

Hormonalna terapia zastępcza a rak jelita grubego

Hormone replacement therapy and colorectal cancer

Małgorzata Bińkowska, Alicja Bednarowska-Flisiak

Rak jelita grubego należy do najczęstszych nowotworów złośliwych. W ostatnim ćwierćwieczu, wśród mężczyzn, obserwuje się stały wzrost zapadalności o 1% rocznie. Zjawiska tego nie wykazano u kobiet. Uważa się, że estrogeny endogenne oraz egzogenne, w tym hormonalna terapia zastępcza, mają ochronny wpływ na błonę śluzową jelita grubego. Mechanizmy działania estrogenów są częściowo poznane. Liczne dane epidemiologiczne, m.in. opublikowane w lipcu częściowe wyniki randomizowanego badania Women's Health Initiative potwierdzają zmniejszenie o 37% ryzyka zachorowania na raka okrężnicy wśród kobiet stosujących HTZ.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, rak jelita grubego, rak okrężnicy, rak odbytu

(Przegląd Menopauzalny 2003; 2:68–72)

W 1990 r. na całym świecie zarejestrowano 782 tys. nowych przypadków raka jelita grubego, co stanowiło blisko 10% zachorowań na nowotwory złośliwe [1]. Wskaźnik zachorowań był wyższy dla mężczyzn niż dla kobiet (19,4 wobec 15,3 na 100 tys./rok). W krajach rozwiniętych rak jelita grubego u mężczyzn jest trzecim co do częstości występowania nowotworem złośliwym (po raku płuc i raku gruczołu krokowego), a w krajach rozwijających się czwartym (po raku płuc, żołądka i wątroby). U kobiet w krajach rozwiniętych jest na drugim miejscu (po raku piersi), a w krajach rozwijających się – na czwartym miejscu (po raku piersi, szyjki macicy i żołądka). Najwyższe wskaźniki zapadalności na raka okrężnicy i odbytu obserwuje się w USA, Australii, Nowej Zelandii, a w Europie Zachodniej w Niemczech i Austrii. Najniższa była zapadalność w Afryce (z wyjątkiem RPA) i Azji południowo-wschodniej. Różnice w częstości zachorowań są nawet 20-krotne. Wyraźne podziały geograficzne są dowodem na to, że istotną rolę w patogenezie tych nowotworów odgrywają czynniki środowiskowe, w tym głównie zwyczaje dietetyczne. Potwierdzają to obser-

wacje przeprowadzone na Hawajach, gdzie u imigrantów z Japonii już w pierwszym pokoleniu zapadalność staje się podobnie wysoka, jak u miejscowej ludności. Rozkład geograficzny raka okrężnicy i raka odbytu jest podobny. W krajach o wysokiej zapadalności wskaźnik rak okrężnicy/rak odbytu wynosi ponad 2:1.

Liczba zachorowań na raka jelita grubego wzrasta po 50. roku życia. W większości przypadków rozwija się on z polipów gruczolowych i gruczolaków. Ryzyko ich złośliwej przemiany zależy od akumulacji nieodwracalnych mutacji genów w komórkach nabłonka jelita i następowej niekontrolowanej proliferacji. Dzieje się tak w wyniku nagromadzenia z upływem lat błędów w trakcie podziałów komórkowych, w wyniku czego dochodzi do inaktywacji genów supresorowych nowotworów bądź aktywacji onkogenów. Tylko w małej części przypadków zasadniczą rolę odgrywają czynniki dziedziczne. Dwie najbardziej znane grupy wrodzonych zaburzeń, które prowadzą do rozwoju m.in. raka jelita grubego, to polipowatość rodzinna z licznymi polipami (FAP *familial adenomatous polyposis*), która odpowiada za 1% wszystkich przypadków raka oraz typ

Klinika Położnictwa i Ginekologii, CMKP w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. Romuald Dębski



bez polipowatości z nielicznymi polipami (HNPCC *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) odpowiedzialny za 1–5% zachorowań.

Brak wczesnych objawów choroby i ograniczone rozpowszechnienie badań przesiewowych powodują, że znaczna liczba przypadków jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium choroby. Pięcioletnie przeżycia obejmują 55% pacjentów w USA [2]. Poznanie epidemiologii i biologii molekularnej raka jelita grubego powinno prowadzić do zrozumienia przyczyn zmian nowotworowych i upowszechnienia programów badań przesiewowych wśród najbardziej zagrożonych.

