

170 A. Millet Serrano^a
F. Dirbas^b

Terapia hormonal sustitutiva en pacientes con antecedente de cáncer de mama

^aResearch Fellow en Patología Mamaria. Departamento de Cirugía. Stanford University. Palo Alto. California.
Médico Asociado. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Literaria de Valencia.

^bAssociate Professor. Servicio de Cirugía General. Departamento de Cirugía. Stanford University. Palo Alto. California.

Hormone replacement therapy in patients with a history of breast cancer

Correspondencia:

Dr. A. Millet Serrano, MD, Research Fellow.
Division of General Surgery. Department of Surgery.
300 Pasteur Drive H 3625 Stanford, CA94305-5655.
Correo electrónico: amillets@stanford.edu

Fecha de recepción: 25/10/01
Aceptado para su publicación: 6/2/02

A. Millet Serrano, F. Dirbas. Terapia hormonal sustitutiva en
pacientes con antecedente de cáncer de mama.

RESUMEN

En general, no se aconseja el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS) de las pacientes con antecedente de cáncer mamario. Esta actitud se debe a la creencia, no demostrada, de que los estrógenos pueden aumentar el riesgo de recidiva tumoral. Numerosos trabajos sugieren que la THS no aumenta de forma clínicamente relevante el riesgo de recidiva tumoral o de segundo tumor primario. Sin embargo, muchos de ellos son poco concluyentes. En la actualidad, no existen datos fiables sobre los riesgos y beneficios que entraña la THS en estas pacientes. El clínico debe conocer el estado actual de la evidencia respecto a este tema para poder informar detalladamente a la paciente, la cual tendrá la última palabra.

PALABRAS CLAVE

Terapia hormonal sustitutiva (THS). Antecedente de cáncer mamario. Menopausia. Recidiva tumoral.

ABSTRACT

In general, hormone replacement therapy (HRT) is not advised in patients with a history of breast cancer. This attitude is due to the unfounded belief that estrogens can increase the risk of tumor recurrence. Numerous studies suggest that HRT does not produce a clinically relevant increase in the risk of tumor recurrence or of a second primary tumor. However, many of these studies are inconclusive. Currently, reliable data on the risks and benefits of HRT in these patients is lacking. Specialists should keep up to date with the evidence to be able to provide detailed information to the patient; it is the patient who has the last word.

KEY WORDS

Hormone replacement therapy. Breast cancer antecedents. Menopause. Tumor recurrence.

INTRODUCCIÓN

Actualmente se aconseja la terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos, asociados o no a gestágenos, a la mayoría de las pacientes sanas que alcanzan la menopausia. En efecto, la THS es eficaz para mejorar la calidad de vida al controlar los sofocos y mitigar los síntomas derivados de la atrofia genitourinaria¹. Además, contribuye a mantener y aumentar la densidad de masa ósea (DMO), así como a prevenir las fracturas^{2,3}. Por último, aunque su papel cardiovascular es menos claro, ciertos estudios sugieren que la THS reduce el riesgo de enfermedad coronaria^{4,5}.

Por el contrario, en las pacientes con antecedente de cáncer mamario se desaconseja sistemáticamente la THS por la posibilidad, no demostrada, de que los estrógenos aumenten la incidencia de recidivas tumorales por activación de células neoplásicas "durmientes"⁶.

Varias razones epidemiológicas explican el interés creciente que suscita esta cuestión:

- La detección de tumores de pequeño tamaño es cada vez más frecuente, en parte debido a las campañas de cribado poblacional; por otra parte, los avances terapéuticos alargan las expectativas de supervivencia y hacen que cada vez más pacientes alcancen la menopausia.
- El mayor uso de quimioterapia en los protocolos terapéuticos multiplica el número de pacientes jóvenes que presentan un fallo ovárico precoz (90% en algunas series)⁷.
- La amplia utilización del tamoxifeno genera una clínica similar a la menopáusica (sofocos, sequedad vaginal, etc.) en más del 50% de las pacientes tratadas^{8,9}.
- Entre las pacientes, mejor informadas, cada vez preocupan más la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular.

La paradoja que se le plantea al clínico en la actualidad es la siguiente: los conocimientos disponibles sugieren fuertemente que tanto los estrógenos como la progesterona contribuyen al desarrollo tumoral y quizá también a su recidiva¹⁰. Sin embargo, la práctica clínica ya no aconseja la castración de las pacientes jóvenes que no quedan amenorreicas tras la quimioterapia. De hecho, muchas pacientes conservan la actividad ovárica durante largo tiempo tras

recibir quimioterapia y algunas de ellas llegan incluso a gestar.

