

Östradiolets effekt på humana endometriecancrar

Experimentella studier med in vivo- och in vitro-modeller

Syftet med detta arbete, i vilket jag sammanfattar min egen och mina medarbetares forskning från de senaste åren, är att belysa östradiolets roll i progression av humana endometriecancrar och därmed möjligen bidra till diskussionen om östrogensubstitution.

Problemet aktualiseras av en ökande östrogenkonsumtion bland kvinnor i klimakteriet och även långt in i postmenopaus.

Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik (SBU) analyserade 13 utvalda studier i frågan 1996 [1]. Man slår fast att risken för endometriecancer ökar efter östrogenbehandling utan gestagentillägg. Förutom gestagentillägg är det dosen för östrogen och behandlingens längd som kan påverka cancerrisken.

De epidemiologiska studier som SBU-rapporten är baserad på behandlar enligt min uppfattning två separata processer samtidigt utan att de definieras, nämligen östrogensubstitutionens roll för uppkomsten av cancer och för progressionen av redan utvecklad men ännu inte diagnostiserad endometriecancer. Detta är naturligt i den typ av studier där man undersöker resultatet av en ofta flera år lång exogen hormontillförsel. Att studierna är svårvärderade kan även förklaras med ett mörkertal av kvinnor som har odiagnostiserad endometriecancer redan när de börjar med substitution.

Östradiolets påverkan inte helt klarlagd

Frågan om hur östradiol, och enligt senaste rapporten även östriol, påverkar uppkomsten av endometriecancer är ännu inte riktigt klarlagd, men hormonet har först klassats som ko-karcinogen och senare som karcinogen.

Författare

GYÖRGY HORVATH

docent, överläkare vid sektionen för gynekologisk onkologi, verksamhetsområdet för onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Det är ännu mindre belyst, fast frågan är lättare åtkomlig för forskning, hur endogen och exogen östradiol påverkar redan utvecklade endometriecancerceller.

Det finns nämligen två situationer där det kan inträffa att både patienten och läkaren ovetande om redan existerande malignitet i endometriet överväger att påbörja eller att fortsätta hormonbehandling.

För det första vet vi idag, grundat på experimentella resultat och teoretiska beräkningar, att maligna celler finns i endometriet under cirka tio år innan diagnosen ställs [2]. Under de åren, oftast kring klimakteriet, pågår naturliga förändringar i kroppens hormonproduktion, varför behovet av substitution ökar just under denna period.

För det andra tycks ett problem, som ofta diskuterats, vara östrogensubstitution efter avslutad behandling av corpuscancer eftersom en klinisk komplett remission inte nödvändigtvis innebär frånvaro av maligna celler. Även här är man hänvisad till att huvudsakligen gå efter epidemiologiska studiers resultat.

Genom att sammanfatta resultaten av flera års laboratorieforskning samt genomgången relevant litteratur hoppas vi kunna bidra med användbar bakgrundsinformation till kända epidemiologiska studier och inte minst SBU-rapporten.

Ökade kunskaper om östrogenreceptorer

Steroidhormoner binder sig till sina specifika receptorer och spelar en viktig roll för uttrycket av olika hormonresponsiva gener i eukaryota celler.

Hormonmolekyler binder sig direkt till de intranukleära, nativa s k icke-aktiverade receptorer som är löst bundna till specifika sekvenser (hormone responsive elements, HRE) som finns på s k promotorregioner på östrogenkänsliga gener.

Detta hormon och receptor i homodimerkomplex aktiverar receptorn genom fosforylering så att dess bindningsaffinitet till DNA ökar. Aktiverade receptorer påverkar i sin tur syntesen av specifika mRNA och proteiner (pro-

Sammanfattat

- 15 års in vivo- och in vitro-forskningsresultat kring östradiolets verkningsmekanismer i humana endometriala adenokarcinom.
- Resultaten analyseras i relation till östrogensubstitution hos kvinnor med existerande men odiagnostiserad endometriecancer.
- Våra resultat tyder på att östradiol har en gynnsam effekt på tumörprogression med avseende på differentieringsgrad, tillväxt och tillväxtreglering. Hormonet kan bromsa upp den genetiskt determinerade progressionen men inte stoppa den.
- De experimentella studierna kunde inte visa några effekter av östrogenbehandling, som i klinisk praxis skulle innebära ökade risker för en försämrad överlevnad för patienter med odiagnostiserad endometriecancer.

gesteronreceptorer, PgR, samt andra intra- och extracellulära proteiner, bl a tillväxtfaktorer) som är involverade i regleringen av både cellproliferation och differentiering [3].

