

Strokovni prispevek/Professional article

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE IN RAK

HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND CANCER

Marjetka Uršič-Vrščaj

Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Prispelo 2003-05-14, sprejeto 2003-06-19; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. II: 15-8

Ključne besede: *estrogeni; receptorji; onkogeni proteini; obnovevitev raka; menopavza; selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev*

Izvleček – Izhodišča. Podatkov, ki bi govorili za to, da spolni steroidni hormoni neposredno povzročajo okvare DNA, ni. Mogoče je, da delujejo bodisi spodbujevalno ali zaviralno in tako posredno vplivajo tudi na nastanek ali napredovanje raka.

Rezultati. Maligni tumorji, ki jih povezujemo s spolnimi steroidnimi hormoni, so rak dojke in endometrijski karcinom. Kot domnevno povezane pa štejemo karcinom jajčnikov in širokega črevesa. Relativno tveganje za raka dojke pri ženskah, ki imajo HNZ ali so ga imele pred manj kot 4 leti, je majhno, 1,023, in sicer za vsako leto HNZ. Ustrezno estrogenski-progestagensko HNZ ne povečuje tveganja za karcinom endometrija, ampak ga zelo verjetno celo znižuje. Izsledki raziskav o HNZ in raku jajčnikov so neenotni glede tveganja. Glede na večino objavljenih izsledkov pa večjega tveganja ni. Pomembno je, da HNZ znižuje tveganje za benigni adenom širokega črevesa in karcinom širokega črevesa za 30–40%.

Zaključki. HNZ pri bolnicah po raku dojke, endometrijskem karcinomu, melanomu ali raku jajčnikov ni absolutno kontraindicirano. Nizko maligni stromalni endometrijski sarkom je kontraindikacija za HNZ.

Uvod

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je velikega kliničnega pomena, saj učinkovito zmanjšuje menopavzne simptome in izboljšuje kakovost življenja, preprečuje nastanek osteoporoze, urogenitalnih sprememb zaradi pomankanja estrogenov in morda srčno-žilnih bolezni. Posamezni biološki dogodki pri karcinogenezi so ključni za razumevanje domnevnega delovanja spolnih steroidnih hormonov v tem procesu. Estrogeni bi lahko vplivali na nastanek in razvoj raka s povečevanjem delitve celic, povečevanjem estrogenskih in progesteronskih receptorjev in vaskularizacije. Vendar pa estrogeni ne povzročajo neposredno mutacij DNA, pač pa stimulirajo celično proliferacijo in tako posredno vplivajo na možnost nepopravljivih okvar v celici (1).

Karcinogeneza

Človeški organizem vsebuje številne regulacijske mehanizme, ki sodelujejo pri procesih delitve in diferenciacije v celicah.

Key words: *estrogens; receptors; oncogene proteins; cancer recurrence; menopause; selective estrogen receptors modulators*

Abstract – Background. Sex steroids are not known to damage DNA directly. They can stimulate or inhibit cell proliferation, and thus can modulate tumor developmental progression.

Results. Sex steroids-related tumors in women are represented by breast cancer and endometrial cancer, and a possible relationship exists between sex steroids and both ovarian and colon cancer. Among current ERT users or those who stopped use 1–4 years previously, the relative risk of having breast cancer diagnosed is low, increases by factor of 1.023 for each year of hormone use. An appropriate combination of estrogen and progesterin does not appear to increase, and may even decrease, the risk of endometrial cancer. Studies on HRT and risk of epithelial ovarian cancer have produced conflicting results but most data seem to exclude a strong association. It is important that available data suggest a reduced risk of benign colorectal adenoma and colon cancer for 30–40%.

Conclusions. After breast cancer, endometrial cancer, melanoma or epithelial ovarian cancer HRT is not absolute contraindication. Low-grade endometrial stromal sarcoma should be considered to be a contraindication to HRT.

