

Hormonalna terapia zastępcza, stosowana głównie w leczeniu menopauzalnych objawów wypadowych, zwiększa u kobiet ryzyko powstania raka piersi i trzonu macicy, natomiast jej wpływ na rozwój raka jajnika nie jest dokładnie poznany.

W badaniach epidemiologicznych stwierdza się, że steroidy płciowe, zwłaszcza estrogeny i progesteron mają znaczenie w kancerogenezie raka jajnika. Niedawno opublikowane dane wskazują, że zwłaszcza estrogeny mają znaczący wpływ na transformację nowotworową komórek nabłonkowych jajnika. Stwierdza się istotne statystycznie różnice w ekspresji receptorów estrogenowego alfa i beta w trakcie kancerogenezy raka jajnika. Utrata ekspresji receptora ER-beta może być ważnym czynnikiem prowadzącym do rozwoju raka jajnika. ER-beta wpływa na regulację procesów proliferacji i ruchliwości komórek nowotworowych raka jajnika. I przeciwnie – wysoki poziom progesteronu wykazuje działanie protekcyjne przed rozwojem raka jajnika, a nadekspresja receptora progesteronowego jest korzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka jajnika. Ostatnio opublikowane prospektywne badania wskazują, że hormonalna terapia zastępcza stosowana u kobiet w wieku pomenopauzalnym może zwiększać ryzyko wystąpienia raka jajnika oraz śmiertelności związanej z tą chorobą, szczególnie u pacjentek leczonych dłużej niż 10 lat. Lekarze zalecający pacjentkom hormonalną terapię zastępczą powinni szczegółowo omawiać zgłaszane przez nie dolegliwości oraz wspólnie rozważać spodziewane korzyści i możliwe zagrożenia takiego leczenia.

Słowa kluczowe: hormonalne leczenie zastępcze, rak jajnika.

Hormonoterapia zastępcza a ryzyko zachorowania na raka jajnika

The role of hormone replacement therapy and the risk of development of ovarian cancer

Lubomir Bodnar¹, Gabriel Wcisto¹, Agnieszka Gąsowska-Bodnar², Cezary Szczylik¹

¹Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

²Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

Wprowadzenie

Ocena korzyści i ryzyka przewlekłego stosowania hormonoterapii zastępczej (HTZ) w okresie około- i pomenopauzalnym jest od lat przedmiotem dyskusji. Głównym wskazaniem do leczenia tego typu jest ostry zespół menopauzalny z silnie wyrażonymi objawami wypadowymi, które niosą zagrożenie zdrowia i życia. W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień, które kwestionują prezentowany wcześniej pogląd o korzystnym wpływie HTZ we wskazaniach takich, jak pierwotna i wtórna profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego [1–5], ośrodkowego układu nerwowego z działaniem antydepresyjnym [6–8], zaniku tkanek układu moczowo-płciowego prowadzącego do nietrzymania moczu [9–10]. Spośród pozytywnych działań HTZ, potwierdzanych w kolejnych obserwacjach klinicznych oraz branych pod uwagę przy podejmowaniu decyzji leczniczych, stwierdza się jedynie profilaktyczne działanie zapobiegające osteoporozie, prowadzące do zmniejszenia liczby złamań patologicznych kręgosłupa i nasady bliższej kości udowej.

W związku z coraz powszechniejszym stosowaniem HTZ u kobiet nasuwa się pytanie o potencjalny udział tej grupy leków w onkogenezie nowotworów hormonowrażliwych. Z dotychczas opublikowanych danych wynika, że po stosowaniu HTZ wzrasta ryzyko powstania raka piersi u kobiet stosujących HTZ wraz z długością czasu trwania leczenia (współczynnik względnego ryzyka od 1,5 do 1,66; 95 proc. CI) [11–13] oraz raka trzonu macicy, natomiast wpływ tej grupy leków na powstawanie raka jajnika pozostaje niejednoznaczny.

Rak jajnika jest najważniejszym problemem w ginekologii onkologicznej, pomimo postępów w naukach podstawowych, metodach diagnostycznych oraz leczeniu. Jest najczęstszą przyczyną zgonów u kobiet spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych. Według ostatniego *Krajowego Rejestru Nowotworów* w Polsce, ze zdiagnozowanych w 1999 r. 3 030 chorych na raka jajnika zmarło aż 1 957 kobiet, co stanowi 5,7 proc. przyczyn zgonów kobiet chorych na nowotwory złośliwe u kobiet. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosi 6,7 na 100 tys. kobiet.

