

GYNAECOLOGIA ET PERINATOLOGIA

Gynaecol Perinatol

Vol 12, No 4

Zagreb, October–December 2003

UVODNIK
EDITORIAL

Gynaecol Perinatol 2003;12(4):139–147

Zavod za ginekološku onkologiju
Klinike za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta KBC-a u Zagrebu

HORMONSKO LIJEČENJE ŽENE I GENITALNI RAK

HORMONE THERAPY IN FEMALES AND GENITAL CARCINOMA

*Ante Ćorušić, Marina Šprem, Dinka Pavičić-Baldani,
Branka Petričević, Višnja Matković**Pregled**Ključne riječi:* hormonsko liječenje, genitalni rak

SAŽETAK. Tamoksifen i ostali selektivni regulatori estrogenskih receptora nova su terapijska sredstva koja imaju visoki afinitet za estrogenske receptore. U određenim tkivima imaju učinak sličan estrogenima, a u drugima se ponašaju kao antagonisti estrogenske akcije. U ovom pregledu prikazana je njihova primjena i rezultati u liječenju karcinoma dojke i endometrija te je dan osvrt na njihov potencijalni učinak kod karcinoma vrata maternice i jajnika. Prema rezultatima velikog broja istraživanja tamoksifen se pokazao učinkovitim u liječenju karcinoma dojke u premenopausalnih i u postmenopausalnih žena. Iznoseni su i rizici ove terapije poput razvoja sekundarnog karcinoma endometrija. Također je obrađena primjena gestagena u liječenju karcinoma endometrija. Ovaj rad daje i pregled utjecaja hormonske nadomjesne terapije na pojavnost raka dojke i endometrija te sigurnost njegove primjene u bolesnica liječenih zbog karcinoma dojke, endometrija, jajnika i vrata maternice.

*Review**Key words:* hormone therapy, genital carcinoma

SUMMARY. Tamoxifen and other selective estrogen receptor modulators are new medications characterised by high estrogen receptor affinity. In certain tissues they express estrogen-like activity and in the others they act as estrogen antagonists. This review discusses their use in breast and endometrial carcinoma as well as their treatment results. It also reviews their potential effects on ovarian and cervical carcinoma. According to numerous clinical trials tamoxifen has proved effective in breast cancer treatment of premenopausal and postmenopausal women. The risks of this therapy, such as development of secondary endometrial carcinoma, have also been presented. The use of gestagens in endometrial carcinoma treatment has been discussed too. This paper reviews the influence of hormone replacement therapy on the development of breast and endometrial carcinoma as well as the safety of its application in patients diseased of breast, endometrial, ovarian or cervical carcinoma.

Hormonsko liječenje obuhvaća primjenu selektivnih modulatora estrogenskih receptora (npr. tamoksifena) i gestagena u ginekoloških karcinoma. Naime estrogenski i progesteronski receptori izolirani su u različitoj koncentraciji i omjeru u svim zloćudnim novotvorinama ženskog reproduktivnog sustava.¹ Primjenom antagonista ovih receptora u hormonski ovisnih karcinoma postiže se antitumorski učinak. Temeljem ovog mehanizma djeluje i tamoksifen. On zauzima estrogenske receptore i tako onemogućuje ekspresiju estrogen »ovisnih« gena.² Krajnji rezultat je inhibicija stanične proliferacije odnosno redukcija karcinoma dojke. Stoga se pri odluci o liječenju ovog karcinoma određuju koncentracije estrogenskih i progesteronskih receptora u tkivu tumora te se u skladu s time primjenjuje hormonska terapija.

Estrogenski (ER) i progesteronski (PR) receptori

Ovi receptori su bjelančevine koje pripadaju velikoj obitelji jezgrinih hormonskih receptora.³ Osim estrogenskih i progesteronskih receptora u tu skupinu spadaju i receptori za androgene i tiroidne hormone te receptori za retinoičnu kiselinu i vitamin D. Ove bjelančevine imaju kompliciranu terciarnu strukturu. Općenito uzevši bjelančevina estrogenskih i progesteronskih receptora strukturno i funkcijski podijeljena je u šest podjedinica označenih slovima od A do F. A i B regije nalaze se na amino-terminalnom kraju i pokazuju veliku varijabilnost u sekvencijskoj strukturi tj. u broju aminokiselina. C i E regije su skoro uvijek indentične strukture i smatraju se zajed-

ničkim regijama svih steroidnih receptora. D sekvenca (»hinge region«) je najbitnija točka, stožer ili brava koja omogućuje specifičnu hormonsku akciju, dok je F regija specifična za određeni ligand (hormon). Ljudski estrogenski receptor je složene građe. Do danas su otkrivena dva estrogenska receptora (alfa i beta) različite primarne strukture. Prvootkriveni estrogenski receptor sastoji se od 595 aminokiselina. Ovaj receptor je kloniran i označen kao alfa estrogenski receptor.⁴ Otkriven je i drugi estrogenski receptor u ljudskim tkivima. Sadrži 530 aminokiselinskih ostataka i označen je kao beta estrogenski receptor. Izoliran je i gen koji kodira beta estrogenski receptor i nalazi se na kratkom kraku 14. kromosoma. Prije par godina izvješćeno je o postojanju trećeg (gama) estrogenskog receptora. Visoka razina izražajnosti beta estrogenskih receptora nađena je u bubregu, timusu i tankom crijevu, dok je visoka razina alfa estrogenskih receptora nađena u slezeni, hipofizi, plućima, koštanoj srzi i maternici. Vjeruje se da se alfa, beta i gama estrogenski receptori u većini ljudskih tkiva nalaze u obliku funkcionalnih heterodimera. Naime pojedina tkiva sadrže izoforme s dominacijom alfa, beta ili gama varijanti. Jedino tako je moguće objasniti modulaciju estrogenske aktivnosti.

Ljudski progesteronski receptor javlja se u dva oblika: alfa i beta. Alfa progesteronski receptor ima 933 aminokiseline. Beta izoforma sadrži 769 aminokiselina. Oba progesteronska receptora kodirana su iz jednog gena, ali sadrže različiti funkcionalni potencijal vezanja progesterona.⁵ Ova postavka omogućuje objašnjenje različitih modaliteta odgovora pojedinih tkiva na stimulaciju progesteronom.