Normalna delitev celice poteka pod vplivom medsebojnega delovanja beljakovin, ki delitev pospešujejo ali zavirajo (1). Onkogeni proteini, kot so rastni faktorji in njihovi receptorji, citoplazmatske kinaze in DNA-vezujoče beljakovine, ključno vplivajo na pravilno zaporedje posameznih korakov celične delitve. Na drugi strani pa t. i. supresorski geni v primeru večjih napak pri celični delitvi delitev celice zaustavijo in omogočijo popravilo napake. V primeru prevelike napake pa lahko aktivirajo programirano smrt celice ali apoptozo. Najbolj raziskan je gotovo supresorski gen p53. Aktivacija onkogenih genov in na drugi strani inaktivacija supresorskih genov je pri nastanku rakave celice bistvena. V eksperimentalnih pogojih estrogeni in progesteron delujejo stimulatивно na nekatere procese, ki so pomembni tudi pri karcinogenezi (2). V karcinomskih celicah dojke in endometrija estrogeni in progesteron povečujejo encim telomerazno transkriptazo, ki povečuje rast karcinomskih celic. Po daljšem času progesteron zmanjšuje telomerazno transkriptazo, povzročeno z delovanjem estrogenov. V endometrijskih karcinomskih celicah estrogeni preko rastnih faktorjev povečuje angiogenezo in vaskularizacijo tumorja, medtem ko jo progesteron zmanjšuje (3).

Rak dojke

Starostno standardizirana incidenca raka dojke v svetu je 35,6/100 000 žensk. V Sloveniji je groba incidenca raka dojke za leto 2000 91,2/100 000 (1, 4). Veliko število eksperimentalnih in epidemioloških podatkov govori o povezavi med spolnimi steroidnimi hormoni in karcinogenezo v dojki. Menopavza zmanjšuje tveganje za nastanek raka dojke. Povezava med ravnino estrogenov in progesterona v krvi in proliferacijo karcinomskih celic dojke pri premenstrualnih bolnicah je dokazana (1). Poleg obremenilne družinske anamneze in alkohola so nekateri najpomembnejši dejavniki tveganja za nastanek raka dojke povezani s spolnimi hormoni: zgodnja menarha, pozna menopavza, nerodnost, prvi porod po 30. letu in čezmerna telesna teža po menopavzi (5). Zmanjševanje tveganja za napredovanje raka dojke s selektivnimi estrogenskimi modulatorji, kot so tamoksifen, ovarijska ablacija, aromatazni inhibitorji in analogi gonadotropin sproščujočega hormona, katerih skupni imenovalec je znižanje ravni estrogenov, je znana (6). Koncentracija estrogenov v dojki je večja kot v plazmi, zahvaljujoč delovanju dveh najpomembnejših encimov, kot so sulfataze in aromataze. Aromatazni inhibitorji, ki preprečujejo tvorbo estrogenov, v dojki in na obrobju, postajajo vse bolj pomembna oblika zdravljenja raka dojke. Izsledki nekaterih eksperimentalnih raziskav kažejo na povezavo med NHZ in inzulinu podobnim rastnim faktorjem, pomembnim dejavnikom, ki povzroča mutacije v celicah dojke. NHZ naj bi moduliral delovanje tega rastnega faktorja, odvisno od vrste HNŽ in načina uporabe (oralno, trandermalno, transnazalno). Zdi se, da progesteron deluje antiestrogensko na več načinov: zmanjšuje estrogenske receptorje, povečuje pretvorbo estradiola v biološko šibkejši estriol in povzroča apoptozo karcinomskih celic (1). Čeprav večja gostota dojke, ugotovljena mamografsko, ni povezana z večjim tveganjem za nastanek raka dojke, pa E-HNZ povečuje gostoto dojke. Prav tako progestageni, predvsem pri kontinuirni kombinirani uporabi. In nenazadnje, preventivno delovanje nekaterih selektivnih estrogenskih modulatorjev kot sta tamoksifen in raloksifen na nastanek hormonsko občutljivih rakov dojke, prav tako kaže na povezavo med rakom dojke in spolnimi steroidnimi hormoni (7).

