

# Κεφάλαιο 7

## Ορμόνες και καρκίνος

Σ. Τσαγκαράκης

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ορμονοεξαρτώμενη καρκινογένεση αφορά την πρόκληση νεοπλασματικών εξεργασιών στους ενδοκρινείς αδένες και ιστούς στόχους των ορμονών από ενδογενώς παραγόμενες ή εξωγενώς χορηγούμενες ορμόνες.

Τα χαρακτηριστικά της ορμονοεξαρτώμενης καρκινογένεσης είναι:

- η προσβολή ορισμένων ιστών
- το μεγάλο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης δράσης του ορμονικού ερεθίσματος και της πρόκλησης της νεοπλασίας
- η ανάγκη ύπαρξης υψηλών επιπέδων του ορμονικού παράγοντα και η παρατεταμένη δράση του
- ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η υπερδιέγερση του ιστού στόχου λόγω της έκθεσης στο ορμονικό ερέθισμα
- η παραγωγή δυνητικά μεταβολικά ενεργών παραγώγων των ορμονών.

Μια πρώτη υπόθεση για την ερμηνεία της ορμονοεξαρτώμενης καρκινογένεσης αφορά την ρυθμιστική δράση των ορμονών στους ιστούς στόχους τους. Έτσι οι διάφοροι παράγοντες που ενέχονται στην καρκινογένεση όπως ιοί, χημικές ουσίες, ακτινοβολία είναι υπεύθυνοι για την έναρξη μιας σειράς γεγονότων.

Στη συνέχεια οι ορμόνες δρουν σε μία ή περισσότερες φάσεις των γεγονότων που θα ακολουθήσουν, με διάφορους τρόπους: 1) προάγοντας την καρκινογένεση που έχει ήδη ξεκινήσει ή δρώντας

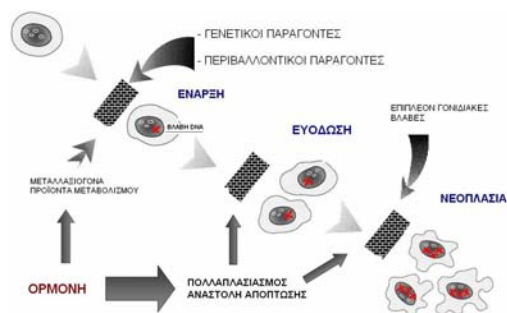
σε συνεργασία με άλλη καρκινογόνο ουσία, 2) τροποποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα, 3) ενεργοποιώντας ιούς, 4) τροποποιώντας τους υποδοχείς των καρκινογόνων, 5) ενεργοποιώντας προκαρκινογόνους παράγοντες, και 6) ρυθμίζοντας την αύξηση των νεοπλασματικών κυττάρων.

Σύμφωνα με μία δεύτερη υπόθεση οι ορμόνες διαδραματίζουν έναν διπλό ρόλο στην καρκινογένεση που προκαλείται από άλλους παράγοντες. Αρχικά είναι απαραίτητες για την σύνθεση του DNA και τις πρώτες μιτωτικές διαιρέσεις των νεοπλασματικών κυττάρων, που εξασφαλίζουν αύξηση του αριθμού τους και ανάπτυξη νεοπλασίας. Στη συνέχεια προκαλώντας αύξηση του ρυθμού του κυτταρικού πολλαπλασιασμού οδηγούν σε σταδιακή μείωση της αναλογίας των φυσιολογικών κυττάρων σε σχέση με τα νεοπλασματικά.

Η τρίτη υπόθεση υποστηρίζει ότι οι ορμόνες αποτελούν τον πρώτο παράγοντα στην έναρξη της καρκινογένεσης. Έτσι μπορεί να δρουν ως μεταλλαξιογόνοι παράγοντες οδηγώντας στην μετατροπή φυσιολογικών κυττάρων σε νεοπλασματικά. Παράλληλα αυξάνοντας το ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στους ιστούς στόχους, αυξάνουν την πιθανότητα λάθους κατά την αντιγραφή του DNA και μειώνουν το διαθέσιμο χρόνο για επιδιόρθωση των σφαλμάτων. Επίσης μπορεί να προάγουν τη δημιουργία χρωμοσωμικών ανωμαλιών και την παραγωγή μεταβολιτών με με-

ταλλαξιογόνο δράση.

Συμπερασματικά πολλοί παράγοντες μπορεί να ενέχονται στην καρκινογένεση συμμετέχοντας στην έναρξη ή την προαγωγή αυτής (εικόνα 1) (initiators, promoters, co-carcinogens). Είναι πιθανό ότι οι ορμόνες παίζουν πολλούς διαφορετικούς ρόλους στην ανάπτυξη της νεοπλασίας. Πάντως η διαταραχή της ισορροπίας του ορμονικού περιβάλλοντος, αποτελεί σταθερό εύρημα που οδηγεί αρχικά στην υπερπλασία και στη συνέχεια στην ορμονοεξαρτώμενη νεοπλασία<sup>1-4</sup>.



Εικόνα 1: Μηχανισμοί επίδρασης των ορμονών στην ογκογένεση

Οι στεροειδικές ορμόνες του φύλου είναι αυτές που ενδιαφέρουν περισσότερο, επειδή σχετίζονται με τη νεοπλασματική νόσο στους ιστούς στόχους των οιστρογόνων και των ανδρογόνων. Έτσι δίνεται η δυνατότητα παρεμβαίνοντας στις μεταβολικές οδούς τους να προκύψουν διαφορετικές θεραπευτικές δυνατότητες. Δεν είναι όμως οι μόνες ορμόνες που μελετάται η σχέση τους με την ανάπτυξη νεοπλασίας. Έχουν γίνει προσπάθειες να κατανοηθεί η δράση και της αυξητικής ορμόνης στην καρκινογένεση, λαμβάνοντας υπόψη τις άμεσες δράσεις της καθώς και τη δράση των αυξημένων επιπέδων IGF-1 και IGFBP3 που προκαλεί.