Czynniki ryzyka

Na podstawie wyników wielu badań obserwacyjnych wysunięto liczne hipotezy (np. Vogelsteina, Weinsteina), które próbowały wyjaśnić przyczyny rozwoju raka jelita grubego. Według Vogelsteina nagromadzenie specyficznych zmian chromosomalnych i genetycznych sprzyja, a może nawet wywołuje przemianę prawidłowego nabłonka jelita grubego w nowotworowy. Hipometylacja DNA występuje na wczesnym etapie kancerogenezy jelita grubego. Przewlekły niedobór metioniny lub choline zaburza metylację DNA i powoduje powstawanie guzów nowotworowych jelita u myszy i szczurów. Hipoteza Weinsteina zakłada, że istotny wpływ na powstawanie raka jelita grubego ma diacylglicerol, który naśladuje sygnały, jakie prowadzą do replikacji komórek jelitowych. Określone produkty żywnościowe wraz z kwasami żółciowymi i bakteriami jelitowymi mają prowadzić do powstawania nadmiaru diacylglicerolu w świetle jelita grubego.

Wiele danych epidemiologicznych pochodzi z licznych badań ekologicznych, eksperymentalnych badań na zwierzętach, badań obserwacyjnych kohortowych i kliniczno-kontrolnych na populacjach ludzkich.

Od lat duże znaczenie przypisywano diecie i zwyczajom żywieniowym. Regularne spożywanie warzyw ma właściwości ochronne. Podobnie korzystne działanie owoców nie jest tak wyraźne. Z kolei większość (13 z 16) dużych badań epidemiologicznych ocenia, że obecność czerwonego mięsa (wołowina, wieprzowina, baranina) w codziennej diecie zwiększa ryzyko zachorowania na raka okrężnicy [2]. Dodatkowe niekorzystne działanie wywiera przetwarzanie żywności w wysokich temperaturach i duża zawartość tłuszczu, co ma zwiększać ilość kancerogenów. Wątpliwy jest korzystny wpływ spożywania wapnia, witaminy D i mleka. Być może znaczenie ma liczba posiłków, gdyż kwasy żółciowe wydzielane są po każdym z nich, a stężenie wtórnych kwasów żółciowych wzrasta, gdy jemy często. Wpływ innych składni-

ków diety (alkohol, kofeina) jest dyskusyjny. Aktywność fizyczna (nawet tylko 4 godz. spaceru w tygodniu) zmniejsza ryzyko raka w porównaniu do siedzącego trybu życia [3]. Ruch poprawia perystaltykę i ułatwia opróżnianie jelit. Podwyższona masa ciała koreluje z ryzykiem powstawania dużych gruczolaków w dystalnej części okrężnicy. Nie wykazano jednoznacznie zależności pomiędzy otyłością a rakiem jelita grubego.

Wieloletnie palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia gruczolaków i raka jelita grubego [4].

Opisywano związek pomiędzy cholecystektomią i zmienionym w jej następstwie wydzielaniem kwasów żółciowych, a zachorowaniem na raka wstępnicy ko-

biet [2]. W 1988 roku opublikowano pierwsze badanie, które wykazało zmniejszenie o 50% ryzyka zachorowania na raka okrężnicy pod wpływem długoletniego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Kolejne prace potwierdziły chemoprewencyjne działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i wyjaśniły jego mechanizm hamowanie cyklooksygenazy-2 (COX-2) [5]. Rak okrężnicy charakteryzuje się nadmierną ekspresją COX-2 oraz podwyższeniem stężeń PGE₂ i PGF_{2α}. Okazuje się bowiem, że nadmierna ekspresja COX-2 jest związana z hamowaniem apoptozy, hamowaniem końcowego różnicowania komórek oraz z pobudzeniem angiogenezy.

