

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES ONCOLÓGICAS DEL USO DE HORMONAS EN LA MENOPAUSIA

ONCOLOGIC INDICATIONS AND CONTRA-INDICATIONS OF THE HORMONAL USE IN MENOPAUSE

Profesor José Antonio Sarriá

ABSTRACT

The life expectation has been changeable the manner of menopause handling. At the same time, the women after fifty have the highest incidence of cancer.

The hormonal replacement therapy (HT) to date have very few indication for patients with cancer.

The oncologic contraindication for HT are analysed in detail, particularly for breast tumor.

At the present time, the studies and the metanalysis on HT and breast cancer not showed

a quantitative increase on the risk.

We are looking for selective hormone with antagonist for endometrium and breast receptors, and effectiveness on the others areas.

RESUMEN

Las expectativas de vida han cambiado el manejo de la menopausia, etapa de la vida en la que la mujer presenta la mayor incidencia de cáncer.

La terapia hormonal (TH) tiene en la actualidad indicaciones más acotadas y en particular en las pacientes que ya tuvieron cáncer. Las contraindicaciones oncológicas para el uso de TH son analizadas en relación a tumores hormono dependientes (endometrio y mama), a los con dependencia parcial (ovario y adenocarcinoma de cuello) y a los independientes (cuello, vulva y vagina). El cáncer colorectal, de alta mortalidad, se

suponía protegido por TH, pero hoy no se puede confirmar esa observación.

El aumento de incidencia y mortalidad del cáncer de mama es concluyente. La alta prevalencia de este tumor invita a ser cautelosos y advertidos en el diagnóstico precoz en aquellas poblaciones más expuestas. La TH combinada y por periodos de más de 10 años demostró un incipiente incremento.

Se esta en la búsqueda de hormonas selectivas que no estimulen los receptores en la mama y en el endometrio y que actúen favorablemente sobre otras áreas.

Glosario

TH: terapia hormonal

THR: terapia hormonal de reemplazo

THE: terapia hormonal estrogénica

THc: terapia hormonal combinada (estrogeno y progestágenos)

TH combinada secuencial (estrogenos más progestágenos por 14 días)

TH combinada continua (estrogenos más progestágenos todo el mes)

Abordar con objetividad este tema a la luz de los nuevos estudios sobre riesgo-beneficio resulta en un desafío para el ginecólogo, el oncólogo, el internista, el cardiólogo, el traumatólogo, el neuropsiquiatra, etc., ya que todos ellos están involucrados en esta "patología".

Que esta circunstancia fisiológica del declinar ovárico provoque tantos trastornos es explicable, ya que en épocas pasadas las mujeres eran jóvenes o estaban embarazadas, amantando o muertas

Teniendo en cuenta el termino medio de vida alcanzado en el siglo XX, esta deficiencia hormonal se ha transformado después de los 50 años de la mujer en la etapa crítica y la más expuesta a patologías oncológicas.

La expectativa de vida de la mujer después de la menopausia se reduce por la incidencia de la enfermedad coronaria, por el infarto de miocardio, por la enfermedad arterial y por las enfermedades neoplásicas.

Numerosos intentos de demostrar la relación causa / efecto de las hormonas sobre distintos órganos y sistemas no han conseguido todavía llegar a una conclusión.

Finalmente, la calidad de vida de la menopausica es otro de los temas que convocan nuestra atención.

INDICACIONES

Después de diferentes estudios a favor y en contra de la TH podemos concluir que las indicaciones y las dosis se han reducido dramáticamente. Recientemente un consenso nacional de expertos en menopausia reconoció las siguientes indicaciones:

a- pacientes menopausicas con síntomas vasomotores intensos. b) menopausia precoz (espontanea, quirúrgica-actínica y/o química) c) osteoporosis sintomática o asintomatica con intolerancia a otras alternativas terapeuticas. En el caso de las histerectomizadas y aquellas con contraindicación a progestágenos se aconseja TH solo estrogénica.(1,2)

Queda claro que el tratamiento preventivo de patologías arteriales o los casos con antecedentes de enfermedad coronaria o infarto, no serían una indicación.