En este trabajo revisamos la bibliografía que trata este tema e intentamos responder a las siguientes preguntas: ¿la información proveniente de pacientes sanas bajo THS sugiere algún aumento en el riesgo relativo de desarrollar un cáncer de mama?, ¿el estímulo hormonal condiciona el comportamiento tumoral?, ¿cómo perciben la menopausia las pacientes con antecedente de cáncer mamario?, ¿qué estudios publicados analizan la relación entre THS y recidiva tumoral en estas mujeres?

Los objetivos finales de este trabajo son poner al día al clínico de la información más relevante publicada hasta el momento y ayudarle a valorar si ha llegado el momento de reconsiderar su actitud frente a la THS de estas pacientes.

RELACIÓN ENTRE THS Y CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES SANAS

En la actualidad existen suficientes datos para afirmar que la estrogenoterapia en pacientes sanas aumenta ligeramente el riesgo relativo de desarrollar un cáncer mamario.

En la posmenopausia, varios estudios han demostrado que las concentraciones séricas de estradiol endógeno son más elevadas en pacientes que desarrollan un tumor mamario¹¹.

La realización de metaanálisis confirma estos datos: el último estudio colaborativo con 52.000 mujeres con cáncer mamario frente a 108.000 sanas establece un riesgo relativo relacionado con el uso de THS a largo plazo de 1,3-1,4¹².

La prolongación de la premenopausia, con sus valores elevados de estradiol sérico, aumenta el riesgo de desarrollar el tumor; este riesgo se incrementa un 2,8% por cada año que una mujer mantiene la actividad ovárica¹².

Se cree que el aumento de riesgo atribuido a la administración de THS refleja el nivel intermedio de estímulo estrogénico respecto de la pre y la posmenopausia (170 pmol/l en pacientes con THS transdérmica de 50 µg frente a 500 pmol/l en pacientes premenopáusicas y 25 pmol/l en la posmenopausia)¹³.

El papel de la progesterona ha sido, hasta hace poco tiempo, algo más controvertido. Algunos estudios de principios de los ochenta –reducidos y mal diseñados

172 dos- sugirieron que la progesterona disminuía el riesgo relativo de cáncer mamario^{14,15}. Sin embargo, en la actualidad todo indica que la THS con gestágenos aumenta el riesgo relativo de cáncer mamario¹⁶⁻²⁰.

No es menos cierto que los tumores desarrollados en mujeres bajo THS tienen mejor pronóstico que los de pacientes menopáusicas que no toman THS^{21,22}.

Hasta cierto punto, esto puede deberse a la mayor vigilancia a la que se somete a estas pacientes; sin embargo, en los estudios sobre fracción de fase S se observa que los tumores de pacientes bajo THS presentan comportamientos intrínsecamente menos agresivos²³.

Es importante señalar que la mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios observacionales que no pueden sustraerse a ciertos sesgos.

Hoy por hoy, basándonos en estos datos, debemos asumir que los estrógenos aumentan ligeramente el riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes sanas; la asociación de un gestágeno incrementa este riesgo.

REGULACIÓN HORMONAL DEL COMPORTAMIENTO TUMORAL: PAPEL DE LOS ESTRÓGENOS Y LA PROGESTERONA

Los estrógenos se comportan como promotores tumorales estimulando la proliferación de células epiteliales mamarias y aumentando la probabilidad de transformación celular neoplásica. En casi todos los modelos experimentales *in vitro* y con roedores el desarrollo tumoral es dependiente de los estrógenos²⁴.

Así, los estrógenos determinan la síntesis de gran número de factores de crecimiento polipeptídicos en los modelos hormonodependientes. Lo mismo pasa con la capacidad de invasión de membrana –relacionada con la capacidad metastatizante del tumor–: depende de estrógenos en los modelos hormonodependientes y está aumentada en modelos hormonoindependientes²⁴⁻²⁸.

Los modelos animales e *in vitro* con gestágenos aportan datos menos concluyentes: en algunos modelos, los gestágenos favorecen la diferenciación tumoral, mientras que en otros potencian el crecimiento²⁴.

Un metaanálisis sugiere indirectamente la relación entre el pronóstico de las pacientes tratadas por cáncer mamario y el estímulo estrogénico: en las muje-

res premenopáusicas menores de 50 años con cáncer de mama, la ovariectomía en ausencia de quimioterapia mejora significativamente la supervivencia a largo plazo²⁹.

