však uvedomiť, že neoponovaná estrogénová liečba u pacientok so zachovaným uterusom zvyšuje riziko vzniku karcinómu endometria. Podľa práce Grady et al. (12) je relatívne riziko užívania neoponovanej estrogénovej liečby 2,3 v porovnaní so skupinou žien, ktoré estrogény neužívali (95 % interval spoľahlivosti [CI] 2,1 – 2,5). Podľa štúdie Cushinga et al. (13) zvyšuje nízkodáv-

ková estrogénová substitučná liečba (0,3 mg konjugovaných estrogénov) relatívne riziko až 5,4-krát. Pri užívaní neoponovaných estrogénov 10 a viac rokov sa relatívne riziko zvyšuje až na 9,5. Riziko ostáva zvýšené aj po skončení užívania estrogénovej substitučnej liečby (12). Antagonistický efekt progesterónov na účinok estrogénov závisí od dĺžky ich užívania, dávky a typu progesterónu. Progesteróny môžu byť efektívnou metódou v liečbe hyperplázie endometria alebo dobre diferencovaného karcinómu endometria (13).

Transvaginálne ultrazukové vyšetrenie je neinvasívna, relatívne lacná diagnostická metóda v detekcii endometriálnej patológie. Napriek tomu jej efektívnosť ako skríningovej metódy u postmenopauzálnych pacientok neužívajúcich HSL sa jednoznačne nepreukázala (14). Podľa štúdie Hänggi et al. (15) je hraničnou hodnotou výšky endometria v ultrazukovom obraze u pacientok užívajúcich HSL 5 mm. Štúdia PEPI (Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions trial) sledovala výšku endometria transvaginálnym ultrazukovým vyšetrením u pacientok užívajúcich HSL. Autori zistili pri hraničnej hodnote výšky endometria 5 mm pozitívnu prediktívnu hodnotu tohto vyšetrenia v diagnostike endometriálnej patológie 9 %, senzitivitu 90 %, špecificitu 48 %, negatívnu prediktívnu hodnotu 99 % (16).

V poslednej dekáde viacero štúdií preukázalo, že u žien po prekonaní endometriálneho karcinómu môže byť použitá HSL (4). Barakat et al. (17) sledovali vo svojej randomizovanej štúdií 618 pacientok po chirurgickej liečbe karcinómu endometria s parailiackou a paraaortálnou lymfonodektómiou alebo bez nej. Estrogénovú substitučnú liečbu užívalo 251 pacientok (41,1 %). Rekurencia ochorenia sa v tejto skupine vyskytla u 14 žien (2,3 %). Celkovo sa v tomto ramene štúdie vyskytlo 26 úmrtí (4,2 %), z toho 5 žien zomrelo na endometriálny karcinóm (0,8 %). V placebo skupine malo 12 pacientok (1,9 %) rekurenciu ochorenia, u 10 pacientok (1,6 %) sa objavila nová malignita. Celkovo bolo v placebo skupine 9 úmrtí (3,1 %) a 4 úmrtia pacientok ako dôsledok rekurencie endometriálneho karcinómu (0,6 %). Absolútna rekurencia a incidencia nových malignít boli v tejto štúdií štatisticky nevýznamné (17). Zaujímavá je štúdia autorov Cresman et al. (18). Sledovali 47 pacientok po radikálnej chirurgickej liečbe karcinómu endometria v štádiu I. Pacientky užívali konjugovaný estrogén orálne alebo vaginálne 15 mesiacov po operácii. Autori zaznamenali signifikantne dlhšie štádium remisie, dlhšie celkové prežívanie a nižšiu rekurenciu (2 % oproti 15 %) v skupine žien užívajúcich HSL oproti skupine bez HSL. K podobným záverom

dospeli aj Lee et al. (19). Autori porovnávali výsledky u 44 žien po chirurgickej liečbe karcinómu endometria užívajúcich HSL 12 mesiacov v porovnaní so skupinou 99 pacientok bez HSL. V skupine pacientok s HSL autori nezaznamenali žiadnu rekurenciu. Naproti tomu v kontrolnej skupine malo 8 % pacientok relaps ochorenia. Treba však zdôrazniť, že skupina s HSL bola zložená z menej rizikových, mladších žien.