Celem pracy jest przegląd dotychczas opublikowanych badań dotyczących wpływu hormonoterapii zastępczej na ryzyko powstania raka jajnika.

Hormonalne aspekty onkogenezy raka jajnika

Dane epidemiologiczne sugerują, że transformacja nowotworowa w raku jajnika może wynikać z zaburzeń homeostazy hormonalnej, gdyż szczyt zachorowań na raka jajnika obserwuje się u kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym. Powody tego zjawiska nie są dokładnie poznane, ale przypuszcza się, że mają

Hormone replacement therapy (HRT), which is mainly used to relieve climacteric symptoms, increases a woman's risk for breast cancer, uterine endometrial cancer, but the association with ovarian cancer is less clear. Based upon epidemiological research there is evidence that steroids hormones, primarily estrogens and progesterone have an impact on ovarian carcinogenesis. The latest data have indicated that estrogens favour neoplastic transformation within the ovarian surface epithelium. There has been demonstrated a differential expression of ER alpha or beta during ovarian carcinogenesis, with an overexpression of ER alpha as compared with ER beta in cancer. The loss of ER-beta expression may be an important event leading to the development of ovarian cancer. ER- beta is a regulator of proliferation and motility of ovarian cancer cells. On the other hand, high progesterone levels offer a protection against development of ovarian carcinoma and overexpression progesterone receptors, which in turn, is associated with favourable prognosis in patients with ovarian cancer. Recent prospective epidemiological studies have indicated that hormone replacement therapy in post menopausal women may increase ovarian cancer incidence and mortality, especially in the group of women who have undergone HRT for more than 10 years. Physicians counselling women about HRT must consider the unique needs of each patient, and attempt to weigh the benefits and risks on an individual basis.

Key words: hormone replacement therapy, ovarian cancer.

związek z nadmierną utratą komórek rozrodczych oraz znaczącym wzrostem przysadkowej produkcji hormonów gonadotropowych, folikulostymuliny, hormonu luteotropowego, która jest konsekwencją zmniejszonego wytwarzania estrogenów w tym okresie. Wysokie stężenie gonadotropin może powodować wzrost ryzyka raka jajnika poprzez stymulację wzrostu komórek nabłonkowych jajnika. Ekspresja receptorów dla FSH i LH/hCG jest stwierdzana w prawidłowych komórkach nabłonkowych jajnika. W badaniach eksperymentalnych obserwuje się wzrost proliferacji komórek nabłonkowych jajnika po dodaniu FSH i LH/hCG [14–16]. Chudecka-Glaz i wsp. [17] określali stężenie gonadotropin (LH, FSH) w surowicy i w płynie pobranym z nabłonkowych guzów torbielowatych jajnika u 74 pacjentek operowanych z tego powodu. Stwierdzono wysokie stężenie FSH i LH zarówno w surowicy, jak też w płynie z torbielowatych zmian u pacjentek z rakiem jajnika. Jednocześnie wykazano statystycznie znaczące różnice w stężeniu LH i FSH pomiędzy grupą pacjentek z rakiem jajnika, a chorymi ze zmianami łagodnymi. Przeciwnie wyniki uzyskali Reimer i wsp. [18], którzy określali stężenie FSH i LH w płynie pobranym z torbielowatych guzów jajnika u 138 operowanych chorych. Autorzy stwierdzili brak korelacji w stężeniu hormonów w badanym płynie pomiędzy pacjentkami ze zmianami łagodnymi, a chorymi na raka jajnika. Jednocześnie zauważono niskie stężenie FSH i LH w czynnościowych torbielach u chorych okołomenopauzalnych i pomenopauzalnych.

