

TERAPIA HORMONAL DE SUPLENCIA Y CARCINOMA DE COLON Y OVARIO

* Germán Barón C., M.D. Profesor de la Universidad del Rosario.

Jefe de la Clínica de Menopausia del Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá.

RESUMEN

Se hace una revisión de la literatura sobre la asociación de las neoplasias dependientes del colon y del ovario con la terapia hormonal de suplencia (THS). Con respecto al carcinoma de colon hay suficiente evidencia científica que demuestra reducción en la incidencia de este problema, disminución que es mayor en las mujeres que han sido usuarias de la suplencia a largo plazo. Se encuentra que no sólo hay menor incidencia de carcinoma, sino también de pólipos adenomatosos. La mortalidad por esta causa también disminuye. Los estudios que hacen referencia a la relación entre THS y carcinoma de ovario son contradictorios; algunos hablan de un ligero incremento en la incidencia de tumores de los tipos endometrioides y de células claras, pero otros no encuentran ninguna relación. No hay suficiente evidencia que demuestre relación entre THS y cáncer de ovario.

Palabras clave: Terapia hormonal de suplencia, carcinoma de colon, carcinoma de ovario.

ABSTRACT

This article is a review of written literature about the association of hormone replacement therapy (HRT) and colonic and ovarian neoplasias. With respect to colon carcinoma there is enough scientific evidence showing a reduction in the incidence of this problem, reduction that is greater in those women who are long-term users of HRT. Not only a lesser incidence of carcinoma is found; the incidence of adenomatous polyps is also reduced. Mortality for this cause is diminished. Studies that address the issue of relationships between HRT and ovary cancer are contradictory. Some of them show a mild increase in the incidence of neoplasias, especially of the endometrioid and clear cell types, but others show no relation. Scientific evidence is not enough to show any association between HRT and ovarian carcinomas.

Key words: Hormone replacement therapy, colon cancer, ovarian carcinoma.

Los cambios que ha sufrido la pirámide poblacional en los últimos 50 años han permitido que progresivamente viva un mayor número de mujeres en la post-menopausia. Como consecuencia del aumento en la expectativa de vida aparecen enfermedades consideradas como crónicas o degenerativas, entre ellas la osteoporosis, la artritis reumatoidea, la enfermedad de Alzheimer y diversas formas de neoplasias.

Colombia no ha escapado a esta transición demográfica y es claro cómo para la mujer su esperanza de vida al nacer ha pasado de 50 años en 1950 a 75 años actualmente. Se calcula que en los próximos 25 años la expectativa de vida seguirá incrementándose, llegando a ser cercana a los 80 años (Tabla I). Por esta razón es válida la afirmación que ha hecho un periodista: "Colombia envejece... Pensar en el futuro dejó de ser una frase de cajón. El país envejece y eso hace urgente prepararse para afrontar un problema que ya Europa está viviendo: cómo solucionar las necesidades de los viejos". 2

CÁNCER DE COLON Y THS

En la mujer post-menopáusica las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte, pero a medida que la edad avanza, la mortalidad por neoplasias au-

menta. Si bien es cierto que el cáncer de seno ha sido un problema que ha causado un impacto importante en la mortalidad, el carcinoma de colon causa mayor número de muertes. Se ha calculado que la posibilidad de sufrir de cáncer de colon es de aproximadamente 57 de cada 1000 mujeres; la mortalidad que produce puede ser hasta cuatro veces superior a la ocasionada por carcinoma del pulmón y del seno. Es importante tener en cuenta que hay diferencias grandes en su incidencia; es más frecuente en los países asiáticos, posiblemente por factores dietéticos y genéticos. 3

La posible relación entre cáncer de colon y medio ambiente hormonal fue postulada desde 1969 por Fraumeni, quien describe que en monjas no sólo hay mayor incidencia de carcinoma de seno y endometrio, sino que en ellas también es más frecuente el carcinoma colorectal. 4 En la década de los 80 McMichael y Potter retoman el tema y sugieren que los cambios hormonales del embarazo protegen a la mujer de esta neoplasia, al encontrar una menor incidencia en multiparas y en aquellas mujeres que han tenido su primer embarazo a edades más jóvenes. 5 Para ellos la explicación está relacionada con el metabolismo de los ácidos biliares. Los estrógenos endógenos disminuyen la producción de ácidos biliares secundarios, los cuales tienen poder carcinogénico.