Las indicaciones oncológicas de la TH se verán mas adelante al analizar cada tumor en particular.

Contraindicaciones oncológicas

Haciendo un poco de historia de los estrógenos digamos que el aforismo: "estrógenos desde la cuna hasta la tumba" le llevo a un distinguido ginecólogo neoyorquino, Robert Wilson a modificar esta conducta en los años 50. Efectivamente

el incremento de los canceres de endometrio hizo que el agregado de progestagenos se incorporara a los esquemas terapéuticos de la TH. Por mas de 50 años se mantuvo este paradigma hasta que recientemente fuera cuestionado (3).

Carcinogenesis

Biológicamente es difícil determinar todos los mecanismos que provocan la alteración genética que desencadena mutaciones que hacen incontrolable el desarrollo celular.

Las radiaciones, las sustancias químicas, entre las que se cuestionan a las hormonas, y los virus son capaces de operar cambios en la célula, acumular mutaciones diferentes, que según el tumor van a delinear el fenotipo de ese cancer. Es decir que hoy se piensa que la primera etapa del cáncer es genética y en principio monoclonal. En este proceso de alteración genética que en general lleva tiempo y es tardío, están en juego genes que ampliados, traslocados o con mutaciones puntiformes, inician el cáncer (oncogenes). Genes de supresión que inhiben la proliferación celular pueden alterarse y facilitan el proceso neoplásico.

Entre estos genes esta el P53, el guardián del genoma, es una proteína codificada que actúa sobre la apoptosis (muerte celular programada) y las mutaciones de este gen participan en cerca del 50 % de los canceres mas frecuentes, lo que lo convierte en la mas importante génesis de tumores.

La mayoría de los tumores sólidos se nutren de nuevas formaciones vasculares (neoangiogenesis) asociadas con la progresión del tumor y su capacidad de dar metástasis. Estas actividades están moduladas por diferentes factores de crecimiento como el basic fibroblast growth factor (bFGF) y el vascular endothelial growth factor (VEGF) que provocan crecimiento exagerado de vasos tumorales irregulares, con distintos diámetros y ramificaciones. Los estrógenos son estimulantes de distintos tipos de VEGF y se expresan en las células del cáncer endometrial.(4,5,6,7)

Hormonas y Cáncer Genito Mamario

Quizás en forma arbitraria, los tumores genito-mamarios se agrupan hormono-dependientes (mama y endometrio); hormono-dependientes parciales (ovario y adenocarcinoma de cuello) y hormono-independientes (cuello, vagina y vulva).

El adenocarcinoma de endometrio es uno de los tumores ginecológicos mas frecuentes pero de menor mortalidad. En países de costumbres occidentales como USA representa treinta mil nuevos casos y seis mil muertes por año .La edad de presentación es en el 75% de los casos después de los 60 años y en el 25% en menores de 40 años.

Etiologicamente parece estar relacionado con los estrógenos no contrabalanceados. El carcinoma tipo I es aquel asociado a hiperplasias de endometrio, que tiene grado histológico bajo y escasa invasión miometrial. Es decir, de muy buen pronostico y que esta relacionado con los estrógenos exógenos y endógenos. Este tipo I se presenta en el ochenta por ciento de los casos en pacientes perimenopausicas (45-50 años).

El adenocarcinoma tipo II puede ser del subtipo seroso o a células claras es de grado histológico alto, predomina en endometrios atróficos o en pólipos y suele tener invasión miometrial, es decir, de mal pronostico, y con poca relación con la estimulación estrogénica.