W komórkach nabłonkowych jajnika występują receptory estrogenowe i progesteronowe. Przy obecności receptorów istnieje możliwość proliferacji komórek nabłonkowych w obecności odpowiednich hormonów steroidowych [19–20]. Silva i wsp. [21] oceniali na modelu zwierzęcym rolę estrogenów w indukcji proliferacji komórek nabłonkowych. Badanie przeprowadzono na 24 świnkach morskich poddając je działaniu różnych estrogenów (estradiolu, dietylostilbestrolu, estronu, dietyloestrolu i hexestrolu). Autorzy obserwowali tworzenie się w jajnikach zwierząt poddanych działaniu estradiolu surowicznych torbieli. Natomiast pod wpływem dietylostilbestrolu stwierdzono na powierzchni jajników powstawanie brodawkowatych guzów. Autorzy wysnuli wniosek, że obydwa estrogeny mogą indukować powstawanie nabłonkowych nowotworów jajnika. Podobne obserwacje poczynili Bai i wsp. [22], którzy oceniali na modelu zwierzęcym rolę ekspresji receptorów estrogenowych alfa ($ER-\alpha$) w rozwoju raka jajnika. Autorzy stwierdzili, że pod wpływem stymulacji 17beta-estradiolem dochodzi do zwiększonej proliferacji komórek nabłonkowych jajnika u królików oraz do tworzenia się brodawkowatych tworów podobnych do obserwowanych w surowicznym raku jajnika lub guzach o granicznej złośliwości. Zwiększona proliferacja komórek nabłonkowych była wprost proporcjonalna do ekspresji receptorów $ER-\alpha$ w komórkach nabłonkowych jajnika. Ważne obserwacje poczynili Lindgren i wsp. [23] w grupie chorych z nisko zróżnicowanym rakiem jajnika. Autorzy badali rolę stężenia progesteronu oraz ekspresji receptorów estrogenowych alfa i progesteronowych w odniesieniu do wskaźników proliferacji i apoptozy w homogennej grupie 33 chorych na nisko zróżnicowanego raka jajnika. Ekspresja receptorów $ER-\alpha$ w tkankach nowotworowych wśród tej grupy wyniosła 79 proc., natomiast receptorów PR 33 proc. Zwiększona ekspresja receptorów $ER-\alpha$, była związana z niższą aktywnością apoptotyczną w porównaniu do guzów z niską ekspresją receptorów ($p=0,008$). Wskaźnik proliferacji mierzony indeksem Ki-67 był wysoki i wynosił średnio 38,9 proc. W części przypadków proliferacja była stwierdzana w polach z wysoką gęstością receptorów $ER-\alpha$. Analizując przeżycia w tej małej, ale homogennej grupie chorych stwierdzono, że wysokie stężenie progesteronu w surowicy krwi wraz ze zwiększoną ekspresją receptorów PR jest związane z poprawą wskaźnika przeżycia ($p=0,04$).

Rola receptorów estrogenowych i progesteronowych w onkogenezie raka jajnika

Wyróżnia się 2 podtypy receptorów estrogenowych: alfa i beta, które są kodowane odpowiednio przez gen ESR1 zlokalizowany na chromosomie 6q25.1

oraz ESR2 na chromosomie 14q23 [24, 25]. Estrogeny po połączeniu się z białkiem receptorowym inicjują proces transformacji, który polega na zmianie konformacji i odstąpieniu tej części receptora, która łączy się z DNA. Znane są 2 mechanizmy działania estrogenów, bezpośredni poprzez ERE (ang. *estrogen responsive element*) oraz pośredni przez czynnik transkrypcyjny AP1. Specyficzne miejsca w DNA oddziałujące z receptorem estrogenowym oznaczają się jako ERE. Drugi mechanizm polega na tym, że aktywowany receptor estrogenowy może oddziaływać poprzez element wzmacniający ekspresję (ang. *enhancer*) typu AP1 [26, 27]. Ekspresja w komórkach raka jajnika poszczególnych receptorów estrogenowych jest zależna od typu histopatologicznego. W badaniu Fujimura i wsp. [28] poddano analizie występowanie receptorów estrogenowych w różnych typach histopatologicznych raka jajnika. W nowotworach o utkaniu surowiczym gruczolakoraka receptor ER-alfa znaleziono w 97 proc. przypadków, a w typie endometrioidalnym w 100 proc., natomiast w typie śluzowym w 70 proc. Natomiast nie stwierdzono ekspresji tego receptora w żadnej z przebadanych próbek o typie gruczolakoraka jasnokomórkowego. Badając ekspresję receptora ER-beta autorzy stwierdzili występowanie we wszystkich typach histopatologicznych raka jajnika: w 41 proc. przypadków – nowotworu o utkaniu surowiczym, w 30 proc. – w typie śluzowym i 75 proc. – w typie endometrioidalnym, oraz w raku jasnokomórkowym w 39 proc. przypadków.