Ellos mismos se interrogan el papel de las hormonas exógenas en este sentido.

Algunos grupos se han cuestionado la relación entre factores hormonales exógenos, como el uso de anticonceptivos orales y el carcinoma de colon, pero hasta la fecha no hay estudios conclusivos, ya que algunos hablan de disminución de la incidencia, mientras que otros no observan cambios importantes. 6-11

A raíz de estos estudios, desde la década de los setenta aparecen en la literatura varios trabajos que buscan la relación entre terapia de suplencia hormonal y la aparición de carcinoma colorectal. Uno de los primeros estudios, publicado por Nachtigall, no encuentra ningún cambio significativo en el riesgo relativo 12, mientras que otros autores como Potter encuentran una pequeña reducción en la incidencia. 13 Por el contrario, hay autores que demuestran una mayor incidencia de esta neoplasia en mujeres que han recibido THS. 14,15

Tabla 1. Esperanza de vida al nacer en Colombia

	Hombres	Mujeres
1950	48.9	52.3
1975	61.7	66.2
2000	69.1	75.3
2025	73.2	79.6
2050	76.0	82.5

En esos estudios iniciales no se tuvo en cuenta la localización del tumor y se tomaron el colon y el recto como un solo órgano. Hay que tener en cuenta que el trabajo de Wu-Williams fue realizado con mujeres orientales, en quienes la incidencia de carcinoma de colon es mayor.

En la década de los noventa aparece una serie de trabajos con relación a carcinoma de colon y THS, cuya principal

conclusión es que en mujeres usuarias hay disminución en el riesgo relativo de esta enfermedad. Jacobs 16, encuentra un riesgo relativo con un intervalo de confianza de 0.6 (IC)= 0.35 _ 1.01. El grupo de Eugenia Calle con una cohorte de 422.373 mujeres post-menopáusicas ha encontrado una reducción del riesgo a 0.71 (IC = 0.61 _ 0.83) 17. Varios trabajos demuestran hallazgos similares con riesgos relativos que oscilan entre 0.5 y 0.9. 9, 18-26 La principal característica de estos estudios, además de demostrar la disminución en el riesgo de cáncer de colon en mujeres que han recibido THS, es el haber dividido el análisis en dos localizaciones anatómicas: el colon y el recto. Su conclusión es que el cáncer de recto es una entidad diferente, con fisiopatología distinta y sobre ella los estrógenos no tienen ningún efecto. Los hallazgos de estos trabajos se encuentran resumidos en la figura 1.

Algunos investigadores se han preocupado por ver la diferencia en la incidencia de carcinoma de colon con relación al tiempo de uso de la terapia estrogénica. Estos estudios sugieren que a mayor tiempo de uso, menor el riesgo de sufrir la neoplasia. Los valores de riesgo relativo en mujeres que han recibido la terapia por más de cinco años se acerca a 0.7. 16,23,25,27-28 (Figura 2) Jacobs, 1994

En la literatura ya se encuentran meta-análisis publicados, cuya conclusión es que el uso de terapia de reemplazo hormonal disminuye el riesgo de sufrir de carcinoma de colon. El primero de ellos publicado por MacLennan no es conclusivo, ya que encuentra un riesgo relativo de 0.92 (IC = 0.74 _ 1.15); este autor toma todos los casos de cáncer de colon y recto, lo cual explica el resultado encontrado. 29 El realizado por Hebert-Croteau concluye que el riesgo disminuye a 0.85 (IC = 0.73 _ 0.99), siendo mayor la disminución en usuarias actuales y en aquellas que han recibido la THS por un lapso superior a 5 años. 30 El realizado por Grodstein con 18 estudios, concluye que la reducción del riesgo es del 20% (RR= 0.80, IC= 0.74 _ 0.86), siendo más marcado el efecto en usuarias actuales (RR= 0.66, IC= 0.59 _ 0.74). 31 El más reciente,

