

Az ösztrogénhiányon alapuló rákelmélet

SUBA ZSUZSANNA DR.

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Arc-, Állcsont-, Szájsebészeti és Fogászati Klinika,
Orálpatólógiai Részleg, Budapest

Az ösztrogénhormont hosszú ideig a női élettani folyamatok és a szaporodás legfontosabb szereplőjének tartották. Manapság már jól ismert tény, hogy a női nemi hormon döntő szerepet játszik a sejtdifferenciálódás és -proliferáció génregulációjában. A női nemi hormonok és a rák kapcsolatát illetően az irodalmi adatok nem egységesek. A daganatkutatás homlokerében vannak az erősen ösztrogénfüggő daganatok, amelyekről az a vélemény alakult ki, hogy hormonálisan indukálódnak. Ennek ellenére kiderült, hogy az ösztrogén carcinogen hatását bizonyító eredmények ellentmondásosak. Az utóbbi években klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a posztmenopauzális nők hormonterápiája jótékony, rákmegelőző hatást fejt ki számos szervben, még a női emlőben is. Az újabban felfedezett kapcsolat az ösztrogénhiány és a szájüregi rák kockázata között ellentétben áll a hagyományos ösztrogénindukált rák koncepciójával. A mérsékelt és erősen ösztrogéndependens tumoroknak eltérő epidemiológiai sajátosságai vannak. Az úgynevezett dohányzásfüggő daganatok a mérsékelt ösztrogénfüggő szervekből indulnak ki. Túlnyomó többségük a késői posztmenopauzális periódusban jelentkezik, amikor az ovárium ösztrogéntermelése már jelentősen csökkent. Ezzel szemben az erősen ösztrogénfüggő szervek rákjai (például emlő, endometrium és ovárium) premenopauzális és posztmenopauzális esetekben egyaránt jelentkeznek. A különböző epidemiológiai adatok ellenére feltételezhető, hogy a tumoriniciáció hátterében a génregulációs zavar nem alakulhat ki teljesen ellentétes ösvényeken. Feltételezhető, hogy a mérsékelt ösztrogénfüggő szervekben a súlyos, az erősen ösztrogéndependens pedig már az enyhe ösztrogénhiány is rákiniciációt provokálhat. Mind a dohányzásfüggő, mind a hormondependens rákokon tapasztalt új megfigyelések ugyanahhoz a konverzióhoz vezetnek; nem az ösztrogén, hanem a hiánya provokálja a rákiniciációt.

Kulcsszavak: ösztrogénhiány, hormonpótló terápia, rákkockázat, emlőrák, szájüregi rák

Carcinogenesis theory based on estrogen deficiency

Earlier, estrogens were considered simply the most important hormones involved in female physiology and reproduction. Nowadays it has become familiar that they have pivotal roles in gene regulation of cell differentiation and proliferation. There are many contradictions concerning the associations of female sexual steroids and cancer. Cancers of the highly estrogen dependent organs are in the forefront of tumors as they are regarded as hormone associated ones. However, re-evaluation of earlier results supporting the carcinogenic capacity of estrogen exhibited many shortcomings and controversies. Recently, the clinical studies on hormone replacement therapy in postmenopausal women justified beneficial anticancer effects in several organs even in the female breast. The newly revealed association between estrogen deficiency and oral cancer risk also means a contradiction of the traditional concept of estrogen-induced cancer. Distinction between cancers of moderately and highly estrogen dependent tumors can be based on their different epidemiological features. The vast majority of the so-called smoking associated malignancies of the moderately estrogen dependent organs occur typically in the late postmenopausal life of women when the ovarian estrogen production is fairly decreased. However cancers of the highly estrogen dependent organs such as breast, endometrium and ovary exhibit both premenopausal and postmenopausal occurrence. In spite of the different epidemiological data of these two groups of cancers the mechanism of gene regulation disorder in the background of tumor initiation cannot act through quite opposite pathways. This suggests that in moderately estrogen sensitive organs a serious, in the highly estrogen dependent sites even a mild estrogen deficiency is enough to provoke gene regulation disorders. The new findings both on smoking associated and hormone related cancers might lead to the same conversion; not estrogen but rather its deficiency may provoke cancer initiation.

Keywords: estrogen deficiency, hormone replacement therapy, cancer risk, breast cancer, oral cancer

(Beérkezett: 2009. április 30.; elfogadva: 2009. május 25.)

Az enyhe, illetve mérsékelt ösztrogénhiány viszonylag gyakori kóros állapot premenopauzális nőkben, viszont a menopauza során az ovárium ösztrogéntermelése hirtelen hanyatlani kezd, és a szérumszintje tovább csökken a posztmenopauzális élet során. Ezzel szemben a patológiás, túlzott ösztrogéntermelés rendkívül ritka.

A különböző etiológiai tényezők alapján megkülönböztethetünk mérsékelt és erősen ösztrogénfüggő tumorokat. Az orális carcinoma egy tipikus példája a mérsékelt ösztrogénfüggő szövetek tumorának, és ezekben az esetekben úgy tűnik, hogy a daganatiniciáció a súlyos ösztrogénhiányhoz társul [1]. A mérsékelt ösztrogénfüggő szervek daganatainak túlnyomó többsége a nők életének késői posztmenopauzális szakaszában jelentkezik, amikor az ovárium ösztrogénszintézise már jelentősen csökken [2].

Ezzel szemben az erősen hormondependens szervek (például emlő) carcinomái rendszerint egyenletes megoszlást mutatnak a pre- és posztmenopauzális nőknél [3, 4, 5]. Az erősen ösztrogénigényes szervek kifejezett rákincidenciája premenopauzális esetekben arra utal, hogy minél magasabb az érintett szerv ösztrogénigénye, annál nagyobb az esélye a génregulációs zavaroknak még enyhe vagy mérsékelt ösztrogénhiány esetén is [6].

A különböző epidemiológiai adatok ellenére a malignus daganatok ezen két csoportjánál nem tételezhetünk fel eltérő génregulációs zavarokat a tumoriniciáció hátterében. Számos irodalmi adat igazolja, hogy az inzulinrezisztencia, az obesitas és a 2-es típusú diabetesz szoros kapcsolatban áll a rákkockázattal erősen és mérsékelt ösztrogéndependens szervekben egyaránt [7]. Az újonnan felfedezett összefüggés az ösztrogénhiány és a szájuüregi rák kockázata között viszont ellentmondást jelent az ösztrogén által indukált emlőrák hagyományos koncepciójával szemben. Ez az ellentmondás veti fel a jogos kérdést, hogy az emelkedett vagy a csökkent szérumszint lehet a közös rizikófaktora az erősen és mérsékelt ösztrogéndependens szervek rákjainak.

Az erősen hormondependens rákok rizikófaktorai

A daganatkutatás frontvonalában vannak az erősen ösztrogéndependens szervek rákjai, mivel ezeket kifejezetten hormon által indukált tumoroknak tartják [3]. Ezek a daganatok multikauzális eredetűek, de az elmúlt évtizedekben elterjedt, hogy a női nemi hormonok – elsősorban az ösztrogén – fontos etiológiai tényezők kialakulásukban. Az úgynevezett hormonfüggő daganatok (emlő-, endometrium- és ováriumcarcinoma) előfordulása az iparilag fejlett országokban a legmagasabb arányú, míg jóval alacsonyabb a fejlődő országokban. A legmagasabb és legalacsonyabb előfordulási arány 20:1-nek bizonyult [8].

Az emlődaganatok a rákkutatás fontos területét képezik, mivel ezek a nyugati országokban előforduló carci-

nomák közül a leggyakoribbak. Az emlőrák-morbiditás és -mortalitás jelentős geográfiai különbségeket mutat, ami úgy tűnik, hogy inkább környezeti hatásokkal magyarázható, mintsem genetikai tényezőkkel [3]. A bevándorlók, akik alacsony emlőrák-morbiditású országból érkeznek fokozott emlőrák-morbiditású területre, olyan hajlamot mutatnak az emlőrákra, ami jellemző a befogadó országra. Az emlőrákkockázat szignifikánsan magasabb Észak-Amerikában és Európa északi részein, összehasonlítva Ázsiával és Afrikával. Mivel a gazdasági fejlettség szoros kapcsolatban áll az inzulinrezisztencia és az obesitas gyakoriságával, az emlőrák gyakoriságának különbségei, legalábbis részben, összefüggnek az anyagcsere-betegségek epidemiológiai változásaival és a fényvel [3].

Elsősorban az *emlőrákokon* bizonyították a hagyományos koncepciót, hogy a női nemi hormonok carcinogen hatásúak [9, 10, 11, 12]. Az emlőrák az erősen hormondependens emlőszövet daganata, és halmozódnak a pre- és posztmenopauzális esetek egyaránt, akár külső ösztrogénterápia nélkül is [4]. Ezek az epidemiológiai jellemzők aligha igazolják az emelkedett női nemi hormon-szintek carcinogen hatását. Figyelemre méltó továbbá, hogy a malignus tumorok többségéhez hasonlóan az emlőrák is multikauzális eredetű, és jelentős genetikai vonatkozásai is vannak.

Az emlőrákra vonatkozóan számos, már megállapított, illetve gyanított rizikófaktort ismerünk [13]. A családi anamnézis és a genetikai hajlam, az életvezetés, beleértve az étrendet, a fizikai aktivitást, a dohányzást és az alkoholfogyasztást, valamint az egyéni hormonális és reprodukciós tényezők mind jelentősen befolyásolják az emlőrák kockázatát [14]. Ebből adódik, hogy a hormonpótló terápia (HPT) csupán egy azon tényezők széles skáláján, amelyek az emlőrák kialakulását befolyásolhatják. Továbbá, a HPT alkalmazása és az emlőrák kockázata meglehetősen ellentmondásos kapcsolatot mutat.