Jednym z efektów biologicznych aktywacji receptora estrogenowego jest indukcja biosyntezy receptorów progesteronowych. W prawidłowym nabłonku, guzach łagodnych oraz tkankach raka jajnika występują dwa podtypy receptorów progesteronowych A (PR-A) oraz B (PR-B), które różnią się wielkością cząsteczki. Receptor PR-B jest o 164 aminokwasy dłuższy od PR-A, co wiąże się z dodatkową funkcją transaktywacyjną AF-3 (ang. *activation function*) obok obecności AF-1 i AF-2 wspólnej dla obu typów receptorów. Efektem różnic w budowie receptorów jest odmienny efekt biologiczny. PR-A ma mniejszą aktywność oraz rozłożoną na większą liczbę elementów składowych [29]. Dodatkowo PR-A wykazuje antagonistyczne działanie wobec aktywności transkrypcyjnej PR-B oraz receptorów estrogenowych [30]. Analizując ekspresję receptora PR-A pomiędzy tkankami raka jajnika, guzami łagodnymi oraz prawidłowym nabłonkiem jajnika Akahira i wsp. [31] nie stwierdzili znaczących statystycznie różnic w ekspresji tego białka. Natomiast znaleziono różnice statystycznie znamienne w występowaniu receptora PR-B, którego ekspresję stwierdzono w prawidłowym nabłonku i łagodnych guzach jajnika, przy znaczącej redukcji w tkankach raka jajnika. W kolejnej pracy ta sama grupa autorów badała metodą immunohistochemiczną oraz odwrotnej transkryptazy RNA (RT-PCR) ekspresję receptorów PR-A, PR-B, oraz ER- α w tkankach raka jajnika. Stwierdzono zwiększoną ekspresję podtypu PR-B w porównaniu do PR-A, *labeling index* wyniósł odpowiednio 43,6 oraz 2,4. Ponadto zauważono znaczącą statystycznie korelację pomiędzy ekspresją receptorów ER- α , a PR-B ($p < 0,0001$), która wskazuje na możliwość interakcji pomiędzy tymi receptorami.

Rutheford i wsp. [32] oceniali ekspresję mRNA oraz białka dla receptora ER- α oraz - β w prawidłowym nabłonku jajnika, guzach pierwotnych i przerzutowych raka jajnika. Autorzy stwierdzili różną ekspresję receptorów ER- α i - β pomiędzy badanymi próbkami. W prawidłowym nabłonku występowały obydwa rodzaje receptorów, w guzach pierwotnych obserwowano obniżoną ekspresję receptorów ER- α , natomiast w guzach przerzutowych raka jajnika stwierdzono zarówno całkowity brak mRNA, jak i białka dla receptora ER- β . Problemem selektywnej utraty ekspresji receptora ER- β w czasie progresji raka jajnika zajmowali się Bardin i wsp. [33]. Na liniach komórkowych raka jajnika niezawierających receptora ER- α (PEO14) oraz zawierających receptor ER- α (BG1) autorzy zmieniali ekspresję receptora ER- α i - β wprowadzając odpowiednie geny przy użyciu wektorów adenowirusowych. ER- α może wpływać na receptor progesteronowy w przeciwieństwie do ER- β . Ponadto, zauważono przeciwstawny wpływ obu receptorów estrogenowych na aktywność cykliny D1, białka cyklu komórkowego. ER- β zmniejsza ekspresję genu cykliny D1, podczas gdy ER- α zwiększa jej poziom. Zwiększona ekspresja ER- β hamuje proliferację oraz zmniejsza ruchliwość komórek raka jajnika, podczas gdy ER- α nie wpływa na te procesy. Indukcja apoptozy poprzez receptor ER- β powoduje zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych obu linii. Autorzy wysunuli wniosek, że ER- β jest ważnym regulatorem proliferacji oraz ruchliwości komórek raka jajnika oraz wykazuje działanie proapoptyczne. Utrata ekspresji receptora ER- β może być istotnym zdarzeniem prowadzącym do rozwoju raka jajnika.