Figura 1. Incidencia de cáncer de colon y THS

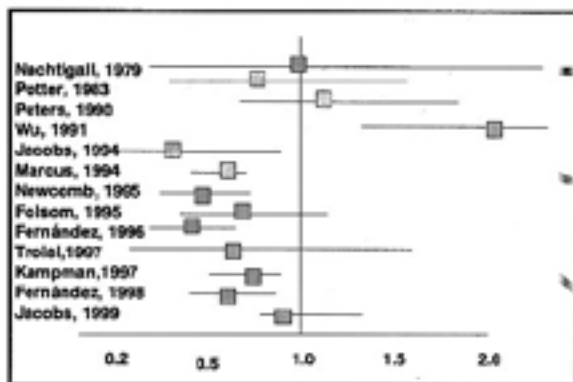
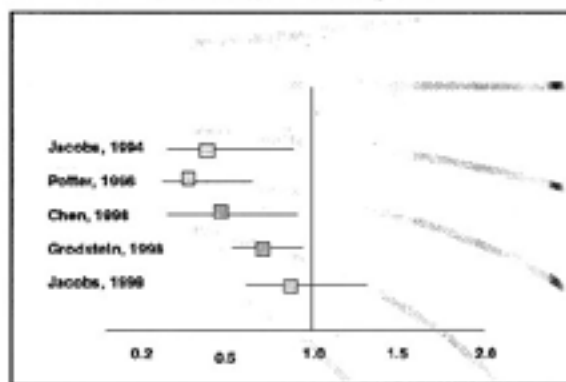


Figura 2. Incidencia de cáncer de colon con THS a largo plazo



de Kavita Nanda, muestra una reducción del riesgo de 33% (RR= 0.67, IC= 0.59 _ 0.77).³² (Figura 3)
MacLennan, 1995

Algunos autores piensan que la mejor forma de saber la repercusión que alguna medida tiene sobre las neoplasias, más que estudiar su incidencia, es ver el impacto que tiene sobre la mortalidad. Al estudiar la relación entre terapia de reemplazo estrogénico y mortalidad por carcinoma de colon se concluye que puede disminuir el riesgo en cerca del 30%. 17,32-34 (Figura 4)
Calle, 1995

Si se tiene en cuenta que existen factores de riesgo para el carcinoma de colon, además de la herencia y la dieta, tales como el hecho de tener pólipos adenomatosos, es interesante ver qué sucede con su incidencia en mujeres sometidas a THS. Algunos autores se han preocupado por esta relación y han encontrado que su incidencia puede descender entre 20 y 50%. Este hecho es importante ya que demuestra que los estrógenos seguramente actúan previniendo la aparición desde la enfermedad premaligna. 23,27-28, 35-36 (Figura 5)

En un estudio reciente publicado por Slattery con 815 mujeres se demuestra que la mortalidad por todas las causas puede ser 30% menor en pacientes que reciben THS. En aquellas mujeres que previamente tenían diagnóstico de carcinoma de colon, la probabilidad de morir por esta causa es 40% menor que en mujeres que no reciben terapia de suplencia. Además muestra una asociación entre el tiempo de uso y la protección, llegando a disminuir el riesgo relativo a 0.5 cuando se ha utilizado la THS por más de 5 años.³⁷

Con estos estudios se demuestra la reducción en la incidencia de carcinoma de colon en mujeres que reciben terapia estrogénica.

Con base en estos hallazgos se ha tratado de buscar la forma cómo los estrógenos actúan sobre la mucosa colónica. La hipótesis de los ácidos biliares expuesta por McMichael y Potter sigue teniendo vigencia; el hecho de disminuir la cantidad de ácidos biliares secundarios hace que la carga de sustancias carcinogénicas sea menor.