## Ovariálny karcinóm

Incidencia karcinómu ovária na Slovensku je 10,8 prípadu na 100 000 žien (1). Ide o rakovinové ochorenie s vysokou mortalitou. Celkové 5-ročné prežítie pre všetky štádiá ochorenia je v priemere 45 % (11). Medián veku, v ktorom sa najčastejšie diagnostikuje skupina epiteliálnych ovariálnych karcinómov, ktoré sú najčastejšie, je 63 rokov. Ochorenie však postihuje aj významný počet premenopauzálnych žien (20). V patogenéze ovariálneho karcinómu sa predpokladá výrazný vplyv steroidných hormónov, najmä androgénov (20). Väčšina týchto ovariálnych karcinómov exprimuje veľké koncentrácie androgénnych receptorov. Nemáme však štúdie, ktoré by dokazovali vplyv estrogénov na iniciáciu a rast epiteliálnych nádorov ovária. V literatúre sa objavujú dve práce zaoberajúce sa vplyvmi HSL na ich výskyt. Prvá nezistila zvýšené riziko vzniku karcinómu ovária u postmenopauzálnych žien užívajúcich HSL. Druhá však vyhodnotila malé, ale významné zvýšenie rizika pri užívaní HSL dlhšom ako 10 rokov (21, 22). Mascarenhas et al. (23) uvádzajú, že užívanie HSL pred diagnostikovaním epiteliálneho karcinómu ovária neovplyvňuje celkové 5-ročné prežítie pacientok až na možný pozitívny vplyv na prežítie pri seróznom epiteliálnom karcinóme. Zaujímavé, že ženy užívajúce HSL po diagnostikovaní tohto typu nádoru mali v priemere dlhšie prežítie ako pacientky neužívajúce HSL. Tieto výsledky však môžu byť ovplyvnené relatívne malým počtom pacientok v sledovanom súbore. Užívanie HSL po liečbe včasných štádií endometrioidného karcinómu ovária je tak podľa autorov tejto štúdie bezpečné (23). Avšak pri vyšších štádiách endometrioidného karcinómu ovária (III a viac) sa HSL neodporúča (23). Práce zaoberajúce sa užívaním HSL u pacientok po profylaktickej adnexektómii pre mutácie génov *BRCA1* a *BRCA2* (breast cancer 1 a 2) nezistili nepriaznivé účinky tejto liečby (24).

V súčasnosti nemáme dostatok relevantných štúdií zaoberajúcich sa užívaním HSL po liečbe nádorov ovária zo zárodočných buniek. Tie postihujú skôr mladšie ženy vo veku okolo 30 rokov a následná chemoterapia môže spôsobiť ovariálne

zlyhanie. Pre tieto pacientky nemáme k dispozícii relevantné odporúčenia v súvislosti s užívaním HSL (25). Žiadna štúdia sa dosiaľ nezaoberala ani užívaním HSL po liečbe gonadostromálnych nádorov ovária. Ide však o hormonálne aktívne a dependentné tumory, a preto prevláda názor, že užívanie HSL pri tomto type ochorenia je vo všeobecnosti kontraindikované (25).

## Záver

Užívanie HSL u pacientok s gynekologickými malignitami patrí medzi kontroverzné témy. Podľa dnes dostupných biologických vedomostí väčšina gynekologických malignít nie je estrogén dependentná. Užívanie HSL pri týchto typoch ochorení je preto podľa viacerých prác bezpečné. Potrebné budú však ďalšie štúdie na overenie týchto predpokladov.

