

Ανασκόπηση

Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης στην
εμμηνόπαυση και καρκίνος ωοθηκών

Κ. Χατζηγεωργίου
Δ. Βαβίλης
Ι. Μπόντης

Περίληψη

Η σχέση μεταξύ Ορμονικής Θεραπείας Υποκατάστασης (ΟΘΥ) και καρκινογένεσης / καρκίνου των ωοθηκών έχει μελετηθεί σε αρκετές εργασίες, αλλά μέχρι σήμερα παραμένει ουσιαστικά ανεξιχνίαστη. Τα στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με την ενδεχόμενη καρκινογένεση είναι πολύ λιγότερο πειστικά από αυτά που υπάρχουν για τον καρκίνο του ενδομητρίου και του μαστού. Σύμφωνα με ορισμένες εργασίες υποστηρίζεται ότι τα οιστρογόνα εάν χορηγούνται μόνα τους, αυξάνουν την πιθανότητα καρκινογένεσης στην ωοθήκη σε ένα μικρό αριθμό ασθενών, ενώ σε άλλες εργασίες υπογραμμίζεται πως η χρήση συνδυασμένης ΟΘΥ δεν αυξάνει στατιστικώς σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών. Σε ότι αφορά ασθενείς με διαγνωσμένο καρκίνο ωοθηκών, οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν πως η ΟΘΥ δεν αντενδείκνυται κατά την εμμηνόπαυση, ενώ δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για τη χρήση ΟΘΥ σε γυναίκες που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου ωοθηκών.

Όροι ευρετηρίου: Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, καρκίνος ωοθηκών, εμμηνόπαυση, οιστρογόνα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα βιβλίο που κυκλοφόρησε το 1966, το *Feminine Forever*, σηματοδότησε την άκρατη χρήση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης⁽¹⁾. Στο βιβλίο αυτό υπογραμμίζεται πως η χρήση οιστρογόνων, πέρα από την καθυστέρηση της γήρανσης και τη βελτίωση της γενικής κατάστασης της μετεμμηνόπαυσιακής γυναίκας, προσφέρει σαφή πλεονεκτήματα στη σεξουαλική ζωή της. Η σχέση μεταξύ ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ) και καρκινογένεσης / καρκίνου των ωοθηκών έχει μελετηθεί σε αρκετές εργασίες, αλλά παραμένει ανεξιχνίαστη. Το γεγονός πως το 90% των περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών εμφανίζεται σε γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών με μέση ηλικία διάγνωσης τα 58 έτη^(2,3) παρουσιάζει δύο ενδιαφέρουσες παραμέτρους. Από τη μία πλευρά, πολλές ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών βρίσκονταν σε προεμμηνόπαυσιακή κατάσταση πριν το χειρουργείο ή/και τη χημειοθεραπεία και μετά τη θεραπεία παρουσιάζουν έντονη συμπτωματολογία που μπορεί ή και πρέπει να αντιμετωπιστεί με ΟΘΥ προς βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους. Από την άλλη, πολλές γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ εμφανίζουν μετά από κάποια χρόνια καρκίνο ωοθηκών.

Το ερώτημα της ασφάλειας της χορήγησης ΟΘΥ ετέθη εκ νέου επί τά-

Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική
Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ.
Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»
Αλληλογραφία:
Δρ. Κωνσταντίνος Χατζηγεωργίου
Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική
Α.Π.Θ.
Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»
Περιφερειακή Οδός, Ν. Ευκαρπία
564 03, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 693131
Fax: 2310 992890
E-mail: chatzkon@auth.gr
Κατατέθηκε: 17/10/2005
Εγκρίθηκε: 21/12/2005

πητος, μετά τη δημοσίευση της δεύτερης εργασίας που προήλθε από τη μελέτη της WHI και η οποία καταλήγει σε ορισμένα αρνητικά συμπεράσματα σε σχέση με τον καρκίνο των ωοθηκών⁽⁴⁾. Ήδη στην περίληψη της δημοσίευσης, οι συγγραφείς υπογραμμίζουν πως: «...η συνεχής συνδυασμένη θεραπεία με οιστρογόνα και προγεσταγόνο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών....». Σε ένα άλλο πρόσφατο άρθρο, ανάλυσης δεδομένων από 12 αναδρομικές εργασίες, σημειώνεται πως το κλειδί για την ασφαλή χορήγηση ΟΘΥ είναι η κατανόηση των βιολογικών παρεμβάσεων στην καρκινογένεση, καθώς και των μηχανισμών με τους οποίους οι ορμόνες του φύλου μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μιας κακοήθειας⁽⁵⁾.

Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται οι πιθανές συσχετίσεις τόσο σε ότι αφορά την πιθανότητα καρκινογένεσης στις ωοθήκες λόγω ΟΘΥ, όσο και στη δυνατότητα θεραπείας υποκατάστασης μετά από διάγνωση καρκίνου των ωοθηκών. Μέσα από τις συσχετίσεις αυτές διερευνάται και η δυνατότητα χορήγησης ΟΘΥ σε γυναίκες με υψηλό βαθμό κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών.

Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΘΥ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ;

Ο μεγαλύτερος αριθμός μελετών που συσχετίζει την ΟΘΥ τον καρκίνο των ωοθηκών ασχολείται με το ερώτημα της καρκινογόνου δράσης της. Τα στοιχεία όμως που υπάρχουν είναι πολύ λιγότερο πειστικά από αυτά που υπάρχουν για τον καρκίνο του ενδομητρίου και του μαστού.

Το θεωρητικό υπόβαθρο στο οποίο στηρίζεται η θετική επίδραση της ΟΘΥ στην ανάπτυξη του καρκίνου των ωοθηκών ξεκινά από την παρατήρηση πως οι άτοκες γυναίκες παρουσιάζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό καρκίνο των ωοθηκών. Η μακροχρόνια επίδραση των οιστρογόνων στις ωοθήκες ενοχοποιήθηκε με τη θεωρία της ακατάπαυστης ωορρηξίας “incessant ovulation hypothesis”, την οποία παρουσίασε το 1971 ο Fathalla⁽⁶⁾. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, ο συνεχής «τραυματισμός» και η ακόλουθη ταχεία αναγέννηση της επιφάνειας της ωοθήκης (όπως συμβαίνει σε επαναλαμβανόμενους ωορρηκτικούς κύκλους) αποτελεί ένα είδος stress, που ορισμένες φορές προδιαθέτει στη μετάλλαξη των επιθηλιακών κυττάρων. Πρέπει να σημειωθεί πως στις αρχές της δεκαετίας του 1970 δεν ήταν γνωστό πως ο αναδιπλασιασμός του DNA είναι μια μεταλλαξιογόνος κατάσταση. Ως επιβεβαίωση, έχουμε την παρατήρηση πως η χρήση αντισυλληπτικών προστατεύει από τον καρκίνο των ωοθηκών. Όμως, το προστατευτικό αυτό φαινόμενο είναι μεγαλύτερο από αυτό που θα αντιστοιχούσε μόνο στις κατασταλαμένες ωορρηξίες. Έτσι, λοιπόν, πενταετής χρήση αντισυλληπτικών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης

καρκίνου των ωοθηκών κατά 50%, τη στιγμή που ελαττώνονται οι ωορρηκτικοί κύκλοι μόνο κατά 10-20%⁽⁷⁾.

Η θετική συσχέτιση υποστηρίζεται σε λίγες αλλά ιδιαίτερα σημαντικές εργασίες. Το 1999, παρουσιάστηκε μια ενδιαφέρουσα επιδημιολογική ανάλυση των έως τότε δημοσιευμένων εργασιών, ανάλυση στην οποία συμμετείχε μεταξύ άλλων και ο Καθηγητής Τριχόπουλος του Πανεπιστημίου του Harvard⁽⁸⁾. Στην εργασία αυτή αναλύθηκαν τα αποτελέσματα σε 1.470 γυναίκες με καρκίνο ωοθηκών, από τέσσερις μεγάλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στον ευρωπαϊκό χώρο (δύο από την Ελλάδα, μία από τη Μεγάλη Βρετανία και μία από την Ιταλία)⁽⁹⁻¹²⁾. Οι συγγραφείς της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η ΟΘΥ συσχετίζεται θετικά (σχετικός κίνδυνος 1,71, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,30-2,25) με την εμφάνιση αργότερα καρκίνου ωοθηκών. Πρέπει, όμως, να σημειωθεί πως δεν μπορούν να παραβλεφθούν ορισμένα σημαντικά σφάλματα (bias) στις τέσσερις αυτές εργασίες, όπως η πιο προσεκτική παρακολούθηση των γυναικών που λάμβαναν ΟΘΥ, η απουσία πληροφοριών για το είδος της ΟΘΥ που χορηγήθηκε και η μη αναφορά στους ιστολογικούς τύπους των όγκων που εμφανίστηκαν. Συνεπώς, η χρησιμότητα της εν λόγω επιδημιολογικής ανάλυσης είναι μάλλον μικρή.