Mehanizam djelovanja estrogenskih i progesteronskih receptora je sličan. U nedostatku hormona receptor je transkripcijski pasivan. Nalazi se u jezgri kao veliki makromolekularni kompleks združen s nekoliko bjelančevina komplicirane tercijarne građe – »heat shock proteins«. Ove bjelančevine onemogućuju samostalnu (bez liganda) akciju receptora. Nakon spajanja sa specifičnim ligandom (hormonom) receptor se konformacijski mijenja čime se omogućuje odvajanje od inhibitornih bjelančevina. Nastaje hormon-receptor kompleks. Ovakva dva kompleksa se spontano vežu i nastaju dimeri. Dimerizacija omogućuje čvrsto vezivanje hormon-receptor kompleksa na specifična mjesta DNA ciljane stanice. Ova mjesta se označuju kao hormone-responsive element. Vezivanjem hormon-receptor kompleksa za hormone-responsive element mjesta na DNA ciljane stanice mijenja se aktivnost promotor gena, odnosno obavi se njegova transkripcija.^{6,7} U novim studijama opisan je i alternativni put hormonskog djelovanja. Ovaj put uključuje tzv. spojničke »jun« i »fos« bjelančevine. Prema toj hipotezi ti proteini su direktno vezani na specifična DNA mjesta (AP-1 regija). Po ovoj teoriji hormon-receptor kompleks se veže na »jun« bjelančevinu. Promjenom prostorne konformacijske strukture ove bjelančevine otvara se AP-1 ili hormone-responsive element regija DNA i time omogućuje transkripcija ciljnog ili promotor gena. Ukoliko nema hormonskog vezanja za receptor »fos« bjelančevina onemogućuje eventualnu samostalnu akciju »jun« proteina.⁸

Estrogenski receptori i progesteronski receptori izolirani su u različitoj koncentraciji i omjeru u svim zloćudnim novotvorinama ženskog reproduktivnog sustava.⁹ Stoga ćemo opisati značaj i ulogu ovih receptora, navlastito u pogledu prognoze i načina liječenja ovih bolesti.

Hormonska terapija raka dojke

Davne 1895. godine škotski kirurg Beatson je izvijestio o kliničkoj remisiji uznapredovalog raka dojke nakon kirurškog uklanjanja jajnika. Beatson nije mogao objasniti ovo događanje zbog tada nepoznatog utjecaja hormona jajnika na rast i proliferaciju žljezdanog epitela dojke. Tek je Huggins 1954. godine objasnio povoljni učinak kirurške kastracije (ovariektomija i adrenalektomija) u liječenju raka dojke. Ova pionirska studija utemeljila je koncepciju endokrine manipulacije u liječenju ženskog genitalnog raka. Početkom osamdesatih godina prošlog stoljeća Jensen izvješćuje o nazočnosti ili izočnosti estrogenskih receptora u tkivu karcinoma dojke kao glavnom prognostičkom čimbeniku u endokrinom liječenju ove bolesti.¹⁰ Par godina poslije McGuire je kvantificirao Jensenova opažanja i pokazao da ovariektomija ima smisla samo u bolesnica čiji tumori imaju visoku izražajnost estrogenskih receptora (više od 100 fmol/mg proteinskog citosola).¹¹ Kasnija istraživanja su pokazala da su tumori dojke s estrogenskim receptorima manje agresivni u odnosu na tumore dojke bez estrogenskih receptora. Ovi potonji češće metastaziraju u visceralne organe (jajnike).

Danas se uz ablativnu kiruršku terapiju karcinoma dojke često upotrebljava i hormonska terapija, posebice u žena u postmenopauzi s pozitivnim estrogenskim receptorima. U tu svrhu najčešće se upotrebljava »anti-estrogen« tamoksifen. Prvi put je registriran u USA 1977. godine kao lijek za uznapredovali karcinom dojke s estrogenskim receptorima, a potom se počeo primjenjivati i kao adjuvantni terapeutik nakon primarnog kirurškog liječenja. Procjenjuje se da danas oko 10 do 12 milijuna žena koristi tamoksifen kao antineoplastični lijek. U 61 randomiziranom istraživanju koje je obuhvatilo 29 000 žena pokazano je da uzimanje tamoksifena značajno poboljšava preživljenje bolesnica s rakom dojke u postmenopauzi.¹² Uzimanje tamoksifena u ovih bolesnica reducira smrtnost za 20% u odnosu na bolesnice koje nisu uzimale tamoksifen. Tamoksifen je trifeniletilenski derivat dietilstilbestrola. antitumorski učinak ovog lijeka posredovan je njegovim antiestrogenskim djelovanjem.¹³ Naime tamoksifen »zauzima« estrogenske receptore i tako onemogućuje ekspresiju estrogen »ovisnih« gena. Krajni rezultat je inhibicija stanične proliferacije. Osim toga pokazano je da tamoksifen direktno potiče apoptozu (programiranu staničnu smrt). Temeljem velikog broja istraživanja tamoksifen se pokazao učinkovitim u liječenju karcinoma dojke kako u postmenopauzalnih tako i u premenopauzalnih žena.¹⁴ Shema liječenja karcinoma dojke prikazana je *tablicom 1*.

Tablica je učinjena prema zaključcima NIH (National Institute for Health) i St. Gallen konferencije 1995. godine.¹⁵

Tablica 1. Shema hormonskog liječenja raka dojke
Table 1. Sheme of hormonal therapy of breast cancer

	Estrogenski receptori Estrogen receptors	Limfni čvorovi aksile Axillar lymphonodes	Terapija Therapy
Postmenopausis	pozitivni	pozitivni	tamoksifen
Premenopausis	pozitivni	pozitivni	tamoksifen + kemoterapija
Postmenopausis	pozitivni	negativni (umjereni ili visoki rizik, moderate or high risk)	tamoksifen
Premenopausis	pozitivni	negativni (umjereni rizik, moderate risk)	tamoksifen

Osim terapijskog učinka primijećeno je da tamoksifen smanjuje rizik nastanka karcinoma u kontralateralnoj dojci. Stoga se tamoksifen upotrebljava i kao profilaktički lijek. Redukcija invazivnog i in situ karcinoma dojke je oko 50%. Tamoksifen smanjuje pojavnost samo na estrogenski receptor pozitivnog karcinoma dojke. Upotreba tamoksifena nažalost ima i nepovoljne popratne učinke. U žena koje uzimaju tamoksifen zabilježena je veća učestalost moždanih udara, plućne embolije i duboke venske tromboze.¹⁶ Ove nuspojave češće se javljaju u žena nakon pedesete godine života. Također je zabilježena i veća učestalost karcinoma endometrija u ovih bolesnica, o čemu ćemo govoriti kasnije.