Czynniki hormonalne

W 1969 roku J. Fraumeni i wsp. [6] przedstawili wyniki analizy zgonów z powodu raka u amerykańskich zakonnicek rasy białej w latach 1900–1954. Stwierdzono istotnie większą częstość zgonów z powodu raka piersi, endometrium, jajnika oraz okrężnicy. Uznano, że celibat i nieplodność zmieniają w istotny sposób ekspozycję na hormony płciowe, co zwiększa ryzyko zachorowania na wymienione postacie raka. Badania kliniczno-kontrolne z lat 70. potwierdzały, że istnieje większe ryzyko zachorowania na raka okrężnicy wśród nieródek, ale nie podejmowały prób wyjaśnienia tego problemu.

W 1980 r. A. McMichael i J. Potter przedstawili hipotezę o zasadniczej roli ilości i jakości kwasów żółciowych w patogenezie raka okrężnicy [7]. Wtórne kwasy żółciowe, które powstają pod wpływem bakterii jelitowych, mają pełnić nie tylko funkcję odżywczą, ale również działać toksycznie na nabłonek jelit, stając się kokancerogenem. Zmieniona ekspozycja na hormony płciowe w czasie ciąży, stosowanie złożonej tabletki antykoncepcyjnej czy hormonalnej terapii zastępczej miałyby istotnie zmniejszać ilość kwasów żółciowych oraz korzystnie modyfikować ich skład i oddziaływanie [8].



W prawidłowym nabłonku i podścielisku jelita obecne są receptory estrogenowe (ER) α i β [9]. Wyniki poszukiwania receptorów estrogenowych i progesteronowych (PR) w tkankach raka okrężnicy dały niejednoznaczne rezultaty. Początkowo techniki wykrywania receptorów były różnorodne i niedoskonałe. W cytowanej powyżej pracy C. Oshimy stwierdzono obecność ER i PR w tkankach raka w bardzo niskich stężeniach, co uznano raczej za specyfikę tkanki, a nie wynik procesu nowotworowego. W badaniach immunohistochemicznych, jakie w latach 1991–1994 wykonano u 156 kobiet w wieku od 30 do 79 lat z rakiem okrężnicy, nie stwierdzono obecności ER w żadnym przypadku, a tylko w jednym wykazano obecność PR [10].

Być może przyczyną tych rozbieżności jest zjawisko wybiórczej utraty ekspresji białek ER β w tkankach raka okrężnicy w porównaniu ze zdrową tkanką.

W badaniach *in vitro* linii komórkowych raka okrężnicy nie stwierdzono ekspresji ER α , natomiast wykryto aż cztery czynnościowe izoformy ER β . Zarówno 17- β -estradiol, jak i etynyloestradiol wywoływał stymulujący efekt w małych stężeniach wobec jednej linii komórkowej raka, a w wyższych stężeniach efekt hamowania wzrostu wielu linii komórkowych raka [11].

Z sześciu izoform dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej (17 β -HSD), które są obecne w prawidłowym nabłonku jelita i odgrywają zasadniczą rolę w powstawaniu estradiolu (androstendion $\rightarrow$ testosteron) oraz rozkładzie (estradiol $\leftrightarrow$ estron), tylko dwie – typ 2 i 4, są obecne w raku jelita i wykazują tu nadmierną ekspresję. Lokalna produkcja estrogenów może odgrywać rolę w niereceptorowym oddziaływaniu estrogenów na proces wzrostu komórek. Nadmierna ekspresja 17 β -HSD typu 2 i 4 może stymulować inaktywację estradiolu w komórkach raka okrężnicy. Z kolei aromataza, przekształcająca testosteron w estradiol, jest obecna w liniach komórkowych nabłonka prawidłowego i nowotworowego okrężnicy. *In vitro* quercetina (główny flawonoid pokarmowy) oraz tamoksyfen i raloksyfen hamują aktywność kompleksu aromatazy i zmniejszają lokalną produkcję estradiolu [12].

Zjawisko *niezrównoważonej metylacji* może mieć zasadnicze znaczenie w progresji procesu nowotworowego. Jej znaczenie opisał F. Al-Azzawi i M. Wahab [13]. Wydaje się, że *niezrównoważona metylacja* prowadzi do gromadzenia się nieprawidłowości chromosomalnych. Tak zwane wyspy CpG to skupiska cytozyny (C) i guanozyny (G) w rejonach promotora wielu genów, które w warunkach prawidłowych nie ulegają metylacji. Metylacja wysp CpG może powodować, że ekspresja genów ulega zmniejszeniu lub że stają się one zupełnie niedostępne i dochodzi wówczas do zahamowania transkrypcji.