Σε παρόμοια συμπεράσματα είχε καταλήξει ένα χρόνο νωρίτερα μια ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε από το πανεπιστήμιο Johns Hopkins των ΗΠΑ⁽¹³⁾. Η μελέτη κατέληξε πως η χρήση ΟΘΥ παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την εμφάνιση επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών (σχετικός κίνδυνος 1,15 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,05-1,27), ενώ η χρήση ΟΘΥ για διάστημα άνω της δεκαετίας παρουσίαζε το μεγαλύτερο κίνδυνο (1,27 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,00-1,61).

Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη 211.581 μετεμμηνοπαισιακών γυναικών που παρακολούθηθηκαν επί 14 έτη (1982-1996), παρατηρήθηκε αυξημένος σχετικός κίνδυνος (1,59-2,20) εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών στις γυναίκες οι οποίες χρησιμοποίησαν ΟΘΥ (οιστρογόνα) για διάστημα άνω της δεκαετίας. Ο κίνδυνος δε για θνητότητα από καρκίνο ωοθηκών παρέμενε αυξημένος για διάστημα ως και 29 έτη μετά τη διακοπή της χρήσης των οιστρογόνων⁽¹⁴⁾. Στην εν λόγω εργασία όμως, τα στοιχεία για τη χρήση ΟΘΥ άνω της δεκαετίας προήλθαν από μόνο 66 ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, από τις 944 που απεβίωσαν συνολικά από τη νόσο.

Οι Lacey και συν, το 2002, παρουσίασαν μια αναδρομική μελέτη σε 329 ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, παρουσιάζοντας πολύ ισχυρή συσχέτιση της διάρκειας ΟΘΥ και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου⁽¹⁵⁾. Ο σχετικός κίνδυνος από 1,8 για διάρκεια 10-19 έτη θεραπείας, ανέβαινε σε 3,2 για διάρκεια θεραπείας άνω των 20 ετών, με 7,7% αύξηση του σχετικού κινδύνου ανά έτος

θεραπείας. Πάντως, η ταυτόχρονη χρήση οιστρογόνων και προγεσταγόνων δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου που ήταν μόνο 1,1.

Τέλος, μια πολύ πρόσφατη έρευνα η οποία διενεργήθηκε μεταξύ 256 ασθενών με καρκίνο ωοθηκών και 1.122 γυναικών στην ομάδα σύγκρισης, έδειξε επίσης μεγαλύτερο κίνδυνο προσβολής σε γυναίκες που έκαναν χρήση ΟΘΥ έναντι αυτών που δε χρησιμοποίησαν ποτέ ΟΘΥ (σχετικός κίνδυνος 1,39 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,01-1,93) με αύξηση του κινδύνου σε μακροχρόνια χρήση > 10 ετών⁽¹⁶⁾. Το μεγάλο μειονέκτημα της συγκεκριμένης εργασίας είναι βέβαια πως είναι αναδρομική, με τηλεφωνικές συνεντεύξεις των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα.

Σε ένα πρόσφατο ανασκοπικό άρθρο, οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως από τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες εργασίες δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα τα οιστρογόνα, εάν χορηγούνται μόνα τους, να διεγείρουν τη δημιουργία και αύξηση καρκίνου των ωοθηκών σε ένα μικρό αριθμό ασθενών⁽⁵⁾.

Οι περισσότερες πάντως εργασίες, είτε αφήνουν πολλά περιθώρια αμφιβολιών σε ότι αφορά το συσχετισμό ΟΘΥ και καρκίνου των ωοθηκών, είτε καταλήγουν στο συμπέρασμα πως δεν υπάρχει καμία ένδειξη καρκινογόνου δράσης τουλάχιστον στις ωοθήκες.