Våra kunskaper om östrogenreceptorer har under senare år ökat ytterligare. Vi vet nu att ER α -genen är lokaliserad på kromosom 6q25.1 [4].

Green har sekvenserat humant cDNA, framställt från MCF-7 bröstcancer cellinje, och visat att genen producerar ett protein med 66kD-längd [5]. Funktionell analys av receptorprotein visade att det har sex olika regioner kallade A – F, varav regionerna A/B ansvarar för transkription (AF1), C är regionen för DNA-bindning som genom D kopplas ihop med region E som i huvudsak ansvarar för hormonbindning-

en, medan delar av region F och delar av region E står för transkriptionsaktivering (AF2) samt för dimerisation. AF1 och AF2 samverkar med varandra vid aktivering av transkription, men de kan även ligandaktiveras separat på en cell eller på ett promotorberoende sätt [6].

Koncentrationen av östrogen- och progesteronreceptorer spelar sedan flera år en viktig roll i klinisk praxis för prognosbedömning och även för utformningen av terapi för patienter med bröst- och endometrie-cancer.

Östradiol ändrar tumörcellens proliferation och tillväxt

Hormonbehandling (med progestagener eller antiöstrogener) av humana endometrie-cancrar ger ett objektiva tumörsvår hos 30–40 procent av tumörerna trots att 80 procent innehåller ER α och 50 procent PgR [7]. Den låga responsfrekvensen kan förklaras med att ett stort antal tumörer progredierar under behandlingens gång från hormonkänslig till hormonresistent form.

In vivo-studier i första hand genomförda på MCF-7, en bröstcancer cellinje, har visat att avseende östradiolkänslighet och tillväxtreglering sker progression stegvis [8]. Östradiolrelaterade tumörer progredierar från hormonberoende, dvs då tumören enbart växer i närvaro av hormon, till hormonresistens via ett intermediärt stadium där tumören växer till oberoende av hormon, men där tillförsel av östradiol ändrar tumörcellernas proliferation och tillväxt [8]. Dessa studier har emellertid inte kunnat ange vilka faktorer som påverkar förloppet av progression. Man fann vissa indikationer för att även tillväxtregleringen förändras under progression, dvs regleringen av spelet mellan proliferation och cellförlust ändras.

Tillväxtregleringen i humana endometrie-cancrar har tidigare inte studerats, sannolikt beroende på svårigheten att etablera cellinjer i in vivo- och in vitro-modeller. Enligt vår kännedom finns endast vår in vivo-modell beskriven för experimentella studier av östradiolrelaterad tumörtillväxt och tumörprogression i humana endometrie-cancrar [9, 10]. In vitro-studier av liknande slag har heller inte publicerats.

RESULTAT AV IN VIVO-STUDIER

I vårt in vivo-system, där humana endometrie-cancrar serietransplanteras till nakna möss, har vi observerat att koncentrationen av icke-aktiverad ER α dramatiskt minskar efter de första passagerna i möss. Fortsättningsvis leder flera års växt i nakna möss till en lång-

sam men kontinuerligt sjunkande receptorkoncentration.

ER α s roll

Vår konklusion är att den låga östradiolkoncentrationen i honnöss (<10 pg/ml plasma), i vilken våra tumörer växer, jämfört med den hos postmenopausala kvinnor (medelvärde: 25 pg/ml plasma) är orsaken till den initialt snabba minskningen av ER α -halten. En ökning av hormonkoncentrationen genom östradiolbehandling av tumörbärande möss ökar enbart koncentrationen av aktiverad ER α men inte den totala (icke-aktiverad + aktiverad) ER α -koncentrationen, vilket man tidigare har antagit [10].

Vi har i flera långtidsexperiment studerat olika östradiolkoncentrationers effekt på ER α -aktivering och PgR-induktion som möjliga mått på tumörernas östradiolkänslighet. Dessa experiment har visat att tumörer som växer i högre (100–150 pg/ml plasma) östradiolkoncentration har en ökad kapacitet att aktivera ER α och inducera PgR, jämfört med samma tumör som växt parallellt i kastrerade möss med låg (<5pg/ml plasma) östradiolkoncentration. Vi tolkar dessa resultat som ett uttryck för bibehållen, relativt hög östradiolkänslighet för den förstnämnda tumören. Tumörer som växer i låg hormonkoncentration förlorar däremot successivt förmågan att kunna aktivera ER α och inducera PgR, dvs dessa tumörer progredierar till ett hormonresistent tillstånd [10, 11].