Se cree que el efecto protector del estrógeno no depende únicamente del mecanismo anterior. En primer lugar, ya desde la década de los setenta se ha descrito la presencia de receptores para estrógenos, tanto en la mucosa sana, como en las células tumorales. Los estudios recientes han demostrado que hay diferencia en la expresión de receptores: en la mucosa normal se encuentran receptores a y b mientras que en las células neoplásicas predomina el receptor b. La razón por la cual se inactiva el receptor a en los tumores aún no es entendida, pero se cree que guarda relación con cambios en la metilación de las cadenas de DNA. El receptor a debe tener algún efecto sobre la proliferación de las células epiteliales de la mucosa del colon, ya que desde el punto de vista clínico su expresión guarda relación con el pronóstico; cuando los receptores están presentes en mayor cantidad en la mucosa sana, mejor es la sobrevida; su ausencia se ha relacionado con mayor aneuploidía. En las células tumorales se ha demostrado menor actividad de 17 α hidroxí-esteroide deshi-

Figura 3. Meta-análisis respecto a THS e incidencia de carcinoma de colon

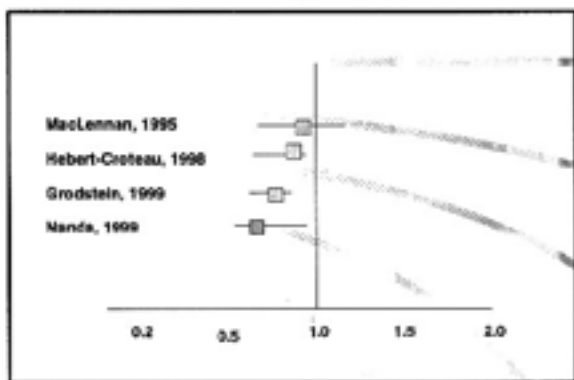


Figura 4. Mortalidad por cáncer de colon en usuarias de THS

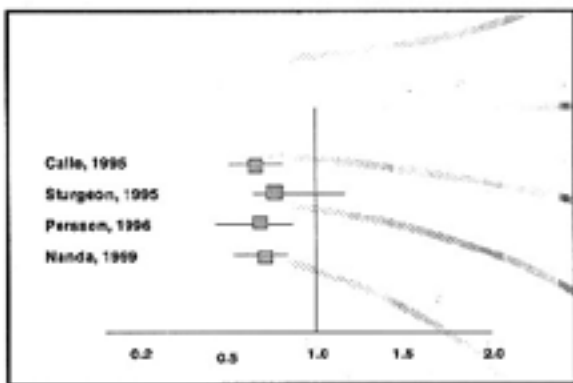
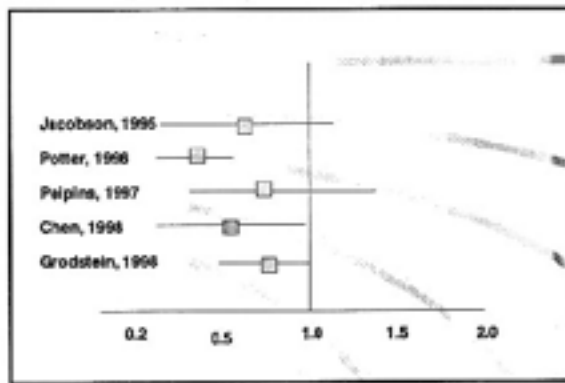


Figura 5. Incidencia de pólipos adenomatosos en usuarias de THS



drogenasa, con menor conversión de estradiol a estrona; se ha postulado que ante el exceso de estradiol el metabolismo se desvía hacia la producción de catecolestrógenos, que también actuarían como carcinógenos. 38-56

CÁNCER DE OVARIO Y THS

Si bien es cierto que la relación entre THS y disminución en la incidencia y mortalidad por neoplasias del colon está soportada por la evidencia científica, no se puede afirmar lo mismo respecto al carcinoma de ovario.