Li i wsp. [34] porównywali ekspresję mRNA receptorowego PR i swojego białka w liniach komórkowych raka jajnika ($n=23$) z liniami komórkowymi prawidłowego nabłonka ($n=23$). Stwierdzono występowanie obydwu podtypów receptorów zarówno A, jak i B w obu hodowlach komórkowych, z tym, że poziom białka receptorowego PR-B był 2-krotnie większy w liniach komórkowych raka jajnika niż prawidłowego nabłonka. Analiza mRNA receptorów progesteronowych nie wykazała różnic w ekspresji pomiędzy badanymi grupami.

Badaniem ekspresji i prognostycznego znaczenia receptorów estrogenowych i progesteronowych zajmowali się Lee i wsp. [35] oceniając techniką mikromacierzy obecność genów dla receptorów ER, PR w 322 próbkach raka jajnika pobranych w czasie pierwotnych zabiegów operacyjnych. Autorzy stwierdzili różną ekspresję ER, PR w zależności od typów histopatologicznych raka jajnika. Ekspresja ER była obserwowana w 77,3 proc. wszystkich operowanych przypadków raka jajnika, najwyższą ekspresję stwierdzano w podtypach surowiczym i endometrialnym. Ekspresję PR stwierdzono w 26,2 proc. wszystkich przypadków, z czego najwyższą ekspresję receptora progesteronowego obserwowano w typie endometrialnym, tzn. u 64,2 proc. wszystkich pozytywnych wyników. W analizie wielowariantowej stwierdzono, że znaczenie prognostyczne ma ekspresja receptora progesteronowego, która wiąże się z wysoce znaczącą poprawą przeżyć całkowitych badanej populacji ($p < 0,0001$).

Kliniczne badania oceniające wpływ hormonoterapii zastępczej na powstawanie raka jajnika

W ostatnich latach opublikowano wyniki kilku badań klinicznych z randomizacją, oceniających korzyści i bezpieczeństwo stosowania hormonoterapii zastępczej u kobiet pomenopauzalnych. Badanie WHI (*Women's Health Initiative*) dotyczyło wpływu skojarzonej hormonoterapii estrogenowo-progesteronowej u 16 608 kobiet w wieku pomenopauzalnym, u których nie wykonano histerektomii oraz 10 739 kobiet po operacji wycięcia macicy, gdzie stosowano estrogenową terapię zastępczą. Pacjentki w pierwszej grupie przyjmowały codziennie doustnie tabletkę zawierającą 0,625 mg skonjugowanych końskich estrogenów wraz z 2,5 mg octanu medroksyprogesteronu, a w grupie kontrolnej – *placebo*. Badanie zostało przerwane po obserwacji średnio 5,2 roku z powodu zwiększenia zachorowań na raka piersi w ramieniu stosującym skojarzoną hormonoterapię. Wśród niekorzystnych wyników zanotowano 32 przypadki zachorowań na raka jajnika statystycznie znamienne częściej w ramieniu stosującym hormonoterapię zastępczą (RR 1,58, 95 proc. CI, 0,77 do 3,24). W ramieniu badania WHI, w którym stosowano estrogenową terapię zastępczą lub *placebo* u kobiet z wykonaną histerektomią, średnio przez 6,8 roku nie stwierdzono wyraźnych korzyści takiego postępowania. Zaobserwowano natomiast istotne zwiększenie incydentów udarów mózgu 44 vs 32/10 tys. osobolat; (HR: 1,39, 95 proc. CI: 1,10–1,17). Z tego powodu badanie zostało przedwcześnie przerwane w lutym 2004 r. Jednocześnie nie zaobserwowano znamienne statystycznych różnic we wpływie estrogenowej terapii zastępczej na ryzyko powstawania raka jajnika [36–37].