Čeprav je povezava med HNŽ in povečanim tveganjem za raka dojke biološko verjetna, pa se v mnogih raziskavah kaže le zmerno ali malo večje tveganje (8). Izsledki eksperimentalnih raziskav so različni. Čeprav se v večini raziskav kaže le malo večje tveganje, enotnosti, ki bi bila potrebna v primeru resnične povezave, ni. Podatkov, ki bi odgovorili na vprašanje o različnem tveganju glede na vrsto ali način HNŽ, ni. Tveganje za nastanek raka dojke ob HNŽ je 2,3% na leto uporabe hormonskih nadomestnih zdravil, in še to predvsem pri suhih ženskah. Ženske s čezmerno telesno težo zelo vejetno dosežejo zgornji vrh tveganja zaradi estrogenov že s svojimi lastnimi, endogenimi estrogeni (8). Pomembno je tudi, da so tumorji dojke pri ženskah z HNŽ večinoma hormonsko občutljivi, manj agresivnega poteka in povezani z manjšo umrljivostjo bolnic (9). Nekatere raziskave kažejo na večje tveganje v primeru kombiniranega HNŽ, čeprav razlike glede kontinuirnega ali sekvencijskega niso rešene (10, 11). In nenazadnje, HNŽ pri bolnicah po raku dojke ne povzroča hitrejšega napredovanja bolezni ali obnovitve, kot kažejo maloštevilne raziskave, pač pa morda celo zmanjšuje umrljivost (12–14).

Karcinom endometrija

Starostno standardizirana incidenca endometrijskega karcinoma v svetu je 6,4/100 000, v Sloveniji je letna incidenca za leto 2000 – 24,6/100.000 (1, 4). Patohistološko endometrijski karcinom delimo v dve veliki skupini: tip I ali endometrioidni endometrijski karcinom, ki obsega 80% vseh karcinomov en-

dometrija. Najpogosteje ga ugotovimo pri perimenopavznih in zgodnje pomenopavznih ženskah. Endometrioidni endometrijski karcinom je povezan z učinkovanjem estrogenov in najpogosteje vznikne iz hiperplazije. Pogosto so ti tumorji dobro diferencirani, redko invazivno rastejo v miometriju in imajo dobro prognozo. Ta tip karcinoma je povezan s številnimi znanimi dejavniki tveganja, kot so nezaščiten delovanje estrogenov, policistični ovariji, debelost in nerodnost (1).

Tip II ali neendometrioidni endometrijski karcinom (velikokrat serozni ali svetlocelični) večkrat ugotovimo pozno po menopavzi. Ni povezan z učinkovanjem estrogenov, ne vznikne iz hiperplastično spremenjenega endometrija, je nemalokrat slabo diferenciran z globokim prodorom v miometriju in ima slabo napoved izida zdravljenja (1).