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM)

Kliničkom primjenom tamoksifena kao antiestrogena uočeno je njegovo agonističko estrogensko djelovanje u drugim tkivima. Tako je primijećeno da žene u poslijemenopauzi koje uzimaju tamoksifen imaju veću gustoću kosti od žena koje su uzimale placebo. Tamoksifen smanjuje razinu serumskih LDL (low density lipoprotein) i povećava serumsku razinu SHBG (sex hormone binding globulin). Tako je antiestrogen tamoksifen postao prvi klinički primjenjivan selektivni modulator estrogenskih receptora. Ovi lijekovi su nova terapijska sredstva koja imaju visoki afinitet za estrogenske receptore. U nekim tkivima imaju učinak sličan estrogenima, a u drugima se ponašaju kao antagonisti estrogenske akcije.¹⁷ Nakon brojnih farmakoloških istraživanja u kliničku praksu uvršten je 1998. godine raloksifen kao prvi selektivni modulator estrogenskih receptora s ujednačenim agonističkim i antagonističkim estrogenskim učinkom. Svi selektivni modulatori estrogenskih receptora vežu se na estrogenske receptore i uzrokuju specifičan odgovor. Međutim sveukupna funkcija selektivnih modulatora estrogenskih receptora ipak se ne može potpuno objasniti sada prihvaćenim modelom funkcije estrogenskih receptora. Jedino moguće objašnjenje tkivno-selektivne aktivnosti selektivnih modulatora estrogenskih receptora je u različitoj razini ekspresije i međudjelovanja alfa i beta estrogenskih receptora. Smatra se da je agonistička ili antagonistička akcija selektivnih modulatora estrogenskih re-

ceptora posredovana ne samo razinom ekspresije različitih estrogenskih receptora nego i čvrstoćom veze estrogenski receptor – selektivni modulator estrogenskih receptora.¹⁸ Noviji eksperimentalni podaci pokazuju da tamoksifen vezan za beta estrogenski receptor uzrokuje transkripciju hormone-responsive element-a DNA oligonukleotida, dok estradiol vezan za isti receptor uzrokuje transkripcijsku supresiju. Ali, zašto u tkivima s ekspresijom samo jednog estrogenskog receptora (alfa ili beta) selektivni modulatori estrogenskih receptora uzrokuju različite učinke (transkripcijski »vrtlog« ili transkripcijsku »tišinu«)?

Proučavanjem kristalne strukture estrogenskih receptora i selektivnih modulatora estrogenskih receptora pokazano je da estrogenski receptor vezan sa selektivnim modulatorom estrogenskih receptora poprima različite konformacijske oblike. Tako estrogenski receptor vezan za selektivni modulator estrogenskih receptora može izgledati kao slobodan »nevinik« estrogenski receptor, koji je transkripcijski inaktivan pa preko mnogih međustepenica do estrogenskog receptora vezanog za estradiol, koji je transkripcijski izrazito aktivan. Dakle »on« i »off« konfiguracija estrogenskih receptora samo su ekstremne situacije, a između njih se nalazi mnoštvo konformacijskih modela temeljem kojih možemo objasniti agonističko-antagonistički učinak selektivnih modulatora estrogenskih receptora u istom i/ili različitom tkivu. Molekularni temelj konformacijske diskriminacije estrogenskih receptora brojni su adaptacijski proteini. Do danas ih je otkriveno više od 30. Mogu biti koaktivatori i represori. Tako SRC-1 (steroid receptor coactivator) vezan za selektivni modulator estrogenskih receptora uzrokuje transkripcijsku aktivnost sličnu onoj koju uzrokuje estradiol. Za razliku od toga L7SPA vezan za selektivni modulator estrogenskih receptora dovodi do antagonističkog učinka estrogenskog receptora. Naime bjelančevine koaktivatori induciraju histon-acetilazu, enzim koji svojim djelovanjem »otkriva« kritične oligonukleotide DNA i time omogućuje njihovu transkripciju. S druge strane bjelančevine represori potiču aktivnost histon deacetilaze. Time kritični DNA oligonukleotidi ostaju »skriveni« u histonskom matriksu, što rezultira transkripcijskom supresijom.

Tamoksifen i rizik nastanka endometrijskog karcinoma

Pokusima 1988. godine na golim miševima pokazan je paradoksalni učinak tamoksifena na stanicama ljudskog karcinoma dojke i karcinoma endometrija. Dok na stanice karcinoma dojke djeluje citostatski istovremeno potiče rast stanica endometrijskog karcinoma.¹⁹ Godinu dana po ovom otkriću objavljena je i prva veća retrospektivna studija o tamoksifenu kao rizičnom čimbeniku za razvoj karcinoma endometrija. Uspoređivana je pojavnost karcinoma endometrija u 931 bolesnice liječene tamoksifenom (40 mg dnevno) zbog raka dojke.²⁰ Kontrolna skupina su bile žene liječene zbog karcinoma dojke koje nisu uzimale tamoksifen. U ispitivanoj skupini nađena je 5,6 puta veća pojavnost karcinoma endometrija. Rizik

je naročito povećan u žena koje su uzimale tamoksifen dulje od dvije godine. Par godina poslije objavljene su brojne prospektivne studije u kojima je pokazano da bolesnice liječene tamoksifenom imaju povećan relativni rizik nastanka karcinoma endometrija 2,3 do 7,5. Također je pokazano da relativni rizik raste s kumulativnom dozom tamoksifena (dnevna doza i trajanje uzimanja). Tako je u jednoj novijoj studiji u USA na 13 338 žena liječenih tamoksifenom nađeno 2,3 karcinoma na 1000 žena koje su uzimale lijek manje od 5 godina. U bolesnica koje su liječene tamoksifenom 6 i 7 godina nađeno je 13/1000 karcinoma endometrija.²¹ Izrazito veći relativni rizik imaju bolesnice starije od 50 godina. Rizik nastanka endometrijskog karcinoma može se smanjiti kraćim trajanjem liječenja tamoksifenom. Mnoge studije pokazuju neopravdanost primjene tamoksifena dulje od pet godina u žena s na estrogenski receptor pozitivnim tumorom dojke i negativnim limfnim čvorovima aksile.