Sammanfattningsvis har vi kunnat konstatera att östradiolbrist kan påskynda den naturliga tumörprogressionen, medan hög östradiolkoncentration bromsar upp samma process men inte kan stoppa den helt. Östradiolnivåer påverkar ER α -funktion, sannolikt som en del i hormonell reglering.

Information om cellkinetik och tillväxt (volymökning)

För att kunna studera förändringar i cellkinetik och tillväxt genom tumörprogression, vore det idealiskt att följa östradiolberoende endometrie-cancrar under flera år till dess att växtsättet progredierat till östradiolberoende och resistent fenotyp. Hittills har dock alla försök att etablera östradiolberoende endometrie-cancrar hos nakna möss misslyckats [9, 12]. En sannolik förklaring till detta är att östradiolberoende cellkloner selekteras bort under etableringen av tumören, till stor del beroende på de låga östradiolnivåerna hos djuren.

Våra resultat från studier gjorda på endometrie-cancrar bekräftar dock tidigare erfarenheter från humana och murina brösttumörer att tillväxten för hormonberoende fenotyp progredierar

till hormonberoende och resistens via ett intermediärt stadium där tumören växer hormonberoende men tillförsel av hormonet kan öka tillväxten. Våra experiment har gett vidare information om detta intermediära stadium och klarlagt att östradiol kan accelerera tillväxten (volymökningen) hos vissa endometriala tumörer men dämpa den hos andra [13]. Då ER α -aktiveringen i båda fallen var av samma intensitet (se ovan), tolkar vi resultaten som att det föreligger en skillnad i tillväxtregleringen på postreceptornivå (translations- eller posttranslationsnivå). Någon närmare specificerad förklaring till de erhållna resultaten har vi emellertid inte kunnat ge.

Flera av våra experiment har visat att olika östradiolkoncentrationer kan påverka uttrycket av p53- och Rb-protein i humana endometrie-cancrar som växer i nakna möss.

Fyndet har inspirerat oss att undersöka dels en möjlig koppling mellan östradiolkoncentrationer och p53-uttryck, dels proteinets eventuella roll i tillväxtregleringen för att på så vis hitta en förklaring och möjligen lokalisera de postreceptorförändringar vi tidigare nämnde.

I dessa experiment har vi använt endometrie-cancrar som uttrycker wild-type p53, vilket dels fastställdes genom sekvenseringen av exon 5, 6, 7, 8 på -53-genen, dels med hjälp av immunhistokemisk undersökning med (Pab 240) mutant specifik monoklonal antikropp. Resultaten från det första experimentet visar att ökande östradiolkoncentrationer ökar p53-uttrycket, medan minskande hormonnivåer minskar det. Det ökade p53-uttrycket leder i sin tur till en ansamling av celler i G1-fasen och en tendens till lägre proliferationshastighet.

I en annan experimentserie fann vi att östradiolbehandling av en östradiolberoende men känslig endometrie-cancer leder till ökat p53-uttryck med samtidigt minskat uttryck av bcl-2-protein. Då behandlingen resulterade i en förlängd tumördubblingstid, dvs långsammare tillväxt samtidigt som den beräknade cellförlustfaktorn ökade utan förändringar i cellproliferationen, anser vi att den minskade bcl-2-koncentrationen resulterat i en ökad apoptos som vi mätte som ökad cellförlustfaktor. I en annan tumör, med lägre hormonkänslighet men med fungerande ER α -system resulterade östradiolbehandlingen i ökat p53-uttryck men ingen förändring i bcl-2-uttryck eller cellförlust, vilket ledde till oförändrad tillväxt (volymökning). I detta experiment använde vi flera olika östradioldoser, och resultatet visade att p53-uttrycket korrelerade väl med de olika doserna. I den tredje tumören, som

var östradiolresistent, med detektabla men icke aktiverbara ER α påverkade östradiolbehandlingen inte uttrycket av ovan nämnda gener och inte heller tumörtillväxten.