Si comparamos a las mujeres que reciben TH con estrógenos solos con aquellas con terapias combinadas, las diferencias son significativas. Así, el riesgo relativo (RR) en 10 años es diez veces mayor en las que reciben estrógenos que en las no usuarias, reduciendose el mismo en las que agregan progesterona. Cuando el agregado de progestagenos se realiza en menos de 10 días al mes, el riesgo de tener cáncer es 3 veces mas que en las no usuarias, pero si el progestageno se usa por 14 días o más al mes, el riesgo no solo desaparece sino protege al endometrio (RR=0.86). Lo mismo sucede con las combinaciones continuas de hormonas, que por el efecto antimitótico sobre el endometrio en forma prolongada disminuye la incidencia de cáncer.

Otro aspecto interesante es el referido a las que ya tuvieron cáncer de endometrio y que requieren TH. Para algunos (8,9,10,11) no habría contraindicación en aplicarlas o recomendarlas, para otros cuando la enfermedad fue localizada y de bajo grado no existiría ninguna contraindicación. Lo cierto es que el grupo a recibirla seria muy reducido con relación a la edad de las enfermas. Se esperan estudios prospectivos y randomizados para concluir una conducta. Casos excepcionales pueden recibir TH cuando están agotadas otras alternativas y después de consentimiento informado.

Cáncer de Ovario

El carcinoma epitelial del ovario es el tumor ginecológico de peor pronostico en razón de su diagnostico tardío en mas del 75% de los casos (estadios III -IV).

La incidencia aumenta con la edad: entre 30-50 años 21/100000, en mayores de 50 años 37/100.000 y en mas de 60 años de 46/100.000. La edad promedio es de 61 años.

Entre los factores de riesgo están las nulíparas, las con historia familiar / hereditaria (síndromes de cáncer de mama y ovario, síndrome de cáncer de ovario sitio especifico, y Síndrome de Lynch II). No se ha demostrado que las drogas que inducen ovulación aumenten el riesgo. Los últimos ensayos concluyen que si se descarta el primer año de las que fueron inducidas y donde ya estaba el tumor, las cifras no son significativas.

Entre los factores llamados protectores estaría la multiparidad, el uso de anticonceptivos, la ligadura tubaria y las histerectomizadas (probablemente por alteraciones arteriales ováricas.)

La inducción del cáncer de ovario por la TH es menos consistente que la del cáncer de endometrio o mama. Los estudios observacionales y de cohorte no son coincidentes sobre el riesgo aumentado. Así el grupo del Instituto del Cáncer de Búfalo, sobre 741 pacientes, registro un riesgo muy bajo : OR:0.6 (CI 95% 0.3-1.4) en usuarias de mas de diez años. Un metanálisis de las universidades de John Hopkins y UCLA sobre 4392

pacientes arroja un riesgo de OR:1.27 en usuarias de TH por mas de 10 años. (12,13,14)

Un reanálisis europeo sobre 2501 cánceres de ovario en usuarias de menos de dos años OR:1.1 y en las de mas de dos años OR:1.41 escasamente significativo.

Otro ensayo de tipo caso-control sobre 655 tumores de ovario que recibían TH combinada por mas de diez años no demostró riesgo aumentado (OR:1.0) (15) Últimamente un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo sobre 44241 menopausicas tratadas con estrógenos solos entre 10-19 años, el RR:1.8 y cuando recibieron TH combinada continua y por mas de dos años el RR:1.6 (CI 95% 0.6-1.7) (16)

Cuando los estudios están referidos a mortalidad por cáncer de ovario y TH., los pocos trabajos que hay dan cifras muy significativas. Así para usuarias esporádicas el RR:1.16 para usuarias de mas de diez años RR:2.20 (CI95% 1.53-3.17) lo que en términos absolutos serian 26.4/100 mil y 38.3/100 mil es decir muy significativos, pero también debemos decir que es un estudio con muchos sesgos. (17)

En lo que se refiere a cáncer de ovario ya tratado y TH la literatura registra muy poca experiencia, no más de 100-150 casos. La impresión es que aquellos casos de estadíos tempranos en la que se administro TH no hubo efectos adversos, ni se incrementaron las recurrencias. Así por ejemplo los crecientes casos de tumores de bajo potencial de malignidad, los tratamientos son conservadores, permitiéndoseles embarazos ulteriores, donde hay grandes cambios hormonales.

