NEWSLETTER #10 · ZAŁĄCZNIK 4

MHT a raki – przegląd ryzyka nowotworowego

G. Yongue, Z. Nash, V. Talaulikar, and S. Nicum, " Risk of Cancer With Hormone Replacement Therapy: A Narrative Review," *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* (2026): 1–12, .

Kluczowe założenia z przeglądu

MHT to grupa bardzo różnych terapii (różne dawki, CEE vs 17-estradiol, różne progestageny, drogi podania, schemat ciągły vs sekwencyjny).

Ryzyko jest zależne od czasu stosowania (zwykle rośnie przy ≥5–10 latach ekspozycji) i maleje po odstawieniu.

Zasada: najniższa skuteczna dawka, najkrótszy konieczny czas, przy indywidualizacji wg typu nowotworu, statusu receptorowego, mutacji i wieku.

Największy, dobrze udokumentowany wzrost zapadalności:

Rak piersi przy długotrwałej doustnej terapii skojarzonej z klasycznymi progestagenami (zwłaszcza NETA/levonorgestrel/MPA).

Rak endometrium przy niezrównoważonej estrogenoterapii i/lub za krótkiej fazie progestagenowej w schemacie sekwencyjnym.[]

Niewielki, ale realny wzrost raka jajnika przy ≥5-letnim stosowaniu MHT.[]

Najbardziej wiarygodne „efekty ochronne" MHT:

Spadek zapadalności na raka jelita grubego (E i E+P).[]

Redukcja ryzyka raka żołądka, glejaka, HCC, częściowo raka płuca i raka nerki w danych obserwacyjnych.[]

Obniżenie ryzyka raka endometrium przy dobrze zbilansowanej, ciągłej terapii skojarzonej u kobiet z macicą.[]

Wysokie ryzyko genetyczne / po raku:

BRCA1/2 po RRSO – estro-terapia do 51 r.ż. wydaje się onkologicznie dopuszczalna, bez zniesienia efektu ochronnego RRSO.[]

Po raku piersi (zwł. ER+) – unikać systemowej MHT; co najwyżej rozważać bardzo ostrożnie miejscowe estrogeny u pacjentek na tamoksyfenie, po dyskusji z onkologiem.[]

Sytuacje, w których MHT zmniejsza zapadalność na nowotwory (lub wyraźnie „działa ochronnie")

1. Przeciętne ryzyko – konkretne nowotwory

Rak piersi – terapia samym estrogenem (CEE, WHI)

W ramieniu WHI z samym CEE (kobiety po histerektomii) odnotowano niższą zapadalność na raka piersi (HR 0,65–0,93) i niższą śmiertelność z jego powodu vs placebo.[]

Rak endometrium – schemat ciągły estrogen + progestagen

Dodanie ciągłego progestagenu (CEE 0,625 mg + MPA 2,5 mg) u kobiet z macicą redukowało ryzyko raka endometrium vs placebo (HR 0,65).[]

Ciągłe stosowanie mikronizowanego progesteronu również zapobiegało hiperplazji endometrium w PEPI (ochrona histologiczna).[]

Rak jelita grubego

W WHI kombinacja CEE+MPA wiązała się z niższą zapadalnością na raka jelita grubego (HR 0,56).[]

Metaanaliza RCT potwierdziła redukcję zachorowań zarówno u „ever users" kombinacji (RR 0,74), jak i estrogenoterapii (RR 0,79).[]

Rak żołądka

Metaanaliza 11 badań (1,9 mln kobiet) – HRT wiązała się z 28% redukcją zachorowań na raka żołądka.[]

Glejak

Metaanaliza 17 badań – stosowanie HRT (jakakolwiek) wiązało się z istotnie niższym ryzykiem glejaka.[]

Rak wątrobowokomórkowy

Dwa badania typu case–control wykazały mniejsze ryzyko zachorowania u użytkowniczek HRT; jedno z nich – również dłuższe przeżycie przy HCC.[]

Rak płuca (zapadalność)

Metaanaliza 13 badań kohortowych sugerowała, że HRT wiąże się z niższą zapadalnością na raka płuca.[]

Rak nerki

Metaanaliza 6 badań kohortowych i 8 case–control pokazała odwrotną zależność między stosowaniem HRT a ryzykiem raka nerki (RR 1,08 z nieliniową relacją dawka–odpowiedź; trend ochronny przy umiarkowanym czasie ekspozycji).[]

Sytuacje, w których MHT zmniejsza śmiertelność / poprawia rokowanie (przy braku wzrostu zapadalności)

Rak jelita grubego – pacjentki po rozpoznaniu raka

Metaanaliza 10 badań kohortowych: HRT po rozpoznaniu CRC wiązała się z niższą śmiertelnością całkowitą i nowotworową (HR 0,77) z ok. 3% spadkiem śmiertelności na każdy dodatkowy rok stosowania.[]