Vi tolkar våra sammansatta resultat som att östradiol kan reglera p53-uttrycket som i sin tur påverkar bcl-2-produktion. Genom p53-bcl-2-kopplingen kan hormonet reglera både cellkinetik och tillväxt (volymökning) i humana endometrieancrar som växer i nakna möss. Reglering av p53 är östradioldosrelaterad och ett fungerande ER α -system är en förutsättning för denna typ av reglering som sannolikt har störst betydelse vid endometrieancrer i det intermediära stadiet med östradioloberoende men känslig tillväxtfenotyp [14].

I olika experiment har vi använt omväxlande diploida och aneuploida tumörer utan att kunna se någon skillnad i tumörernas progression. Vi tolkar detta som att de kvantitativa DNA-avvikelsena som förekommer just i våra etablerade tumörer inte påverkade de parametrar vi undersökte.

RESULTAT AV IN VITRO-STUDIER

För att ytterligare kunna studera och klarlägga östradiolets effekter på tillväxtreglering och progression har vi från en av våra in vivo växande tumörer etablerat en kontinuerligt in vitro växande cellinje och karaktäriserat denna. In vitro-etablering av kontinuerligt växande endometrieancrerlinjer har visat sig vara vanskelig, vilket också avspeglas i det begränsade antal linjer som finns rapporterade. Som vid etableringen av in vivo-tumörer är selektionsstrycket högt, och det är därför svårt att erhålla intakt receptorfunktion samt hög differentiering. Vid karaktäriseringen av in vitro-cellinjen fann vi vid sekvenseringen av p53-genen att denna muterat på två positioner, kodon 175 samt 248, vilket resulterat i ett protein med ökad halveringstid och spårats som överuttryck av proteinet med Western blotting.

Detta gav oss ett intressant instrument för att jämföra den hormonella regleringen av ursprungstumören och vår p53-muterade linje.

I ett första experiment tillförde vi en hög dos östradiol, vilket resulterade i en tillväxtretardation med ökad celldubblingstid. Detta talar för en bevarad fenotyp jämfört med ursprungstumören. Cellkinetiskt såg vi ett annat mönster. I stället för en ökad cellförlust med ökat uttryck av p53 och minskat uttryck av bcl-2 som ursprungstumören, reglerades tillväxtretardationen med en minskad S-fasfraktion och ökad andel celler i G1, således en minskad proliferation.

Ytterligare analys visade att G1-bloceringen sannolikt medieras via WAF1/CIP1, en cdk-inhibitor.

Vi tolkar detta som att det sannolikt existerar ytterligare östradiol-ER α -medierade mekanismer för den inhiberade tillväxtregleringen, som träder i kraft när p53 muterat.

Vi studerade vidare östradiolets effekt under längre tid, och behandling gavs i sex månader parallellt med en icke-behandlad kontroll. Resultaten visar att vi med denna långvariga behandling åstadkommer en selektion av en sublinje med ändrade tillväxtgenskaper och proteinuttryck. Den behandlade linjen växer efter sex månaders behandling långsammare än kontrollcellerna och har en lägre proliferation med sänkt S-fas-fraktion och ökad WAF1/CIP1-medierad G1-blockering. Dessutom ses ett med tiden successivt minskat uttryck av proteinet bcl-2, vilket talar för ökad apoptos. Tar man bort östradiol resulterar det i en viss, men inte signifikant, tillväxtökning, vilket talar för att denna subpopulation är östradiolresistent [15].

DISKUSSION

Våra samlade erfarenheter från de diskuterade studierna, i vilka vi undersökt några tilltänkta regleringsmekanismer för cellproliferation och tillväxt, visar tydligt att östradiol har en gynnsam effekt på progression av redan existerande endometrieancrer både in vivo och in vitro. Vi anser att den process vi studerat kan ge tumörbiologisk förklaring rörande observationer från epidemiologiska studier som funnit att det efter östrogensubstitution hos patienter ofta utvecklas högt differentierad tumör med god prognos [16].

Relaterat till klinisk praxis kan således de erhållna resultaten ha betydelse för tumörer som redan existerar men ännu inte är verifierade, även om vi är medvetna om att flera andra faktorer, som inte är undersökta i våra studier, kan influera tumörens utveckling.

I experimenten använde vi övervägande ER α -positiva endometrieancrer med östradioloberoende men känslig (inhiberad) fenotyp. Kliniskt är detta sannolikt den oftast förekommande formen, innefattande tumörer med alla differentieringsgrader med medelhög och låg ER α -koncentration, uppskattningsvis kring och under 100 fmol/mg DNA.