Μια ιδιαίτερα σημαντική μελέτη δημοσιεύθηκε το 1997 από το γνωστό Roswell Park Cancer Institute της Νέας Υόρκης⁽¹⁷⁾. Τετρακόσιες ενενήντα μία ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών συγκρίθηκαν με 741 ασθενείς με κακοήθειες σε μη οιστρογόνο-εξαρτώμενους ιστούς. Το 20,4% των γυναικών από την πρώτη ομάδα και το 21,6% από τη δεύτερη ομάδα είχαν ιστορικό χρήσης ΟΘΥ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ χρήσης ΟΘΥ και κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών (ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα, εκ διαυγών κυττάρων ή ενδομητριοειδές) ούτε σε χρήση ΟΘΥ λιγότερο από 5 έτη, ούτε σε χρήση 5-9 ετών, αλλά ούτε και σε χρήση άνω των 10 ετών.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης αναδρομικής μελέτης, επίσης από τον αμερικανικό χώρο, φαίνεται πως δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ χρήσης ΟΘΥ και επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών⁽¹⁸⁾. Το ενδιαφέρον της συγκεκριμένης εργασίας έγκειται στο ότι γινόταν σύγκριση της δράσης διαφόρων σκευασμάτων ΟΘΥ (συζευγμένων οιστρογόνων ή μη, με ταυτόχρονη ή μη χρήση προγεστερόνης). Μάλιστα, η χρήση μη συζευγμένων οιστρογόνων μόνο (σχετικός κίνδυνος 0,52 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,25-1,10) και η χρήση μόνο προγεσταγόνου (σχετικός κίνδυνος 0,86 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,47-1,58) συσχετιζόταν ελαφρώς με ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών, αν και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική μόνο σε υστερεκτομηθείσες γυναίκες (για χρή-

ση μη συζευγμένων οιστρογόνων). Τη μεγάλη σημασία της αναφοράς στις δημοσιεύσεις του είδους της ΟΘΥ που χρησιμοποιείται, υπογράμμισε και η Διαμαντή-Κατναράκη από το Παν/μιο Αθηνών, σε πολύ πρόσφατο άρθρο του 2004⁽¹⁹⁾.

Από τον ευρωπαϊκό χώρο, η μελέτη NOWAC (Norwegian Women and Cancer study), δεν κατέδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ χρήσης θεραπείας υποκατάστασης και εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών⁽²⁰⁾. Μεταξύ 30.115 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, για τις οποίες υπήρχαν επαρκείς πληροφορίες για χρήση ΟΘΥ, μόνο 74 εμφάνισαν καρκίνο των ωοθηκών, εκ των οποίων λιγότερες από τις μισές (34 γυναίκες) είχαν λάβει ΟΘΥ. Μία μη στατιστικώς σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου (1,4 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,9-2,3) παρατηρήθηκε σε γυναίκες, οι οποίες κατά τη διάγνωση της νόσου ελάμβαναν ΟΘΥ. Για την ιστορία, θα πρέπει να αναφερθεί πως στην εν λόγω μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση του σχετικού κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού (2,2 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,5-2,5) και ο κίνδυνος αυξανόταν με το διάστημα χρήσης και ιδιαίτερα με ταυτόχρονο συνδυασμό οιστρογόνου - προγεσταγόνου.

Ακόμη και στη μελέτη WHI, παρά τα γραφόμενα στην περίληψη της εργασίας (που αναφέρθηκαν στην εισαγωγή), τα αποτελέσματα της μελέτης είναι διαφορετικά. Ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου ωοθηκών σε γυναίκες που ελάμβαναν σκευάσματα οιστρογόνου με προγεσταγόνο ήταν 1,64 (στατιστικώς μη σημαντικό, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,78-3,45). Αν και οι καμπύλες Kaplan-Meier έδειξαν μια πιθανή αύξηση του κινδύνου με την πάροδο του χρόνου, η αύξηση αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Συνολικά, από καρκίνο ωοθηκών απεβίωσαν εννέα γυναίκες στην ομάδα ΟΘΥ και τρεις γυναίκες στην ομάδα placebo, διαφορά στατιστικώς μη σημαντική⁽⁴⁾. Σχολιάζοντας την παραπάνω μελέτη οι Sismondι και Biglia σε πολύ πρόσφατο άρθρο, καταλήγουν πως η συνεχής χρήση συνδυασμένης ΟΘΥ δεν αυξάνει στατιστικώς σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών, ούτε επηρεάζει το στάδιο κατά τη διάγνωση, αλλά ούτε και αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου από τη νόσο (παρεμπιπτόντως, αναφέρουν πως τα ίδια ισχύουν και για τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου)⁽²¹⁾.

ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΩΟΘΗΚΩΝ;

Κατά μέσο όρο, μια γυναίκα στις ανεπτυγμένες χώρες της Δύσης αναμένεται να ζήσει το ένα τρίτο της ζωής της στην περίοδο της εμμηνόπαυσης. Κατά συνέπεια, εύλογα τίθεται το ερώτημα της ΟΘΥ, δεδομένων των γνωστών ευνοϊκών επιδράσεων στα αγγειοκινητικά φαι-

νόμια, στην ατροφία του ουροποιητικού και των έξω γεννητικών οργάνων, στην προσαπία του καρδιαγγειακού συστήματος και στην οστεοπόρωση. Τα φαινόμενα αυτά εμφανίζονται ασφαλώς και στις ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, οι οποίες είτε βρίσκονται ήδη στην εμμηνόπαυση κατά την εκδήλωση της νόσου, είτε τίθενται σε τεχνητή εμμηνόπαυση μετά την αρχική θεραπεία για τη νόσο (συνήθως χειρουργική). Η δεύτερη κατηγορία ασθενών παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, δεδομένου πως το 10% των νέων περιπτώσεων εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών παρουσιάζεται σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 40 ετών⁽²⁾. Το θέμα της καρκινογένεσης στην ωοθήκη αναπτύχθηκε στην προηγούμενη ενότητα. Τα δεδομένα αυτά σαφώς συσχετίζονται και με το ερώτημα της χρήσης ΟΘΥ μετά από προσβολή από καρκίνο ωοθηκών. Σε συνάρτηση με τον κίνδυνο αυτό, πρέπει να λαμβάνεται εξατομικευμένα υπ' όψιν το αναμενόμενο όφελος από τη θεραπεία υποκατάστασης.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει ικανός αριθμός αναφορών, αλλά μετά από προσεκτική μελέτη, όπως καταδεικνύεται σε μια πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση του 2004, μόνο τρεις από τις δημοσιεύσεις παρουσιάζουν ουσιαστικά δεδομένα⁽²²⁾. Αυτές αφορούν σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη⁽²³⁾ και σε δύο αναδρομικές μελέτες^(24,25). Όλες οι άλλες εργασίες αφορούν είτε σε μη συγκριτικές μελέτες χρήσης ΟΘΥ σε γυναίκες με καρκίνο ωοθηκών, είτε σε ανασκοπήσεις.

Η παλαιότερη αναδρομική μελέτη των Eeles et al, συνέκρινε 78 ασθενείς που έλαβαν ΟΘΥ μετά από αντιμετώπιση καρκίνου ωοθηκών και 295 ασθενείς οι οποίες δεν έλαβαν ΟΘΥ⁽²⁴⁾. Αν και οι ασθενείς που έλαβαν ΟΘΥ είχαν μια σχεδόν σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση 11 ετών ($p=0,07$), στη μελέτη υπήρχαν αρκετά ασθενή σημεία. Συγκεκριμένα, η ΟΘΥ χορηγήθηκε σε νεότερες γυναίκες, σε πιο πρώιμα στάδια νόσου και με καλύτερη διαφοροποίηση όγκων. Κατεβλήθη βέβαια προσπάθεια προσαρμογής των διαφορών αυτών με χρήση στατιστικής ανάλυσης, αλλά αυτό δε διασφαλίζει την ομοιότητα των συγκρινόμενων ομάδων.