Nie obserwuje się zjawiska metylacji wysp CpG receptora estrogenowego (ER) w błonie śluzowej okrężnicy osób młodych. Dopiero wraz ze starzeniem się zachodzi proces ich częściowej metylacji. W tkankach raka okrężnicy dochodzi do prawie całkowitej metylacji wysp CpG ER. Oznacza to utratę ekspresji genu ER, co prowadzi do rozregulowania wzrostu komórek. Hipermetylacja i w efekcie zmniejszona ekspresja ER w okrężnicy jest po części funkcją wieku. Issa i wsp. [14, 15] stwierdzili, że metylacja wysp CpG prowadzi do zahamowania transkrypcji genów supresorowych nowotworu i może być jednym z najwcześniejszych mechanizmów molekularnych, które prowadzą do rozwoju raka okrężnicy. Estrogeny *in vitro* zmniejszają metylację genu ER i hamują proliferację komórek. Wykazano, że metylacja wysp CpG ER jest związana z supresją ekspresji genu p53 i innych genów supresorowych nowotworów [16].

Aktywacja genu ER wpływa także na inne geny, które odgrywają istotną rolę w procesie różnicowania komórek. Przykładem jest zwiększanie ekspresji receptorów witaminy D₂ (VD-R) w różnych tkankach. Witamina D₂ i jej analogi są silnymi czynnikami antynowotworowymi. Estrogeny zmniejszają metylację genu receptora witaminy D₂ zapobiegając zahamowaniu transkrypcji [13].

Potwierdzono istnienie różnic w występowaniu niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) pomiędzy płciami w raku okrężnicy. Tłumaczy się ją wpływem estrogenów. Prawdopodobieństwo nowotworów MSI+ jest mniejsze u kobiet młodych oraz tych, które stosowały złożoną tabletkę antykoncepcyjną lub HTZ. Ekspozycja na estrogeny endogenne bądź egzogenne, a być może łączna ekspozycja na estrogeny w ciągu życia, chroni przed niestabilnością mikrosatelitarną. Brak estrogenów w starszym wieku zwiększa częstość raków MSI+, natomiast podawanie HTZ zmniejsza ryzyko niestabilnych nowotworów [17].

Prawdopodobne mechanizmy działania egzogen-nych estrogenów, w tym HTZ, zmniejszające ryzyko zachorowania na raka okrężnicy:

- zmniejszenie ilości i zmiana składu wtórnych kwasów żółciowych,
- obniżanie stężenia IGF-1 przez estrogeny podawane drogą doustną (wysokie stężenie IGF-1 koreluje z ryzykiem raka okrężnicy),
- zapobieganie metylacji wysp CpG genów ER czy receptora witaminy D₂,
- wpływ 17 β -HSD na działanie estrogenów w obrębie okrężnicy,
- ochrona przed niestabilnością mikrosatelitarną.



HTZ a rak okrężnicy lub odbytu

Ukazały się dziesiątki prac, w których podejmowano próby oceny zależności pomiędzy stosowaniem HTZ a częstością zachorowań na raka okrężnicy lub odbytu. W większości były to badania obserwacyjne kliniczno-kontrolne lub kohortowe o zróżnicowanej wartości merytorycznej.

W 1999 roku F. Grodstein i wsp. [18] przedstawili przegląd wartościowych prac opublikowanych w latach 1966–1998, które oceniały ryzyko wystąpienia raka okrężnicy lub odbytu w powiązaniu ze stosowaniem HTZ po menopauzie. Na podstawie metaanalizy 18 badań epidemiologicznych stwierdzono zmniejszenie ryzyka raka okrężnicy u kiedykolwiek stosujących HTZ o 20% ($RR = 0,80$ [CI 95% 0,74–0,86]), a po wykluczeniu 5 badań, które obejmowały również kobiety w okresie perimenopauzy, RR wyniosło 0,76 [0,70–0,82] i nie obserwowano heterogeniczności pomiędzy badaniami ($P = 0,32$).