Az *endometrium carcinomája* a női genitális traktus leggyakoribb invazív tumora [15]. Az endometriumcarcinomának szintén számos jól ismert rizikófaktora van. Többek között az időskor, a 2-es típusú diabetesz, az obesitas, a nulliparitás, az alkoholfogyasztás, az orális antikonceptív alkalmazása és a HPT tekinthető a leggyakrabban emlegetett rizikófaktornak endometrialis tumorokra vonatkozóan [16, 17]. Néhány vizsgálat eredménye szerint a HPT nem provokál endometriumcarcinomát, sőt, még csökkenő rákkockázatról is beszámoltak [18]. Újabban felmerült, hogy a 2-es típusú diabetesz kezelésére alkalmazott gyógyszerek alkalmasak lehetnek az endometriumcarcinoma megelőzésére, sőt, kezelésére is [19].

Az endometrialis carcinogenesis folyamatának magyarázatára egy dualisztikus modell látott napvilágot [20], amely fontos szerepet játszhat a HPT és az endometrialis carcinoma kapcsolatának tisztázásában. Az említett koncepció szerint az endometrialis carcinomáknak két fő típusa van. Az első típus egy alattomosan, lassan terjedő

forma, amelyről feltételezik, hogy a magas ösztrogénszint stimulálhatóságával áll kapcsolatban (I. típus). A második típus egy agresszívebb változat, amelyről feltételezik, hogy egy viszonylag ösztrogénhiányos környezetben alakul ki idős nőkben (II. típus). Az endometrialis carcinoma I. típusa, amelyről feltételezik, hogy a HPT-vel kapcsolatos, kevésbé agresszív, és az ötéves túlélés aránya 70–80% [21]. A II. típusú, kevésbé differenciált endometriumcarcinoma idős nőket érint, és az ötéves túlélés aránya jóval alacsonyabb, 60% körül van.

Újabban egy harmadik típusú mucinosus endometrialis carcinomát is leírtak, amely tamoxifenkezelés kapcsán észlelhető. A tamoxifen egy ösztrogénantagonista gyógyszer, amelyet ösztrogénreceptor-pozitív emlőrákok kezelésére alkalmaznak [17, 22].

A magas ösztrogénszintet tekintik az endometrialis hyperplasia oki tényezőjének, amelynek talaján a későbbiekben hámatípiá fejlődik ki, és ez lehet az adenocarcinoma kialakulásához vezető út [23]. Felmerül, hogy a posztmenopauzális hormonkezelés nem okoz extrém magas hormonszintet, inkább a fiziológiás ösztrogénszintet igyekszik elérni. A folyamatos HPT-kezelés alatt álló nők közel 2–3%-ánál mutatkozik proliferatív endometrialis változás, de gyakorlatilag egyiknél sem mutat sejttípiát a hyperplasiás szövet [17, 24, 25].

Érdekes párhuzam figyelhető meg az emlő és az endometrium carcinomái között, mivel mindkét tumor esetében csak az ösztrogénreceptor-pozitív, jól differenciált, lassan növekedő formák hozhatók kapcsolatba a HPT-kezeléssel [17, 26].

Az *ováriumcarcinoma* a női genitális traktus összes rosszindulatú daganatának körülbelül 30%-át teszi ki. Az előfordulási arány meglehetősen változatos <2/100 000 nőbeteg a legtöbb dél-ázsiai országban és Afrikában, ezzel szemben >15/100 000 eset Észak- és Kelet-Európában [8]. A legmagasabb előfordulási arányt Észak-Amerika és Európa gazdaságilag fejlett országaiban tapasztalták.

Az ováriumcarcinoma incidenciája a korrallyal folyamatosan emelkedik. A tumor kockázata csökken a nő paritásával és az orális fogamzásgátlók alkalmazásával [21]. Az energiadús étrend és az inzulinrezisztencia viszont az ováriumcarcinoma kockázati tényezőjének tekinthető [27].

A HPT és az ováriumcarcinoma összefüggéseiről meglehetősen ellentmondó közleményeket találunk. Az ováriumcarcinomákkal foglalkozó 20 tanulmány összefoglaló elemzése nem nyújtott kielégítő eredményt a HPT és az ováriumcarcinoma kapcsolatára vonatkozóan [28]. Öt tanulmány enyhén emelkedett kockázatot állapított meg ováriumcarcinomára vonatkozóan hormonnal kezelt páciensek esetében [29, 30, 31, 32, 33]. Ezzel ellentétben, további 15 tanulmány ezt az összefüggést nem tudta igazolni. Újabban határozott kételemek merültek fel a HPT és az ováriumcarcinoma kockázatának kapcsolatára vonatkozóan [34].

A HPT és a rákkockázat összefüggéseire vonatkozó vizsgálatok hiányosságai

A nők posztmenopauzális fázisa egy fiziológiás modell annak tanulmányozására, hogy az ösztrogénhiánnyal kapcsolatban milyen hormonális, metabolikus és génregulációs változások következnek be. Egészséges posztmenopauzális nők esetében fiziológiás adaptációs mechanizmusok segítenek az ösztrogénszignál fokozatos elvesztésének kompenzálására. Ez az új egyensúly azonban számos kockázatot és csapdát teremt, ami előidézi a metabolikus és hormonális folyamatok kisiklását.

Az ösztrogénhormonszintek hirtelen csökkenése – akár természetes, akár művi menopauza során – génregulációs zavarokat okozhat, ami nemcsak a női genitáliák területén, hanem más szervekben is daganatkockázatot jelent [1]. Premenopauzális nőkben a radikális hysterectomia az ovariális ösztrogénszintézis hirtelen, jelentős csökkenését eredményezi, amely súlyos következményekkel járhat, különösen HPT alkalmazása nélkül. A spontán, illetve művi abortuszok szintén okozhatnak átmeneti, de sokkoló hormonszintesést.

A klinikai gyakorlatban a nők körülbelül 40%-ánál jelentkeznek súlyos posztmenopauzális panaszok, amelyek rendszerint orvosi segítséget igényelnek [35]. A menopauzális panaszok nem csupán a beteg közérzetét zavaró kellemetlen tünetként értékelendők, hanem azt sugallják, hogy az ösztrogénvesztéshez nehezen adaptálódik a szervezet, és ez megteremti a génregulációs zavarok lehetőségét. Ezek a rendellenességek a nő általános egészségi állapotát is súlyosan veszélyeztetik, mivel mind a cardiovascularis betegségek, mind a malignus tumorok előfutárának tekinthetők. Amennyiben az ösztrogénhiányt rákrizikófaktornak tekintjük, a gyenge adaptációval reagáló páciensek későbbi élete folyamán nagyobb rákkockázat, összehasonlítva azokkal a nőkkel, akik fokozatosan, tünetmentesen veszítik el ösztrogénszignáljukat, és nincs szükségük HPT-kezelésre. Ezek a megfontolások arra utalnak, hogy idős nőkben a rákkockázat – egyéb tényezőkön kívül – az endogén hormonális jellemzőktől, menopauzális és hormonpótlásos anamnézistől is függhet.

A HPT-alkalmazás és a rákkockázat kapcsolatának korrekt értékeléséhez a páciensek szigorú megválasztása és homogén csoportok képzése szükséges. Fontos továbbá, hogy a megfigyelési periódus megfelelő hosszúságú legyen a rákiniciációtól a tumor klinikai megjelenéséig. További követelmény, hogy tisztában legyünk az emlőtumorok ösztrogénreceptor-pozitivitásával.

A betegek kiválasztása a HPT-vizsgálatokhoz

A rák multikauzális betegség. A női nemi hormonok fiziológiás mennyiségének carcinogen hatása nehezen igazolható és elméletileg is gyenge lábon áll. A HPT-nek

mint feltételezett rákrizikófaktornak a vizsgálata válogatás nélküli női populáción félrevezető.

Feltehetőleg a HPT-vizsgálatok során sem a hormonally kezelt, sem a kezeletlen nők csoportja nem homogén. A menopauza lefolyásának jelentős különbségei, és azok különféle hatása a génregulációra, legalábbis részben, megmagyarázhatja az ellentmondásokat a HPT és a rák kapcsolata tekintetében.

A HPT alkalmazása és az emlőrákkockázat közti összefüggést rendszerint két csoport nőbetegen vizsgálják, akik csak egy igazolható tényezőben különböznek: részesültek hormonkezelésben, illetve nem részesültek hormonkezelésben. A betegek kiválasztása során nem veszik figyelembe sem a hormonális és reprodukív tényezők egyéni különbségeit, sem a további ismert, illetve gyanított rizikófaktorokat. Az ilyen vizsgálatok során a HPT-t alkalmazó asszonyok többségénél feltehetőleg súlyos posztmenopauzális panaszok jelentkeztek az adaptációs mechanizmusok elégtelensége kapcsán. Viszont a hormonterápiát nem alkalmazó nőknél dominánsan eseménytelen lehetett a perimenopauzális periódus, köszönhetően a jó adaptációs készségüknek. Ebből adódóan az emlőrák és a HPT közötti kapcsolat epidemiológiai vizsgálatai összegezve tükrözik a HPT-t alkalmazó populáció endogén hormonális sajátosságait és a hormonkezelés hatását.