Wpływ stosowania estrogenowej terapii zastępczej (ETZ) na raka jajnika przedstawiono w kohortowym, prospektywnym badaniu Rodrigueza i wsp. [38], w którym poddano analizie ponad 200 tys. kobiet w okresie pomenopauzalnym, uczestniczek programu *Cancer Prevention Study II*. W badanej populacji stwierdzono zwiększoną śmiertelność związaną ze stosowaniem estrogenowej terapii zastępczej podczas 14-letniej obserwacji (wskaźnik ryzyka zgonu z powodu raka jajnika wyniósł RR 1,51, 95 proc. CI: 1,16 do 1,96) w porównaniu z grupą niestosującą hormonoterapii. Ponadto zauważono, że ryzyko zgonu w grupie stosującej ETZ było związane z długością czasu stosowanego leczenia. Znamienne statystycznie częściej ryzyko zgonu występowało w grupie stosującej estrogeny powyżej 10 lat (wskaźnik ryzyka – 1,59). Podobne obserwacje uzyskali Lacely i wsp. [39] analizując wyniki kohortowego badania *Breast Cancer Detection Demonstration Project*. Autorzy zauważyli, że wśród 44 tys. kobiet stosujących HTZ rak jajnika wystąpił u 329. W analizie wielowariantowej okazało się, że współczynnik ryzyka raka jajnika znamienne statystycznie częściej wystąpił u kobiet stosujących ETZ (RR 1,6, 95 proc. CI: 1,2 do 2,0).

W szwedzkim badaniu dotyczącym wpływu HTZ na powstawanie raka jajnika analizie poddano 655 pacjentek z potwierdzonym histopatologicznie rakiem jajnika oraz 3 899 randomizacyjnie wyselekcjonowanych kobiet z grupy kon-

trolnej. Dane dotyczące rodzaju i okresu stosowania HTZ zebrano przy pomocy specjalnego kwestionariusza. Autorzy w analizie wielowariantowej stwierdzili znamienne statystyczny wzrost występowania raka jajnika zarówno u kobiet stosujących ETZ (OR=1,43, 95 proc. CI: 1,02 do 2,00), jak też w grupie stosującej estrogenową terapię zastępczą wraz z sekwencyjną terapią progesteronem (OR=1,54, 95 proc. CI: 1,15 do 2,05), zwłaszcza u kobiet stosujących leczenie hormonalne powyżej 10 lat. Nie stwierdzono znamienne statystycznych różnic pomiędzy grupami pacjentek stosujących estrogenową terapię zastępczą wraz z ciągłym podawaniem progesteronu w porównaniu do grupy bez HTZ [40].

Stosowanie hormonoterapii zastępczej u kobiet leczonych z powodu raka jajnika

Jedyne dotychczas opublikowane prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, oceniające ryzyko nawrotu choroby podczas stosowania estrogenowej terapii zastępczej u pacjentek z rakiem jajnika, przedstawili Guidozi i wsp. [41]. Do badania włączono 130 kobiet po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej z potwierdzonym histopatologicznie rakiem jajnika, które następnie kwalifikowano do 6 kursów chemioterapii cyklofosfamid/cisplatyna, a następnie 2 kursów monoterapii cisplatyną razem z chlorambucilem przez rok. Pacjentki randomizowano w ciągu 6–8 tyg. po operacji do dwóch grup: stosującej ETZ w dawce 0,625 mg/dobę końskich skonjugowanych estrogenów lub do ramienia otrzymującego *placebo*. Autorzy stwierdzili wystąpienie wznowy choroby nowotworowej w obu badanych grupach bez różnic znamienych statystycznie. W ramieniu stosującym ETZ wznowa wystąpiła u 32 pacjentek z 59 leczonych oraz u 41 chorych spośród 66 z grupy stosującej *placebo*. Mediana czasu wolnego od choroby wyniosła 34 mies. dla grupy ETZ oraz 27 mies. dla ramienia *placebo*. Natomiast przeżycia całkowite odnotowano odpowiednio 44 mies. po leczeniu HTZ oraz 34 mies. po stosowaniu *placebo*. Obserwowane różnice pomiędzy badanymi grupami nie były znamienne statystycznie, dla czasu wolnego od choroby współczynnik istotności statystycznej wyniósł $p=0,785$, natomiast dla przeżyć całkowitych $p=0,354$. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy wysnuli wniosek, że estrogenowa terapia zastępcza nie wpływa na czas od choroby oraz przeżycia całkowite pacjentek leczonych z powodu raka jajnika.

Podsumowanie

Pomimo ukazania się na przestrzeni ostatnich lat wielu badań dotyczących wpływu estrogenów i progestagenów na procesy proliferacji i apoptozy w komórkach nabłonkowych jajnika, dokładne zależności pomiędzy tymi hormonami, a powstawaniem raka jajnika pozostają nadal niejasne. Przedstawione badania sugerują, że szczególnie niekorzystną rolę w onkogenezie raka jajnika odgrywają estrogeny wraz ze zwiększoną ekspresją receptorów ER-alfa. Przeciwnie – progestageny oraz zwiększona ekspresja receptorów PR-B mogą wpływać protekcyjnie, zaś u chorych na raka jajnika mają korzystne znaczenie prognostyczne.