Υπάρχουν αρκετά πειραματικά δεδο-

μένα για το ρόλο του IGF-1 ουσιαστικά σε όλα τα στάδια της καρκινογένεσης. Έτσι ο IGF-1 προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (μέσω της οδού της MAP-kinase) ενώ ταυτόχρονα έχει ισχυρή αντιαποπτωτική δράση (μέσω της οδού της PI-3-kinase) προκαλώντας διαταραχή της φυσιολογικής ισορροπίας πολλαπλασιασμού-απόπτωσης με αποτέλεσμα υπερπλασία των κυττάρων αλλά και αυξημένη επιβίωσή τους. Ευνοείται έτσι και η επιβίωση προγονικών κυττάρων που έχουν ήδη υποστεί ένα πρώιμο γενετικό «hit» και είναι ως εκ τούτου διαθέσιμα για επιπρόσθετες γενετικές βλάβες.

Η δράση αυτή του IGF-1 σε μεγάλο αριθμό κυττάρων και για μακρύ χρονικό διάστημα αν και δεν ευθύνεται από μόνη της για την έναρξη της καρκινογένεσης, μπορεί να συμβάλλει στη διατήρηση και επιτάχυνσή της. Επιπλέον αυτών, ο IGF-1 φαίνεται πως έχει σημαντικό ρόλο και σε άλλα στάδια της καρκινογένεσης όπως στη νεοαγγείωση, στην ανάπτυξη μεταστάσεων και στην ανάπτυξη αντίστασης στη χημειοθεραπεία<sup>5</sup>. Αντίθετα, η IGFBP3 (μία από τις δεσμευτικές πρωτεΐνες του IGF1) προάγει την κυτταρική απόπτωση. Συνεπώς μπορεί να θεωρηθεί ότι η αύξηση των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης που συνεπάγεται αύξηση τόσο του IGF1, όσο και της IGFBP3 οδηγεί σε μια δυναμική ισορροπία της κυτταρικής αύξησης και της κυτταρικής απόπτωσης με μη απόλυτα προβλέψιμες συνέπειες.

Από τις μέχρι στιγμής υπάρχουσες μελέτες δεν μπορεί να στηριχτεί σαφής συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων αυξητικής ορμόνης με de novo καρκινογένεση, αν και ο ρόλος του άξονα GH-IGF1 στην φυσιολογική κυτταρική αύξηση εί-

ναι επιβεβαιωμένος<sup>6</sup>.

## **ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΕ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΕΞΑΡΤΗΣΗ**

### **ΜΑΣΤΟΣ**

#### ***Οιστρογονοεξαρτώμενη και μη καρκινογένεση***

Τα οιστρογόνα φαίνεται πως συμμετέχουν σε όλα τα στάδια της καρκινογένεσης (έναρξη, ευόδωση, εξέλιξη) μέσω δύο κυρίως οδών: (α) μέσω δράσης στον υποδοχέα τους (ER) και (β) μέσω παραγωγής μεταλλαξιόγνων μεταβολιτών τους<sup>7</sup>. Σήμερα είναι γνωστοί δύο τύποι οιστρογονικών υποδοχέων (ERα και ERβ) με διαφορετική συγγένεια για διάφορους συνδέτες και διαφορετική μεταγραφική ειδικότητα.

Μέσω αυτών τα οιστρογόνα αυξάνουν το ρυθμό πολλαπλασιασμού και αναστέλλουν την απόπτωση των κυττάρων στο μαστό. Με την αύξηση του αριθμού των μιτωτικών διαιρέσεων αυξάνει παράλληλα και η συχνότητα των νέων μεταλλάξεων κάποιες από τις οποίες θα οδηγήσουν στη δημιουργία νεοπλασματος. Επίσης η αύξηση της ταχύτητας διαίρεσης των κυττάρων, μειώνει το διαθέσιμο χρόνο για επιδιόρθωση των σφαλμάτων-μεταλλάξεων του DNA. Οι τρόποι δράσης των οιστρογόνων είναι πολλαπλοί.

Εκτός από τις κλασσικές δράσεις των οιστρογόνων στον πυρήνα (γενομικές δράσεις) έχουν δειχθεί και σημαντικές μη γενομικές δράσεις (μέσω μεμβρανικών ER) αλλά και στα μιτοχόνδρια. Επιπλέον, οι οιστρογονικοί υποδοχείς μπορούν να ενεργοποιηθούν και απουσία οιστρογόνων από άλλους υποδοχείς τυροσινικής κινάσης (π.χ. EGF, IGF-1) αλλά και από μεταβολίτες των οιστρογόνων όπως τα 2-υδροξυκατεχολ και 4-

υδροξυκατεχολ οιστρογόνα.

Κατά το μεταβολισμό των οιστρογόνων παράγονται ουσίες που ενοχοποιούνται για άμεση μεταλλαξιόγνη δράση (όπως η 3,4-estradiol-quinone που συνδέεται με τις βάσεις γουανίνη και αδενίνη της έλικας του DNA, ενεργοποιεί μία γλυκοσιδάση και οδηγεί σε σημειακές μεταλλάξεις) καθώς και ρίζες οξυγόνου που προκαλούν οξειδωτική βλάβη στο DNA<sup>7,8</sup>. Αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι οι μεταβολίτες αυτοί έχουν ρόλο στην έναρξη αλλά και διατήρηση της νεοπλασματικής διεργασίας, δεν έχει ακόμα αποδειχθεί η συμμετοχή τους στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού στον άνθρωπο.

Έτσι, η δράση των οιστρογόνων στα κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία νέων μεταλλάξεων αλλά και αναπαραγωγή αυτών. Για την έκφραση όμως αυτής της καρκινογενετικής δράσης φαίνεται να είναι σημαντικοί και άλλοι παράγοντες, τοπικοί (π.χ. δραστηριότητα αρωματάσης στο μαστό), δράση άλλων ορμονών (π.χ. προγεστερόνης) ή αυξητικών παραγόντων (π.χ. EGF, IGF-1), γενετικοί (π.χ. πολυμορφισμοί των γονιδίων ενζύμων που ενέχονται στη σύνθεση και μεταβολισμό των οιστρογόνων) και περιβαλλοντικοί (π.χ. διατροφή).