Kollaboratív vizsgálatot végeztek 51 epidemiológiai tanulmány adatainak újbóli elemzésével, amelyek az ösztrogénkezeléssel foglalkoztak [36]. Az összesített relatív emlőrákkockázat rendkívül alacsony volt (1.14) a HPT-t alkalmazó nőknél a nem hormonkezeltek csoportokkal összevetve. A kockázat emelkedése meglehetősen csekély volt, a szignifikancia csak a vizsgált esetek nagy számával magyarázható [26]. Meglepetést okozott 2004-ben egy WHI-tanulmány, amely nem bizonyította az egykarú ösztrogénterápia emlőrákkockázat-fokozó hatását, sőt, a kezelés az emlőrákkockázat csökkentését eredményezte (HR: 0,67) [37]. A WHI-szerzők megdöbbenve azt javasolták, hogy tovább kell vizsgálni az emlőrákkockázat csökkenése és a HPT közötti kapcsolatot. Ez az értékes tanulmány az ösztrogénhiányos rákteória ismeretében erősen megkérdőjelezi az ösztrogén carcinogen hatásának régi, bevált koncepcióját.

Összefoglalóan: A HPT-t alkalmazó és a kezeletlen női populáció között igen csekély volt az emlőrákkockázat különbsége, sőt, az egykarú ösztrogénterápia hatására még előnyösen csökkenő rákkockázatot is tapasztaltak. Ezek a vizsgálati adatok felvetik, hogy a tanulmányok többségénél felmerül a részrehajlás és a páciensek nem megfelelő kiválogatása [26].

Hogyan magyarázható meg, hogy a széles körű epidemiológiai vizsgálatok eredményeként enyhén, de következetesen magasabb emlőrákkockázatról számolnak be a HPT-t alkalmazó nők körében összehasonlítva a kezeletlen esetekkel?

Az ösztrogénhiány rákrizikófaktornak tekinthető, különösen az erősen ösztrogéndependens szervek esetében. A HPT-t alkalmazó nők csoportja feltehetőleg súlyos posztmenopauzális panaszokban szenved, ami adaptációs készségük hiányosságain alapul. Ebből adódóan a HPT-t alkalmazó nők esetében jóval magasabb az emlőrákkockázat a panaszmentes esetekkel összehasonlítva, akik kezelést sem kapnak.

Feltehetőleg a HPT előnyös hatása, és csökkentheti az újdonszerű rákiniciációt posztmenopauzális nőkben. Ezzel ellentétben, a pre- vagy perimenopauzális hormonális zavarok talaján indukált, korábban kialakult szubklinikai carcinomák a hormonkezeléssel tökéletesen nem tüntethetők el. Ennek alapján megmaradhat a mérsékelt emelkedett emlőrákkockázat a veszélyeztetett nők csoportjában, akiknél a súlyos endogén hormonhiány és/vagy a defektes adaptációs mechanizmus káros hatása a HPT-alkalmazás dacára. Ezek a megfontolások magyarázatot adhatnak arra, hogy a HPT-kezelés alatt álló nők esetében enyhén, de következetesen emelkedett az emlőrákkockázat a kezeletlen, fiziológiásan adaptálódó nőkkel összevetve [6].

Az ösztrogénhiányos rák teóriáját igazolja egy metodikailag nagyon korrekt WHI-tanulmány, amelynek során a HPT jótékony, emlőrákkockázat-csökkentő hatását figyelték meg [37]. Egyfázisú HPT-t alkalmaztak 10 793 nőbetegen, akik előzőleg mindannyian hysterectomián estek át, és azt találták, hogy az ösztrogénkezelés hatására szignifikánsan csökkent az emlőrákkockázat. Ez az eredmény igazolja, hogy az epidemiológiai vizsgálatok során mennyire fontos, hogy hasonlóan veszélyeztetett betegeket válogassunk egy vizsgálati csoportba, és alátámasztja, hogy az ösztrogénnek kifejezett védőhatása van az emlőrákkal szemben.

A posztmenopauzális adaptációs zavarok és az emlőrák kockázatának kapcsolatát érdemes tovább vizsgálni kezeletlen nők körében, összehasonlítva a panaszoktól szenvedők és a panaszmentesek csoportját. A HPT és az emlőrákkockázat összefüggését csak úgy vizsgálhatjuk korrekten, ha hasonlóak a menopauzális történések a kezelt és a kezeletlen csoportban.

A daganat növekedésének dinamikája és a megfigyelési periódus tartama

Az emlőrák iniciációjának és promóciójának dinamikája egyelőre nem tisztázott [38, 39, 40, 41, 42]. Ezzel magyarázható, hogy inhomogén női populációban nehéz határozott következtetéseket levonni a hormonkezelés és az emlőrák kapcsolatát illetően.

A HPT-t alkalmazó nőknél végzett vizsgálatok nem tudták igazolni, hogy a hormonkezelés mutáció stimulálásával iniciálja az új carcinoma keletkezését, vagy elősegíti a korábban fennálló kisebb tumorok növekedését [26].

A tumorméret duplázódási idejének (TDI) koncepciója jól használható annak felmérésére, hogy mennyi

ideig tart a carcinomák preklinikai stádiuma. A TDI olyan időtartam, amelynek során a tumor térfogata vagy sejtszáma egyszer megduplázódik [43]. A TDI számos változótól függ. Meghatározza a sejtek osztódási rátája, az aktívan osztódó sejtek aránya, az apoptotikus sejtek aránya, az angiogenetikus potenciál, az intermitotikus időszak, a tumorsejtek leválása, a daganat- és stromasejtek aránya stb. Ez a sok különböző tényező megmagyarázza, hogy emlőrák esetében miért mozog ilyen széles skálán a becsült TDI [44, 45]. A TDI középértékét humán rákoknál 50–100 napra becsülik a legújabb vizsgálatok szerint [43].

Klinikailag az 1 centiméter átmérőjű daganatok már többé-kevésbé diagnosztizálhatók. Ez körülbelül 10^9 sejtszámot jelent, bár a sejtek száma erősen függ a tumorsejtek méretétől is [45]. Mindezek alapján átlagosan legalább 1750–3500 nap (5–10 év) szükséges az első mutációtól a klinikailag és/vagy mammográfiával detektálható tumor megjelenéséig [28]. Ez a kalkuláció azonban csak azokra az esetekre érvényes, amikor a tumor számára ideálisak a körülmények, és nem számolunk az apoptózis, a sejthalál és a sejtleválás okozta veszteséggel [43]. Nem ismerünk továbbá olyan adatokat, hogy mennyi idő szükséges az intraepithelialis daganatból az invazív tumor kialakulásához, ami viszont tovább nyújtja a rákiniciáció és a klinikai tumor diagnózis közti periódust [26]. Mindent összefoglalva, az iniciáció és a klinikai diagnózis között a becsülhető periódus valószínűleg sokkal hosszabb, mint 5–10 év.

A tumornövekedés dinamikáját figyelembe véve az emlőrák feltételezett, HPT okozta iniciációja és a klinikai diagnózis között legalább 10 év vagy inkább még hosszabb idő telik el [18]. A HPT és az emlőrák kapcsolatára vonatkozó összes vizsgálat sokkal rövidebb megfigyelési perióduson alapul [26].

A carcinomák ösztrogénreceptor-pozitivitása

A hormondependens carcinomák iniciációjának és promóciójának mechanizmusa kevésbé tisztázott, különösen az emlőrák esetében [46]. Széles körben elterjedt teória, hogy az emlőrák esetében hormonális befolyás szükséges az elsődleges mutációtól kezdve egészen a sok év után megjelenő, klinikailag diagnosztizálható tumorig [47, 48].

Posztmenopauzális nőkben, HPT-kezelés kapcsán a feltételezeten hormonindukált rák iniciációjának és progressziójának előfeltételének tekintik az aktív ösztrogénreceptorok jelenlétét a kérdéses szövetben [26]. Jól ismert tény azonban, hogy az emlőrákokban meglehetősen különböző mértékű az ösztrogénreceptor-expresszió, és szép számmal előfordulnak receptornegatív tumorok is. Sajnálatos, hogy azok a vizsgálatok, amelyek a HPT-vel indukált emlőrákkockázatot vélik igazolni,

nem foglalnak magukban sem biokémiai, sem immunhisztokémiai analízist annak tisztázására, hogy az emlőrákokban milyen mértékű az ösztrogénreceptor-expresszió [26]. Ezek a hiányosságok hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a HPT és az emlőrákkockázat összefüggéseit illetően ellentmondóak az eredmények, és ezáltal a HPT mint oki tényező megkérdőjelezhető.

Kételyek a HPT által indukált rákiniciációra vonatkozóan

A HPT-vel kapcsolatban jelentkező emlőrákok nagy többsége szövettanilag jól differenciált és prognózisuk is viszonylag jó [26]. Ezek rendszerint lassan növekedő carcinomák, és metasztázisokat is csak későn adnak. Általában a mérsékelt malignitású emlőrákok kimutathatóan ösztrogénreceptor-pozitívak. Ha feltételezzük, hogy a hormonreceptorok jelenléte előfeltétele a HPT kapcsán jelentkező emlőrák-iniciációnak, akkor csak a differenciált, lassan terjedő receptorpozitív rákok állhatnak kapcsolatban a hormonális hatásokkal.

Az ösztrogénhiányos rák teóriája alapján viszont az ER-pozitív és ER-negatív emlőrákok iniciációja egyaránt lehetséges. Az ösztrogénhiány következtében kialakuló génregulációs zavar nem igényel normális ösztrogénszignált, viszont a túlsúlyba kerülő növekedési faktor aktivitása elnyomja a szabad, alterált ösztrogénreceptorok aktivitását. Ezáltal az ösztrogénhiány egyaránt indukálhat jól differenciált, receptorpozitív vagy kevésbé differenciált, receptornegatív rákokat.