Većina istraživača navodi dobru prognozu bolesnica s karcinomom endometrija induciranim tamoksifenom. Naime veliki broj otkrivenih karcinoma endometrija bio je niskog gradusa i ranog kliničkog stadija. Međutim u nekoliko navrata izviješteno je i o većoj pojavnosti nepovoljnih histoloških oblika (clear-cell, serozni karcinom, G3 endometrioidni karcinom) žena liječenih tamoksifenom. Stoga većina autora danas predlaže redukciju dnevne doze (20 ili 30 mg) i kraće (manje od 5 godina) trajanje liječenja tamoksifenom.²²

Uz ovakav pristup možemo očekivati 2 do 3 karcinoma endometrija na 1000 bolesnica koje uzimaju tamoksifen. Stoga su u žena koje uzimaju tamoksifen potrebne češće ultrazvučne kontrole debljine endometrija.²³ Ovdje je važno naglasiti da je prosječna debljina endometrija u ovih bolesnica 10,4 mm. Neredovita krvarenja ili »spotting« treba klinički istražiti (histeroskopija, kiretaža). Ukoliko se patohistološkom pretragom dobije atipična hiperplazija ili karcinom treba odstraniti uterus i adneks. Ako histološkom pretragom nađemo simpleks ili kompleks hiperplaziju bez atipije dovoljno je prekinuti terapiju tamoksifenom.²⁴ Ako to nije moguće (narav primarne bolesti) može se pokušati gestagenska transformacija endometrija uz kontrolnu aspiraciju materišta nakon tri mjeseca.

Hormonsko nadomjesno liječenje i rak dojke

Rizik nastanka karcinoma dojke raste s duljinom trajanja izloženosti žljezdanog epitela dojke estrogenima, a bez nasuprotnog djelovanja progesterona.²⁵ Ova postavka je općenito prihvaćena i nazvana »estrogene window hypothesis«. Epidemiološka opažanja govore da žene s većim brojem anovulacijskih ciklusa u doba adolescencije i perimenopauze imaju veći rizik nastanka karcinoma dojke. Stoga se prije deset–petnaest godina smatralo (Gambrell) da hormonsko nadomjesno liječenje mora sadržavati i estrogensku i gestagensku komponentu čime se smanjuje rizik nastanka karcinoma dojke u žena koje uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje.²⁶ Međutim

kasnija epidemiološka istraživanja na više od 30 000 ispitanica pokazala su da je relativni rizik nastanka karcinoma dojke u žena koje uzimaju kombinirane pripravke jednak ili vrlo sličan riziku u žena koje uzimaju samo estrogene. Zadnja velika serija iz 1995–1998. godine (ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologist) također pokazuje da dodatak progesterona estrogenskoj nadomjesnoj terapiji ne smanjuje rizik nastanka karcinoma dojke u žena u postmenopauzi.²⁷ U zadnjem desetljeću provedeno je nebrojeno mnoga studija i kasnijih metaanaliza kojima se pokušao utvrditi relativni rizik nastanka karcinoma dojke u žena koje uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje. U većini studija nađen je blagi ili nikakav porast rizika nastanka karcinoma dojke žena koje su povremeno ili stalno uzimale hormonsko nadomjesno liječenje u trajanju do pet godina.²⁸ Međutim, u žena koje uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje relativni rizik je 1,31 do 1,4. Duljim trajanjem hormonskog nadomjesnog liječenja (deset do petnaest godina) zabilježen je porast rizika za 15% do 30%. Također je uočeno da se karcinom dojke u žena koje uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje najčešće otkrije u ranoj fazi (češće ultrazvučne i mamografske kontrole), i da su ti tumori obično dobro diferencirani.

Hormonsko nadomjesno liječenje u bolesnica liječenih zbog karcinoma dojke

Porast incidencije karcinoma dojke, njegovo rano otkrivanje i bolji uspjesi u liječenju stvorili su ogromnu populaciju žena kojima hormonsko nadomjesno liječenje predstavlja veliki problem, kako za bolesnicu tako i za liječnika. S obzirom na to da je karcinom dojke u anamnezi kontraindikacija za primjenu hormonskog nadomjesnog liječenja, takvim bolesnicama ja značajno smanjen kvalitet života. Glavni problem za hormonsko nadomjesno liječenje ovih bolesnica je mogućnost prikrivene rezidualne bolesti. Vjeruje se da »spavajuće« tumorske stanice, konzervirane imunskim čimbenicima domaćina, mogu biti reaktivirane davanjem hormonskog nadomjesnog liječenja. Iako nema velikih epidemioloških studija, u dostupnim izvještajima nema podataka o povećanom riziku recidiva ili smanjenju preživljenja bolesnica koje su uzimale hormonsko nadomjesno liječenje u odnosu na bolesnice bez hormonskog nadomjesnog liječenja.^{29,30} Ova opažanja potkrijepljena su i sljedećim činjenicama koje pokazuju da endogeni i egzogeni estrogene ne utječu na biološko ponašanje karcinoma dojke:

- trudnoća ne pogoršava prognozu bolesnice s rakom dojke,
- trudnoća nakon liječenja raka dojke ne povećava rizik recidiva,
- pojava karcinoma dojke u žena koje koriste oralne kontraceptive.

Za rješenje ovih dvojbi treba pričekati rezultate velikih dobro kontroliranih epidemioloških studija koje su u tijeku. Do tada bolesnici treba brižljivo objasniti teoretske rizike recidiva bolesti i koristi koje ima uzimanjem hormonskog nadomjesnog liječenja. Nemoguće je jamčiti

zaštitu od recidiva bolesti bez obzira uzimala bolesnica hormonsko nadomjesno liječenje ili ne. Međutim psihološka barijera prema uzimanju hormonskog nadomjesnog liječenja u ovih bolesnica je vodeća prepreka. U jednom istraživanju od 418 bolesnica s lokaliziranim karcinomom dojke samo je 17% njih pristalo na uzimanje hormonskog nadomjesnog liječenja.