Dziesięć prac rozpatrywało zależność pomiędzy stosowaniem HTZ a rakiem odbytu. Z reguły obejmowały dużo mniejsze grupy kobiet. W tej kategorii odnotowano zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka odbytu o 19% ($RR = 0,81$ [0,72–0,92]), jednak test heterogeniczności badań miał wartości graniczne ($P = 0,06$).

Podobnie dziesięć prac dostarczyło informacji na temat ryzyka raka okrężnicy lub odbytu u kobiet obecnie stosujących HTZ. Wyniki dziewięciu prac wskazywały na zmniejszenie ryzyka. Łącznie RR wyniosło 0,66 [0,59–0,74], bez cech heterogeniczności pomiędzy badaniami.

W pięciu badaniach uwzględniono wpływ czasu stosowania HTZ. Krótkotrwałe stosowanie HTZ (<5 lat) oznaczało $RR = 0,61$ [0,48–0,79], a długotrwałe stosowanie HTZ (≥ 5 lat) $RR = 0,67$ [0,56–0,79]. Nie obserwowano zwiększania się ochrony przed rakiem okrężnicy lub odbytu wraz z wydłużeniem czasu stosowania HTZ.

Cztery badania poświęcone były wpływowi stosowania HTZ na powstawanie gruczolaków okrężnicy lub odbytu, które często o 1015 lat poprzedzają rozwój raka. Tylko w jednym prospektywnym badaniu *Nurses' Health Study*, w którym w ciągu 14 lat obserwacji wykryto 839 gruczolaków, stwierdzono zmniejszenie ryzyka powstawania dużych gruczolaków (>1 cm) u stosujących HTZ ($RR = 0,74$ [0,55–0,99]), natomiast nie obserwowano wpływu na częstość rozpoznawania małych gruczolaków ($RR = 1,07$ [0,84–1,35]).

W pracy *Minnesota Cancer Prevention* [19] wykonano badania kolonoskopowe u 657 kobiet. Stwierdzono obecność polipów gruczolowych okrężnicy lub odbytu u 219 kobiet. Na podstawie analizy wielowariantowej wyliczono, że stosowanie HTZ po

menopauzie przez okres do 5 lat zmniejszało ryzyko powstawania gruczolaków ($OR = 0,52$ [0,32–0,85]). Działanie ochronne trwało do 5 lat po zaprzestaniu HTZ.

W największym badaniu *American Cancer Society* [20] w prospektywnej 7-letniej obserwacji 422 373 kobiet po menopauzie stwierdzono 897 zgonów z powodu raka okrężnicy. Ustalono, że ryzyko zgonu zmniejszyło się o 29% u kobiet stosujących kiedykolwiek ETZ ($RR = 0,71$ [0,61–0,83]).

Największa metaanaliza, uwzględniająca 27 badań, w tym 26 badań obserwacyjnych, jest autorstwa K. Nanda i wsp. [21]. Wykazano tam, że ryzyko rozwoju raka okrężnicy jest mniejsze wśród kobiet stosujących kiedykolwiek HTZ niż wśród nigdy niestosujących tej terapii. Największe zmniejszenie ryzyka dotyczy kobiet ostatnio stosujących HTZ. Ta kategoria obejmuje kobiety, które stosują terapię lub zaprzęstały jej stosowania w poprzedzającym roku, gdyż zdarza się, że kobiety odstawiają leczenie w momencie rozpoznania nowotworu. Chodziło o to, by nie utracić tej grupy kobiet, niewątpliwie poddanej wpływowi HTZ.

Względne ryzyko raka okrężnicy u stosujących HTZ wynosiło 0,88 [0,80–0,97], po wyłączeniu pracy chińskiej Wu-Williamsa i wsp., która dotyczyła populacji odmiennej pod wieloma względami, o niejasnej definicji stosowania HTZ.

Wśród kobiet ostatnio stosujących HTZ zmniejszenie ryzyka było bardziej wyraźne i $RR = 0,67$ [0,59–0,77].

Nie stwierdzono, by czas trwania HTZ miał wpływ na stopień zmniejszenia ryzyka. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy zachorowaniami na raka proksymalnej a dystalnej części okrężnicy pod wpływem terapii hormonalnej.