Hay que partir de la base que la incidencia del carcinoma de ovario es baja y que en gran parte en su etiología se encuentra una relación familiar importante, especialmente en aquellas mujeres que tienen expresión del gene BACR-1. Desafortunadamente, en la gran mayoría de los casos el diagnóstico se hace de manera tardía, por lo cual es una neoplasia que se asocia con mortalidad elevada. Es sabido que el pronóstico en gran parte está relacionado con el tipo histológico.

La relación entre factores hormonales y tumores de ovario ha sido discutida desde hace varios años. Se ha postulado que la cicatrización repetida, secundaria a la ovulación, sería un factor predisponente para las neoplasias de tipo epitelial. Esto explicaría por qué mujeres que han utilizado anticonceptivos orales por tiempo prolongado tienen menor incidencia, mientras que en aquellas pacientes infértiles que han utilizado inductores de la ovulación la incidencia de este problema sería mayor.⁵⁷⁻⁶⁰ En estos estudios se postula que en mujeres con situaciones en las que hay aumento en la concentración de estrógenos séricos, como la obesidad, la incidencia de cáncer de ovario es menor.

Basados en estos conceptos, varios investigadores han buscado alguna relación entre THS y carcinoma de ovario, especialmente del tipo epitelial. Los resultados han sido contradictorios. En un estudio prospectivo de mortalidad en 240,073 mujeres, se reportaron 436 muertes por carcinoma de ovario. El riesgo relativo encontrado para uso de THS es de 1.15 (IC = 0.94 _ 1.42). Este riesgo parece incrementar con el tiempo de uso, llegando a 1.71 (IC = 1.06 _ 2.77) con 11 o más años de recibir suplencia.⁶¹ Esta asociación ha sido establecida por otros autores únicamente para los tumores de tipo endometriode y de células claras (RR = 2.56, IC = 1.32 _ 4.94).⁶² En otro estudio de casos y controles con 741 pacientes no se encuentra ningún tipo de asociación con los tumores epiteliales (RR = 1.1, IC = 0.4 _ 3.4) ni del tipo endometriode (RR = 0.4, IC = 0.2 _ 1.2); tampoco hay relación con el uso de estrógenos por más de diez años (RR = 0.6, IC = 0.3 _ 1.4).⁶³ En el re-análisis de 4 estudios europeos, incluyendo 1470 casos de cáncer de ovario y 3271 controles se encuentra una pequeña asociación entre THS y tumores epiteliales.⁶⁴

El efecto de las hormonas sobre el tejido ovárico aún no es bien comprendido. Se sabe que los estrógenos pue-

den actuar como inductores de la mitosis en diversos tejidos. Igualmente es claro que la progesterona puede inhibir este efecto al bloquear receptores e inducir enzimas que inactivan los estrógenos. En el laboratorio se ha demostrado que la progesterona es capaz de inducir la apoptosis en líneas celulares de carcinoma ovárico. Este hecho podría relacionarse con una prevención del carcinoma con el uso de THS a largo plazo.⁶⁵

En conclusión, se puede decir que aunque hay estudios que muestran una posible asociación entre el uso de THS y carcinoma de ovario, especialmente de los tipos endometriode y de células claras, hay otros que no muestran ninguna relación. Aún no hay suficiente evidencia científica para apoyar uno u otro concepto. Esto abre las puertas para futuras investigaciones al respecto.

REFERENCIAS

1. DANE. Estadísticas de población, 2000.
2. El Tiempo, 5 de marzo de 2000.
3. National Center for Health Statistics. Vital statistics of the United States, 1992. Miller et al, eds. National Cancer Institute, 1997.
4. Fraumeni F, Lloy JW, Smith EM. Cancer mortality among nuns, role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. J Natl Cancer Inst 1969; 42: 455-468.
5. McMichael AJ, Potter JD. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis. J Natl Cancer Inst 1980; 65: 1201-1207.
6. Potter JD. Hormones and colon cancer. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1039-1040.
7. Franceschi S, Bidoli E, Talamini R. Colorectal cancer in northeast Italy: reproductive, menstrual, and female hormone-related factors. Eur J Cancer 1991; 27: 604-608.
8. La Vecchia C, Franceschi S. Reproductive factors and colorectal cancer. Cancer Causes Control 1991; 2: 193-200.
9. Fernández E, La Vecchia C, D'Avanzo B, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. Br J Cancer 1997; 73: 1431-1435.
10. Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S, et al. Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. Epidemiology 1998; 9: 295-300.
11. Franceschi S, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal tumors. A review of epidemiologic studies. Contraception 1998; 58: 335-343.

12. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, et al. Estrogen replacement therapy II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74-79.
13. Potter JD, McMichael AJ. Large bowel cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 703-709.
14. Peters RK, Pike MC, Chang WWL, et al. Reproductive factors and colon cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 741 - 748.
15. Wu-Williams AH, Lee M, Whittemore AS, et al. Reproductive factors and colorectal cancer risk among Chinese females. *Cancer Res* 1991; 51: 2307-2311.
16. Jacobs EJ, White E, Weiss NS. Exogenous hormones, reproductive history, and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 359-366.
17. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 517-523.
18. Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1067-1071.
19. Folsom AR, Mink RJ, Sellers TA, et al. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health* 1995; 85: 1128-1132.
20. Troisi R, Schairer C, Chow WH, et al. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 130-138.
21. Kampman E, Potter JD, Slattery ML, et al. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 146-158.
22. Fernández E, La Vecchia C, Braga C, et al. Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 329-333.
23. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128: 705-712.
24. Talamini R, Franceschi S, Dal Maso L, et al. The influence of reproductive and hormonal factors on the risk of colon and rectal cancer in women. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1070-1076.
25. Jacobs EJ, White E, Weiss NS, et al. Hormone replacement therapy and colon cancer among members of a health maintenance organization. *Epidemiology* 1999; 10: 445-451.
26. Marcus PM, Newcomb PA, Young T, et al. The association of reproductive and menstrual characteristics and colon and rectal cancer risk in Wisconsin women. *Ann Epidemiol* 1995; 87: 1067-1071.
27. Potter JD, Bostick RM, Grandits GA, et al. Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel: The Minnesota Cancer Prevention Research Unit Case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 779-784.
28. Chen MJ, Longnecker MP, Morgenstern H, et al. Recent use of hormone replacement therapy and the prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 227-230.
29. MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Colorectal cancer and estrogen replacement therapy. A meta-analysis of epidemiological studies. *Med J Aust* 1995; 162: 491-493.
30. Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 653-659.
31. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574-582.
32. Nanda K, Bastian L, Hasseblad V, et al. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 95: 880-888.
33. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, et al. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy _ long-term follow-up of a Swedish cohort. *Cancer* 1996; 67: 327-332.
34. Sturgeon SR, Schairer C, Brinton LA, et al. Evidence of a healthy estrogen user survivor effect. *Epidemiology* 1995; 6: 227-231.
35. Jacobson JS, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Reproductive risk factors for colorectal adenomatous polyps. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 513-518.
36. Peipins LA, Newman B, Sandler RS. Reproductive history, use of exogenous hormones, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 671-675.