Estrogeni in progesteron so najpomembnejši endokrini regulatorji rasti in delovanja endometrija (15). Preko lokalno delujočih rastnih faktorjev, predvsem inzulinu podobnega rastnega faktorja, vsaj v določeni meri lahko vplivajo pospešujoče ali zaviralno na rast endometrijskih celic. Nekateri hormonski dejavniki, kot so progestageni in oralni kontraceptivi, so pomemben del kemoprevencije karcinoma endometrija. In na drugi strani uporaba eksogenih estrogenov (E-HNZ), brez progestagenske zaščite, pomembno povečuje tveganje za nastanek karcinoma endometrija. Tveganje je povečano ne glede na ciklično ali kontinuirno uporabo estrogenov in se po prekinitvi uporabe postopno in enakomerno zmanjšuje, vendar je večje tudi 10 let po prekinitvi estrogenske stimulacije. E-HNZ povečuje relativno tveganje za karcinom endometrija za 1,0 vsako leto uporabe tako, da je po 10 letih tveganje večje za 10-krat. Dodajanje progestagenov je zato nujno pri vseh ženskah s HNŽ, pri katerih maternica pred tem ni bila odstranjena. Primeren odmerek progestagena v primernem obdobju je zato abeceda vsakega HNŽ. Pri cikličnem dodajanju progestagena je trajanje progestagenskega nadomeščanja glede na ciklus vsaj tako pomembno kot odmerek izbrane progestagena, odvisno od progestagena, ki ga za nadomeščanje uporabimo. Na splošno lahko povzamemo, da pri 28-dnevem ciklusu dodajanje progestagena za manj kot 10 dni še vedno povečuje tveganje za nastanek endometrijskega karcinoma za 2- do 3-krat v primerjavi z neuporabnicami. Kontinuirno kombinirano HNŽ najbolj zmanjšuje tveganje za karcinom, v primerjavi tako z E-HNZ kot tudi cikličnim HNŽ, najverjetneje zaradi antimitotičnega delovanja progestagena ob podaljšani uporabi. Domneva se, da je zaščitni učinek, tako po delovanju kot tudi po intenzivnosti, podoben delovanju oralnih kontraceptivov, ki prav tako zmanjšujejo tveganje za karcinom endometrija in ostaja, tako kot pri kontraceptivih, tudi po prenehanju uporabe. Različni selektivni modulatorji delujejo na endometriju različno. Tamoksifen povzroča večje tveganje za endometrijski karcinom, vendar ne povzroča proliferacije endometrijskih celic, prav tako ne tibolon, upoštevajoč doslej znane podatke. Podobno ugodno delovanje se kaže tudi pri raloksifenu, ki poleg tega ne povečuje tveganja za nastanek endometrijskega karcinoma (7).

HNŽ tako kot pri bolnicah po raku dojke tudi pri bolnicah po endometrijskem karcinomu, glede na nerandomizirane izsledke raziskav, ne povečuje tveganja za napredovanje bolezni. Pri nekaterih bolnicah naj bi, podobno kot po raku dojke, HNŽ vplivalo celo na zmanjševanje tveganja. Vendar pa pri obeh skupinah bolnic veljajo ugotovitve kot nezanesljive, vse dotlej, ko bodo znani izsledki randomiziranih raziskav (1).

Nizko maligni stromalni endometrijski sarkom

Letna incidenca endometrijskega stromalnega sarkoma je nizka, manj kot 0,2/100 000. Več kot polovica bolnic je premenopavznih. Nizko maligni endometrijski stromalni sarkom je

hormonsko občutljiv tumor. Opisani so primeri hiperestrogenizma pri teh bolnicah, povzročena z endogenimi ali eksogenimi estrogeni. Pri ženskah s I stadijem bolezni so opisani primeri pogostejše obnovitve bolezni v primeru neodstranjenih ovarijev kot pri bolnicah po obojestranski adneks-ektomiji. Pri bolnicah z metastatskimi tumorji se le-ti lahko pomembno zmanjšajo ali celo izginejo po zdravljenju s progestageni ali analogi GnRH. Poleg tega se omenjeno zdravljenje uspešno uporablja pri bolnicah z lokalno napredovalo boleznijo. Nizko maligni endometrijski sarkom je kontraindikacija za HNZ (1).