Karcinom endometrija

Brojni autori su izvještavali o koncentraciji estrogenih i progesteronskih receptora u tkivu karcinoma endometrija. Razlike u koncentraciji estrogenih i progesteronskih receptora neoplastičnog endometrija su velike i uzrokovane različitim metodama određivanja razine receptorske ekspresije. Okvirmo koncentracija estrogenih receptora u tkivu karcinoma endometrija odgovarala bi razini estrogenih receptora kasne proliferativne faze normalnog endometrija. Vrijednosti razine progesteronskih receptora nešto su niže od vrijednosti progesteronskih receptora sekretorne faze normalnog endometrija. Odnos koncentracije steroidnih receptora i stupnja diferencijacije tumora također je široko istraživano. Do danas nema općeprihvaćenog modela u odnosu između koncentracije estrogenih receptora i stupnja diferencijacije tumora. Međutim razina progesteronskih receptora je proporcionalna stupnju zrelosti tumora. Što je tumor bolje diferenciran to je i koncentracija progesteronskih receptora veća. Agresivne histološke varijante kao što su klarocelularni ili serozni karcinom imaju značajno nižu koncentraciju estrogenih i progesteronskih receptora u odnosu na endometrioidni karcinom sluznice maternice.

Spoznaja da dobro diferencirani karcinom endometrija ima visoku koncentraciju progesteronskih receptora iskorišteno je u kliničkoj praksi. Naime do sada je u par navrata izviješteno o uspješnom primarnom liječenju adenokarcinoma endometrija G1 visokim dozama medroksiprogesteron acetata (100–200 mg dnevno). Ovaj pristup je do sada primjenjivan u petnaestak bolesnica mlađih od 35 godina koje su željele sačuvati fertilnu sposobnost. U 12 njih nađena je regresija bolesti nakon kontrolne kiretaže.³¹ Ovdje je važno istaknuti da se primarna gestagenska terapija ne preporučuje (zbog značajnog rizika) osim u mladih bolesnica koje još žele rađati.

Liječenje gestagenima ponekad se primjenjuje u liječenju recidiva karcinoma endometrija. Iako su prvi rezultati ohrabivali, brojne studije su pokazale ograničenu vrijednost ovog pristupa. Naime svega 6 do 15% bolesnica zadovoljavajuće reagira na primijenjenu terapiju. Najčešće se u tu svrhu daje medroksiprogesteron acetat (Provera) u dozi od 3 puta 50 mg dnevno ili 300 mg i.m. tjedno (depo preparati). Povećanje doze na 200 mg dnevno ili 500 mg tjedno nema bolji učinak. Razlog tome je niska razina progesteronskih receptora u tumorskom recidivu, jer obično recidiviraju slabo diferencirani adenokarcinomi endometrija (G2 i G3).

Određivanje receptorskog statusa karcinoma endometrija nije posvema egzaktno zbog primjesa normalnog endometrija koje se nađu u biopsičkom uzorku (kiretaža,

histeroskopska ablacija, izdvojeni tumor nakon histerektomije). Nazočnost čak i malog dijela normalnog endometrija u uzorku tumora značajno mijenja tumorski receptorski status. Također se nerijetko uočava i heterogenost tumorskog tkiva. Naime u uzorku tkiva dobro diferenciranog karcinoma endometrija mogu se naći i »otočići« slabije diferenciranih tumorskih stanica i tada je nemoguće odrediti koja stanična populacija je dominantna u određivanju sveukupnog biološkog ponašanja endometrijske novotvorine.

GnRH (gonadotropine releasing hormone) analozi i karcinom endometrija

Laboratorijsko opažanje da GnRH analozi koče rast »in vitro« staničnih kultura karcinoma endometrija navelo je neke kliničare na upotrebu ovih preparata u liječenju uznapredovalog karcinoma endometrija ili njegova recidiva. Osim toga pokazano je da GnRH analozi potiču programiranu staničnu smrt (apoptozu). Gallagher³² u svojoj studiji navodi djelomičan ili potpun odgovor u skoro 40% bolesnica s recidivom karcinoma endometrija, koje su uzimale leuprolid acetat. Preživljenje ovih bolesnica je veće za 20 mjeseci u odnosu na one koje nisu uzimale GnRH analoge. Međutim Markaman i Covens³³ opovrgavaju ovo izvješće. Njihove 34 bolesnice s uznapredovalim karcinomom endometrija koje su uzimale GnRH analoge nisu imale bolje preživljenje u odnosu na bolesnice iz kontrolne skupine. Novija istraživanja pokazuju neopravdanost upotrebe GnRH analoga u liječenju uznapredovalog karcinoma endometrija ili njegovog recidiva.

Kombinirano liječenje karcinoma endometrija tamoksifenom i gestagenima

U mnogim »in vitro« eksperimentima pokazano je da tamoksifen povećava razinu progesteronskih receptora u tkivu endometrija ali i u tkivu karcinoma endometrija. Koristeći ovo otkriće nekolicina autora pokušala je liječiti recidiv endometrijskog raka kombiniranim davanjem tamoksifena i gestagena. Ova terapija koristi se u bolesnica koje nisu reagirale na terapiju recidiva ili metastaza samo gestagenima. Rezultati ovog načina liječenja su kontradiktorni. U brojnoj revijalnoj literaturi navodi se djelomičan odgovor u 0 do 21% bolesnica. Stoga većina autora smatra u liječenju recidiva karcinoma endometrija učinkovitijom primjenu citotoksičnih lijekova i radijacijsku terapiju.³⁴

Hormonsko nadomjesno liječenje i rizik nastanka karcinoma endometrija

Tijekom druge polovice osamdesetih godina prošloga stoljeća u USA je objavljeno više dobro kontroliranih epidemioloških studija kojima je pokazan porast rizika razvoja karcinoma endometrija u žena koje koriste hormonsko nadomjesno liječenje.³⁵ Utvrđen je porast rizika od 2 do 8 puta u odnosu na žene iste dobi koje nisu koristile hormonsko nadomjesno liječenje. U hormonskom

namodjeseom liječenju u USA tada su se isključivo koristili konjugirani estrogene. Pokazan je i porast rizika razvoja karcinoma endometrija s povećanjem doze konjugiranih estrogena. Većina tumora su bili dobro diferencirani karcinomi niskog gradusa i ranog kliničkog stadija (Ia i Ib). Pojavnost je vrlo slična pojavnosti u bolestima i stanjima u kojima je dokazana češća pojavnost karcinoma endometrija (anovulacijski ciklusi, PCO, ciroza jetre). Dodavanjem progesterona u hormonsko namodjeseo liječenje (u USA) izjednačena je incidencija karcinoma endometrija u žena koje koriste hormonsko namodjeseo liječenje u odnosu na žene iste dobi koje ne koriste hormonsko namodjeseo liječenje. Biokemijski gledano davanjem gestagena smanjuje se broj estrogenskih receptora (»downregulation«), inducira se enzim E2-dehidrogenaza i povećava se udio sulfuniranih estrogena u endometriju. Ovim progesteronskim učincima onemogućuje se trajna i jaka estrogenska akcija. Vjeruje se da je doza od 10 mg dnevno tijekom 10 do 12 dana medroksiprogesteron acetata u kombiniranom hormonskom namodjeseom liječenju dovoljna za sekretornu transformaciju endometrija, a time i smanjenje rizika nastanka raka sluznice maternice.³⁶