Interrogantes que se deberán responder:

1) La ooforectomía profiláctica y la de oportunidad (cuando se opera en la pelvis por patología benigna) sería una indicación para prevenir el cáncer de ovario?

2) Los regímenes hormonales con o sin progesterona igualmente inducen cáncer de ovario celómico o peritoneal en las ooforectomizadas?

3) Se justifica tomar tantos recaudos para un muy pequeño incremento del cáncer de ovario cuando el agregado de progestagenos aumentaría el riesgo de

cáncer de mama y de enfermedades cardiovasculares?

4) Las mujeres que usaron TH viven más y mejor que las que nunca la usaron?

5) Los regímenes combinados utilizados en las mujeres con útero, incrementarían la incidencia del cáncer de mama?

En conclusión la incidencia de cáncer de ovario se incrementa ligeramente en las que recibieron estrógenos secuenciales por mas de 10 años. Los metanálisis a partir de estudios controlados y bien diseñados, recomendados como de tipo A para aplicar a la medicina basada en la evidencia., solo uno mostró RR ligeramente incrementado y riesgo absoluto con aumento incipiente.

Los anticonceptivos orales usados por mas de cinco años parecen proteger del cáncer de ovario, constituyendo un dato bien establecido de salud pública.

Cáncer de Mama

Este es un tumor de alta incidencia entre mujeres de 50-54 años. Los 212/100.000 casos de una población general siguen creciendo en forma progresiva hasta 430/100.000 en mujeres de 80 años.

En el Reino Unido se diagnostican con esta patología 28.000 casos y mueren 16.000 por año. El riesgo es 1 en 11 mujeres. En USA se diagnostican 150.000 y mueren 45.000 por año.

Nos parece necesario aclarar algunos aspectos referidos al riesgo relativo (RR) y al riesgo absoluto. Para el RR, que valora los carcinomas aparecidos entre poblaciones expuestas a TH y no expuestas, con una media de 60 años de edad, es mas o menos lo mismo. Los incrementos en el RR son parecidos al aumento por año de edad que tiene toda mujer de hacer cánceres por cada año que pasa. Por ejemplo sobre una población de mujeres de 60 años sin hormonoterapia se detectan 38 cánceres de mama y si recibieron diez años de TH estrogénica es de 48, como se ve un riesgo acumulativo. Ahora si tenemos en cuenta la población expuesta, es decir el riesgo absoluto, en las usuarias de TH es de 4.8% y para las que no utilizan TH es de 3.8%. Como se ve 1% de

diferencia y no el 25 o 30% de aumento que insinuaba el RR.

Los recientes estudios randomizados demuestran que el riesgo se modifica según el tiempo de exposición y el tipo de estrógeno utilizado.

El Grupo Colaborativo de Oxford comparando 52705 pacientes con cáncer de mama (18) versus 108.408 mujeres sin cáncer, demostró que las que recibieron regímenes combinados por más de 4 años el RR: 1.3 vs. 1.1 con estrógenos solos; en cambio para las de menos de 4 años el RR: 1.4 (combinada) vs. 1.2 (estrogenico). Como se ve diferencias a favor de regímenes sin progestagenos.