Karcinom širokega črevesa

V nekaterih zahodnih deželah je rak širokega črevesa tretji vzrok smrti pri moških in ženskah. Starostno standardizirana incidenca v svetu je 14,4/100 000, v Sloveniji je letna incidenca za leto 2000 – 26,2/100.000 (1, 4). Telesna dejavnost zmanjšuje tveganje, medtem ko z maščobami bogata hrana, alkohol in kajenje tveganje za raka širokega črevesa povečujejo. Raziskovanje o domnevnem zaščitnem učinku estrogenov na karcinogenezo širokega črevesa še poteka. Estrogenski receptorji, alfa in beta, so bili ugotovljeni v sluznici širokega črevesa. V eksperimentalnih pogojih je bilo ugotovljeno, da estrogeni delujejo zaviralno na metilacijo receptorjskih genov in proliferacijo celic širokega črevesa ter povečujejo receptorje za vitamin D. Eksogeni estrogeni in progestageni zmanjšujejo tvorbo žolčne kisline in tako preprečujejo dodatno draženje črevesne sluznice. Prve raziskave, ki so pokazale na razliko v zbolevanju pri moških in ženskah, so se pojavile po letu 1950 (1). Manjše zbolevanje in umrljivost je značilna za ženske, ki zbolijo zaradi karcinoma širokega črevesa, v primerjavi z moškimi. Čeprav v nerandomiziranih raziskavah ni bila nikoli ugotovljena povezava med nekaterimi spolnimi dejavniki, kot so menarha, število porodov, starost pri menopavzi ali vrsta menopavze, in rakom širokega črevesa, pa večina raziskav kaže na približno 30-odstotno znižanje tveganja pri ženskah, ki v času ugotovitve bolezni uporabljajo HNZ (16, 17). Po prekinitvi HNZ se zaščitni učinek postopno zmanjšuje. Prav tako je bilo ugotovljeno statistično značilno zmanjšanje tveganja za nastanek benignih kolorektalnih polipov. Zaščitni učinek HNZ je povezan s trajanjem HNZ in je večji, čim dolgotrajnejše je HNZ. Podatki, ki bi govorili za dodatni zaščitni učinek ob dodajanju progestagenov HNZ, ni. Prav tako ni znanih podatkov o razlikah glede vrste HNZ ali načina uporabe. Čeprav bodo podatki randomiziranih raziskav zanesljivejši, pa dosedanja podatki govorijo v prid manjšemu tveganju benignih adenomov kot tudi karcinoma širokega črevesa pri ženskah, ki uporabljajo HNZ. Kontraindikacij za HNZ pri bolnicah po raku širokega črevesa ni (1).

Melanom

Letna incidenca melanoma je v svetu zelo različna, v Španiji 2/100 000, v Avstraliji 20/100 000, v Sloveniji 11,1/100 000 (1, 4). Incidenca melanoma in umrljivost raste v večini držav po svetu. Najpomembnejša dejavnika tveganja sta genetski in vpliv UV žarkov. Podatki o pomenu hormonskih in reproduktivnih dejavnikov pri ženskah so si nasprotujoči (18). Z imunocitokemičnimi ali imunohistokemičnimi preiskavami estrogenski receptorji v melanomu niso bili odkriti. Prav tako v večini raziskav ni bil ugotovljen stimulacijski učinek estrogenov na proliferacijo ali invazivnost melanomskih celic. Nošečnost pred, med ali po ugotovitvi melanoma, ne vpliva na 5-letno preživetje. Oralni kontraceptivi ne povečujejo tveganja za melanom in niso več kontraindicirani pri bolnicah z melanomom. Androgeni, progestageni, aromatazni inhibitorji ali tamoskifen niso učinkoviti pri bolnicah z napredovalim

melanom. HNZ po menopavzi ne povečuje tveganja za melanom in je lahko zdravljenje izbire pri bolnicah po zdravljenju melanoma (1).