Zložitejšia otázka je však pri karcinóme endometria a karcinóme ovária, pri ktorých je užívanie HSL vo včasných štádiách možné. Liečba menopauzálnych príznakov pri pokročilejších štádiách týchto ochorení, ako aj pri iných gynekologických malignitách, pri ktorých je HSL kontraindikovaná, by mala byť preto neestrogénová. Do úvahy prichádza napríklad liečba vazomotorických symptómov gestagénmi alebo selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI). V pokročilých stavoch treba zohľadniť aj celkový stav pacientky a kvalitu zostávajúceho života. Je na dohode lekára s pacientom, či v týchto závažných prípadoch, napriek rizikám vyplývajúcim z podávania HSL, pristúpia k jej podávaniu.

Karcinóm prsníka patrí takisto medzi gynekologické malignity. Užívanie HSL po prekonaní tohto ochorenia je témou presahujúcou rozsah tejto práce.

V súčasnosti prevláda obava lekárov pri užívaní HSL u pacientok po onkogynekologických ochoreniach. Jedným z cieľov liečby týchto pacientok je snaha o zachovanie čo najvyššej možnej kvality ich života. Preto by každá žena mala dostať čo najobjektívnejšie a štúdiami podložené informácie o type onkogynekologického ochorenia, na ktoré trpí a v prípade potreby aj o možnostiach a rizikách následnej HSL.

## Literatúra

1. Safaei Diba CH, Pleško I, Hlava P, et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2007 [online]. NCZI, Bratislava. 2012. Available from: <[http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia\\_zhubnych\\_nadorov\\_2007.pdf](http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2007.pdf)>. Accessed April 3, 2013.
2. Hinds L, Price J. Menopause, hormone replacement and gynaecological cancers. *Menopause Int.* 2010; 16(2): 89–93.
3. King J, et al. Hormone replacement therapy and women with premature menopause a cancer survivorship issue. *Eur J Cancer.* 2011; 47(11): 1623–1632.
4. Fox M, Berzuini C, Kanpp LA. Cumulative estrogen exposure, number of menstrual cycles, and Alzheimer's risk in a cohort of British

women. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; pii: S0306-4530(13)00294-1. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.08.005. [Epub ahead of print]

5. Chapman JA, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175(5): 1195–1200.
6. Adami HO, Persson I, Hoover R, et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer.* 1989; 44(5): 833–839.
7. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Case-control study of estrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *Br Med J.* 1997 (7100); 551: 85–88.
8. Ploch E. Hormone replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 1987; 26(2): 169–77.
9. Lacey JV, Brinton LA, Barne WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2000; 77(1): 149–55.
10. Jaakkola S, Pukkala EK, Lytinen H, et al. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer.* 2012; 131(4): 537–543.
11. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5): 277–300.
12. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(2): 304–313.
13. Cushing KL, Wiess NS, Voigt LF, et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. *Obstet Gynecol.* 1998; 91(1): 35–39.
14. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(5): 621–629.
15. Hänggi W, Bersinger N, Altermatt HJ, et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users. *Maturitas.* 1997; 27(2): 133–143.
16. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanion KK, et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *N Engl J Med.* 1997; 337(25): 1792–1798.
17. Barakat RR, Bundy BN, Spiratos NM, et al. Gynecologic Oncology Group Study. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24(4): 587–592.
18. Cresman WT. HRT in women who have had breast or endometrial cancer. *J Epidemiol Biostat.* 1999; 4(3): 217–220.
19. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990; 36(2): 189–191.
20. Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010 [online]. National Cancer Institute, Bethesda. 2013. Available from: <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/)>. Accessed April 2013.
21. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, et al. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53(4): 367–375.
22. Sit AS, Modugno F, Weissfeld JL, et al. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2002; 86(2): 118–123.
23. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocchio R, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer.* 2006; 119(12): 2907–2915.
24. Kotsopoulos J, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Gynecol Oncol.* 2006; 100(1): 83–88.
25. Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecologic cancer. *Maturitas.* 2010; 65(3): 190–197.

## MUDr. Sylvia Redechová

I. gynekologicko-pôrodnická klinika  
LF UK a UNB  
Antolská 11, 851 07 Bratislava  
sylviakurimska@gmail.com