Det existerar ytterligare två förhållningsformer till hormonet som kan vara intressanta i sammanhanget, nämligen ER α -positiva tumörer med högt ER α -innehåll: a) östradiolberoende och b) östradioloberoende men känsliga (stimulerade) fenotyper. Dessa tumörer är

svåra att etablera såväl in vivo som in vitro, varför det knappast finns utvärderingsbara forskningsresultat att gå efter.

Tumörer med låg differentieringsgrad tillhör sannolikt dem som är östradioloberoende men av inhiberad fenotyp, ifall de har funktionsdugliga ER eller är helt okänsliga för hormonet.

Kloning av cDNA för en ny receptor, ER β , har visat komplexiteten av cellernas respons till östradiol [17]. Allmänt ER β kan influera östradiolets intracellulära effekt genom två olika sätt: a) direkt genom att bilda ER β -homodimer, b) indirekt genom att modulera ER α -funktion via ER α /ER β -heterodimer. ER β är en negativ regulator av ER α -medierad transkription, en funktion som är beroende av ER α /ER β -förekomst i samma cell samt östradiolkoncentration [18].

Fakta är emellertid att ER β uttrycks i låga koncentrationer både i endometrium och i humana endometrieancrer. Våra resultat visar dessutom att östradiolets tillväxtdämpande effekt existerar även i in vivo- och in vitro-cellinjer utan mätbart ER β -protein. De ovan nämnda observationerna talar för att hormonet tillväxtdämpande effekt huvudsakligen förmedlas via ER α .

Efter beskrivning av ER α -varianter vid bröstcancer [19], visade även senaste årens experiment på endometrieancrer, utförda i vårt laboratorium, förekomst av ER α -varianter på mRNA-nivå, i första hand inom exoner vars funktion är att binda hormonet.

Förutom varianter av ER α -mRNA, kunde vi i de flesta endometrieancrer konstatera att det parallellt med expression av 66kD lång wild-type ER α även uttrycks ett kortare 52kD-protein. Vi har funnit att monoklonala antikroppar riktade mot karboxy-, hinge- och aminoterminal av wild-type ER α även kan binda sig till det kortare 52kD-proteinet. Det sistnämnda binder sig dessutom till samma HRE-sekvens som wild-type ER α . Resultat från delexperimenten tyder på att tillförsel av östradiol eller tamoxifen påverkar det kvantitativa uttrycket av och relationen mellan 66kD (wild-type ER α) och 52kD-protein i samma tumör på ett ligandberoende sätt.

Det sistnämnda preliminära resultatet samt en ännu inte helt klarlagd vävnadsspecifik roll av ER β understryker komplexiteten av den östrogenrelaterade regleringen av endometrium och endometrieancrer. Ökade kunskaper om funktionen hos ER α , ER β , mRNA och proteinvarianter kommer säkerligen att bidra till en mer komplett möjlighet att värdera östrogensubstitution.

Sammanfattningsvis kunde våra in vitro- och in vivo-resultat inte visa någ-

ANNONS

ra effekter av östrogenbehandling som i klinisk praxis skulle innebära ökade risker för patienter med odiagnostiserad endometrie-cancer så att deras tumörbehandling påverkas ogynnsamt eller att överlevnaden försämras.

Progesterontillägget, administrerat parallellt och kontinuerligt med östrogen för patienter som har uterus kvar, är sannolikt mest gynnsamt för patienten och minskar effektivt endometrie-cancerincidensen [20].