Στη δεύτερη μελέτη των Guidozi & Daponte, τυχαιοποιήθηκαν 130 γυναίκες μετά από χειρουργική θεραπεία και χημειοθεραπεία για καρκίνο ωοθηκών, είτε να λάβουν ΟΘΥ με οιστρογόνα (0,625mg από του στόματος ημερησίως), είτε να μη λάβουν θεραπεία υποκατάστασης⁽²³⁾. Η μελέτη, αν και τυχαιοποιημένη, δεν ήταν διπλή-τυφλή, αλλά οι δύο ομάδες ήταν όμοιες αναφορικά με σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες και συγκεκριμένα με την ηλικία, το στάδιο της νόσου, τον ιστολογικό τύπο και το βαθμό χειρουργικής κυτταρομείωσης. Παρατηρήθηκαν διαφορές τόσο στην επιβίωση (44 μήνες στην ομάδα ΟΘΥ έναντι 34 μηνών στη μη-ΟΘΥ ομάδα), όσο και στο ελεύθερο νόσου διάστημα

(34 μήνες έναντι 27 μηνών, αντίστοιχα), διαφορές όμως που δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές.

Στην πλέον πρόσφατη από τις τρεις εργασίες, αυτή των Ursic-Vrsgaj et al, συγκρίθηκαν 24 ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών που έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης με 54 ασθενείς, οι οποίες δεν έλαβαν ΟΘΥ⁽²⁵⁾. Η θεραπεία υποκατάστασης έγινε είτε με 2mg οιστραδιόλης + 1mg οιστριόλης / ημέρα, είτε με 2mg οιστραδιόλης + 1mg οιστριόλης και με την προσθήκη 1mg νορεθιστερόνης / ημέρα. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 24 μήνες (1-70 μήνες). Ο εκτιμώμενος κίνδυνος θανάτου στην ομάδα των γυναικών που έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης ήταν χαμηλότερος (0,90) έναντι της ομάδας των γυναικών οι οποίες δεν έλαβαν υποκατάσταση. Ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον σημείο της μελέτης ήταν η επίδραση της θεραπείας υποκατάστασης στην ποιότητα ζωής. Με χρήση του δείκτη Kupperman, όλες οι ασθενείς που έλαβαν ορμονική υποκατάσταση παρουσίασαν βελτίωση της συμπτωματολογίας σε διάστημα τριών μηνών από την έναρξη της θεραπείας, παρουσιάζοντας μια ελάττωση του δείκτη από το 35, που αποτελούσε το όριο για ένδειξη έναρξης ΟΘΥ, στο 19. Αν και όπως σημειώνεται σε ένα πολύ πρόσφατο ανασκοπικό άρθρο⁽²²⁾, ο δείκτης Kupperman είναι παλιός και σήμερα υπάρχουν στη διάθεσή μας νεότερες βαθμολογικές κλίμακες για την εκτίμηση της μετεμμηνοπαυσιακής κατάστασης, η αξιολόγηση στην εργασία των Ursic-Vrsgaj et al παραμένει πολύ ενδιαφέρουσα, δεδομένου πως είναι η μοναδική μέχρι σήμερα στην οποία αξιολογήθηκε η παράμετρος αυτή.

Σε μια παλαιότερη εργασία από το 1998, οι συγγραφείς συμπέραναν πως δεν μπορεί να αποκλειστεί η χορήγηση ΟΘΥ σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών εάν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τη χρησιμοποίησή της και προσθέτουν, πως ειδικά για ασθενείς με ενδομητριοειδές καρκίνωμα, η προσθήκη προγεστερόνης ίσως να είχε νόημα⁽²⁶⁾.

Σε πρόσφατη ανασκόπηση, οι Biglia et al καταλήγουν σε παρόμοια συμπεράσματα, πως δηλαδή σε ορισμένους μη-ορμονοεξαρτώμενους όγκους, στους οποίους συμπεριλαμβάνουν και τον καρκίνο των ωοθηκών (ως ορμονοεξαρτώμενους όγκους θεωρούν μόνο τον καρκίνο του μαστού και του ενδομητρίου), η ΟΘΥ δεν αντενδείκνυται κατά την εμμηνόπαυση⁽²⁷⁾.

ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΩΟΘΗΚΩΝ;

Για το σύνολο σχεδόν των Γυναικολόγων, η χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης σε γυναίκες που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών είτε εξαιτίας αυξημένης επίπτωσης της

νόσου στην οικογένειά τους, είτε επειδή είναι γνωστές φορείς μεταλλάξεων των BRCA 1 ή BRCA 2 γονιδίων, αποτελεί ταμπού. Στη σχετική βιβλιογραφία υπάρχει μόνο μία -πολύ πρόσφατη- εργασία, κατά την οποία μελετήθηκαν 162 γυναίκες που φέρουν μεταλλάξεις των γονιδίων των BRCA 1 ή BRCA 2⁽²⁸⁾. Οι γυναίκες που ανέφεραν χρήση ΟΘΥ, παρουσίαζαν σχετικό κίνδυνο 0,93 (με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,56-1,56) σε σχέση με τις γυναίκες που δεν είχαν λάβει ποτέ ΟΘΥ. Μάλιστα, υπήρχε και μια ένδειξη πως σχήματα ΟΘΥ που περιείχαν προγεσταγόνο ίσως προστατεύουν από την εμφάνιση καρκίνου ωοθηκών (σχετικός κίνδυνος 0,57), αλλά η συσχέτιση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η ΟΘΥ δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών σε φορείς BRCA μεταλλάξεων.

Είναι γνωστό πως η ΟΘΥ προκαλεί αύξηση της εμφάνισης καρκίνου του μαστού και αυτό πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη ειδικά στις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς υψηλού κινδύνου (με βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό ή BRCA μεταλλάξεις) που τίθενται χειρουργικά σε εμμηνόπαυση. Η ψυχική επιβάρυνση των γυναικών αυτών φάνηκε σε μια εργασία των Meisner et al, κατά την οποία μελετήθηκαν 14 γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε προφυλακτική ωοθηκτομή λόγω αυξημένου κινδύνου οικογενούς ωοθηκικού καρκίνου⁽²⁹⁾. Στη συγκεκριμένη εργασία, ορισμένες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διατύπωσαν έντονες ανησυχίες σχετικά με τις αντικρουόμενες πληροφορίες τις οποίες έλαβαν για τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα μετά την εγχείρηση και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ότι αφορά την καρκινογένεση στις ωοθήκες από χρήση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ), δε φαίνεται να υπάρχει αποδεδειγμένη συσχέτιση. Οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες εργασίες τείνουν να αποκλείουν την καρκινογένεση όταν η ΟΘΥ περιλαμβάνει συνδυασμό οιστρογόνου - προγεσταγόνου και χρησιμοποιείται για διάρκεια μικρότερη της δεκαετίας.

Οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για καρκίνο ωοθηκών, σχεδόν κατηγορηματικά δεν μπορεί να αποκλειστούν από τη χορήγηση ΟΘΥ εάν υπάρχουν ενδείξεις για τη χρησιμοποίησή της. Και αυτό γιατί δεν προκύπτει από καμία εργασία επιδείνωση της κατάστασης των ασθενών, επιπλέον δε, γιατί τα οφέλη από την ΟΘΥ όσον αφορά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών είναι σημαντικά.

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών, η ΟΘΥ δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών σε φορείς BRCA μεταλλάξεων, όπως τουλάχιστον προκύπτει από τη μοναδική μέχρι σήμερα δημοσιευμέ-

νη εργασία.

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί πως δεν υπάρχει καμία εργασία στην προσιτή βιβλιογραφία, στην οποία να μελετήθηκε η τιμολόνη ως θεραπεία υποκατάστασης σε σχέση με τον καρκίνο των ωοθηκών. Βεβαίως αναμένονται τέτοιες μελέτες, δεδομένου πως η τιμολόνη είναι σκεύασμα πολύ νεώτερο από τα οιστρογόνα.

Summary

Chatzigeorgiou K, Vavilis D, Bontis J

*Hormone Replacement Therapy and ovarian cancer
Hellen Obstet Gynecol 18(1): 31-36, 2006*

Risk of carcinogenesis of ovarian cancer and its possible progress attendant to hormone replacement therapy (HRT) has been studied in several papers, but the data are still insufficient; much less than for other cancers as endometrial cancer or cancer of the breast. Some studies suggest that estrogens alone could stimulate carcinogenesis of ovarian cancer in a small fraction of patients. On the contrary, other authors support that combined HRT does not significantly increase the risk of developing ovarian cancer. Regarding patients with diagnosed ovarian cancer, most authors agree that HRT is not contraindicated in the postmenopausal status, while the available data for HRT and women in increased risk for developing ovarian cancer are insufficient.