Az ER-pozitív emlőrákok dominálónak lassan növekvő tumorok, ezeknek hosszabb időre van szükségük ahhoz, hogy a feltételezett HPT indukálta tumoriniciációtól klinikailag diagnosztizálható rák fejlődjön ki. A kevésbé differenciált, receptornegatív rákok gyorsabban nőnek, ezeknél értelemszerűen a növekedési periódus rövidebb [26]. Ebből következik, hogy a hormonreceptor-pozitív, jól differenciált carcinomák esetében még a kiszámítottnál is hosszabb megfigyelési periódusra van szükség ahhoz, hogy megállapíthassuk az összefüggést a HPT és az emlőrákkockázat között.

Mindezzel ellentétben, ha az ösztrogénhiány indukálja az emlőrákot, akkor az iniciáció bekövetkezhet a pre- vagy perimenopauzális periódusban a mérsékelt ösztrogénszint-csökkenés kapcsán, még a HPT megkezdése előtt. A menopauza idején a további, hirtelen ösztrogénszint-csökkenés posztmenopauzális panaszokat indukálhat, és ugyanakkor beindul a korábban kialakult microcarcinoma gyorsabb növekedése. A HPT alkalmazása viszont enyhíti a panaszokat és csökkenti a korai carcinoma agresszivitását. A hormonhiányos rák elmélete nyújthat magyarázatot arra, hogy a HPT 4–5 éves alkalmazása során már klinikailag diagnosztizálható rák mutatkozik, továbbá a hormonkezelés hatására csökken a rák agresszivitása.

Kételyek a HPT alkalmazásával indukált rák promócióját illetően

Dietel és mtsai figyeltek fel arra, hogy a HPT néhány éves alkalmazása nem elég hosszú periódus a rákiniciációtól a klinikai tumordiagnózisig. Felmerült viszont, hogy a hormonkezelés inkább felgyorsítja a korábban képződött, szubklinikai daganat növekedését, ezáltal korábban sikerül felfedezni. A HPT-vel kapcsolatos emlőrák-promóció ellentmond annak a tapasztalatnak, hogy a hormonnal kezelt nők esetében az emlőrák lassabban nő, mérsékelt az agresszivitása, és a túlélés is hosszabb azokkal az esetekkel összehasonlítva, akiket nem kezeltek hormonnal [26]. Az is megfontolandó, hogy csak a hormonfüggő tumorokat befolyásolhatja a HPT, és a hormonreceptor-expresszió differenciáltabb rákokra jellemző. Ennek alapján nem valószínű, hogy a hormonkezelés differenciálatlanabb daganatot indukál és gyorsabb tumorprogressziót eredményez.

A rákiniciáció és -progresszió nem tekinthető ellentétes folyamatnak. Számos olyan tényező van – beleértve a hormonhatásokat –, amelyek rákiniciációt és -progressziót egyaránt indukálnak. A tumoriniciációt és -progressziót fokozza a kompenzatorikus hyperinsulinaemia, ami inzulinrezisztenciához csatlakozik. Az emelkedett inzulinszint és a hozzá társuló magas inzulinszerű növekedési faktor (IGF) szint bizonyítottan elősegíti az emlőrák iniciációját és progresszióját egyaránt [14]. Más hormon esetében, mint például az ösztrogén, aligha igazolható, hogy ellentétes hatást gyakorolna a tumoriniciációra és a tumorprogresszióra.

A HPT rákellenes hatása a különböző szervekben

Határozott bizonyítékok vannak arra, hogy a HPT kifejezetten jótékony, rákellenes hatást fejt ki a mérsékelt, illetve erősen hormondependens szövetekben. A HPT kedvező hatását közölték száj-, nyelőcső-, gyomor-, vastagbél-, tüdő-, méhnyak-, máj- és húgyhólyagdaganatok kivédésében [38, 49, 50, 51, 52, 53, 54]. Újabban a HPT hasonló védőhatását figyelték meg az erősen ösztrogénfüggő emlő- és endometriumcarcinómákkal szemben is [18, 37]. Ezek a széles körű epidemiológiai megfigyelések egyáltalán nem egyeztethetők össze az ösztrogén indukálta carcinogenesis teóriájával.

Ma már számos tanulmány támasztja alá, hogy különböző az ösztrogénhatás és az ösztrogénreceptorok aktivitása az egyes szövetekben [55]. Ennek ellenére az ösztrogén rákkeltő és rákellenes hatása nem képzelhető el még olyan sejteken sem, amelyek strukturálisan és funkcionálisan meglehetősen különböznek.

Az ösztrogénhiány és a rákkockázat posztmenopauzális nőkben

A rák kifejlődése az iniciációtól a klinikai megjelenésig sok évet igényel, és ez érvényes az ösztrogénhiányos

posztmenopauzális nőkre is, különösen akkor, ha hiányoznak az exogén rákizikófaktorok. Valószínű, hogy a posztmenopauzálisan jelentkező rákok többsége a perimenopauzális vagy posztmenopauzális ösztrogénhiányos periódusban iniciálódik, és így a klinikai manifesztáció jóval későbbre tehető. Mivel Magyarországon a menopauza idején az átlagos életkor körülbelül 50 év, a 60 év feletti életkor különösen veszélyes a nők számára, ilyenkor jelennek meg klinikailag a mérsékelt ösztrogénfüggő szervek daganatai [56].

A dohányzással kapcsolatos daganatokat *mérsékelt ösztrogénfüggő tumoroknak* tekinthetjük, ilyenek például a szájüreg, a garat, a gége, a tüdő és a húgyhólyag carcinomái. Ezek meglehetősen magas férfi:nő arányban fordulnak elő, és a HPT-vel való kapcsolatuk ellentmondásos az irodalmi adatok alapján. Újabban azt tartják, hogy a posztmenopauzális hormonterápia előnyös, rákellenes hatású az ilyen típusú daganatoknál [6]. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a posztmenopauzális nőkben az ösztrogénszignál elvesztése kardinális szerepet játszhat az úgynevezett dohányzásfüggő rákok kialakulásában, ami függetlennek látszik a dohányzási szokásoktól [1, 51, 57].

Az orális carcinomát magas férfi:nő előfordulási aránya miatt tipikusan dohányzásfüggő tumornak és egyúttal kevésbé hormonfüggőnek tartják. A női szájrakos betegek csaknem kizárólag *posztmenopauzális* állapota alátámasztja, hogy az ösztrogénhiány jelentős szerepet játszik ezen tumorok kialakulásában [1, 57]. A menopauza és a daganat klinikai megjelenése közötti periódus hossza meghatározó tényező a szájüregi rákok klinikai megjelenése szempontjából. Az orális carcinomás esetekben a menopauza és a tumordiagnózis között meglehetősen hosszú volt az intervallum (közel 17 év), ami szintén arra utal, hogy az ösztrogénmegvonás jelentős szerepet játszik a szájrak iniciációjában [1]. Minél hosszabb az ösztrogénhiányos posztmenopauzális periódus, annál nagyobb a valószínűsége a tumorok klinikai megjelenésének, amit az ösztrogénszegény környezet initiált. A korai menopauza, mint például a petefészek-elégtelenség 40 éves kor előtt vagy a premenopauzális hysterectomia ovariectomiával vagy a nélkül, rövidebb hormonálisan aktív periódussal jár, és ez génregulációs zavarokat okozhat. A női orális carcinomás betegek között szignifikánsan több volt a fiatalkori menopauza (<45 év) a hasonló korú tumormentes nőkkel összehasonlítva [1].

Az ösztrogénszignál hirtelen elvesztése különösen veszélyes sokk a regulációs mechanizmusok számára mind az erősen, mind a mérsékelt ösztrogénfüggő szervek esetében. A hysterectomia ovariectomiával vagy a nélkül erős orális carcinoma-rizikófaktornak bizonyult a magyar epidemiológiai vizsgálatok során [1, 57].

Az erősen ösztrogénfüggő szervek daganatai, mint például az emlőrák, szintén előfordulhatnak idős posztmenopauzális esetekben. Ezeknél az asszonyoknál, reprodukív periódusukban, feltehetőleg kedvező volt a

hormonális egyensúly, amely megvédte az erősen hormondependens szerveket a rákiniciációtól. Az ösztrogén elvesztésének első sokkja ezeknél a pácienseknél a premenopauzális periódusban jelentkezhet, amely rákiniciátorként szolgálhat. A későbbiekben pedig, a folyamatosan csökkenő ovarialis ösztrogénszintézis miatt, a Damoklész kardja függ valamennyi szerv fölött a posztmenopauzális életben.

A mérsékelt ösztrogénhiány és a rákkockázat premenopauzális nőkben

A kifejezett ösztrogénhiány carcinogen hatásait jól tanulmányozhatjuk a nők esetében, mivel életük folyamán világosan elkülöníthető a premenopauzális és posztmenopauzális periódus. Ezzel szemben, az enyhe vagy mérsékelt, ösztrogénhiányos állapot hosszú távú szisztémás hatásai a premenopauzális nőkben nehezen értékelhetők.

Premenopauzális nőkben számos patológiás elváltozás mutatkozhat, amelyek enyhe vagy mérsékelt ösztrogénhiányos állapotot okoznak. Az ováriumelégtelenség hosszú vagy rendszertelen menstruációs ciklusokat, vagy tünetmentesen fertilitási zavart okoz. A krónikus anovuláció és az ovulációs rendellenességek igen gyakran társulnak endometrialis carcinomával [5, 58]. A spontán és a művi abortuszok a terhesség során megemelkedett ösztrogénszintet hirtelen lecsökkentik, így egy átmeneti periódusban fokozódik a hajlam a génreguláció zavaraira. Az irodalmi adatok ellentmondóak az abortusz és az emlőrákkockázat kapcsolatára vonatkozóan, de úgy tűnik, hogy a terhesség késői szakaszában az abortusz az emlőrák jelentős rizikófaktora [59].

Immunszuppresszív terápia autoimmun betegségek, rák, illetve rejkciós reakció esetén szintén ováriumelégtelenséget indukálhat, ami malignus daganat kockázatát jelenti.

A policisztás ovárium szindróma (PCOS) egy komplex rendellenesség, amit számos különböző genetikai rendellenesség okoz. A PCOS a reproduktív korban lévő nők endocrinopathiája [60, 61, 62]. A PCOS hormonális és metabolikus rendellenességeivel a posztmenopauzális állapot patológiás modellje premenopauzális nőkben. Rendszerint a menstruáció rendellenességei, anovuláció, terméketlenség, hirsutismus és obesitas uralja a kórképet, és az erősen ösztrogénfüggő szervekben feltűnően magas rákkockázatot írnak le [60, 61, 63].

Néhány szerző feltételezi, hogy az ellensúlyozás nélküli ösztrogéntöbblet folyamatosan stimulálja az ösztrogénreceptorokat a PCOS-ben szenvedő asszonyoknál, ami endometrium- és emlőrák rizikófaktora lehet [61]. Ezzel szemben ismeretes, hogy a PCOS-esetekben az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia fokozott ovarialis androgénszintézissel jár az ösztrogéntermelés rovására [64].

Tünetmentes nőknél a hormonális rendellenességek legérzékenyebb mutatója a fertilitás zavara. A pubertás korban diagnosztizált PCOS-esetek arra utalnak, hogy a betegség alattomosan alakul ki serdülőkorban, és a fogamzás zavarának felismerése jóval később kerül sorra [62]. Ebből adódik, hogy a hormonhiány elég hosszú ideig tart ahhoz, hogy az érintett nőkben már a fiatal felnőttkorban rákbetegség alakuljon ki.

A PCOS nagy jelentőségű, mivel a nem diagnosztizált, latens esetek viszonylag gyakoriak a női populációban [65, 66]. Ha a diagnózist a morfológiai leletek alapján állítjuk fel, akár az ovárium sebészi megítélése, akár ultrasonográfia alapján, akkor szelektálatlan női populációban akár 20% is lehet a PCOS aránya [65, 67]. Ezeknek a nőknek körülbelül 25%-ánál egyáltalán nincsenek klinikai tünetek, bár a laboratóriumi leletek már jelzik az endokrinológiai és metabolikus zavarokat, amelyek a PCOS-sel kapcsolatosak. Idetartozik elsősorban a hyperandrogenismus és a hyperinsulinaemia [14].

A PCOS-hez társuló endokrin rendellenességek az emlő-, endometrium- és ováriumcarcinoma rizikófaktori [1]. Felmerül, hogy egészséges, premenopauzális pácienseknél váratlan malignus tumorok megjelenése esetén alapos endokrinológiai kivizsgálásra van szükség.

A rákepidemiológia meglepő különbségei az erősen és mérsékeltén ösztrogénfüggő szervek esetében

A mérsékeltén ösztrogénfüggő szervek rákjainak epidemiológiai vizsgálata során lehetőségünk van arra, hogy a két nem adatait összehasonlítsuk. Ezzel ellentétben a nők erősen hormondependens rákjainál ez az előny kizárható.

A legtöbb félreértés és félremagyarázás az erősen ösztrogéndependens emlőrák epidemiológiájával kapcsolatban valószínűleg azzal magyarázható, hogy ez a tumor csaknem kizárólag az egyik nemre korlátozódik. Ugyanakkor, a mérsékeltén hormonfüggő orális carcinoma esetében a nemtől függő epidemiológiai különbségek és azok tendenciái számos megválaszolendő kérdést vetnek fel [68]. Az orális carcinoma epidemiológiájában a nemi különbségek vezettek az úton, amelyen eljuthatunk a dohányzásfüggő rákoktól az ösztrogénhiány indukálta carcinogenesis felfedezéséig.

Újabbán az ösztrogént és receptorait kulcsfontosságú génregulátoroknak tartjuk, amelyek szabályozzák a sejtek növekedését, szaporodását, differenciálódását és metabolizmusát [69]. Valamennyi szövet és szerv sejtjei ösztrogénreceptorokkal rendelkeznek. Ezek expressziójának mértéke változatos és függ az ösztrogénreceptor-szignál indukálta mechanizmusoktól még a női szerveken kívül is. Ennek alapján nem tételezhetünk fel jelentős különbséget vagy akár inverz mechanizmusokat az erősen és mérsékeltén ösztrogénfüggő szervekben lejátszódó carcinogenesis folyamatában.

Az erősen ösztrogénfüggő emlő-, endometrium- és ováriumrákok speciális közös vonásokat mutatnak még exogén hormonkezelés nélkül is. Érdekes módon az előfordulási arány nem mutat jelentős különbséget a premenopauzális és posztmenopauzális esetek között.

Az erősen ösztrogénfüggő szervek rákjainak epidemiológiai adatai azt mutatják, hogy a betegek kormegoszlása igen széles skálán mozog. Az emlőrákos esetek legalább 25–30%-a premenopauzális [3]. Újabban emlőrákos esetek egy prospektív vizsgálata során a páciensek több mint 50%-a premenopauzálisnak bizonyult [4]. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az erősen ösztrogénfüggő szervek esetében a premenopauzális, fiatalkori enyhe vagy mérsékelt ösztrogénhiány elegendő ahhoz, hogy génregulációs rendellenességet okozzon.

Az emlőrák az erősen hormonérzékeny szövetek daganatának típusos példája. Harmincéves kornál fiatalabb nőknél viszonylag ritka. Ez idő után az emlőrák kockázata az élet során folyamatosan emelkedik, és a menopauza után a görbe meredeksége valamelyest csökkenő tendenciát mutat [2]. Az endometrium carcinomája 30%-ban előfordulhat fiatal, premenopauzális nőknél, különösen cikluszavarokhoz csatlakozva [5].

Ezek az epidemiológiai adatok alátámasztják, hogy a fiatal premenopauzális esetekben az ösztrogénhiánynak carcinogen kapacitása van, amely egyaránt érintheti a tumoriniciációt és -promóciót. A csökkent vagy instabil ösztrogénszint kialakulása a serdülőkorra vezethető vissza, de teljesen tünetmentes lehet egészen addig, amíg a fertilitási zavarok ki nem derülnek. A magas ösztrogénigényű szervekben a génregulációs zavarok már egész fiatal korban jelentkezhetnek a hormonális problémák hatására. Az alattomos, enyhe ösztrogénhiány már fiatal felnőttkorban klinikailag észlelhető emlő-, endometrium- vagy ováriumtumort okozhat [6].

A későbbiekben a hormonális egyensúly zavarai a korral egyre gyakoribbá válnak. Az átmeneti vagy végleges ösztrogénhiányos állapotok a reprodukív periódusban kialakulhatnak petefészek-elégtelenség, abortuszok, terápiás eljárások vagy más okok miatt, és ezek eredményeként fokozódik a rákkockázat az erősen hormonfüggő szervekben.

A premenopauzális PCOS-esetek hormonális zavarai következtében szintén fokozódik a rákkockázat. Ezeknél a betegeknél elsősorban emlő-, endometrium- és ováriumdaganatokat figyeltek meg [60, 62, 63, 70]. A PCOS-páciensek mortalitási adatait vizsgálva az emlőrák bizonyult a vezető haláloknak [60].

A posztmenopauzális élet során az emlőrák-incidencia további növekedése figyelhető meg [3]. A menopauza után 1–5 évvel diagnosztizált emlőrákok iniciációja nem lehet kapcsolatban sem az utolsó menstruáció időpontjával, sem az esetleges HPT-vel, mivel így a latenciaidő nagyon rövid lenne. A tumorindukció ezekben az esetekben egy hosszabb távú pre- vagy perimenopauzális hormonhiányos állapottal lehet kapcsolatban. Posztmenopauzálisan az ösztrogénszintek hirtelen csökkenése

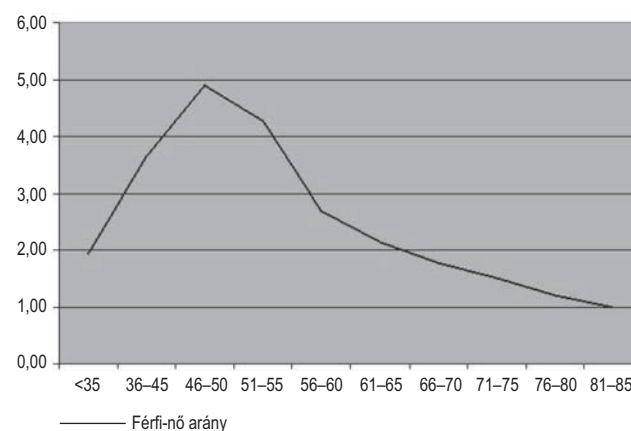
elősegíti a korábban keletkezett szubklinikus rákok gyorsabb növekedését.

A mérsékelt ösztrogénfüggő szervek rákjai típusosan idős nőbetegekben mutatkoznak [2], akik régóta posztmenopauzálisak, így feltételezhető, hogy az előrehaladott ösztrogénhiány kapcsolatban áll ezen tumorok iniciációjával. A mérsékelt ösztrogénfüggő rákok epidemiológiája jelentős különbséget mutat a kormegoszlás tekintetében a két nem között. Az orális carcinoma férfi-nő aránya feltűnően egypúpú tevé formájú görbét alkot, ha a különböző korcsoportok függvényében vizsgáljuk (1. ábra).

Az orális carcinomás esetek között a megdöbbentően fiatal, 30 év alatti esetek rendkívül ritkák. Ezen fiatal esetek körében a hagyományos külső rizikófaktorok – például túlzott alkoholfogyasztás vagy dohányzás – kizárhatóak, és jellemző az alacsony férfi-nő arány, sőt, túlsúlyba juthatnak a női esetek [68].

Fiatal nőknél az orális carcinoma iniciációjához már a serdülőkortól jelentősebb ösztrogénhiány szükséges, összehasonlítva az erősen ösztrogénfüggő rákokkal. Mivel az orális carcinoma multikauzális eredetű, az is lehetséges, hogy a fiatal nőben az enyhe ösztrogénhiány társul más, nem tradicionális rákrizikófaktorokkal. A hasonló ösztrogénhiányos állapotok feltehetőleg extrém ritkák fiatal fiúkban, náluk valószínűleg az androgén túlsúly provokálhat génregulációs rendellenességeket. A hormonális zavarok különbségei a két nemből megmagyarázhatják, hogy a férfi-nő arány miért egyenlítődik ki a 30 év alatti, fiatal orális carcinomás betegek körében.

A felnőtt és középkorú nők körében (40–60 év között) az orális carcinoma nagyon ritka, mivel a nők reprodukív periódusában a női nemi hormonok védőhatást gyakorolnak a rákkal szemben. Nyilvánvaló, hogy mérsékelt ösztrogénfüggő rákok ebben a korosztályban ritkán társulnak az enyhe hormonális rendellenességekhez. Ebből adódik, hogy az orális carcinomás esetek körében a 40 és 60 év közöttieknél a legmagasabb a férfi-nő arány, vagyis a nők rákincidenciájának aránya nagyon ala-



1. ábra | A szájüregi rákos betegek férfi-nő aránya a kor függvényében egypúpú teveszerű görbét alkot és meredeken hanyatlik 51–55 éves kortól

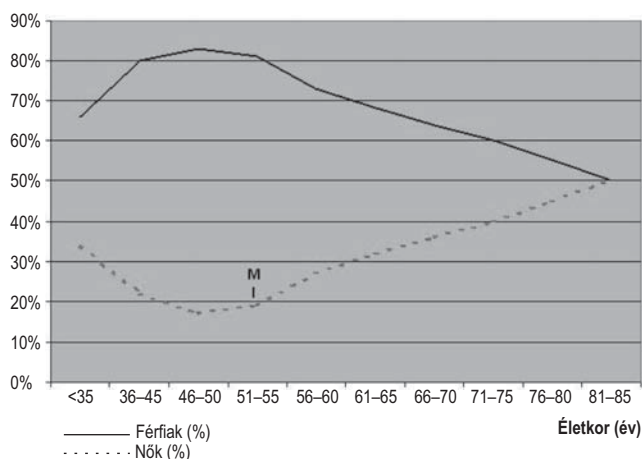
csony. Mivel a perimenopauzális tumoriniciációtól számítva legalább 10 vagy több év szükséges a rák klinikai megjelenéséhez, a férfi-nő arány az orális carcinomás esetek körében még a 60 év körüliek között is magas.

Nagyjából 10 évvel az átlagos menopauza után, 60 év felett a szájjüregi rákos esetek aránya a nők körében megedeken nő a férfakkal összehasonlítva. Ez azt igazolja, hogy a menopauza idején az ösztrogénszint jelentős csökkenésének tumorindukciós hatása lehet. Az orális carcinomás betegeknél a férfi-nő esetek százalékos arányának ábrázolása a kor függvényében jellegzetes, hal alakú görbét alkot (2. ábra). Az orális carcinomás esetekben a kortól és nemtől függő epidemiológiai különbségek nyilvánvalóan abból adódnak, hogy a nők reproduktív és posztmenopauzális periódusa között jelentős hormonális változások alakulnak ki [6].

Extraovariális ösztrogénszintézis

Az utóbbi években az ováriumon kívüli ösztrogénszintézis lehetőségeit tanulmányozták posztmenopauzális nőkben. Premenopauzális nőknél és ösztrusszal bíró állatoknál az ovárium az ösztradiol fő forrása. A reproduktív kor befejeződésével az ösztradioltermelés döntően a gonadokon kívül történik.

A női nemi hormonokat a különböző szövetek prekursor szteroidokból szintetizálják az aromatazenzimaktivitás útján. Jelentős aromatazenzimaktivitása van a vascularis endothelnek, a csontnak, az agynak, az emlőnek és az endometriumnak [71, 72, 73, 74, 75]. Meglepő módon pontosan ezek azok a szövetek, amelyek veszélyeztetettek az ösztrogénhiányos környezetben. Ismeretes például, hogy az ösztrogénhiány súlyos következményekkel jár: cardiovascularis kórképeket, osteoporosist és ischaemiás központi idegrendszeri károsodásokat okoz. Hasonlóképpen, az aromatazenzimaktivitás és az extragonadalis ösztrogénszintézis az erősen ösztrogénfüggő emlő és endometrium esetében fontos védekezőmechanizmus



2. ábra | A szájjüregi rákos betegek férfi-nő aránya a kor függvényében. Az átlagos menopauzától (M) számítva fokozódik a rákincidencia a nők körében, és csökken a férfiak körében

lehet posztmenopauzális nőkben a rákiniciációval szemben.

Néhány szerző szerint posztmenopauzális nőkben az emlőszövet saját ösztrogéntermelése azt igazolja, hogy ösztrogénhiányos esetekben is lehetséges a hormon indukálta carcinogenesis [76]. Nem valószínű azonban, hogy egy ismert biológiai folyamat a rák keletkezését segíti elő. Sokkal valószínűbb, hogy az extragonadalis ösztrogéntermelés egy defenzív mechanizmus, mivel az erősen ösztrogéndependens szövetek fokozottan hajlamosak a rákiniciációra ösztrogénhiányos környezetben.

Ösztrogénhiány férfiakban

Férfiaknál az ösztrogénszint metabolikus jelentőségét csak újabban ismerték fel, és ma már úgy tűnik, hogy férfiak fiziológiás folyamataiban is kulcsfontosságú szerepet játszik [77].

A teljes ösztrogénhiány férfiakban irodalmi ritkaság, ilyen például az aromatazenzimhiány és az ösztrogénrezisztencia [78, 79]. Ezekben a sporadikus férfieseteken állapították meg, hogy halmozottan jelentkeznek a metabolikus rendellenességek az ösztrogénhiányhoz társulva, például súlyos 2-es típusú diabétesz, amely rezisztens a szokványos terápiára. Ezekben az esetekben ösztrogénpótlással a metabolikus zavar is rendezhető. Természetesen ezek a rendkívül ritka, ösztrogénhiányos férfiesetek nem nyújtanak elegendő információt arra vonatkozóan, hogy a hormonális rendellenesség hosszú távon milyen hatással van a rákiniciációra.

Jelenleg a mérsékelt ösztrogénhiány kóreléttani hatásai, illetve annak következményei férfiban tisztázatlanok. A női ösztrogénhiányos állapot következményeit figyelembe véve feltételezhetjük, hogy a szexuálszteroidok szintjének egyensúlyzavara, különösen az ösztrogénhiány, fontos rákrizikófaktor lehet férfiban is.

Az ösztrogénhatás molekuláris mechanizmusai

Az ösztrogénhatás molekuláris mechanizmusait irodalmilag áttekintve kitűnik, hogy a sejtproliferáció génregulációját az ösztrogén vezényli redkívvüli biztonsággal [69, 80, 81]. A klasszikus genomikus mechanizmus szerint a sejtmagban történik az ösztrogén kötődése az ösztrogénreceptorok (ER- α és ER- β) aktiválása útján, és az utóbbiak transzkripcióval módosítják a target gének promóter régióiban a kötődést a speciális szekvenciákban [69]. Az ösztrogénnek nem genomikus hatásai is vannak, amit a sejtmembránhoz kapcsolódó ER-ek útján fejt ki [81]. Végül, a genomikus és nem genomikus ösztrogénreceptor jelátviteli utak konvergálnak a target géneken [69].

A sejtmembránhoz csatlakozó ER-ek kölcsönös kapcsolatban vannak a membrán tirozinkináz receptoraival a különböző sejttípusokban. Az ösztradiol által akti-

vált ER-ek közvetlen kapcsolatban állnak az IGF-I-receptorokkal, amelyeket akár aktiválni, akár csillapítani képesek [82]. Ezáltal az ösztrogén módosíthatja a mitózisszabályzó proteinkináz (MAPK) jelátviteli utat [83].

Az ösztrogénnek kulcsfontosságú szerepe van a növekedési hormon (GH) aktivitásának szabályozásában is, mivel képes gátolni annak szekrécióját és gátolja sejt szinten a GH-receptor funkcióit. Mindezek a megfigyelések arra utalnak, hogy az ösztrogén jelentős, pozitív szerepet játszik a GH-IGF-I tengely regulálásában mindkét nemben [84], amely szoros kapcsolatban állhat antidiabetogén és tumorelles hatásával.

Számos irodalmi adat támasztja alá, hogy az ösztrogén és a membránhoz kötődő ER jelátviteli utaknak feltételezhetően szerepe van az emberi rákok indukciójában [85, 86], különösen az emlőrák esetében [87, 88]. Újabban azonban nem kissejtes tüdőrák eseteiben megállapították, hogy a prognózis kedvezőbb, ha a tumorsejtek fokozott ER- β -expressziót mutatnak [89]. Ez arra utal, hogy az ösztrogénszignál rákellenes hatású, és ennek alapján felmerül, hogy az ösztrogénkezelés hatékony lehet. Ezt a lehetőséget támasztja alá egy újabb vizsgálat, amely szerint a posztmenopauzális nők hormonterápiája és a csökkent tüdőrákkockázat szignifikáns összefüggést mutat [90].

Az ER- α gátolja a vascularis endothelialis növekedési faktor expresszióját HECIA endometrialis ráksejtvonal esetében [91]. Ez a megfigyelés arra utal, hogy a tumorokban a kapilláris proliferáció gátlása szintén fontos tényezője lehet az ER-ek rákellenes hatásának.

Az emlőrák kezelésére alkalmazzák az aromataz inhibitorokat, amelyek mérséklék az ösztrogén kötődését az ER-hez, valamint az ER-antagonistákat, amelyek ronszolják a receptorokat. Újabban izgalmas új felfedezésnek számít, hogy az ER-ek és a növekedésfaktor-receptorok expressziója között inverz kapcsolat van. Felmerült, hogy látszólag ER-negatív emlőrákokban az ER-expresszió lehetőség szerinti helyreállítása a növekedési faktor szignál gátlásával javítja az endokrin terápia hatékonyságát [92].

Az ösztrogén és a növekedési faktorok egyaránt hatékony mitogének, és kompetitív kapacitásuk van a sejtproliferáció szabályozásában. A kölcsönös kapcsolat az ER és a növekedési faktor jelátviteli utak között egy kényes egyensúlyt biztosít, amely akár szinergista, akár antagonista hatást gyakorolhat a génregulációra [80].

Ösztrogén hiányában a túlradó növekedési faktor aktivitása veszélyezteti a génreguláció biológiai egyensúlyát. Az IGF-I és az EGF jelátviteli utak módosíthatják a ligand nélküli, exponált ER-ek funkcióit a receptorok bizonyos gyökeinek foszforilációja útján [80]. A kontrollálatlan növekedési faktor aktivitása a sejtproliferáció szabályzásának összeomlását provokálhatja és rákinitációt eredményez.

Következtetés

Az új hipotézis az ösztrogénhiány és a rákkockázat kapcsolatáról megmagyarázhatja az ellentmondó összefüggéseket az ösztrogén és a rák keletkezése között. Megvilágítja, hogy hogyan keletkezhet dohányzásfüggő rák dohányzás nélkül, és hogyan indukál az ösztrogénhiány rákot a mérsékelt és erősen hormondependens szervekben egyaránt. Mind a dohányzásfüggő, mind a hormondependens rákokon tapasztalt új megfigyelések ugyanahhoz a konverzióhoz vezetnek; nem az ösztrogén, hanem a hiánya provokálja a rákinitációt. Az ösztrogénhiányos rák elmélete új szempontokat nyújt a malignus tumorok etiológiájának megközelítéséhez és igazolja az ösztrogén szerepét a nők hosszabb élettartamában. Az ösztrogén rákellenes hatásának felismerése új lehetőségeket tár fel a rákprevenció és rákterápia stratégiáihoz.

Irodalom

- [1] Suba, Zs.: Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol. Oncol. Res.*, 2007, 13, 195–202.
- [2] Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N. és *mtsai*: Robbins basic pathology. 8th edition Saunders, Elsevier, 2007.
- [3] Montag, A., Kumar, V.: The female genital system and breast Chapter 19. In Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., Mitchell, R. N. (eds.): Robbins basic pathology. 8th edition. Saunders, Elsevier, 2007.
- [4] Muti, P., Quattrin, T., Grant, B. J. B. és *mtsai*: Fasting glucose is a risk factor for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark & Prev.*, 2002, 11, 1361–1368.
- [5] Soliman, P. T., Oh, J. C., Schmeler, K. M. és *mtsai*: Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.*, 2005, 105, 575–580.
- [6] Suba, Zs.: Re-evaluation of the epidemiological associations of female sexual steroids and cancer risk. Chapter 6. In *Estrogen versus cancer*. Nova Science Publishers, Inc., New York, 2009, (in press).
- [7] Suba, Zs.: Insulin resistance, hyperinsulinemia and cancer risk. Chapter 2. In *Estrogen versus cancer*. Nova Science Publishers, Inc., New York, 2009, (in press).
- [8] *American Institute For Cancer Research/World Cancer Research Fund*: Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute of Cancer Research, Washington, DC, 2002, 252–287.
- [9] Key, T. J., Applyby, P. N., Reeves, G. K.: Body mass index, serum sex hormones and breast cancer risk in postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, 1218–1226.
- [10] Berrino, F., Muti, P., Micheli, A. és *mtsai*: Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1996, 88, 291–296.
- [11] Kabuto, M., Akiba, S., Stevens, R. G. és *mtsai*: A prospective study of estradiol and breast cancer in Japanese women. *Cancer Epidemiol. Biomark & Prev.*, 2000, 9, 575–579.
- [12] La Vecchia, C., Brinton, L. A., McTiernan, A.: Menopause, hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas*, 2001, 39, 97–115.
- [13] Brekelmans, C. T.: Risk factors and risk reduction of breast and ovarian cancer. *Curr. Opin Obstet. Gynecol.*, 2003, 15, 63–68.
- [14] Bloomgarden, Z. T., *Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome*: Mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy. *Diabetes Care*, 2005, 28, 1821–1830.

- [15] Greenle, R. T., Murray, T., Bolden, S. és mtsai: Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 2000, 50, 7–33.
- [16] Weiderpass, E., Gridley, G., Persson, I. és mtsai: Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int. J. Cancer*, 1997, 1, 360–363.
- [17] Horn, L. C., Dietel, M., Einemkel, J.: Hormone replacement therapy (HRT) and endometrial morphology under consideration of the different molecular pathways in endometrial carcinogenesis. *Eur. J. Obst. Gyn. Repr. Biol.*, 2005, 122, 4–12.
- [18] Anderos, G. L., Judd, H. L., Kaunitz, A. M. és mtsai: Women's Health Initiative Investigator Effects of estrogen plus progestin on gynaecologic cancers and associated diagnostic producers: The Women's Health Initiative randomised trial. *JAMA*, 2003, 290, 1739–1748.
- [19] Ito, K., Utsunomiya, H., Yaegashi, N. és mtsai: Biological roles of estrogen and progesterone in human endometrial carcinoma – new developments in potential endocrine therapy for endometrial cancer. *Endocrine Journal*, 2007, 54, 667–679.
- [20] Lax, S. F., Kendall, B., Tasviro, H. és mtsai: Analysis of p53 and K-ras mutations and microsatellite instability suggests distinct molecular genetic pathways in the pathogenesis of uterine endometrioid and serous carcinoma. *Cancer*, 2000, 88, 814–824.
- [21] WHO Classification on Pathology and Genetics. In Tavassoli, F. A., Devile, P. (eds.): *Tumours of the breast and female genital organs*. WHO Publications, Geneva, Switzerland, 2003.
- [22] Varras, M., Polyzos, D., Akviris, C.: Effects of tamoxifen on the human female genital tract: Review of the literature. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2003, 24, 258–268.
- [23] Cirisano, F. D., Robboy, S. J., Dodge, R. K. és mtsai: The outcome of stage I–II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 2000, 77, 55–65.
- [24] Nand, S. L., Webster, M. A., Baber, R.: The Oestrogen/Provera Study Group. Bleeding pattern and the endometrial changes during continuous combined hormone replacement therapy. *Obstet. Gynecol.*, 1998, 91, 678–684.
- [25] Sitruk-Warre, R.: Progestogens in hormonal replacement therapy: New molecules, risks and benefits. *Menopause*, 2002, 9, 6–15.
- [26] Dietel, M., Lewis, M. A., Shapiro, S.: Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini-review. *Human Reprod.*, 2005, 20, 2052–2060.
- [27] Bosetti, C., Negri, E., Franceschi, S. és mtsai: Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int. J. Cancer*, 2001, 93, 911–915.
- [28] Risch, H. A.: Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2002, 86, 115–117.
- [29] Whittemore, A. S., Harris, R., Itnyre, J.: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 136, 1184–1203.
- [30] Negri, E., Tzonou, A., Beral, V. és mtsai: Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int. J. Cancer*, 1999, 80, 848–851.
- [31] Rodriguez, C., Patel, A. V., Calle, E. E. és mtsai: Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *J. Am. Med. Assoc.*, 2001, 285, 1460–1465.
- [32] Gambacciani, M., Rosano, G. M., Monteleone, P. és mtsai: Clinical relevance of the HERS trial. *Lancet*, 2002, 360, 641.
- [33] Lacey, J. V., Mink, P. J., Lubin, J. H. és mtsai: Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *J. Am. Med. Assoc.*, 2002, 288, 334–341.
- [34] Schapiro, S.: False alarm: postmenopausal hormone therapy and ovarian cancer. *Climacteric.*, 2007, 10, 466–470.
- [35] Grady, D.: Postmenopausal hormones – therapy for symptoms only. *New Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1–3.
- [36] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet*, 1997, 350, 1047–1059.
- [37] Anderson, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R. és mtsai: 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, 1701–1712.
- [38] Olsson, H., Bladström, A. M., Ingvar, C.: Are smoking-associated cancers prevented or postponed in women using hormone replacement therapy? *Obstet. Gynecol.*, 2003, 102, 565–570.
- [39] Adami, H. O., Signorello, L. B., Trichopoulos, D.: Towards an understanding of breast cancer etiology. *Semin. Cancer Biol.*, 1998, 8, 255–262.
- [40] Hofseth, L. J., Raafat, A. M., Osuch, J. R. és mtsai: Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxy-progesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 4559–4565.
- [41] Li, C. I., Weiss, N. S., Stanford, J. L. és mtsai: Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer*, 2000, 88, 2570–2577.
- [42] Wiseman, R. A.: Breast cancer hypothesis: a single cause for the majority of cases. *J. Epidemiol. Community Health*, 2000, 54, 851–858.
- [43] Spratt, J. S., Meyer, J. S., Spratt, J. A.: Rates of growth of human solid neoplasms: part I. *J. Surg. Oncol.*, 1995, 60, 137–146.
- [44] Shackney, S. E., McCormack, G. W., Cuchural, G. J. Jr.: Growth rate patterns of solid tumors and their relation to responsiveness to therapy: an analytical review. *Ann. Intern. Med.*, 1978, 89, 107–121.
- [45] Spratt, J. S., Spratt, J. A.: What is breast cancer doing before we can detect it? *J. Surg. Oncol.*, 1985, 30, 156–160.
- [46] Haskell, C. M.: *Thorax. Unknown primary-breast cancer in cancer treatment*, 2nd ed. WB Saunders Company, 1985.
- [47] Anderson, T. J., Battersby, S., King, R. J. B. és mtsai: Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Hum. Pathol.*, 1989, 20, 1139–1144.
- [48] Cutuli, B., Dhermain, F., Magrini, S. M. és mtsai: Breast cancer occurred after treatment for Hodgkin's disease: analysis of 133 cases. *Radiother. Oncol.*, 2001, 59, 247–255.
- [49] Gallus, S., Bosetti, C., Franceschi, S. és mtsai: Oesophageal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional and hormonal factors. *Br. J. Cancer*, 2001, 85, 341–345.
- [50] La Vecchia, C., D'Avanzo, B., Franceschi, S. és mtsai: Menstrual and reproductive factors and gastric-cancer risk in women. *Int. J. Cancer*, 1994, 59, 761–764.
- [51] Rodriguez, C., Feigelson, H. S., Deka, A. és mtsai: Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark & Prev.*, 2008, 17, 655–660.
- [52] Castela, J. E., Yuan, J.-M., Skipper, P. L. és mtsai: Gender and smoking-related bladder cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2001, 93, 538–545.
- [53] Fernandez, E., La Vecchia, C., Balducci, A. és mtsai: Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*, 2001, 84, 722–727.
- [54] Parazzini, F., La Vecchia, C., Negri, E. és mtsai: Case-control study of estrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *Br. Med. J.*, 1997, 315, 85–88.
- [55] Riggs, B. L., Hartmann, L. C.: Selective estrogen-receptor modulators – Mechanisms of action and application to clinical practice. *NEJM*, 2003, 348, 618–629.

- [56] *Suba, Zs.*: Estrogen deficiency as cancer risk factor. Chapter 5. In *Estrogen versus cancer*. Nova Science Publishers, Inc., New York, 2009, (in press).
- [57] *Suba, Zs.*: Systemic risk factors for oral cancer: Estrogen deficiency and insulin resistance. In *Progress in oral cancer research*. Ed.: Frederik L. Nielsen. Nova Science Publishers, New York, 2008, 157–172.
- [58] *Coulam, C. B., Annegers, J. F., Kranz, J. S.*: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet. Gynecol.*, 1983, *61*, 403–407.
- [59] *Hartge, P.*: Abortion, breast cancer and epidemiology. *N. Engl. J. Med.*, 1997, *336*, 127–128.
- [60] *Pierpoint, T., McKeigue, P. M., Isaacs, A. J. és mtsai*: Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J. Clin. Epidemiol.*, 1998, *51*, 581–586.
- [61] *Gadducci, A., Gargini, A., Palla, E. és mtsai*: Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol. Endocrinol.*, 2005, *20*, 200–208.
- [62] *Sartor, B. M., Dickey, R. P.*: Polycystic ovarian syndrome and the metabolic syndrome. *Am. J. Med.*, 2005, *330*, 336–342.
- [63] *Spritzer, P. M., Morsch, D. M., Wiltygen, D.*: Polycystic ovary syndrome associated neoplasms. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2006, *49*, 805–810.
- [64] *Nestler, J. E., Strauss, J. F.*: Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrin Metab. Clin. North Amer.*, 1991, *20*, 807–823.
- [65] *Polson, D. W., Wadsworth, J., Adams, J. és mtsai*: Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet*, 1988, *1*, 870–872.
- [66] *Carmina, E., Lobo, R. A.*: Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am. J. Med.*, 2001, *111*, 602–606.
- [67] *Farquhar, C. M., Birdsall, M., Manning, P. és mtsai*: The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aus. NZ Obstet. Gynaecol.*, 1994, *34*, 67–72.
- [68] *Llewellyn, C. D., Johnson, N. W., Warnakulasuriya, K. A. A. S.*: Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review. *Oral Oncol.*, 2001, *37*, 401–418.
- [69] *Björnström, L., Sjöberg, M.*: Mechanisms of estrogen receptor signaling: Convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Molecular Endocrinology*, 2005, *19*, 833–842.
- [70] *Pillay, O. C., Te Fong, L. F., Crow, J. C.*: The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Human Reprod.*, 2006, *21*, 924–929.
- [71] *Miller, W. R., O'Neill, J.*: The importance of local synthesis of estrogen within the breast. *Steroids*, 1987, *50*, 537–548.
- [72] *Santen, R. J., Martel, J., Hoagland, M. és mtsai*: Stromal spindle cells contain aromatase in human breast-tumors. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1994, *79*, 627–632.
- [73] *MacMahon, B.*: Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 1974, *2*, 122–129.
- [74] *McCullough, L. D., Blizzard, K., Simpson, E. R. és mtsai*: Aromatase cytochrome P450 and extragonadal estrogen play a role in ischemic neuroprotection. *J. Neurosci.*, 2003, *23*, 8701–8705.
- [75] *Van Landeghem, A. A. J., Poortman, J., Nabuurs, M. és mtsai*: Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant breast tissue. *Cancer Res.*, 1985, *45*, 2900–2906.
- [76] *Liehr, J. G.*: Is estradiol a genotoxic and mutagenic carcinogen? *Endocrine Rev.* 2000, *21*, 40–54.
- [77] *Faustini-Fustini, M., Rochira, V., Carani, C.*: Oestrogen deficiency in men: where are we today? *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, *140*, 111–129.
- [78] *Carani, C., Qin, K., Simoni, M. és mtsai*: Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1997, *337*, 91–95.
- [79] *Smith, E. P., Boyd, J., Frank, G. R. és mtsai*: Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. *N. Engl. J. Med.*, 1994, *331*, 1056–1061.
- [80] *Driggers, P. H., Segars, J. H.*: Estrogen action and cytoplasmic signaling pathways. Part II: The role of growth factors and phosphorylation in estrogen signaling. *Trends Endocrin Metab.*, 2002, *13*, 422–427.
- [81] *Segars, J., Driggers, P.*: Estrogen action and cytoplasmic signaling cascades. Part I: Membrane-associated signaling complexes. *Trends Endocrin Metab.*, 2002, *13*, 349–354.
- [82] *Umayahara, Y., Kawamori, R., Wataada, H. és mtsai*: Estrogen regulation of the insulin-like growth factor I gene transcription involves an AP-1 enhancer. *J. Biol. Chem.*, 1994, *269*, 16433–16442.
- [83] *Kahlert, S., Neudling, S., van Eickels, M. és mtsai*: Estrogen receptor α rapidly activates the IGF-1 receptor pathway. *J. Biol. Chem.*, 2000, *275*, 18447–18453.
- [84] *Leung, K. C., Johannson, G., Leong, G. M. és mtsai*: Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocrine Rev.*, 2004, *25*, 693–721.
- [85] *Henderson, B. E., Ross, R., Bernstein, L.*: Estrogens as a cause of human cancer. *Cancer Res.*, 1988, *48*, 246–253.
- [86] *Pietras, R. J., Marquez-Garban, D. C.*: Membrane-associated estrogen receptor signaling pathways in human cancers. *Clin. Cancer Res.*, 2007, *13*, 4672–4676.
- [87] *Key, T. J., Applyby, P. N., Reeves, G. K. és mtsai*: Body mass index, serum sex hormones and breast cancer risk in postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, *95*, 1218–1226.
- [88] *Marquez, D. C., Pietras, R. J.*: Membrane-associated binding sites for estrogen contribute to growth regulation in human breast cancer cells. *Oncogene*, 2001, *20*, 5420–5430.
- [89] *Skov, B. G., Fischer, B. M., Pappot, H.*: Oestrogen receptor beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival. *Lung Cancer*, 2008, *59*, 88–94.
- [90] *Rodriguez, C., Feigelson, H. S., Deka, A. és mtsai*: Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark & Prev.*, 2008, *17*, 655–660.
- [91] *Stoner, M., Wang, F., Wormke, M. és mtsai*: Inhibition of vascular endothelial growth factor expression in HEC1A endometrial cancer cells through interactions of estrogen receptor alpha and Sp3 proteins. *J. Biol. Chem.*, 2000, *275*, 22769–22779.
- [92] *Massarweh, S., Osborne, C. K., Creighton, C. J. és mtsai*: Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. *Cancer Res.*, 2008, *68*, 826–833.

(Suba Zsuzsanna dr.,
Budapest, Mária u. 52., 1085
e-mail: suba@fok.usn.hu)

„A háború traumás epidémia.”

(Nyikolaj Pirogov)