Rak wątrobowokomórkowy – przebyty nowotwór

U chorych na HCC stosowanie HRT nie pogarszało przeżycia; wcześniejsze dane sugerują nawet korzystny wpływ estrogenu na zapobieganie włóknieniu i rakowi wątroby.[]

Nabłonkowy rak jajnika – po leczeniu

Metaanaliza Cochrane 3 RCT (350 pacjentek po leczeniu raka jajnika) pokazała poprawę przeżycia całkowitego w ramieniu HRT (HR 0,71) bez jednoznacznego pogorszenia PFS (HR 0,76, granicznie nieistotne).[]

Czerniak (wczesne stadia)

Małe nie-randomizowane badanie u kobiet po operacji czerniaka w stopniu I–II pokazało lepsze przeżycie całkowite u stosujących HRT (HR 0,173).[]

Duża analiza 17 najczęstszych nowotworów (UK)

W kohorcie 182 589 kobiet po różnych nowotworach (bez raka piersi) stosowanie systemowej HRT (tylko 7% pacjentek) nie wiązało się ze wzrostem śmiertelności swoistej dla żadnego z 17 typów nowotworów.[]

Wysokie ryzyko genetyczne – kiedy MHT jest akceptowalna (bez wzrostu ryzyka)

BRCA1/2 po RRSO (profilaktyczna salpingo-ooforektomia)

Ryzyko raka piersi u BRCA1/2 po RRSO

PROSE (prospektywna kohorta 462 nosicielek BRCA1/2): RRSO redukowało ryzyko raka piersi (HR 0,40), a stosowanie HRT (głównie sam estrogen) *nie znosiło* tego efektu (HR 0,37).[]

Eisen i wsp.: u BRCA1 stosowanie samego estrogenu po RRSO wiązało się z niższym ryzykiem raka piersi (OR 0,51); dla HRT skojarzonej OR 0,66 (nieistotne, małe liczby).[]

Duża kohorta 377 BRCA1 na HRT vs 495 bez – brak związku między HRT a zapadalnością na raka piersi (HR 0,97).[]

Rekomendacja wynikająca z tych danych

Na podstawie powyższych badań autorzy wspierają stosowanie HRT do ok. 51 r.ż. u BRCA1/2 po RRSO, bez dowodów na wzrost zapadalności na raka piersi w tym okresie.[]

Lynch i inne mutacje wysokiego ryzyka

Lynch – ryzyko CRC

Nie ma specyficznych badań dla Lynch, ale rekomendacja dopuszcza HRT (po histerektomii i RRSO) oparta na danych z populacji ogólnej o ochronnym/neutralnym wpływie estrogenu na CRC.[]

Kiedy MHT wyraźnie zwiększa zapadalność na nowotwory

1. Rak piersi – populacja ogólna

Kombinacje estrogen + syntetyczny progestagen (zwłaszcza MPA, lewonorgestrel, NETA)

WHI: CEE+MPA zwiększał zapadalność na raka piersi (HR 1,28), bez wzrostu śmiertelności z jego powodu.[]

Million Women Study: aktualne użytkowniczki terapii skojarzonej miały RR 2,00 vs nigdy nie stosujące; tibolon RR 1,45, sam estrogen RR 1,30.[]

Fińska kohorta (n=~358 tys. użytkowniczek HRT): współczesne preparaty oparte na 17-estradiolu nadal zwiększały ryzyko raka piersi; OR 1,61 dla samych estrogenów, 1,82 dla kombinacji, przy wyższym ryzyku przy ≥10 latach stosowania i dla drogi doustnej (OR 1,87) vs transdermalnej (OR 1,63).[]

Największe ryzyko przy progestagenach: norethisterone (OR 2,16), levonorgestrel (OR 1,47), MPA (OR 1,19); najniższe przy dydrogesteronie (OR 1,32).[]

Mikronizowany progesteron i dydrogesteron – „breast-neutral?"

Metaanaliza: kombinacje z mikronizowanym progesteronem lub dydrogesteronem nie zwiększały istotnie ryzyka raka piersi (OR 1,00 i 1,10), ale wszystkie dane obserwacyjne, bez solidnej informacji o czasie stosowania – autorzy podkreślają konieczność dalszych badań.[]

Czas trwania terapii

Metaanaliza Collaborative Group: 5 lat MHT od 50 r.ż. skutkuje dodatkowo: ~1 przypadek raka piersi na 50 użytkowniczek terapii ciągłej, na 70 użytkowniczek terapii sekwencyjnej i na 200 użytkowniczek monoterapii estrogenowej; przy 10 latach stosowania nadwyżka przypadków mniej więcej się podwaja.[]

2. Rak endometrium

Monoterapia estrogenowa u kobiet z macicą

Metaanaliza 30 badań obserwacyjnych: sam estrogen zwiększa ryzyko raka endometrium (RR 2,3), a przy >10 latach stosowania RR sięga 9,5.[]