Referenser

1. Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik. Behandling med östrogen. Stockholm: SBU, 1996.
2. Steel GG. Growth kinetics of tumours. Oxford: Clarendon Press, 1977.
3. Yamamoto KR, Alberts BM. Steroid receptors: elements for modulation of eukaryotic transcription. *Annu Rev Biochem* 1976; 45: 721-46.
4. Menasce LP, White GR, Harrison CJ, Boyle JM. Localisation of the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25.1 by FISH and a simple post FISH banding technique. *Genomics* 1993; 17: 263-5.
5. Green S, Kumar V, Krust A, Walter P, Chambon P. Structural and functional domains of the estrogen receptor. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986; 51: 751-8.
6. Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor β -isoform (ER β) of the human estrogen receptor modulates ER α transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* 1999; 140: 5566-78.
7. Bonte J. The endometrial adenocarcinoma as a model for hormone dependency and hormone responsiveness of gynecological cancers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 18: 335-41.
8. Brunner N, Bronzert D, Vindelov LL, Rygaard K, Spang-Thomsen M, Lippman ME. Effect on growth and cell cycle kinetics of estradiol and tamoxifen on MCF-7 human breast cancer cells grown in vitro and in nude mice. *Cancer Res* 1989; 49: 1515-20.
9. Horvath G. The role of estradiol in tumor progression of human endometrial adenocarcinomas [dissertation]. Lund: University of Lund, 1990.
10. Horvath G, Fernö M, Baldetorp B, Cameron R, Ranstam J. Progression of human endometrial adenocarcinoma heterotransplanted into nude mice from hormone-sensitive to hormone resistant growth. *In Vivo* 1991; 5: 185-90.
11. Horvath G. Changes in steroid receptor activation, cell kinetics and tumor growth rate, during progression of human endometrial adenocarcinomas growing in nude mice. A brief review. *International Journal of Gynecological Cancer* 1995; 5: 1-7.
12. Stayaswaroop PG, Zaino RJ, Mortel R. Steroid receptors and human endometrial carcinoma: studies in nude mouse model. *Cancer Metastasis Rev* 1987; 6: 223-41.
13. Horvath G, Fernö M, Baldetorp B, Cameron R, Ranstam J. Characterization of an estradiol-independent but estradiol-responsive growth phenotype in human endometrial adenocarcinoma heterotransplanted into nude mice. *International Journal of Gynecological Cancer* 1992; 2: 101-6.
14. Horvath G, Leser G, Karlsson L, Delle U. Estradiol regulates tumor growth by influencing p53 and bcl-2 expression in human endometrial adenocarcinomas grown in

- nude mice. *In Vivo* 1996; 10: 411-6.
15. Karlsson L. Hormonal regulation of growth in human endometrial adenocarcinomas [dissertation]. Gothenburg: University of Gothenburg, 1997.
16. Collins J, Donner A, Allen LH, Adams O. Oestrogen use and survival in endometrial cancer. *Lancet* 1980; 8201: 961-4.
17. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-30.
18. Jones PS, Parrot E, White INH. Activation of transcription by estrogen receptor α and β is cell type and promoter dependent. *J Biol Chem* 1999; 274: 3208-14.
19. Fuqua SAW, Fitzgerald SD, Chamness GC, Tandon AK, McDonnell DP, Nawaz Z et al. Variant human breast tumor estrogen receptor with constitutive transcriptional activity. *Cancer Res* 1991; 51: 105-9.
20. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *Journal of the NCI* 1999; 91: 1131-7.

Summary

Effects of estradiol on human endometrial cancer cell lines in vivo and in vitro

György Horvath

Läkartidningen 2000; 97: 2746-50.

In this article our findings concerning estradiol-induced changes in steroid receptor activation, cell kinetics and tumor growth regulation during in vivo and in vitro progression of human endometrial adenocarcinomas are reviewed. We found major changes such as alterations in estrogen receptor function and post-receptor alterations in tumor growth regulation. Our results suggest that although the development of these alterations is genetically determined, they may to some extent be modified by circulating estradiol levels.

No biological changes were found, suggesting that the use of menopausal estrogen replacement therapy by women with non-diagnosed endometrial cancer may increase their death rate.

Correspondence: György Horvath, Section for Gynecological Oncology, Dept of Oncology, Sahlgrenska University Hospital, 413 54 Gothenburg, Sweden.

E-mail: gyorgy.horvath@sahlgrenska.se

Det stillasittande liv som präglar alltför många i de rika nationerna har negativa följder för hälsan. Fetma har blivit en folksjukdom, benskörhet blir allt vanligare och hjärt - kärlsystemet "åldras" snabbare än nödvändigt. Motion på recept är ofta en bra medicin.

Det är bakgrunden till den serie på 24 artiklar som Läkartidningen samlat i särtrycket av serien "Människan i rörelse". Den har tagits fram i samarbete med Svensk idrottsmedicinsk förening med syftet att redovisa de praktiskt viktiga erfarenheter och kunskaper som är av värde i läkarens vardagsarbete med inaktiva patienter, med motionärer som fått besvär av träningen, med astmatiker och gravida som undrar om de kan fortsätta motionera eller tävla. Här får läkaren hjälp att besvara de vanliga frågor som patienter ställer om motion och träningskador, och serien tar också upp de långsiktiga följderna samt etiska kontroverser kring idrott och idrottsmedicin. Priset är 150 kronor.

Människan i rörelse



Beställer härmed.....ex av "Människan i rörelse"

.....namn

.....adress

.....postnummer

.....postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker