

Hormonbehandling i klimakteriet kan ge risk för ovarialcancer

Nya studieresultat ger dock inte anledning att ändra rekommendationerna



ANGELIQUE FLÖTER RÅDESTAD, docent, överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet, Stockholm
angelique.floter-radestad@ki.se

I Sverige utgör ovarial- och tubarcancer 3 procent av all kvinnlig cancer. År 2012 diagnostiserades 694 nya fall. Incidensen har de senaste 10 åren minskat med 2,7 procent per år. I dag insjuknar i snitt 13 av 100 000 kvinnor årligen i ovarialcancer, att jämföras med 26 per 100 000 år 1975 [1].

Ovarialcancer har hög mortalitet, vilket främst beror på att den ofta upptäcks i sent tumörstadium [2, 3].

Olika sjukdomar

Fem huvudtyper av malign epitelial ovarialcancer kan identifieras:

- höggradig serös (70 procent)
- endometroid (10 procent)
- klarcellig (10 procent)
- mucinös (3 procent)
- låggradig serös (<5 procent).

De är helt olika sjukdomar, vilket belyses av skillnader i epidemiologi och genetik. Ovarialcancer kan också utgå från stroma- eller könsceller.

I ovariet kan även icke-invasiva borderlinetumörer uppträda. De har epitelialt ursprung men låg malign potential, och prognosen är därmed mycket god med 5- och 10-årsöverlevnad på nära 100 procent i FIGO-stadium I (International Federation of Gynecology and Obstetrics) och 86–92 procent i stadium III–IV [4, 5]. Borderlinetumörer utgör 15–20 procent av primära epiteliala ovarialtumörer.

Risikfaktorer för ovarialcancer

Den starkast kända risikfaktorn för ovarialcancer är genetiska mutationer. Likaså ökar risken med ålder. Amning, paritet, tubarligatur, hysterektomi och kombinerade p-piller är associerade med skyddande effekt, medan tidig menarke, sen menopaus och infertilitet innebär ökad risk, vilket talar för att

ovulation har betydelse för risken att utveckla ovarialcancer [6, 7].

Hormonersättning under klimakteriet

Användningen av hormonell substitutionsbehandling mot övergångsbesvär under klimakteriet har efter publiceringen av studien Women's health initiative (WHI) 2002 [8] minskat. WHI visade att substitutionsbehandling som påbörjats efter 60 års ålder medförde ökad risk för hjärt-kärlsjukdom efter 5 års behandling. Likaså påvisades en tidsberoende ökad risk för bröstcancer men samtidigt lägre risk för kolorektalcancer.

Senare forskning har emellertid visat lägre mortalitet och morbiditet hos kvinnor som i nära anslutning till menopaus använt hormonersättning än hos obehandlade kvinnor [9].

I dag rekommenderas hormonersättning för att behandla besvärliga klimakteriella symtom och inte för primär eller sekundär prevention avseende hjärt-kärlsjukdom, demens, kognition eller osteoporos.

Symtombehandling är mycket effektiv, och risk-nyttaförhållandet är klart fördelaktigt om behandlingen initieras i nära anslutning till menopaus och begränsas till 5 år [10]. De svenska rekommendationerna överensstämmer med internationella [11, 12].

Tidigare studier av sambandet

Hormonersättningsterapi är associerad med ökad risk för epitelial ovarialcancer enligt flera utförda metaanalyser av stora kohorter och enstaka prospektiva studier [13–20]. De visar högre risk vid östrogenbehandling enbart (relativ risk [RR] 1,22; 95 procents konfidensintervall [KI] 1,18–1,27) än vid kombination av gestagener (RR 1,10; 95 procents KI 1,04–1,16) [15].

Risken avtar ju längre tid som förflutit efter avslutad behandling. Riskökningen har framför allt gällt den serösa celltypen, medan risken för mucinös ovarialcancer minskat [19]. Studierna är ofta retrospektiva och underdimensionerade med få kvinnor som utvecklat



Foto: Sheila Terry/Science Photo Library/IBL

En ny studie har visat ett kausalt samband mellan hormonbehandling i klimakteriet och förhöjd risk för de två vanligaste typerna av ovarialcancer.

ovarialcancer, och de saknar information om typ av hormonersättning, dos och administrationsätt.

Ny metaanalys i Lancet

I en ny metaanalys [21] inhämtades data från 21 488 postmenopausala kvinnor med ovarialcancer från 52 prospektiva och retrospektiva epidemiologiska studier publicerade 1998–2013. De prospektiva studierna bidrog med 12 110 kvinnor som fick sin diagnos 2001 (SD 6 år) där 55 procent hade en genomsnittlig (median) behandlingstid med hormonersättning på 6 år. Den retrospektiva gruppen fick sin cancerdiagnos 1992 (SD 8 år), varav endast 29 procent hade fått hormonersättning under 4 år.