Terapia sekwencyjna z niewystarczającą liczbą dni progestagenu

Metaanaliza 11 badań: progestagen <10 dni/miesiąc w układzie sekwencyjnym zwiększa ryzyko raka endometrium (RR 1,76) po >5 latach stosowania.[]

Wynika to z niedostatecznej ochrony endometrium – ryzyko rośnie zwłaszcza przy wyższych dawkach estrogenu bez adekwatnego zbilansowania progestagenem.[]

3. Rak jajnika

Ever-use HRT – populacja ogólna

Metaanaliza 52 badań (12 110 przypadków raka jajnika): kiedykolwiek stosowana HRT wiązała się z 37% wzrostem ryzyka (RR 1,37), dotyczy to głównie raków surowiczych i endometrioidalnych.[]

Szacunkowo: rozpoczęcie HRT w wieku 50 lat i stosowanie przez 5 lat = 1 dodatkowy przypadek raka jajnika na 1000 użytkowniczek; ryzyko utrzymuje się do ok. 5 lat po odstawieniu.[]

4. Meningioma i inne guzy hormonozależne OUN

Meningioma a progestageny

Silny związek dawkozależny z wysokimi dawkami cyproteronu (poza klasycznym MHT).[]

Dane dotyczące standardowej HRT są niespójne, ale część badań (w tym MWS) sugeruje niewielki wzrost ryzyka meningioma; liczby bezwzględne są bardzo małe – <1 dodatkowy przypadek na 10 000 kobiet/rok.[]

Melanoma a niektóre schematy MHT

Ogólna metaanaliza nie wykazała związku między HRT a czerniakiem, ale nowsze europejskie dane sugerują wzrost zapadalności przy *niezrównoważonej* estrogenoterapii, bez podobnego efektu przy schematach skojarzonych.[]

Kiedy MHT zwiększa ryzyko nawrotu (u kobiet po raku)

1. Rak piersi – szczególnie ER-dodatni

Systemowa HRT po raku piersi

HABITS: randomizowane badanie przerwano przedwcześnie – HRT (głównie oestradiol + progestageny) wiązała się z 3,5-krotnym wzrostem ryzyka nawrotu (HR 3,5).[]

LIBERATE (tibolon 2,5 mg/d vs placebo): u kobiet po raku piersi odnotowano więcej nawrotów w grupie tibolonu (15,2% vs 10,7%; HR 1,40), zwłaszcza u chorych na AI.[]

Metaanaliza 4 RCT (4050 pacjentek): systemowa HRT zwiększała nawroty u chorych z rakiem hormonozależnym (HR 1,80), natomiast brak jednoznacznego wzrostu przy ER/PR-ujemnym (HR 1,19, nieistotne).[]

Lokalna (dopochwowa, na srom) terapia estrogenowa po raku piersi

Duże badanie duńskie: niewielki wzrost nawrotów (HR 1,39) tylko u kobiet na AI stosujących jednocześnie dopochwowe estrogeny; brak wpływu na przeżycie.[]

W grupie na tamoksyfenie dopochwowe estrogeny nie podnosiły istotnie ryzyka nawrotu (HR 0,64); brytyjskie badanie rejestrowe nie wykazało zwiększenia śmiertelności z powodu raka piersi przy użyciu dopochwowych estrogenów.[]

Konkluzja autorów: u większości pacjentek po raku piersi obowiązuje zasada unikania systemowej HRT; wyjątki (np. ER-ujemny po obustronnej mastektomii) wymagają bardzo indywidualnej oceny i nie mają oparcia w RCT.[]

2. Zaawansowany rak endometrium, guz ziarniszczakowy jajnika, LGSOC

Zaawansowany rak endometrium

Brak danych – z tego powodu MHT nie jest rekomendowana przy zaawansowanych postaciach z obawy o progresję choroby.[]

Guzy ziarniszczakowe jajnika, LGSOC

Guzy ziarniszczakowe i niskozróżnicowane raki surowicze są wyraźnie estrogenozależne; w takich sytuacjach MHT (szczególnie estrogenowa) jest niewskazana do czasu pojawienia się mocnych danych o bezpieczeństwie.[]

Gdzie MHT jest zasadniczo „neutralna" (brak wzrostu ryzyka w obecnych danych)

Wczesny rak endometrium po histerektomii (I–II stopień) – sam estrogen po leczeniu nie zwiększał nawrotów (RCT Barakat i metaanalizy); część ekspertów rozważa nawet schemat ciągły E+P, ale kosztem potencjalnego wzrostu ryzyka piersi.[]

Wczesny rak szyjki (SCC i gruczołowy) – HRT (E lub E+P) nie zwiększała nawrotów ani nie pogarszała przeżycia.[]

Raki sromu i pochwy – brak dowodów na wpływ HRT; nowotwory nie są hormonozależne, HRT generalnie akceptowalna.[]


BJOG
An International Journal of Obstetrics and Gynaecology
WILEY
BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology
Early View
IN FOCUS
Risk of Cancer With Hormone Replacement Therapy: A Narrative Review