Con relación a la duración y para las que lo iniciaron a los 50 años el riesgo absoluto por 1000 mujeres y con un índice de confianza 95% fue el siguiente:

| | | |
|---------|----|---------------|
| 5 años | 2 | 1-3 (95% IC) |
| 10 años | 6 | 3-9 (95% IC) |
| 15 años | 12 | 5-20 (95% IC) |

Otro estudio corrobora esta progresión y el riesgo relativo (19)

| | | |
|--------------|--------------------------------|---------|
| No usuarias | 12467 canceres/23568 controles | RR 1.00 |
| TH 1-4 años | 1160 canceres/2546 controles | RR 1.05 |
| TH 5-9 años | 813 canceres/1912 controles | RR 1.19 |
| TH + 15 años | 337 canceres/584 controles | RR 1.58 |

El miedo al cáncer de mama es la principal causa para rechazar la TH. Si como ya se dijo que la alta incidencia de desarrollarlo (12%) y con una alta mortalidad (3.5%) para las norteamericanas, se torna muy demostrativo insistir sobre cual seria el riesgo absoluto: de 1000 mujeres de 50 años y seguidas hasta los 70 años, 45 tendrán cáncer de 1000 mujeres de 50 años con TH por 5 años y seguidas hasta los 70, 47 tendrán cáncer de mama; es decir un incremento de solo dos canceres en 20 años. (20,21,22,23,24)

Recientemente se han publicado estudios prospectivos y randomizados sobre poblaciones expuesta a estro/progestagenos y otra a placebos y se constato un incremento de canceres de mama (15).

Otro estudio de cohorte(25) llevado a cabo en Inglaterra y sobre un millón de mujeres entre 50 y 64 años reclutadas entre 1996 y 2001; la mitad de ellas realizo TH con regímenes diferente y drogas diferentes y tiempos diferentes ,es decir con sesgos inherentes al diseño. Una conclusión fue que hubo mas cáncer entre las que utilizaban regímenes combinados que entre las que usaban estrógenos solos. El seguimiento para incidencia fue de 2.6 años y para mortalidad de 4.1 años.. Se notificaron 9364 casos de cáncer de mama invasor entre las usuarias de TH actual y de las que lo venian haciendo desde 10 años previos. No se observo en las que lo habían discontinuado menos de 5 y entre 5 y 10 años antes

Es llamativo el numero adicional 20mil canceres de mama sucedidos en los últimos 10 años en mujeres entre 50-64 años que lo habían utilizado, estimándose que 15mil de ellos se deben seguramente al uso de regímenes estro-progestagenos y 5mil a regímenes de estrógenos solos. Por lo que podemos ver los regímenes combinados que se utilizan por mas de 10 años determinan un incremento de 4 veces en la incidencia de cáncer de mama respecto a las mujeres que usan TH con estrógenos solos.

En conclusión, el ligero incremento observado para cancer de mama, en las usuarias de THc

En relacion a las usuarias de The no permite desaconsejar el uso de TH por periodos no prolongados y en bajas dosis. Se necesitan diseños epidemiologicos que unifiquen los objetivos, las edades, los componentes de vigilancia y la forma de recoger la información.

Todo un tema es el referido a TH en operadas por cáncer de mama. Surgen muchos interrogantes tales como: a quienes? en que momento? que tipo de TH? por cuanto tiempo? que tipo de controles? que recaudos legales tomar?

Las mujeres con síntomas de tipo vasomotor intenso en lo posible serán manejadas con métodos alternativos. En los casos que se decida su uso será por poco tiempo, en bajas dosis y preferentemente estrógenos solos o tibolona.

Existen 11 estudios observacionales en las que se administró TH a tratadas por cáncer de mama y que tenían intensos síntomas: no se observó aumento de las recurrencias ni de la mortalidad. (26,27,28,29)

Con relación al tipo de TH no hay todavía acuerdo. Por ejemplo sé esta llevando a cabo un ensayo con tibolona sobre 2600 operadas en 150 centros mundiales. Los resultados estarán en el 2005.

Respecto al seguimiento diremos que es el mismo que para una operada por cáncer de mama con criterio conservador o mastectomía, fundamentalmente clínico y de imágenes sobre la mama operada o en la restante en mastectomizadas.

En todos los casos se requiere una clara explicitación sobre riesgo y beneficios, así como el consentimiento informado.