Εκτός από την ευοδωτική δράση της οιστραδιόλης στην πρόκληση καρκίνου του μαστού, μια σειρά από γενετικούς παράγοντες συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση του (27% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού όπως προκύπτει από μελέτες σε διδύμους)<sup>9</sup>.

Οι πιο συχνές μεταλλάξεις αφορούν τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 (περίπου 5% των περιπτώσεων). Σπανιότερα γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με

ανάπτυξη καρκίνου μαστού είναι τα: Li-Fraumeni syndrome (μετάλλαξη του γονιδίου p53), Cowden syndrome (μετάλλαξη του γονιδίου PTEN), Muir-Torre syndrome (μετάλλαξη του γονιδίου MLH1 και MSH2), Peutz-Jeghers syndrome (μετάλλαξη του γονιδίου STK11).

Τα προγεστερονοειδή επίσης αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στο μαστό, αν και η δράση τους δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Πιθανά ο ρόλος τους στην καρκινογένεση είναι σημαντικότερος στο μετεμμηνοπαυσιακό μαστό ιδίως όταν χορηγούνται εξωγενώς για μακρύ χρονικό διάστημα.

#### **Ορμονικοί παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού**

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού είναι ανάλογος με τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων και το χρονικό διάστημα έκθεσης σε αυτά. Συνεπώς παράγοντες που έμμεσα υποδηλώνουν αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και παρατεταμένη έκθεση σε αυτά αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Έτσι η πρόωγη εμμηναρχή και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Αντίθετα στις περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης ωοθηκεκτομής πριν την ηλικία των 35 ετών η επίπτωση της νόσου είναι πολύ μικρή.

Επίσης η υψηλή οστική πυκνότητα συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση της νόσου. Η παχυσαρκία, η αύξηση του σωματικού βάρους, ο αυξημένος λόγος W/H, αποτελούν παράγοντες αυξημένου κινδύνου, πιθανότατα ως συνέπεια της αυξημένης δραστηριότητας της αρωματάσης στον λιπώδη ιστό, που οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής των οιστρογόνων.

Αυξημένη έκθεση σε οιστραδιόλη κατά την ενδομήτρια ζωή σχεδόν διπλα-

σιάζει τον κίνδυνο της νόσου.

Η πυκνότητα του μαστού όπως αναδεικνύεται από τον μαστογραφικό έλεγχο αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου: η υψηλή πυκνότητα υποδηλώνει αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων ή αυξημένη ευαισθησία του αδένου σε αυτά. Η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα αυξάνει την πυκνότητα του αδένου, ενώ αντίθετα τα αντιοιστρογόνα την μειώνουν. Η αύξηση της πυκνότητας του μαστού κατά την HRT οδηγεί σε μεγάλη αύξηση του κινδύνου πρόκλησης καρκίνου του μαστού με μεγαλύτερη αύξηση στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας.

Η μεγάλη ηλικία της γυναίκας κατά τον πρώτο τοκετό σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πιθανώς λόγω της καθυστερημένης διαφοροποίησης των λοβίων του μαστού που προκύπτει κατά την κύηση και την γαλουχία. Κατά αναλογία η πρώτη κύηση σε νεαρή ηλικία και ο θηλασμός για μεγάλο χρονικό διάστημα ελαττώνουν τον κίνδυνο. Στις πολύτοκες γυναίκες ο κίνδυνος της νόσου μειώνεται σημαντικά, ενώ οι άτεκνες γυναίκες έχουν σχεδόν τον ίδιο κίνδυνο με τις γυναίκες που απέκτησαν το πρώτο τους παιδί μετά την ηλικία των 30 ετών<sup>10</sup>.

Διαιτητικοί παράγοντες φαίνεται επίσης ότι διαδραματίζουν κάποιο ρόλο, αφού η κατανάλωση αλκοόλ συσχετίζεται με αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού σε αρκετές αλλά όχι σε όλες τις μελέτες, πιθανώς λόγω μειωμένης κάθαρσης της οιστραδιόλης.

Παράλληλα η 4πλάσια επίπτωση της νόσου στις γυναίκες των Ηνωμένων Πολιτειών σε σχέση με τις γυναίκες της Ιαπωνίας, διαφορά που μειώνεται δραματικά στις γυναίκες που μεταναστεύ-

ουν από την Ιαπωνία στις ΗΠΑ, πιθανώς συσχετίζεται με τη διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και την πρόκληση παχυσαρκίας<sup>11,12</sup>.

Το ιστορικό καρκίνου μαστού σε συγγενή πρώτου βαθμού αυξάνει τον κίνδυνο μιας γυναίκας να παρουσιάσει τη νόσο κατά δύο ως πέντε φορές<sup>13</sup>. Όσο αφορά τις καλοήθειες παθήσεις του μαστού, κάποιες από αυτές συνδυάζονται με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού, όπως η υπερπλασία των πόρων ενώ αυτό δεν συμβαίνει με άλλες, όπως η ινοκυστική μαστοπάθεια<sup>14</sup>. Η ύπαρξη *in situ* λοβιακού ή πορώδους καρκινώματος 10πλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου του μαστού.

#### ***Εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων και κίνδυνος για καρκίνο του μαστού***

Σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού αυξάνει κατά περίπου 10%, όμως λόγω της χαμηλής επίπτωσης της νόσου στην ηλικιακή ομάδα που λαμβάνει αντισυλληπτικά δισκία, αυτό επηρεάζει πολύ μικρό αριθμό γυναικών.

Στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την άποψη ότι η προσθήκη προγεσταγόνου στην θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης προκειμένου να προστατευθεί το ενδομήτριο από τη μιτογόνο δράση των οιστρογόνων, οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Σ' αυτό το συμπέρασμα οδηγούν τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μεγάλης προοπτικής τυχαιοποιημένης placebo controlled μελέτης-WHI (Women's Health Initiative study). Περίπου 16.000

μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 63 έτη έλαβαν placebo ή συζευγμένα οιστρογόνα και οξεϊκή μεδροξυπρογεστερόνη (HRT)<sup>15</sup>. Γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή (10.739 γυναίκες, 50-79 ετών) έλαβαν μόνο συζευγμένα οιστρογόνα (ERT) ή placebo<sup>16</sup>.

Η μελέτη τερατίστηκε νωρίς (στα πέντε έτη) λόγω αύξησης του σχετικού κινδύνου για καρκίνο του μαστού (κατά 5,5% ανά έτος), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο και πνευμονική εμβολή στην ομάδα της HRT και αύξηση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και πνευμονική εμβολή αλλά όχι για καρκίνο του μαστού στην ομάδα της ERT. Παρόμοια αποτελέσματα με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο μαστού μόνο στην ομάδα της HRT και όχι στην ERT ανακοινώθηκαν και στη μελέτη EPIC (54.000 γυναίκες)<sup>17</sup>. Εντούτοις μία μεγάλη μετα-ανάλυση (Collaborative group)<sup>18</sup> και η μελέτη Million Women<sup>19</sup> έδειξαν αυξημένο κίνδυνο τόσο με την προσθήκη όσο και χωρίς προγεσταγόνο.

Γενικά οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν το ρόλο των οιστρογόνων στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού, μία δράση που φαίνεται να είναι αναστρέψιμη καθώς ο σχετικός κίνδυνος μειώνεται κάποια χρόνια μετά τη διακοπή της χορήγησής τους. Όσον αφορά στη συμμετοχή των προγεσταγόνων στην καρκινογένεση στο μαστό μέχρι στιγμής υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποια προγεσταγόνα δεν οδηγούν σε αύξηση του κινδύνου για τη νόσο, όμως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να επιβεβαιωθούν.

#### ***Πρόληψη-χειρισμοί ανάλογα με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού***



Η γνώση του πιθανού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού μπορεί να επηρεάσει τις θεραπευτικές εναλλακτικές που προτείνονται σε μια γυναίκα. Έτσι είναι πιθανότερο μια γυναίκα με υψηλό κίνδυνο να λάβει διφωσφονικά άλατα για την οστεοπόρωση, ενώ μια γυναίκα με ενδιάμεσο κίνδυνο μπορεί να επιλέξει SERMs ή HRT με τακτική παρακολούθηση.

Επίσης είναι πιθανό γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη της νόσου να επιθυμούν να λάβουν SERMs ( Selective Estrogen Modulators: έχουν οιστρογονική δράση στα οστά, στο ενδομήτριο, στο ήπαρ και αντιοιστρογονική στο μαστό) ταμοξιφαίνη ή ραλοξιφαίνη ως προληπτική θεραπεία.

Η ταμοξιφαίνη μειώνει την επίπτωση του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες υψηλού κινδύνου. Ως θεραπεία στον καρκίνο του μαστού θεωρείται ασφαλής και καλώς ανεκτή, όμως τα δεδομένα αυτά αλλάζουν όταν πρόκειται για πρόληψη, όπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η τοξικότητα αποκτούν μεγαλύτερη σημασία.

Οι κίνδυνοι από τη χορήγηση της ταμοξιφαίνης αφορούν την οιστρογονική δράση της στο ενδομήτριο, τον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου και του καταρράκτη. Έτσι υποψήφιας για προληπτική θεραπεία με ταμοξιφαίνη είναι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού στα επόμενα 5 χρόνια μεγαλύτερο από 1,67%, εκτός αν έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου και οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με τον ίδιο κίνδυνο και εφόσον έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή και δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου.

Η χρήση της ραλοξιφαίνης ως προλη-

πτική αγωγή για τον καρκίνο του μαστού δεν συνιστάται προς το παρόν.

### **ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ**

Η πλειοψηφία των καρκινωμάτων του ενδομητρίου αναπτύσσονται σε έδαφος υπερπλασίας αυτού, έχουν καλή ή μέτρια διαφοροποίηση, σχετικά καλή πρόγνωση, χαρακτηρίζονται ως τύπου 1 και σχετίζονται με αυξημένη έκθεση σε υψηλά επίπεδα οιστρογόνων ενδογενών ή εξωγενώς χορηγούμενων<sup>20</sup>. Η υπερπλασία του ενδομητρίου είναι το πρώτο στάδιο, ενώ η μη τυπική αδενωματώδης υπερπλασία του ενδομητρίου, που είναι μια προκαρκινωματώδης κατάσταση, ακολουθεί και σε ποσοστό περίπου 30% οδηγεί σε καρκίνο του ενδομητρίου.

Όπως συμβαίνει και στον μαστό έτσι και στο ενδομήτριο η δράση των οιστρογόνων είναι ευοδωτική για την δημιουργία και την αναπαραγωγή μεταλλάξεων που οδηγούν σε ανάπτυξη νεοπλασματος. Αντίθετα τα προγεσταγόνα αποτελούν προστατευτικό παράγοντα του ενδομητρίου, μέσω της μείωσης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Έτσι η συνεχής διέγερση του ενδομητρίου από τα οιστρογόνα χωρίς παράλληλα να υπάρχει η προστατευτική δράση της προγεστερόνης οδηγεί σε αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και άθροιση μεταλλάξεων που δεν επιδιορθώνονται και οδηγούν τελικά σε νεοπλασία. Μία από αυτές τις μεταλλάξεις αφορά στο PTEN ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εκφράζεται σε περιβάλλον υψηλής συγκέντρωσης σε οιστρογόνα. Τα προγεσταγόνα επηρεάζουν την έκφραση αυτού του γονιδίου και προκαλούν υποστρόφη των κυττάρων του ενδομητρίου που έχουν υποστεί μετάλλαξη στο PTEN<sup>20</sup>.