Hormonsko namodjeseo liječenje u žena liječenih zbog karcinoma endometrija

Za mnoge žene liječene zbog karcinoma endometrija hormonsko namodjeseo liječenje znači bolju kvalitetu života, smanjenje osteoporoze i koronarne bolesti. Međutim rizik stimulacije prikrivene bolesti ostaje nepoznat. Retrospektivne studije pokazuju da hormonsko namodjeseo liječenje ne škodi ženama prethodno liječenim zbog karcinoma endometrija. Creasman³⁷ u svojoj studiji navodi značajnom poboljšanje kvalitete života, ali i preživljenje bolesnica liječenih zbog karcinoma endometrija koje su uzimale hormonsko namodjeseo liječenje, u odnosu na bolesnice bez hormonskog namodjeseog liječenja. Stoga Creasman zaključuje da nema kontraindikacije za primjenu hormonskog namodjeseog liječenja ženama koje su liječene zbog karcinoma endometrija kirurško-patološkog stadija I. Međutim anketa među članovima SGO (Society of Gynecologic Oncologists) pokazuje odbojnost ginekologa-onkologa prema primjeni hormonskog namodjeseog liječenja bolesnicama prethodno liječenim zbog karcinoma endometrija.³⁸ Rezultati ankete prikazani su u *tablici 2*.

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist) je temeljem brojnih studija i meta-analize istih dao smjernice za rizik rezidualne bolesti u žena koje su prethodno liječene zbog raka sluznice maternice (*tablica 3*).

Većina autora smatra da se ženama liječenim zbog dobro diferenciranog karcinoma endometrija može davati hormonsko namodjeseo liječenje.^{39–41} Prije dvije godine GOG (Gynecologist Oncology Group) je započela s prospektivnom studijom o vrijednosti i eventualnoj štetnosti hormonskog namodjeseog liječenja u žena liječenih

Tablica 2. Anketa ACOG-a hormonsko namodjeseom liječenju bolesnica s preboljenim rakom endometrija

Table 2. Poll of the ACOG regarding the hormonal replacing therapy in patients previously treated because of endometrial cancer

Kirurško-patološki stadij bolesti Surgical and pathological stage of disease	Broj (%) ginekologa za primjenu hormonskoga namodjeseog liječenja Number (%) of gynecologists for application of hormone replacement treatment
I G1	83%
I G2	56%
I G3	39%

Tablica 3. Smjernice ACOG-a o riziku ponavljanja raka bolesnica prethodno liječenih zbog karcinoma endometrija

Table 3. Recommendations of ACOG regarding the risk of recidive in patients previously treated because of endometrial cancer

Kirurško-patološki stadij Surgical and pathological stage of disease	Rizik ponavljanja bolesti Risk of recidive of the disease
IA G1	<1%
IB G1	1–3%
IC G1	5%
IB G2	5–10%
IC G2	10–15%
I G3	30–50%

zbog karcinoma endometrija kirurško-patološkog stadija I i II. Rezultate treba pričekati.

Karcinom vrata maternice

Estrogenski receptori i u manjoj mjeri progesteronski receptori nalaze se u stanicama pločastog epitela vrata maternice. Najveća koncentracija ovih receptora nađena je u stanicama parabazalnog sloja. Stanice površnog sloja sluznice (stratum superficiale) su siromašne ovim receptorima. Mnoge analize pokazuju da 50 do 60% karcinoma pločastih stanica i 20 do 30% adenokarcinoma vrata maternice posjeduju estrogenske i progesteronske receptore u različitom omjeru i različitoj koncentraciji. Razina ovih receptora ne korelira s kliničkim stadijem bolesti ni s histološkim gradusom. Tumorski receptorski status također ne utječe na prognozu bolesti.

Hormonsko namodjeseo liječenje i invazivni karcinom vrata maternice

Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je 45 do 47 godina. Tradicionalni način liječenja je, ovisno o stadiju bolesti, kirurški, radijacijski ili njihova kombinacija. Kirurškim načinom liječenja može se sačuvati funkciju jajnika. Ovarijsku funkciju može se sačuvati i kirurškom transpozicijom jajnika (jajnik premjestiti izvan polja zračenja). To zahtijeva laparoskopiju ili laparotomiju prije početka radijacijske terapije na što većina bolesnica ne pristaje. Naime doza od 5 do 6.24 Gy uzrokuje radijacijsku kastraciju u više od 90% bolesnica. S obzirom na to da su većina bolesnica u kasnoj reproduktivskoj dobi i perimenopauzi kirurška ili radijacijska kastracija za njih

je veliki problem. Mnoge od njih traže hormonsko nadomjesno liječenje zbog vazomotornih smetnji ili osteoporoze. Osim toga hormonsko nadomjesno liječenje može smanjiti vaginalnu poslijeradijacijsku stenozu i time olakšati »follow up« ovih bolesnica. Prvu veću seriju o učinkovitosti hormonskog nadomjesnog liječenja u žena liječenih zbog karcinoma vrata maternice objavio je Ploch 1987. godine.⁴² Nije našao razliku u preživljenju između žena koje su uzimale hormonsko nadomjesno liječenje i onih bez hormonskog nadomjesnog liječenja, ali je našao značajno manje komplikacija (poslijeradijacijski cistitis, enteritis) u bolesnica koje su uzimale hormonsko nadomjesno liječenje. Ovdje je važno istaknuti da bolesnice koje su primile kompletnu radijacijsku terapiju bez histerektomije, na egzogene hormone reagiraju u 20 do 30% slučajeva vaginalnim krvarenjem. Naime endometrijski je otporniji od jajnika na radijacijsku terapiju. Stoga se kod ovih bolesnica preporuča kombinirano hormonsko nadomjesno liječenje (estrogeni i gestageni).