Cáncer Colorectal

Es la segunda causa de muerte debida al cáncer en aquellos países que llevan un estilo de vida occidental (sedentarismo, alto ingreso de grasas saturadas, alcohol y cigarrillo). Representa una incidencia de 14.4/100mil mujeres. Entre los factores de riesgo también debemos señalar los antecedentes hereditarios para cáncer colorectal o de cáncer genito mamario. Por otra parte numerosos estudios (31,32) aportan sobre el rol protector de una dieta pobre en grasas y rica en fibras, calcio, selenio y vitamina D.

Los antiinflamatorios no esteroides y la aspirina juegan también a favor de la protección.

últimamente se ha visto el efecto favorable de la TH combinada. Por ejemplo las usuarias actuales vs. usuarias en el pasado, es protectoro en las primeras siempre que se haya usado por cinco años. La protección se va perdiendo al discontinuar la TH.

En cuanto a las dosis se pensó que las altas eran más protectoras, pero el ensayo WHI no demostró esa observación. Es interesante señalar algunas de las hipótesis sobre el mecanismo de acción de las

hormonas sobre la mucosa colónico-rectal: las variaciones en el metabolismo de los ácidos biliares que son inhibidas en un 20% por las hormonas sería uno de ellos, otra acción es la modificación en menos de la microflora intestinal que produce diacilglicerol, una sustancia activante de enzimas que favorecen la proliferación del epitelio. Otra hipótesis es el efecto sobre los receptores hormonales en la mucosa, que al unirse con los estrógenos suprimirían los promotores tumorales.

La metilación y el efecto reductor de la TH sobre la insulina growth factor 1 (IGF-1) se señalan como otros protectores. (34)

El estudio de Women Helth Initiative (WHI 2002), un ensayo prospectivo randomizado de 16 mil pacientes que comparó TH combinada con placebos, mostró una significativa disminución de la incidencia en las que utilizaban regímenes combinados. (15)

Posteriormente el mismo ensayo (WHI 2004) pero ya con regímenes estrogénicos solos versus placebo no arribó a las mismas conclusiones. El riesgo fue de 17/10mil usuarias vs. 16/10mil en las con placebo. Probablemente influyan muchos sesgos entre la que usan TH, la dieta es más estricta, practican deportes, no fuman o lo hacen menos y tiene más controles pélvico rectales. (30,33).

COROLARIO

Las hormonas en la menopausia tienen un amplio espectro de acción que involucra directamente al sistema arterial, al sistema nervioso central, al esqueleto trabecular, al sistema uro-genital y a numerosas áreas de la economía en forma indirecta.

Muchos de estos sectores han terminado por depender de los estrógenos para seguir funcionando de manera óptima y quedan en desventaja cuando se los priva de ellos.

Los estudios HERS I II, WHI deberían ser extrapolados con cautela, ya que en esos ensayos se incorporaron mujeres con una media de 63 a 67 años en el 89% de los casos.

La TH debe ser limitada a corto tiempo y para mejorar la calidad de vida. Las dosis bajas son en este momento las aconsejadas.

Los últimos estudios randomizados (WHI - HERS) no informan sobre la efectividad de los tratamientos iniciados en la menopausia de transición (50-55 años). No sabemos si son efectivos para prevenir enfermedad coronaria o presentar efectos adversos sobre otras patologías.

Existen áreas que no tienen consenso, por ejemplo: Por cuanto tiempo debe la TH ser administrada para aliviar los síntomas? Cual es la mejor forma para discontinuarla?

Es posible hoy obtener conclusiones acerca de todos los integrantes de la familia de estrógenos y progestagenos? Los regímenes combinado continuo tienen un efecto diferente del combinado secuencial? La TH mejora la calidad de vida? Estas y muchas otras mas, son las áreas que están en constante revisión, no debemos perder de vista que un tercio de la vida de la mujer esta desprovista de la acción mas importante de una glándula que dejo de funcionar prematuramente.