Όσον αφορά τον τύπου 2 καρκίνο του ενδομητρίου (10%) δεν είναι οιστρογονο-

εξαρθώμενος, αναπτύσσεται σε έδαφος ατροφίας του ενδομητρίου και είναι πιο επιθετικός.

### **Καταστάσεις που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου**

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα οιστρονής χωρίς παράλληλη κυκλική αύξηση της προγεστερόνης λόγω της ανωοθυλακιορρηξίας. Επίσης συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα SHBG (sex hormone binding globulin), αυξημένα επίπεδα ελεύθερης οιστραδιόλης και αυξημένη μετατροπή ανδρογόνων σε οιστρογόνα στην περιφέρεια μέσω της δράσης της αρωματάσης. Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου πρόκλησης καρκίνου του ενδομητρίου.

Οι ωοθηκικοί και οι επινεφριδιακοί όγκοι που παράγουν οιστρογόνα αποτελούν επίσης περιπτώσεις οιστρογονικής διέγερσης του ενδομητρίου χωρίς την παράλληλη προστατευτική δράση της προγεστερόνης και συνεπώς αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου.

Η παχυσαρκία έχει ως συνέπεια την αύξηση της αρωματάσης, ενζύμου που μετατρέπει τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα στον λιπώδη ιστό. Έτσι με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων, τα οποία η αρωματάση χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα αυξάνονται τα οιστρογόνα σε βαθμό ανάλογο με την παχυσαρκία. Δεν είναι γνωστό αν τα αυξημένα επίπεδα της αρωματάσης οφείλονται στην αύξηση του αριθμού ή του μεγέθους των κυττάρων του λιπώδους ιστού.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η ακτινοθεραπεία της ελάσσονος πύελου. Επίσης οι άτεκνες γυναίκες, καθώς και

αυτές με καθυστέρηση της εμμηνόπαυσης βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου<sup>21</sup>. Όσον αφορά την εξωγενή χορήγηση οιστρογόνων, η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα χωρίς παράλληλη χορήγηση προγεσταγόνου αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο για καρκίνο ενδομητρίου από 2 έως 8 φορές στις διάφορες μελέτες<sup>22,23</sup>.

Ο κίνδυνος αυξάνει όσο μεγαλύτερο είναι το χρονικό διάστημα χορήγησης και όσο μεγαλύτερες είναι οι χορηγούμενες δόσεις. Τα στοιχεία αυτά αφορούν όλες τις μορφές οιστρογόνων που μελετήθηκαν συζευγμένα, αιθθυλοιστραδιόλη, διαιθυλστυλβεστρούλη. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για τις πρώιμες μορφές καρκίνου, αν και ο κίνδυνος είναι διπλάσιος έως τριπλάσιος και για τις πιο προχωρημένες μορφές της νόσου. Αν και ο κίνδυνος μειώνεται σταδιακά μετά τη διακοπή του χορηγούμενου οιστρογόνου, ακόμα και δέκα χρόνια μετά είναι μεγαλύτερος από αυτόν των γυναικών που δεν έλαβαν ποτέ ανάλογη θεραπεία.

Η κυκλική θεραπεία με συνδυασμό οιστρογόνου με προγεσταγόνο οδηγεί σε υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνο σε μικρότερη συχνότητα σε σχέση με τη θεραπεία μόνο με οιστρογόνο. Όσον αφορά τη χορήγηση συνδυασμού οιστρογόνου με προγεσταγόνο σε σχέση με τη μη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης πρόσφατα η μελέτη Million Women έδειξε μειωμένο κίνδυνο σε γυναίκες που έλαβαν σταθερό συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου και αμετάβλητο κίνδυνο σε αυτές που έλαβαν κυκλική αγωγή. Η χορήγηση τιμολόνης συνδιάστηκε με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου<sup>24</sup>.

## ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο πιο συχνός ορμονοεξαρτώμενος τύπος καρκίνου. Υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα στον καρκίνο του προστάτη που απαιτούν την παρουσία ορμονών προκειμένου να διατηρήσουν την ικανότητα τους για αύξηση και πολλαπλασιασμό. Έτσι η μείωση των επιπέδων των ορμονών οδηγεί αν όχι στη θεραπεία σίγουρα στον περιορισμό των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων<sup>25</sup>.

Κατά τη διάγνωση της νόσου το νεόπλασμα συνήθως αποτελείται από ετερογενείς υποπληθυσμούς νεοπλασματικών κυττάρων. Κάποια από αυτά είναι απολύτως ορμονοεξαρτώμενα με αποτέλεσμα να οδηγούνται στον θάνατο όταν βρεθούν σε περιβάλλον χωρίς ανδρογόνα. Άλλα είναι ορμονοευαίσθητα, δηλαδή αναπτύσσονται γρηγορότερα υπό την επίδραση των ανδρογόνων, ενώ όταν δεν υπάρχουν ανδρογόνα γίνονται ανενεργά και εισέρχονται στη φάση G<sub>0</sub> του κυτταρικού κύκλου χωρίς όμως να πεθαίνουν.

Τέλος υπάρχουν κύτταρα που αναπτύσσονται ανεξάρτητα από την ανδρογονική διέγερση. Ανάλογα με το ποιος κυτταρικός πληθυσμός υπερισχύει σε μια νεοπλασματική εξεργασία του προστάτη η στέρωση των ανδρογόνων μπορεί να οδηγήσει σε αντικειμενική υποχώρηση του όγκου, σε σταθεροποίηση ή σε σταθερή εξέλιξη της. Έτσι 40% των ανδρών με καρκίνο του προστάτη παρουσιάζουν σημαντική μείωση του όγκου, 40% παρουσιάζουν σταθεροποίηση της νόσου<sup>26,27</sup> ενώ στο υπόλοιπο 10% με 20% η νόσος συνεχίζει να εξελίσσεται όταν πάψει να υφίσταται το ανδρογονικό περιβάλλον.