37. Slattery ML, Anderson K, Samowitz W, Edwards SL, Curtin K, et al. Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer (USA). *Cancer Causes Control*. 1999; 10: 467-473.
38. McClendon JE, Appeby D, Clandon DB, et al. Colonic neoplasms: tissue estrogen receptor and carcinoembryonic antigen. *Arch Surg* 1977; 112: 240-241.
39. Alford TC, Do HM, Geelhoed GW, et al. Steroidhormone receptors in human colon cancers. *Cancer* 1979; 43: 980-984.
40. Bojar H, Heim ME, Petzzina D, et al. Steroid receptor pattern of human colorectal neoplasms. *Anticancer Res* 1984; 4: 129-132.
41. Marugo M, Molinari F, Fazzuoli L, et al. Estradiol and progesterone receptors in normal and pathologic colonic mucosa in humans. *J Endocrinol Invest* 1985; 8: 117-119.
42. Concolino G, Arrbitto G, Buonomo O, et al. Nuclear steroid receptors and dysplasia in adenomatous polyps of the colon as markers of high risk for malignant transformation. *Cancer Detect Prev* 1986; 9: 477 - 484.
43. Bassalyk LS, Korotkora TV, Porokov VV, et al. Prognostic value of the level of steroid hormone receptors n cancer of the large intestine. *Vopr Onkol* 1987; 33: 43-46.
44. Francavilla A, DiLeo A, Polimeno L, et al. Nuclear and cytosolic estrogen receptors in human colon carcinoma and surrounding non-cancerous colonic tissue. *Gastroenterology* 1987; 93: 1301-1306.
45. Sciascia L, Olivero G, Comandone A, et al. Estrogen receptors in colorectal adenocarcinomas nd in other large bowel diseases. In *J Biol Markers* 1990; 5: 38-42.
46. Dawson PM, Shousha S, Blair SD, et al. Oestrogen receptors in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* 1990; 43: 149-151.
47. Russo F, Linsalata M, Messa C, et al. Polyamines and estrogen-receptor concentrations in human colorectal carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24: 8-12.
48. Hendrickse CW, Jones CE, Donovan IA, Neoptolemos JP, Baker PR. Oestrogen and progesterone receptors in colorectal cancer and human colonic cancer cell lines. *Br J Surg* 1993; 80: 636-640.
49. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, et al. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994; 7: 536-540.
50. DiLeo A, Messa C, Russo F, Misciagna G, Guerra V, et al. Prognostic value of cytosolic estrogen receptors in human colorectal carcinoma and surrounding mucosa. Preliminary results. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2038 -2042.
51. Xu X, Thomas ML. Estrogen-receptor-mediated direct stimulation of colon cancer cell growth in vitro. *Moll Cell Endocrinol* 1994; 105: 197-201.
52. Waliszewski P, Blaszczyk M, Wolinska-Witurt E, Drews M, Snochowski, et al. Molecular study of sex steroid receptor gene expression in human colon and in colorectal carcinomas. *J Surg Oncol* 1997; 64: 3-11.
53. Korenaga D, Orita H, Maekawa S, Itasaka H, Ikeda T, et al. Relationship between hormone receptor levels and cell-kinetics in human colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 78-83.
54. Singh S, Poulson R, Hanby AM, Rogers LA, Wright NA, et al. Expression of oestrogen receptor and oestrogen -inducible genes pS2 and ERD5 in large bowel mucosa and cancer. *J Pathol* 1998; 184: 153-160.
55. English MA, Kane KF, Cruickshank N, Langman MJ, Stewart PM, et al. Loss of estrogen inactivation in colonic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2080-2085.
56. Fiorelli G, Picariello L, Martinetti V, Tonelli F, Brandi ML. Functional receptor beta in colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 521-527.
57. Persson I. Cancer risk in women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Maturitas* 1996; 23(Suppl): S37-S45.
58. Nason FG, Nelson BE. Estrogen and progesterone in breast and gynecologic cancers. Etiology, therapeutic role, and hormone replacement. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 245-270.
59. Parazzini F, Moroni S, La Vecchia C, Negri E, dal Pino D, et al. Ovarian cancer risk and history of selected medical conditions linked with female hormones. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1634-1637.
60. Shoham Z. Epidemiology, etiology, and fertility drugs in ovarian epithelial carcinoma: where are we today? *Fertil Steril* 1994; 62: 433-448.
61. Rodríguez C, Calle EE, Coates RJ, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, et al. Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 828-835.
62. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Russel P, Hacker NF, et al.

- Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 559-563.
63. Hempling RE, Wong C, Piuert MS, Natarajan N, Mettlin CJ.
Hormone replacement therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer: results of a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475-1479.
64. Negri E, Tzonou A, Beral V, Lajiou P, Trichopoulos D, et al.
Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999; 80: 848-851.
65. Bu SZ, Yin DL, Ren XH, Jiang LZZ, Wu ZJ, et al.
Progesterone induces apoptosis and up-regulation of p53 expression in human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer* 1997; 79: 1944-1950.