I de prospektiva studierna fann man högre risk för ovarialcancer bland kvin-

■ SAMMANFATTAT

Risk för ovarialcancer bör bifogas till listan över negativa effekter med hormonbehandling i klimakteriet, men någon förändring av de nationella riktlinjerna för förskrivning av hormonersättning är inte aktuell.

Dagens rekommendation är att förskriva hormonersättning i så låg dos som möjligt och under kortast möjliga tid.

Vårt kliniska förhållningssätt bör vara att tillsammans med andra risikfaktorer också väga in risken för ett extra fall av ovarialcancer/1 000 användare under 5 års behandling med hormonersättning mot försämrade livskvalitet utan behandling för respektive kvinna.

nor som någon gång använt hormoner-sättning än bland dem som aldrig gjort det eller som genomgått ooforektomi (RR 1,20, $P < 0,0001$). Risken var högst (RR 1,37) hos de kvinnor som rapporterade pågående eller nyligen avslutad hormoner-sättningsterapi.

De vanligaste tumörerna var serös och endometroid ovarialcancer. Ingen skillnad kunde påvisas avseende vilken typ av hormoner-sättning (endast östrogen eller kombinerat östrogen/progesteron) som kvinnorna tagit. Risken minskade ju längre tid som gått från senaste behandling till cancerdiagnos.

Korrigeringar för paritet, hysterektomi, typ av hormoner-sättning, ålder vid menopaus, BMI, etnicitet, utbildningsnivå, rökning, alkoholbruk och hereditet för bröst- och ovarialcancer påverkade inte resultaten. Författarna menar att detta visar att det finns ett kausalt samband mellan hormoner-sättning och risken för de två vanligaste typerna av ovarialcancer. Den accelererade minskning av ovarialcancerincidensen, framför allt endometroid ovarialcancer, som noterades efter den kraftigt minskade användningen av hormoner-sättning efter WHI-studien talar också för ett samband mellan hormonell substitution och risk för ovarialcancer [22].

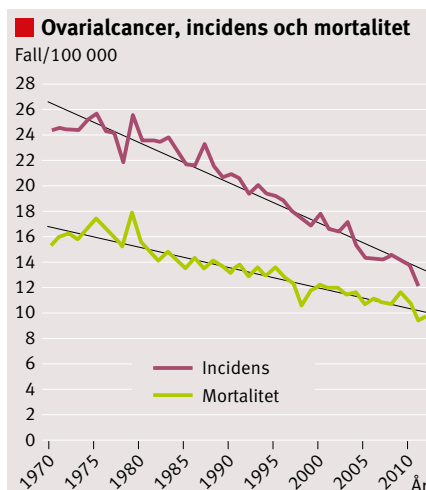
Nya studien bekräftar tidigare studier

Resultaten i denna studie skiljer sig inte från en tidigare nationell prospektiv kohortstudie från Danmark inkluderande 909 946 peri- och postmenopausala kvinnor med en uppföljningstid på 8 år under 1995–2005 och 2 681 kvinnor med epitelial ovarialcancerdiagnos [19]. Oavsett behandlingstid, dos, preparat, behandlingsregim och gestagen-typ var hormoner-sättningsterapi associerad med ökad risk för ovarialcancer jämfört med om kvinnan aldrig använt hormoner-sättning. Likaså minskade risken efter avslutad behandling.

Den aktuella studien ger oss således egentligen inga nya resultat utan bekräftar tidigare studier [23]. Den danska studien redovisar även separata risksiffror för borderlinetumörer. Risken för borderlinetumörer ökade till RR 1,49 (1,10–2,01) vid hormoner-sättningsterapi >4 år. Det var ingen skillnad mellan enbart östrogenbehandling och kombinerad behandling. Hormoner-sättning <4 år visade ingen riskökning [24].

I Lancetstudien har man inte separerat siffrorna för borderlinetumörer, men det totala antalet är enbart 379 (6,3 procent) och torde inte påverka resultatet.

Avseende preparat och dosering av hormoner-sättning liknar de danska förhållandena de svenska, och de är nog därför ganska applicerbara.



Incidens och mortalitet för ovarialcancer per 100 000 kvinnor i Sverige 1970–2012, alla åldrar. Åldersstandardiserat mot medelbefolkningen i Norden år 2000. Källa: Nordcan.

Lancetstudiens styrka

Lancetstudien är en omfattande och mycket välgjord studie inkluderande nästan alla tillgängliga epidemiologiska data. Det har gjorts en separat analys enbart av de prospektiva studier som driver resultaten, eftersom det finns större risker för bias i retrospektiva studier. De prospektiva studierna bidrog med >50 procent av den statistiska informationen.

Man har strikt inkluderat studier som har information om hormoner-sättning, paritet, ooforektomi, hysterektomi och minst 200 fall av ovarialcancer. Minst fyra matchade kontroller per cancerfall inkluderades samt information om sociodemografiska och reproduktiva faktorer som kan påverka risken för ovarialcancer.

En styrka är att man har gjort separata riskanalyser för de olika histopatologiska tumörtyperna, eftersom de sannolikt har olika genes. Trenden som visar minskad risk av klarcellig ovarialcancer ($P < 0,04$) överensstämmer väl med minskad risk för kolorektalcancer (liknade histopatologi) vid hormoner-sättningsterapi [8].

Lancetstudiens begränsningar

Ovarialcancer är inte en enda sjukdom utan en heterogen grupp av sjukdomsvarianter med helt olika prognos. I studien har man inte separerat epitelial och icke-epitelial ovarialcancer från borderlinetumörer, vilket är en begränsning. Dessutom evaluerar inte studien given dos hormoner-sättning.

Genetiska riskfaktorer och ålder bidrar mest till risken att drabbas av epitelial ovarialcancer. Dessa samband är starkare än hormoner-sättning som enskild riskfaktor. Ett kausalt samband

förefaller därför mindre troligt.

Hysterektomi-gruppen i studien är borttagen, och man har inte kontrollrat för sterilisering. Både hysterektomi och sterilisering kan minska risken för ovarialcancer [6]. Om antalet hysterektomerade eller steriliserade kvinnor skiljer sig mellan studiegruppen och kontrollgruppen kan det leda till felaktiga resultat och slutsatser.

Rekommendationer ändras nog inte

Risk för ovarialcancer bör bifogas till listan över negativa effekter med hormoner-sättning. Någon förändring avseende de nationella riktlinjerna för förskrivning av hormoner-sättning kommer denna studie troligtvis inte att leda till. Redan kända risksamband mellan hormoner-sättning, bröstcancer och hjärt-kärlsjukdom är betydligt starkare. Den nu påvisade riskökningen för ovarialcancer kommer därför inte att påverka totalbilden [25].

Dagens rekommendation är att förskriva hormoner-sättning i så låg dos som möjligt och under kortast möjliga tid. Rekommendationen kommer sannolikt inte att ändras utifrån ovanstående studie gällande ovarialcancer diagnostiserad före 2001, dvs innan de genomgripande ändringarna i rekommendationerna gjordes efter WHI-studien.

Vårt kliniska förhållningssätt bör fortsatt vara att hos respektive kvinna tillsammans med andra riskfaktorer också väga in risken för ett extra fall av ovarialcancer/1 000 användare under 5 års användning av hormoner-sättning mot försämrad livskvalitet utan hormoner-sättning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Cancerincidens i Sverige 2013. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014. Artikelnr 2014-12-10.
2. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG*. 2005;112:857-65.
3. De Angelis R, Sant M, Capocaccia R, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23-34.
4. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Exp Rev Anticancer Ther*. 2010;10:1115-24.
5. du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, et al. Borderline tumors of the ovary - a systematic review [artikel på tyska]. *Geburtshilfe Frauenheilk*. 2009;69:807-33.
6. Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2012;5:13.
7. Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Collaborative group on epidemiological studies of ovarian cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371:303-14.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
9. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19:791-804.
10. Hormonbehandling i klimakteriet. Stockholm: Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG), Arbets- och referensgruppen för endokrinologi; 2010. Rapport 67.
11. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD004143.
12. Moyer VA. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;158:47-54.
13. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2007;13:453-63.
14. Zhou B, Qingmin S, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2008;108:641-51.
15. Pearce CL, Chung K, Pike MC, et al. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer*. 2009;115:531-9.
16. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA*. 2001;285:1460-5.
17. Lacey JV Jr, Brinton LA, Letzmann MF, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1397-405.
18. Beral V, Bull D, Greene J, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2007;369:1703-10.
19. Mørch L, Løkkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*. 2009;302:298-305.
20. Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, et al. Ovarian cancer and menopausal hormone therapy in the NIH-AARP diet and health study. *Br J Cancer*. 2012;107:1181-7.
21. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. Epub 12 feb 2015.
22. Yang HP, Anderson WF, Rosenberg PS, et al. Ovarian cancer incidence trends in relation to changing patterns of menopausal hormone therapy use in the United States. *J Clin Oncol*. 2013;31:2146-51.
23. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *Am J Epidemiol*. 2012;175:1234-42.
24. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian borderline tumors: a national cohort study. *Cancer Causes Control*. 2012;23:113-20.
25. Wentzensen N, Trabert B. Hormone therapy: short-term relief, long-term consequences. *Lancet*. Epub 12 feb 2015.

SUMMARY

Risk of ovarian cancer should be added to the list of adverse effects of hormone replacement therapy (HRT). However there is no need for change in clinical recommendations. The recommendation today is to prescribe the lowest dose and shortest time of HRT for menopausal symptom relief. Our clinical approach should be to include among other riskfactors the risk of one extra case of ovarian cancer/1000 users for 5 years of HRT versus reduced quality of life without HRT for each woman.