Stosowanie hormonoterapii zastępczej w przedstawionych randomizowanych badaniach klinicznych wskazuje na zwiększone ryzyko zachorowania na raka jajnika, zwłaszcza

Tabela 1. Kliniczne badania oceniające wpływ hormonoterapii zastępczej na powstawanie raka jajnika
Table 1. The role of hormone replacement therapy on the risk of ovarian cancer development in clinical studies

Autor	Nazwa Badania	Rodzaj HTZ	Badana populacja	Główne wnioski	Wpływ na ryzyko zachorowania na raka jajnika
Rossouw et al. [36, 37]	WHI	estrogenowo-progesteronowa terapia zastępcza	16 608 kobiet bez wykonanej histerektomii	wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi z medianą obserwacji 5,2 roku	wzrost zachorowań na raka jajnika (RR 1,58; 95 proc. CIB0,77 do b3,24)
		estrogenowa terapia zastępcza vs placebo	10 739 kobiet po histerektomii	zwiększenie incydentów udarów mózgu (HR: 1,39, 95 proc. CI: 1,10–1,17) przy braku korzystnych efektów na układ sercowo-naczyniowy	brak statystycznie znamienych różnic w ryzyku powstawania raka jajnika
Rodriguez i wsp. [38]	Cancer Prevention Study II	estrogenowa terapia zastępcza	211 581 pomenopauzalnych kobiet po histerektomii	znamiennie statystycznie częściej ryzyko zgonu z powodu raka jajnika w grupie stosującej estrogeny powyżej 10 lat (wskaźnik ryzyka –1,59 CI 95 proc., 1,13–1,96).	zwiększenie śmiertelności z powodu raka jajnika, współczynnik śmiertelności RR wyniósł 1,51, 95 proc. CI: 1,16 do 1,96) w porównaniu z grupą niestosującą hormonoterapii
Lacey i wsp. [39]	Breast Cancer Detection Demonstration Project	estrogenowa oraz estrogenowo-progesteronowa terapia zastępcza	44 tys. kobiet	zwiększone ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiet stosujących ETZ współczynnik ryzyka (RR 1,6, 95 proc. CI: 1,2 do 2,0).	rak jajnika wystąpił u 329 kobiet stosujących HTZ
Rimman i wsp. [40]	Swedish Study	estrogenowa oraz estrogenowo-progesteronowa terapia zastępcza	655 chorych na raka jajnika oraz 3 899 kobiet zdrowych z grupy kontrolnej	u kobiet stosujących leczenie hormonalne powyżej 10 lat występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka jajnika	wzrost występowania raka jajnika zarówno u kobiet stosujących ETZ (OR=1,43, 95 proc. CI: 1,02 do 2,00), jak też w grupie stosującej estrogenową terapię zastępczą wraz z sekwencyjną terapią progesteronem (OR=1,54, 95 proc. CI 1,15 do 2,05)

u kobiet leczonych powyżej 10 lat. Nawiązując do innych niekorzystnych działań długotrwałej HTZ, takich jak zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi, raka błony śluzowej trzonu macicy, powikłań zakrzepowo-zatorowych wskazania do hormonalnej terapii zastępczej powinny być stale analizowane w trakcie leczenia w oparciu o spodziewane korzyści i możliwe powikłania takiego postępowania.

Piśmiennictwo

- Grady D, Herrington D, Bittner V, et al.; HERS Research Group. 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.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-9.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-41.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al.; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-84.
- Bjorn I, Bixo M, Nojd KS, Nyberg S, Backstrom T. Negative mood changes during hormone replacement therapy: a comparison between two progestogens. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1419-26.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al.; WHIMS Investigators. 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: 2651-62.
- The impact of different doses of medroxyprogesterone acetate on mood symptoms in sequential hormonal therapy. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 1-8.
- Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 254-60.
- Brown JS, Grady D, Ouslander JG, Herzog AR, Varner RE, Posner SF. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 66-70.
- Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108441 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
- Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-55.
- Konishi I, Kuroda H, Mandai M. Review: gonadotropins and development of ovarian cancer. *Oncology* 1999; 57 (suppl 2): 45-48.
- Osterholzer HO, Streibel EJ, Nicosia SV. Growth effects of protein hormones on cultured rabbit ovarian surface epithelial cells. *Biol Reprod* 1985; 33: 247-58.
- Davies BR, Finnigan DS, Smith SK, Ponder BA. Administration of gonadotropins stimulates proliferation of normal mouse ovarian surface epithelium. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 75-81.