Karcinom jajčnikov

Standardizirana starostna incidenca raka jajčnikov v svetu je 6,5/100 000, v Sloveniji je letna incidenca 19,4/100 000 (1, 4). Epitelijski karcinom jajčnikov je najpogostejši, saj vključuje več kot 80% vseh malignomov jajčnikov. Rak jajčnikov je bolezen z najslabšo prognozo med ginekološkimi raki, približno 70% bolnic je sprejetih na zdravljenje z razširjeno boleznijo. Dejavniki tveganja sta nerodnost in družinska obremenjenost. Čeprav izsledki nekaterih raziskav kažejo na povečano tveganje za raka jajčnikov pri ženskah, zdravljenih zaradi sterilitosti s hormonskimi zdravili, pa je ocena še vedno nezanesljiva predvsem zaradi majhnega števila v raziskave vključenih žensk, kratkega opazovalnega obdobja in majhnega števila žensk s hormonskim zdravljenjem. Številni onkogeni in supresorski geni so vključeni v regulacijske mehanizme rasti epitelnih celic jajčnikov. Izsledki raziskav o vplivu HNZ na večjo verjetnost nastanka raka jajčnikov so manj enotne kot pri endometrijskem karcinomu ali raku dojke (1). Večina raziskav govori proti kakršni koli večji povezanosti med HNZ in rakom jajčnikov, čeprav nekateri podatki objavljenih raziskav v bližnji preteklosti kažejo neenotne izsledke (19). Glede na te podatke HNZ ni kontraindicirano pri bolnicah po raku jajčnikov. Tamoksifen zaustavi napredovanje bolezni pri 30% bolnic z napredovalim rakom jajčnikov in zmanjšanje oz. nazadovanje bolezni pri 10% bolnic. Raziskave, opravljene doslej pri bolnicah s HNZ po raku jajčnikov, so maloštevilne in zato ne moremo z gotovostjo izključiti morebitnega spodbujevalnega delovanja HNZ pri bolnicah s pozitivnimi estrogenskimi receptorji (1, 20).

Zaključki

Pomembno dejstvo je, da HNZ vključuje tako estrogene kot tudi progestagene, ki niso vedno uporabljeni v enakih odmerkih in na enak način (v obliki tablet, injekcij, obližev ali razpršila), poleg tega pa različni estrogeni kažejo v različnih tkivih različno biološko delovanje. Podatki, ki so na voljo, ne omogočajo razslojitev po posameznih kategorijah, zato govoriti le o enem HNZ ni primerno. Raziskave v prihodnosti se bodo morale usmerjati v osvetlitev predvsem teh problemov in neznanck.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem vsem, ki so mi na področju hormonskega nadomestnega zdravljenja v dolgih letih kakor koli pomagali – bodisi pri zbiranju podatkov ali znanja, bodisi s spodbudno besedo, dobrohotno kritiko ali prijaznim povabilom k sodelovanju.

Literatura

1. Genazzani AR, Gaducci A, Gambacciani M. Hormone replacement therapy and cancer. *Climacteric* 2001; 4: 181-93.
2. Kenemans P. Tissue specificity of sex hormones and so-called modulation of receptors and enzymes. *Maturitas* 2001; 37: 145-6.
3. Marconcini L, Marchio S, Morbidelli L et al. C-fos-induced growth factor/vascular endothelial factor D induces angiogenesis in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9671-6.
4. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo, 2003.
5. Marsden J. Hormone replacement therapy and breast cancer. *Maturitas* 2000; 34: S11-S24.
6. Chetrite GS, Pasqualini JR. The selective estrogen enzyme modulator (SEEM) in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76: 95-104.

7. Schneider HPG. HRT and cancer risks. *Maturitas* 2002; 43: S35-S52.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997; 350.
9. Bilimoria MM, Winchester DJ, Sener SF, Motykie G, Sehgal UL, Winchester DP. Estrogen replacement therapy and breast cancer: analysis of age of onset and tumour characteristics. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 200-7.
10. Schairer C, Gail M, Byrne C, Rosenberg PS, Sturgeon SR, Brinton LA, Hoover RN. Estrogen replacement therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 264-70.
11. Mortimer JE. Hormone replacement therapy end beyond. The clinical challenge of menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Geriatrics* 2002; 57: 25-31.
12. Cuzick J. Is hormone replacement therapy safe for breast cancer patients? *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 733-4.
13. Pritchard KI, Khan H, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. *CMAJ* 2002; 166: 1017-22.
14. Uršič-Vrščaj M, Bebar S. A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 146-51.
15. Pike MC et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Nat Ca Inst*. 1997; 89: 1110-6.
16. Creasman WT. HRT in women who have had breast or endometrial cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 217-20.
17. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, Fuchs C, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128: 705-12.
18. Grun CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 167-71.
19. Negri E, Tzonou A, Beral V et al. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999; 80: 848-1.
20. Uršič-Vrščaj M, Bebar S, Primic-Žakelj M. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause* 2001; 8: 70-5.