Η αρχική αναλογία των διαφόρων

κυτταρικών υποπληθυσμών διαφοροποιείται σταδιακά με τη χορήγηση της ορμονικής θεραπείας. Τα κύτταρα που αναπτύσσονται ανεξάρτητα από το ορμονικό περιβάλλον πολλαπλασιάζονται με αποτέλεσμα να αποτελούν τον μοναδικό κυτταρικό πληθυσμό στα τελικά στάδια της νόσου.

Ο καρκίνος του προστάτη σε μικρό ποσοστό μπορεί να είναι και οιστρογονοεξαρτώμενος<sup>28</sup> Έτσι βελτίωση της νόσου έχει παρατηρηθεί σε <10% των ασθενών μετά τη χορήγηση του αντιοιστρογόνου ταμοξιφαίνη<sup>29</sup>. Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα τα οιστρογόνα μπορεί να οδηγούν σε αύξηση των ανδρογονικών υποδοχέων.

Επίσης η προλακτίνη ενισχύει τη δράση των εξωγενώς χορηγούμενων ανδρογόνων σε πειραματικά δεδομένα, όμως οι αναστολείς της έκκρισης της προλακτίνης (βρωμοκρυπτίνη) δεν ήταν αποτελεσματικοί σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.

Τέλος αυξητικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν ρόλο στην εξέλιξη της νόσου. Η IGFBP-2 έχει βρεθεί αυξημένη στον ορό ασθενών με καρκίνο του προστάτη και μάλιστα συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα του PSA και το στάδιο της νόσου<sup>30</sup>. Τελευταία συζητείται κατά πόσο τα αυξημένα επίπεδα PSA είναι απλώς αποτέλεσμα ή έχουν αιτιολογική συσχέτιση με τον καρκίνο του προστάτη καθώς έχει δράση πρωτεάσης που απελευθερώνει τον IGF-1 από την IGFBP-3, αυξάνοντας τοπικά τα επίπεδα του IGF-1<sup>5</sup>.

Κατά την εξέλιξη του ο μεταστατικός καρκίνος του προστάτη χάνει την εξάρτησή του από τα ανδρογόνα. Σ' ένα ποσοστό αυτών των περιπτώσεων παρατηρείται αύξηση του αριθμού των υποδο-



χέων των ανδρογόνων που όμως έχουν υποστεί μεταλλάξεις και παραμένουν ενεργοποιημένοι και απουσία του φυσικού συνδέτη τους (gain of function mutation)<sup>31</sup>.

Εκτός από τους ορμονικούς παράγοντες που παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου και γενετικοί παράγοντες ενέχονται σε αυτήν. Η επίπτωση της ανάμεσα σε μέλη της ίδιας οικογένειας είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη. Επίσης η συχνότητα της είναι μεγαλύτερη στους μαύρους Αμερικανούς σε σχέση με τους λευκούς. Βέβαια είναι πιθανό να συμμετέχουν και περιβαλλοντικοί παράγοντες σε αυτή τη διαφορά, αφού η συχνότητα της νόσου είναι κατά 6 φορές μικρότερη στους Νιγηριανούς από αυτήν στους μαύρους Αμερικανούς.

Μελέτες σε διδύμους ανέδειξαν γενετικό υπόβαθρο σε 44% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη. Ο σχετικός κίνδυνος για τη νόσο είναι διπλάσιος σε άνδρες που έχουν έναν συγγενή πρώτου βαθμού που πάσχει από τη νόσο. Το γονίδιο BRCA2 πιθανώς είναι υπεύθυνο για ένα μικρό ποσοστό της νόσου. Επίσης ένα άλλο γονίδιο που μπορεί να συσχετίζεται είναι το ELAC2 στο χρωμόσωμα 17p. Σε 10% των ασθενών διαπιστώθηκε μια αύξηση των γλουταμινικών επαναλήψεων στην περιοχή των ανδρογονικών υποδοχέων.

Όσο αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί διαιτητικοί παράγοντες, έκθεση σε χημικά καθώς και λοιμώδεις παράγοντες. Πρωτεύοντα παράγωγα του c-ras ογκογονιδίου έχουν ανιχνευθεί σε νεοπλασματικό ιστό, όμως το πιθανότερο είναι να πρόκειται για δευτερογενή ενεργοποίηση ογκογονιδίων παρά για πρωτογενή προσβολή από ρετροϊό.

## **ΩΟΘΗΚΗ**

Όσο αφορά τον καρκίνο των ωοθηκών, έχουν ταυτοποιηθεί πολύ λιγότεροι παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση του σε σχέση με τα προαναφερθέντα όργανα. Όμως τα υπάρχοντα δεδομένα είναι αρκετά για τη στήριξη της αιτιολογικής συσχέτισης αυτής της κακοήθειας με τις ορμόνες. Έτσι οι άτεκνες γυναίκες παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν τεκνοποιήσει - 70% μείωση του κινδύνου σε γυναίκες με 3 ή περισσότερα παιδιά. Επίσης οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία προκειμένου να τεκνοποιήσουν έχουν 3 έως 5 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου.

Η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων ως θεραπεία υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν φαίνεται από τις περισσότερες υπάρχουσες μελέτες να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο ωοθηκών (μόνο σε μία, σε γυναίκες που έλαβαν συζευγμένα οιστρογόνα και διαιθυλστυλβεστρολή διαπιστώθηκε αύξηση του κινδύνου)<sup>32</sup>. Αντίθετα η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων φαίνεται ότι έχει προστατευτική δράση, που είναι ανάλογη με το χρονικό διάστημα που λαμβάνονται - μείωση του κινδύνου κατά 50-70% σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία για πάνω από 5 χρόνια.