El péndulo que se vive en el tratamiento hormonal sustitutivo no es otra cosa que posiciones extremas. El beneficio requiere de una indicación equilibrada y ajustada al paciente.

Se necesitan hormonas selectivas que eviten estimular los receptores en la mama y en el utero. En esa búsqueda se esta.

BIBLIOGRAFÍA

- Pickard JH, Yeh I, Weeler JE et al Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone Fertility and Sterility 2001,76:25
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G D Differential association of oral and transdermal estrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk Lancet 2003,362:428
- Pike MC, Peters RK, Cozen W, et al Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. J Natl Cancer Inst. 1997,89:1110
- Giordano S, di Rienzo MF, Olivero M, et al The c-met/HGF receptor in human tumor European J Cancer Prev. 1992,1(suppl) 45:9
- Marconcini L, Marchio S, Morbidelli L, et al C-fos induced growth factor/vascular endothelial factor D induces angiogenesis. Proc. Natl Acad. Sci USA 1999,96:9671
- McCawley LJ, Matrisian LM Matriz metallo-proteinasa multifuncional contributor to tumor progresión. Mol. Med Today 2000,6:149
- Morin MJ, From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as antitumor and antiangiogenesis agents. Oncog. 2000, 19:6574
- Green PK, Weiss NS, McKnight B et al Risk of endometrial cancer following cessation of menopausal hormone use. Cancer Cause Control 1996,7:575
- Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al The endometrial response to sequentia and continuous combined estrogen progestogen replacement therapy. Br J Obstet Gynaecol. 2000,107:1392
- Wells M, Ulrich LG, Sturdee DW, et al Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined estrogen-progestogen replacement therapy Br J. Br. Med, Journal 2002,325:239
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al Effects of estrogen plus progestin on gynaecologic cancers and associated diagnosis procedures. JAMA 2003,290:1739
- Hempling Wong C, Piver MS et al Hormone replacement therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer: results of a case control study. Obstet, Gyn 1997,89:1012
- Garg R, Kerlikowski K, Subak L, et al Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a metanalysis. Obstet. Gynecol 1998,92:472
- Riman T, Dickman P, Nilsson S, et al Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. J. Natl. C. Inst 2002, 94:497
- Roussow JE, Andersson GL, Prentice RL, et al Risk and benefits of

estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002,288:321

16. Lacey JV, Mink P, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002,288:334

17. Rodríguez 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

18. Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer.- Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997,350:1047

19. Clemons M, Gross P. Estrogen and de risk of breast cancer. *New England J. Med.* 2001, 344:276

20. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001,98:498

21. Ross WK, Paganini Hill A, Wan PC, et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer: estrogen vs estrogen plus progestin. *J. Natl Cancer Inst.* 2000,92:328

22. Steimberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991,265:1985

23. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen/progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000,283:485

24. Huang Z, Hankison SEW, Colditz GA et al. *JAMA* 1997,278:1407

25. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone

replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003,362:419

26. DiSaia PJ, Brewster WR, Ziogas A et al. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000,23:541

27. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001,98:498

28. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *Journal National Cancer Institute* 2001, 93:754

29. Batur P, Blixen CE, Moore HC, et al. Menopausal hormone therapy in patients with breast cancer. *Cleveland Clinic, Nams, 14th meeting Set.* 2003, P 49

30. Women's Health Initiative-Effects of conjugate equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004,291:1701

31. Sandler RS, Halabi S, Baron JA et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *New Engl J Med* 2003,348:1939

32. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and metaanalysis. *Am. J Med.* 1999,106:574

33. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance clinical guide lines and rationale: update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003,124:544

34. Chlebowski RT, Wactowski-Wende J, Ritenbaugh Ch, et al. Estrogen plus progestin and in colorectal cancer in postmenopausal women. *N. Engl. J Med* 2004,350:991