Karcinom jajnika

Uzrok nastanka karcinoma jajnika je nepoznat, ali je nekoliko čimbenika povezano s porastom ili smanjenjem rizika za ovu bolest. Većina epidemioloških studija pokazuje da dob, rasa, neplodnost, karcinom jajnika u obitelji te karcinom dojke i endometrija u anamnezi povećavaju rizik za nastanak epitelnog karcinoma jajnika.⁴³ S druge strane veći broj poroda, dojenje, uporaba oralnih kontraceptiva smanjuju rizik nastanka ovarijalnog karcinoma. Tri hipoteze pokušavaju objasniti patogenezu karcinoma jajnika:

- hipoteza neprestanih ovulacija,
- gonadotropinska hipoteza,
- hipoteza zdjelice kontaminacije (izvanjski karcinogeni).

Prve dvije hipoteze dominiraju u epidemiološkim studijama zadnjih dvadeset godina, jer se njima može objasniti većina reproduktivskih i hormonskih rizičnih čimbenika povezanih s nastankom raka jajnika.⁴⁴ Hipoteza neprestanih ovulacija pretpostavlja da ponovljene mini-traume epitelnog površine jajnika uzrokovane stalnim ovulacijama povećavaju vjerojatnost nastanka ovarijalnog karcinoma. Ova hipoteza sugerira da čimbenici koji koče ovulaciju reduciraju rizik nastanka ovarijalnog karcinoma. Zaštitni efekt trudnoća, dojenja i oralnih kontraceptiva može se objasniti ovom teorijom, ali i povećani rizik ovarijalnog karcinoma uzrokovan upotrebom stimulatora ovulacije.

Gonadotropinska hipoteza pretpostavlja da trajna izloženost jajnika visokoj koncentraciji cirkulirajućih pituitarnih gonadotropina povećavaju rizik nastanka ovarijalnog karcinoma. Ova hipoteza sugerira da čimbenici koji koče gonadotropinsku sekreciju reduciraju rizik nastanka ovarijalnog karcinoma, čime se objašnjava zaštitni efekt trudnoće i upotreba oralnih kontraceptiva, dok upotreba stimulatora ovulacije povećava rizik nastanka ovarijalnog karcinoma. Cramer i Welch⁴⁵ su pokušali ove dvije

teorije ujediniti u jedinstvenu hipotezu. Oni smatraju da je prvi korak karcinogeneze invaginacija pokrovnog epitela jajnika u ovarijsku stromu. Drugi korak je diferencijacija, proliferacija i ponekad maligna alteracija uključenog epitela stimulirana gonadotropinima i estrogenima. Međutim stimulans za zloćudnu pretvorbu ostaje nepoznat.

Karcinom jajnika i liječenje neplodnosti

Mnoga izvješća govore da žene s teškoćama zanošenja imaju veći rizik za nastanak ovarijskog karcinoma. To se objašnjava većom izloženosti lijekovima za stimulaciju ovulacije. Međutim ova tvrdnja ostaje nerazriješena zbog netočnosti definicije »izloženosti«. Osim toga postoje različiti uzroci neplodnosti. Tako primjerice tubarna tj. mehanička neplodnost smanjuje rizik od nastanka raka jajnika (nemogućnost ulaska izvanjskih karcinogenih u peritonejsku šupljinu). Teoretski gledano endokrini neplodnost uzrokovana anovulacijom reducira rizik nastanka ovarijskog karcinoma. Liječenjem endokrinog sterilizeta raste i broj ovulacija, a time se povećava i rizik nastanka epitelnog raka jajnika. U tri opsežne studije Whitemore-a i sur.⁴⁶⁻⁴⁸ pokazano je da neplodne žene koje uzimaju stimulator ovulacije imaju veći rizik nastanka epitelnog karcinoma jajnika od neplodnih žena koje ne uzimaju stimulator ovulacije. Međutim u odnosu na populaciju plodnih žena taj rizik nije povećan.

Estrogenski i progesteronski receptori u tkivu ovarijskog karcinoma

Estrogenski i progesteronski receptori pronađeni su u različitim koncentracijama u normalnom pokrovnog epitela jajnika, benignim ovarijskim tumorima, atipičnim epitelnim ovarijalnim novotvorinama (»borderline«) i zloćudnim tumorima jajnika. Ovarijski epitelni karcinom ima značajno manju koncentraciju estrogenskih i progesteronskih receptora u odnosu na karcinom dojke i endometrija. U nekim istraživanjima nađena je različita koncentracija i distribucija estrogenskih i progesteronskih receptora u primarnom tumoru, metastazama ili recidivnoj bolesti. Istraživan je i odnos između razine estrogenskih receptora, nuklearnog gradusa i broja mitozna. Rezultati su kontradiktorni. Većina autora se slaže da razina estrogenskih receptora ne korelira s dobi bolesnice, histološkim gradusom tumora ili kirurško-patološkim stadijem bolesti.⁴⁹⁻⁵² Koncentracija estrogenskih i progesteronskih receptora u tkivu ovarijskog epitelnog tumora ne utječe na prognozu bolesti.

Otkriće da tkivo ovarijskog epitelnog karcinoma posjeduje estrogenske i progesteronske receptore nagnalo je mnoge praktičare na upotrebu tamoksifena i gestagena u liječenju ovarijskog epitelnog karcinoma refrakternog na kemoterapijsko liječenje. Rezultati su poražavajući. Svega 1–6% bolesnica ima zadovoljavajući odgovor na primjenu tamoksifena kao antiestrogena, dok je odgovor na gestagensku terapiju još i manji.

Ovarijski epitelni karcinom otporan na kemoterapiju pokušalo se liječiti primjenom GnRH analoga. Naime u »in vitro« pokusima pokazano je da GnRH analozi suprimiraju rast staničnih kultura epitelnog ovarijskog raka. Međutim na upotrebu GnRH analoga odgovorilo je svega 3–16% ispitanica, i to djelomično. Stoga primjena ovih preparata u kliničkoj praksi nema opravdanja.

Hormonsko nadomjesno liječenje se bez straha može davati bolesnicama liječenim zbog karcinoma jajnika. Nema podataka da hormonsko nadomjesno liječenje nepovoljno utječe na prognozu bolesti.