Key words: *Hormonal replacement therapy, ovarian cancer, menopause, estrogens.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilson RA. *Feminine Forever*. New York: M. Evans/J.B. Lippincott, 1966.
2. Baltzer J, Meerpohl H-G, Bahnsen J (eds). *Maligne Ovarialtumoren*. In: *Praxis der Frauenheilkunde*. Bd.III. *Praxis der gynäkologischen Onkologie*. Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag 1999; 77-88:215-242.
3. Holschneider CH and Berek JS. *Ovarian cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic factors*. *Sem Surg Oncol* 2000; 19:3-10.
4. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. For the women's health initiative investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynaecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290(13):1739-1748.
5. Gambacciani M, Monteleone P, Sacco A, Genazzani AR. Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2003; 17:139-

- 147.
6. Fathalla M. Incessant ovulation – A factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2:163.
 7. Chatzigeorgiou K, Agorastos T, Vavilis D. Basic biology and metastatic spread in epithelial ovarian cancer. In: Chatzigeorgiou KN and Bontis JN (editors) *Peritoneal Carcinomatosis from Ovarian Cancer*. New York, Nova Science Publishers 2005; 43-59 (in press).
 8. Negri E, Tzonou A, Beral V, Laggiu P, Trichopoulos D, Parazzini F, et al. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999; 80:848-851.
 9. Tzonou A, Day NE, Trichopoulos D, Walker A, Saliarakis M, Papapostolou M, et al. The epidemiology of ovarian cancer in Greece: a case-control study. *Europ J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:1045-1052.
 10. Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Brit J Cancer* 1989; 60:592-598.
 11. Polychronopoulou A, Tzonou A, Hsieh C, Kaprinis G, Rebelakos A, Toupadaki N, Trichopoulos D. Reproductive variables, tobacco, ethanol, coffee and somatometry as risk factors for ovarian cancer. *Int J Cancer* 1993; 55:402-407.
 12. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Villa A. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 1994; 57:135-136.
 13. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92(3):472-479.
 14. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285:1460-1465.
 15. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288:334-341.
 16. Mills PK, Riordan DG, Cress RD, Goldsmith DF. Hormone replacement therapy and invasive and borderline epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Detect Prev* 2005; 29(2):124-132.
 17. Hempling RE, Wong C, Piver MS, Natarajan N, Mettlin CJ. Hormone replacement therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer: results of a case-control study. *Obstet Gynecol* 1997; 89(6):1012-1016.
 18. Sit ASY, Modugno F, Weissfeld JL, Berga L, Ness RB. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 86:118-123.
 19. Diamanti-Kandarakis E. Hormone replacement therapy and risk of malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:73-78.
 20. Bakken K, Alsaker E, Eggen AE, Lund E. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2004; 112:130-134.
 21. Sismondi P, Biglia N. HRT and gynaecologic cancer after WHI: old stuff or new doubts? *Maturitas* 2004; 48:13-18.
 22. Hopkins ML, Fung Kee Fung M, Le T, Shorr R. Ovarian cancer patients and hormone replacement therapy: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2004; 92:827-832.
 23. Guidocci F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 1999; 86:1013-1018.
 24. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, A'Herrn RP, Shepherd JH, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ* 1991; 302:259-262.
 25. Ursic-Vrsgaj M, Bebar S, Zakelj MP, Primic M. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause* 2001; 8:70-75.
 26. Burger CW, van Leeuwen FE, Scheele F, Kenemans P. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecological malignancy. *Maturitas* 1999; 32:69-76.
 27. Biglia N, Gadducci A, Ponzzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004; 48:33-346.
 28. Kotsopoulos J, Lubinski J, Neuhausen SL, Lynch HT, Rosen B, Ainsworth P et al. Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *Gynecol Oncol* 2005; 30, in press (Epub ahead of print).
 29. Meisner B, Tiller K, Gleeson MA, Andrews L, Robertson G, Tucker KM. Psychological impact of prophylactic oophorectomy in women at increased risk for ovarian cancer. *Psycho-Oncology* 2000; 9:496-503.