17. Chudecka-Glaz A, Rzepka-Górska I, Kosmowska B. Gonadotropin (LH, FSH) levels in serum and cyst fluid in epithelial tumors of the ovary. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 151-6.
18. Reimer T, Gerber B, Kunkel S, Luettich K. Estradiol, gonadotropins, and tumor markers in ovarian cyst fluid. *Acta Obstet Scand* 1997; 76: 478-83.
19. Karlan BY, Jones J, Greenwald M, Lagasse LD. Steroid hormone effects on the proliferation of human ovarian surface epithelial in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 173: 97-104.
20. Lau KM, Mok SC, Ho SM. Expression of human estrogen receptor -alpha and -beta, progesterone receptor, and androgen receptor mRNA in normal and malignant ovarian epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96: 5722-7.
21. Silva EG, Tornos C, Deavers M, Kaisman K, Gray K, Gershenson D. Induction of epithelial neoplasms in the ovaries of guinea pigs by estrogenic stimulation. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 240-6.
22. Bai W, Oliveros-Saunders B, Wang Q, Acevedo-Duncan ME, Nicosia SV. Estrogen stimulation of surface epithelial cell proliferation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2000; 36: 657-66.
23. Lindgren P, Backstrom T, Mahlck CG, Ridderheim M, Cajander S. Steroid receptor and hormones in relation to cell proliferation and apoptosis in poorly differentiated epithelial ovarian tumors. *Int J Oncol* 2001; 19: 31-8.
24. Kumar V, Green S, Stack G, Berry M, Jin JR, Chambon P. Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell* 1987; 51: 941-51.
25. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49-53.
26. Cano A, Hermenegildo C. Modulation of the oestrogen receptor: a process with distinct susceptible steps. *Hum Reprod* 2000; 6: 207-11.
27. Paech K, Webb P, Kuiper GG, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner PJ, Scanlan TS. Differential ligand activation of estrogen receptors ER α and ER β at AP1 sites. *Science* 1997; 277: 1508-10.
28. Fujimura M, Hidaka T, Kataoka K, Ymakawa Y, Akada S, Terenishi A, Saito S. Absence of estrogen receptor- alpha expression in human ovarian clear cell adenocarcinoma compared with ovarian serous, endometrioid, and mucinous adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 667-72.
29. Graham JD, Clarke CL. Expression and transcriptional activity of progesterone receptor A and progesterone receptor B in mammalian cells. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 187-90.
30. Huse B, Verca SB, Matthey EM, Rusconi S. Definition of negative modulation domain in the human progesterone receptor. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 1334-42.
31. Akahira J, Suzuki T, Ito K, et al. Differential expression of progesterone isoforms A and B in the normal ovary and in benign, borderline, and malignant ovary tumors. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 807-15.
32. Rutherford T, Brown WD, Sapi E, Aschkenazi S, Munoz A, Mor G. Absence of estrogen receptor - β expression in metastatic ovarian disease. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 417-21.
33. Bardin A, Hoffmann P, Boule N, Katsaros D, Vignon F, Pujol P, Lazenec G. Involvement of estrogen receptor beta in ovarian carcinogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 5861-9.
34. Li AJ, Baldwin RL, Karlan BY. Estrogen and progesterone receptor subtype expression in normal and malignant ovarian epithelial cell cultures. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 22-7.
35. Lee P, Rosen DG, Zhu C, Silva EG, Liu J. Expression of progesterone receptor is a favorable prognostic marker in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 671-7.
36. Writing Group for the Women's 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: 321-33.
37. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
38. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285: 1460-5.
39. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334-41.
40. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Weiderpass E, Persson IR. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 497-504.
41. Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors. *Cancer* 1999; 86: 1013-8.

Adres do korespondencji

lek. **Lubomir Bodnar**
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
e-mail: lubo@esculap.pl