Literatura

- Podczasky ES, Satyaswaroop PG, Mortel R. Hormonal interactions in gynecologic malignancies. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds.). *Gynecologic Oncology*, third ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2000:1999–2024.
- DiSaia PJ, Creasman WT. Basic principles of chemotherapy. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). *Clinical Gynecologic Oncology*, 5th ed. St Louis: Mosby 1997:510–33.
- Welshons WV, Lieberman ME, Gorski J. Nuclear localization of unoccupied oestrogen receptors. *Nature* 1984;307:747.
- Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER- β identification and characterization of a novel human estrogen receptor, FEBS letters 1996;392:49–53.
- Press MF, Green GL. Localization of progesterone receptor with monoclonal antibodies to the human progesterone receptor. *Endocrinology* 1988;122:1165–75.
- Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K et al. Human estrogen receptor β -gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4258–65.
- Kupier GGJM, Carlsson B, Grandien K et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology* 1997;138:863–70.
- Brandenberger AW, Tee MK, Lee JY, Chao V, Jaffe RB. Tissue distribution of estrogen receptor alpha (ER- α) and beta (ER- β) mRNA in the midgestational human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3509–12.
- Read LD, Katzenellenbogen BS. Characterization and regulation of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer Treat Res* 1992;61:277.
- Jensen EV. Hormone dependency of breast cancer. *Cancer* 1981;47:2319–26.
- McGuire WL. New strategies for investigating antiestrogen action in breast cancer. *Cancer Res* 1982;42(8 Suppl):3420s–3423s.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451–67.
- Kedar RP, Bourne TH, Powels TJ et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:1318–21.
- Stewart HJ, Forrest AP, Everington D et al. Randomized comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:297–9.
- Aapro MS. Adjuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th international conference, St. Gallen, February 2001. *Oncologist* 2001;6:376–85.
- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:286–94.
- Webb P, Lopex GN, Uht RM, Kushner PJ. Tamoxifen activation of the estrogen receptor/AP-1 pathway: potential origin for the cell specific estrogen-like effects of antiestrogens. *Mol Endocrinol* 1995;9:443–56.
- Brzowski AM, Pike ACW, Dauter Z et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997;389:753–8.
- Horowitz KB. Hormone-resistant breast cancer or »feeding the hand that bites you«. *Prog Clin Biol Res* 1994;387:29–31.
- Fisher B, Constantino JP, Redmond CK et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patient, findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527–37.
- Guerrieri JP, Elkas JC, Nash JD. Evaluating the endometrium in women on tamoxifen: a pilot study to compare a »gold standard« with an »old standard«. *Menopause*, 1997;4:6–10.
- Stewart HJ, Forrest AP, Everington D et al. Randomized comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74:297–9.
- Colleta AA, Censon JR, Baum M. Alternative mechanisms of action of antiestrogens. *Breast Res Treat* 1994;31:5–9.
- Timmerman D, Deprest J, Bourne T et al. A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:62–70.
- Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Menopausal estrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986;54:825–32.
- Gambrell RD Jr. Role of progestogens in the prevention of breast cancer. *Maturitas* 1986;8:169–76.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. Risk of breast cancer with estrogen-progesterin replacement therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76:333–5.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1704–5.
- DiSaia PJ, Grosen EA, Kurosaki T et al. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1494–8.
- Dew J, Eden JA, Beller E et al. A cohort study of hormone replacement therapy given to women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 1998;1:137–40.
- Szarvas Z, Zsolnai B, Gimes G, Hidvegi J. Continuous, high-dose progestogen treatment of endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:262–6.
- Gallagher CJ, Oliver RT, Oram DH et al. A new treatment for endometrial cancer with gonadotrophin releasing-hormone analogue. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1037–41.
- Covens A, Thomas G, Shaw P et al. A phase II study of leuprolide in advanced/recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997;64:126–9.
- Von Minckwitz G, Loibl S, Brunnert K et al. Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer – a multicentre, open, controlled, prospectively randomised trial. *Eur J Cancer* 2002;38:2265–71.

35. Van Gorp T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas* 2002;42:93–104.
36. Reid RL. Progestins in hormone replacement therapy: impact on endometrial and breast cancer. *J Soc Obstet Gynecol Canada* 2000;9:677–81.
37. Creasman WT. Estrogen replacement therapy: Is previously treated cancer a contraindication? *Obstet Gynecol* 1991;77:308–12.
38. Kennedy AW, Austin JM Jr, Look KY, Munger CB. The Society of Gynecologic Oncologists Outcomes Task Force. Study of endometrial cancer: initial experiences. *Gynecol Oncol* 2000;79:379–98.
39. DiSaia PJ, Brewster WR. Hormone replacement therapy for survivors of breast and endometrial cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;2:152–8.
40. Lin K, Runowicz CD. The wisdom of hormone-replacement therapy in survivors of ovarian and endometrial cancer. *Surg Clin North Am* 2001;81:987–93.
41. Schindler AE. Hormone replacement therapy (HRT) in women after genital cancer. *Maturitas* 2002;41(Suppl 1):S105–10.
42. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987;26:169–77.
43. Mosgaard BJ, Lidegaard O, Anderson AN. The impact of parity, infertility and treatment with fertility drugs on the risk of ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:89–95.
44. Francheschi S, La Vecchia C, Negri E et al. Fertility drugs and the risk of the epithelial ovarian cancer in Italy. *Hum Reprod* 1994;9:1673–5.
45. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:717–21.
46. Whittemore AS. The risk of ovarian cancer after treatment for infertility. *N Engl J Med* 1994; 331:805–6.
47. Whittemore AS, Harris R, Intyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184–203.
48. Whittemore AS, Wu ML, Paffenbarger RS Jr et al. Epithelial ovarian cancer and the ability to conceive. *Cancer Res* 1989;49:4047–52.
49. Slotman BJ, Rao BR. Ovarian cancer (review). Etiology, diagnosis, prognosis, surgery, radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy. *Anticancer Res.* 1988;3:417–34.
50. Kuhnel R, Rao BR, Poels LG et al. Multiple parameter analyses of human ovarian cancer: morphology, immunohistochemistry, steroid hormone receptors and aromatase. *Anticancer Res.* 1988;8:281–6.
51. Kuhnel R, Delemarre JF, Rao BR, Stolk JG. Correlation of multiple steroid receptors with histological type and grade in human ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 1987;6:248–56.
52. Kauppila A, Vierikko P, Kivinen S et al. Clinical significance of estrogen and progestin receptors in ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1983;61:320–6.

Članak primljen: 6. 06. 2003.; prihvaćen: 20. 09. 2003.

Adresa autora: Doc. dr. Ante Ćorušić, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10000 Zagreb