Με βάση αυτά τα δεδομένα φαίνεται ότι ο παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης της νόσου σχετίζεται με τη διέγερση των ωοθηκών από τις γοναδοτροφίνες<sup>33</sup>.

## **ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΜΗΤΡΑΣ**

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας συσχετίζεται με βάση κλινικά, εργαστηριακά και επιδημιολογικά δεδομένα με την προσβολή του από τους ιούς HPV<sup>34</sup>.

Οι δύο κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι ο μεγάλος αριθμός συντρόφων και η μικρή ηλικία της πρώτης σεξουαλικής επαφής.

Η πολύ ισχυρή συσχέτιση αυτής της νόσου με τους προαναφερθέντες λοιμώξεις και κοινωνικούς παράγοντες επισκιαίνει άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα το κάπνισμα – η ανεύρεση μεταβολιτών του καπνού στον βλεννογόνο του τραχήλου υποδεικνύει έναν πιθανό μηχανισμό συσχέτισης.

Ο τράχηλος είναι όργανο στόχος ορμονών και συνεπώς διάφοροι ορμονικοί παράγοντες μπορούν να μεταβάλλουν τον κίνδυνο πρόκλησης καρκίνου. Έχει αποδειχθεί ότι ο μεγάλος αριθμός τοκετών και η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νεοπλασίας (αφού έχουν ληφθεί υπόψη παράγοντες όπως οι ιογενείς λοιμώξεις και η σεξουαλική συμπεριφορά)<sup>35</sup>.

Επίσης η παρακολούθηση γυναικών που εκτέθηκαν σε διαιθυλστυλβεστρόλη κατά την ενδομήτρια ζωή αποκάλυψε αυξημένη επίπτωση ανάπτυξης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με τις άλλες γυναίκες<sup>36</sup>. Τα στοιχεία αυτά χρειάζονται επιβεβαίωση, αλλά αποτελούν ένδειξη ότι ο τράχηλος της μήτρας δέχεται την επίδραση ορμονών, με αποτέλεσμα ορμονικοί παράγοντες να μπορούν να τροποποιήσουν την επίπτωση της καρκινογένεσης στο όργανο αυτό.

#### **ΑΛΛΟΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ**

Η αιτιολογική σχέση της έκθεσης σε διαιθυλστυλβεστρόλης (DES) κατά την ενδομήτρια ζωή και της ανάπτυξης δι-αυγοκυτταρικού καρκινώματος κόλπου και τραχήλου είναι τεκμηριωμένη<sup>37</sup>. Υ-

πάρχουν στοιχεία ότι όσο νωρίτερα κατά τη διάρκεια της κύησης ξεκίνησε η θεραπεία με DES τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για ανάπτυξη της νεοπλασίας.

Ενδιαφέρον είναι ότι η έναρξη της νόσου σε μεγάλο ποσοστό συμβαίνει μεταξύ των 11 και 20 ετών, στοιχείο που θέτει την υποψία ότι η εφηβεία με την αύξηση των επιπέδων των ενδογενών ορμονών αποτελεί απαραίτητο παράγοντα για την ολοκλήρωση της δράσης της DES.

#### **ΟΡΧΕΙΣ**

Μελέτες καρκίνου όρχεων σε σχετικά νέους άνδρες, θέτουν την υπόνοια ότι υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων ενδογενούς ή εξωγενούς προέλευσης σε εγκύους που κυοφορούν άρρεν έμβρυο, οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο κρυφορχίας και καρκίνου των όρχεων<sup>38</sup>.

#### **ΗΠΑΡ**

Οι ορμόνες έχουν συσχετισθεί με νεοπλασματικές εξεργασίες του ήπατος τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

#### **ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ – ΑΝΑΒΟΛΙΚΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ**

Τα παράγωγα της μεθυλτεστοστερόνης και της οξυμεθολόνης έχουν συνδεθεί με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε περιπτώσεις ασθενών που βρίσκονταν σε χρόνια θεραπεία λόγω απλαστικής αναιμίας<sup>39</sup>. Επίσης περιπτώσεις νεοπλασιών ήπατος παρατηρήθηκαν σε χρόνια θεραπεία με ανδρογόνα για άλλους λόγους – η διακοπή της αγωγής οδήγησε σε αρκετές περιπτώσεις σε υποχώρηση της εξεργασίας. Τα στοιχεία αυτά δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν γιατί άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως η ηπατίτιδα Β δεν έχουν ληφθεί υπόψη σε αυτές τις μελέτες.

## ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καλοηθών νεοπλασιών του ήπατος είναι αυξημένος σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία και είναι ανάλογος με το χρονικό διάστημα λήψης και την περιεκτικότητα τους σε δραστικές ουσίες. Έτσι για χρήση από 3 έως 5 έτη ο κίνδυνος αυξάνει κατά 100 φορές σε σχέση με τον κίνδυνο που έχουν οι γυναίκες οι οποίες δεν έχουν λάβει ποτέ αντισυλληπτικά, ενώ στις περιπτώσεις λήψης για πάνω από 7 έτη ο κίνδυνος αυξάνει κατά 500 φορές<sup>40,41</sup>.

Όσο αφορά τη συσχέτιση με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, οι μελέτες που έγιναν με μικρό αριθμό περιστατικών, σε χώρες με μικρή επίπτωση της νόσου, έδειξαν επίπτωση 9 φορές μεγαλύτερη σε χρόνια λήψη αντισυλληπτικών<sup>42</sup>. Αντίθετα σε δύο μελέτες που έγιναν σε χώρες με αυξημένη επίπτωση της νόσου δεν έδειξαν αύξηση του κινδύνου με τη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων<sup>43,44</sup>.

## ΆΛΛΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Κατά καιρούς έχουν εκφρασθεί απόψεις υπέρ της συμμετοχής ορμονών και κυρίως των οιστρογόνων σε περιπτώσεις κακοηθών νεοπλασμάτων όπως το κακόηθες μελάνωμα, ο καρκίνος του θυρεοειδούς, του νεφρού, του παχέος εντέρου, της χοληδόχου κύστεως, του πνεύμονα. Όσον αφορά στον καρκίνο του παχέος εντέρου οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος στους ασθενείς με μεγαλακρία και αυξημένα επίπεδα GH και IGF-1, αν και η σπανιότητα της νόσου καθιστά δυσχερή την ακριβή εκτίμηση του βαθμού αύξησης του κινδύνου<sup>5</sup>. Συσχέτιση της μεγαλακρίας και με άλλους καρκί-

νους όπως του μαστού έχει επίσης αναφερθεί χωρίς να υπάρχουν επαρκή όμως δεδομένα.

Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν επίπεδα IGF-1 στα ανώτερα φυσιολογικά όρια με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού, προστάτη και παχέως εντέρου<sup>5</sup>. Η μελέτη WHI έδειξε μείωση στον αριθμό καρκίνων του παχέος εντέρου με τη χορήγηση HRT, εντούτοις διαγνώστηκαν σε πιο προχωρημένο στάδιο<sup>45</sup>. Δεν υπήρξε διαφορά στις γυναίκες που έλαβαν μόνο ERT. Οι παρατηρήσεις αυτές όμως παραμένουν υποθετικές και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να προκύψουν τεκμηριωμένα στοιχεία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Purdy RH. Carcinogenic potential of estrogens in some mammalian model systems. *Prog Cancer Res Ther* 1984;31:401
2. Li JJ, Li SA. Estrogen carcinogenesis in hamster tissues: a critical review. *Endocr Rev* 1990;11:524
3. Haaf H, Metzler M, Li JJ. Influence of a naphthoflavone on the metabolism and binding of ethinylestradiol in male Syrian hamster liver microsomes: possible role in hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:5460
4. Metzler M. Metabolism of stilbene estrogens and steroidal estrogens in relation to carcinogenicity. *Arch Toxicol* 1984;55:104
5. Jenkins P, Mukherjee A and Shalet S. Does growth hormone cause cancer? *Clinical Endocrinology* 2006; 64:115–121
6. Melmed S. Acromegaly and cancer: Not a problem? *J Clin Endocr Metab* 2001;86:2929.
7. Yager J and Davidson N. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270-82
8. Sekowski JW, Malkas LH, Schnaper L, et al. Human breast cancer cells contain an error-prone DNA replication apparatus.

- Cancer Res 1998;4:229-237
9. Armstrong K, Eisen A, Weber B Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:564-571
  10. Tulinius H, Day NE, Johannesson G, et al. Reproductive factors and risk for breast cancer in Iceland. *Int J Cancer* 1978;21:724
  11. Kinlen LJ. Meat and fat consumption and cancer mortality *Lancet* 1982;1:946
  12. Willet WC, Stampfer M-T, Colditz GA et al. Dietary fat and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987;316:22
  13. MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review. *J Natl Cancer Inst* 1973;50:21
  14. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146
  15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33
  16. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12
  17. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448-5
  18. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59. [Erratum, *Lancet* 1997;350:1484.]
  19. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27. [Erratum, *Lancet* 2003; 362:1160.]
  20. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366: 491-505
  21. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974;2:122
  22. Brinton LA, Hoover RN, et al. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk;unresolved issues. *Obstet Gynecol* 1993;81;265
  23. Shapiro S, Kaufman DW, Slone D, et al. Recent and past use of conjugated estrogens in relation to adenocarcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1980;303;485
  24. Hormones and endometrial cancer—new data from the Million Women Study Vol 365 April 30, 2005;1517-1518
  25. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R3327H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981;41:5070
  26. The Leuprolide Study Group. Leuprolide vs diethylstilbestrol for metastatic prostatic cancer. *N Engl J Med* 1984;311:1281
  27. Parmar H, Phillips RH, Lightman SL, et al. Randomized controlled study of orchidectomy vs. long-acting D-Trp-6-LHRH microcapsules in advanced prostatic cancer. *Lancet* 1985;2:1201
  28. Wolf RM, Schneider SL, Pontes JE, et al. Estrogen and progesterone receptors in human prostatic carcinoma. *Cancer* 1985;55:2477
  29. Glick JH, Wein A, Padavic K, et al. Phase II trial of tamoxifen in Metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer* 1982;49:1367
  30. Cohen P, Peehl DM, Stamey TA, et al. Elevated levels of insulin-like growth factor-binding protein-2 in the serum of prostate cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1031
  31. Nelson W, De Marzo A, Isaacs W. Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366-381
  32. Hoover R, Gray LA Sr, Fraumeni JF Jr. DES and the risk of ovarian cancer. *Lancet* 1977;1;533
  33. Wtittmore AS, Harris R, Itnyre J, et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk; collaborative analysis of 12US case-

- control studies. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184
34. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that HPV infection causes most cervical intra-epithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958
  35. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. *Br Med J* 1985;290:961
  36. Robboy SJ, Noller KL, O'Brien P, et al. Increased incidence of cervical and vaginal dysplasia in 3980 DES – exposed women. *JAMA* 1984;252:2979
  37. Herbst AL. Clear cell adenocarcinoma and the current status of DES exposed females. *Cancer* 1981;48:484
  38. Depue RH. Maternal and gestational factors affecting the risk of cryptorchidism and inguinal hernia. *Int J Epidemiol* 1984;13:311
  39. Hoover R, Fraumeni JF Jr. Drug induced cancer. *Cancer* 1981;47:1071
  40. Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with the use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470
  41. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma: the role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644
  42. Prentice RL. Epidemiologic data on exogenous hormones and hepatocellular carcinoma and selected other cancers. *Prev Med* 1991;20:38
  43. WHO Collaborative study of Neoplasia and Steroid contraceptives. Combined oral contraceptives and liver cancer. *Int J Cancer* 1989;43:254
  44. Kew MC, Song E, Mohammed A, Hodgkinson J. Contraceptive steroids as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case/control study in South African black women. *Hepatology* 1990;11:298
  45. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004