Jednocześnie stwierdzono, że HTZ nie miała wpływu na ryzyko rozwoju raka odbytu ($RR = 0,97$ [0,85–1,11]).

Jak wiadomo badania obserwacyjne, jak i metaanaliza, będąca przeglądem i statystycznym połączeniem wyników licznych badań, mogą czasem formułować fałszywe zależności. W tym wypadku wynika to z tego, że kobiety stosujące HTZ mogą być zdrowsze, mieć inne nawyki żywieniowe i mogą częściej korzystać z badań profilaktycznych. Jednak nie potwierdzono, by stosowaniu terapii hormonalnej towarzyszyło częstsze wykonywanie testów na obecność krwi w kale czy badań kolonoskopowych.

Korzystne wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają dane zawarte w raporcie WHI (*Women's Health Initiative*), pierwszym dużym randomizowanym badaniu klinicznym, w którym stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego ($RR = 0,63$ [0,43–0,92]) u kobiet stosujących HTZ w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [22].



Summary

Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer deaths. The protective role of endogenous and exogenous estrogens in colon carcinogenesis is still under study. The analysis and meta-analysis of hormone replacement therapy (HRT) studies suggest a noticeable reduction in colon cancer among current and recent users. The 2002 results of randomized controlled study – Women's Health Initiative confirm a 36% reduction of colorectal cancer in HRT users.

Key words: hormone replacement therapy, colorectal cancer

Piśmiennictwo

1. Parkin DM. *The global burden of cancer*. Sem in Cancer Biol 1998; 8: 219-35.
2. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. *Colon cancer: a review of the epidemiology*. Epidemiol Rev 1993; 15: 499-545.
3. Thune I, Lund E. *Physical activity and risk of colorectal cancer in men and women*. Br J Cancer 1996; 73: 1134-40.
4. Giovannucci E. *An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer*. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2001; 10: 725-31.
5. Jänne PA, Mayer JR. *Chemoprevention of colorectal cancer*. N Engl J Med. 2000; 342: 1960-8.
6. Fraumeni JF, Lloyd JW, Smith EM, et al. *Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women*. J Natl Cancer Inst 1969; 42: 455-68.
7. McMichael AJ, Potter JD. *Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis*. J Natl Cancer Inst 1980; 65: 1201-7.
8. Everson GT, Mc Kinley C, Kern F, et al. *Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism*. J Clin Invest 1991; 87: 237-46.
9. Oshima CT, Wonraht DR, Catarino RM, et al. *Estrogen and progesterone receptors in gastric and colorectal cancer*. Hepatogastroenterology 1999; 46: 3155-8.
10. Slattery ML, Samowitz WS, Holden JA. *Estrogen and progesterone receptors in colon tumors*. Am J Clin Pathol 2000; 113: 364-8.
11. Foley EF, Jazaeri AA, Shupnik MA, et al. *Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon*. Cancer Res 2000; 113: 364-8.
12. English MA, Hughes SV, Kane KF, et al. *Oestrogen inactivation in the colon: analysis of the expression and regulation of 17-hydroxysteroid dehydrogenase isoenzymes in normal colon and colonic cancer*. Br J Cancer 2000; 83 (4): 550-8.
13. Al-Azzawi F, Wahab M. *Estrogen and colon cancer: current issues*. Climacteric 2002; 5: 3-14.
14. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, et al. *Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon*. Natur Genet 1994; 7: 536-40.
15. Issa JP. *The epigenetics of colorectal cancer*. Ann NY Acad Sci 2000; 910: 140-53.
16. Horvath G, Leser G, Karlsson L, et al. *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.
17. Slattery ML, Potter JD, Curtin K, et al. *Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer*. Cancer Res 2001; 61: 126-30.
18. Grodstein F, Newcomb P, Stampfer MJ. *Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis*. Am J Med 1999; 106: 574-82.
19. 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 Biomark Prev 1996; 5: 779-84.
20. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CWJ. *Estrogen replacement therapy and the risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women*. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 517-23.
21. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. *Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis*. Obstet Gynecol 1999; 93: 880-8.
22. Writing Group for the Women's Health Initiative. *Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial 2002; 288: 321-33.

Adres do korespondencji

Małgorzata Bińkowska
Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP
ul. Czerniakowska 231
00-416 Warszawa