No se descarta que parte de la eficacia de la quimioterapia en pacientes jóvenes provenga de la inhibición de la actividad ovárica y, por tanto, de la disminución de las concentraciones de estrógenos séricos.

PERCEPCIÓN DE LA MENOPAUSIA POR PARTE DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Los 2 estudios más importantes realizados hasta el momento que han analizado este punto comunicaron resultados similares: Vassilopoulou³⁰ entregó un cuestionario a 224 pacientes con cáncer de mama, hallando que el 77% era posmenopáusica. De ellas, el 27% consideraba que necesitaba algún tratamiento de su proceso menopáusico; sin embargo, sólo el 8% había recibido THS desde el tratamiento de su tumor. El 78% temía que la THS activase su tumor, aunque el 70% de ellas refería temer también la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular (72%). El 44% de las pacientes consideraría la THS bajo supervisión médica. Couzy³¹ reunió una serie de 222 pacientes con cáncer de mama, hallando que 190 eran menopáusicas (85%). De ellas, el 41% consideraba la menopausia como un problema físico o psíquico y la mitad refería sentir la necesidad de algún tratamiento. Sin embargo, sólo el 30% aceptaría ser tratado con THS. Estas últimas correspondían con las que habían padecido síntomas más severos, en especial trastornos del sueño y depresión.

En general ambos estudios sugieren que la menopausia tiene un impacto importante sobre la calidad de vida de las pacientes con cáncer mamario y que la THS suscita interés entre ellas; sin embargo, sólo un tercio están dispuestas a iniciar THS bajo supervisión médica.

RIESGO RELATIVO DE RECIDIVA TUMORAL EN PACIENTES MENOPÁUSICAS CON ANTECEDENTE DE CÁNCER MAMARIO

Existen pocos estudios que analizan el papel de la THS en estas pacientes. En general se han publi-

cado series reducidas, no aleatorizadas ni controladas.

Una primera aproximación la constituye el estudio de las pacientes que quedan gestantes (estado hiperestrogénico) tras un cáncer mamario. La bibliografía demuestra, en general, que las pacientes diagnosticadas durante la gestación o en los 2 años siguientes tienen peor pronóstico. Más allá de 2 años, el pronóstico no parece empeorar³².

Sin embargo, los trabajos que analizan el tema del cáncer de mama y la gestación suelen presentar sesgos de selección importantes, ya que sólo se aconseja la gestación a las pacientes con tumores de mejor pronóstico.

Varios estudios de casos y controles han analizado la cuestión de la THS en pacientes tratadas por cáncer de mama³³⁻³⁵.

En uno de ellos³³ se seleccionaron 25 pacientes con antecedente de cáncer mamario que tomaron THS; se aparearon con 50 pacientes sin tratamiento según edad, estadio y duración del seguimiento. En todas las pacientes se esperó al menos 25 meses desde el momento del diagnóstico del tumor hasta el inicio de la THS. Sólo una paciente en el grupo bajo THS recidivó, frente a dos en el grupo sin tratamiento. Los autores concluyeron que no se puede atribuir a la THS ningún efecto adverso sobre el pronóstico de estas pacientes.

En 2001, O'Meara³⁴ publicó los resultados de una serie de 174 pacientes con historia de cáncer mamario y menopausia tratada con THS. Cada una de ellas fue apareada con 4 pacientes similares, no tratadas con THS. Los factores de apareamiento fueron los mismos que en el estudio anterior. La tasa de recurrencia fue de 17/1.000 entre las pacientes tratadas y de 30/1.000 entre las no tratadas. Las tasas de muerte por cáncer mamario fueron 5/1.000 frente a 15/1.000, respectivamente.

Otra serie publicada a mediados de los noventa puso de manifiesto resultados similares³⁵.

Algunos autores han estudiado la evolución de series de pacientes con antecedente de cáncer mamario tratadas con THS.

Uno de los primeros estudios de este tipo³⁶ seleccionó a 65 de estas pacientes para recibir estrógenos conjugados equinos (ECE) y norgestrel de forma combinada continua durante 6 meses. Eran mujeres con sofocos rebeldes a otras medicaciones y con síntomas de sequedad vaginal y/o uretritis. La clínica

menopáusica mejoró en todas ellas y en los 2 años de seguimiento mínimo no se observó ningún caso de recidiva tumoral.

En otro estudio³⁷ se administró THS a 77 pacientes con historia de cáncer mamario para combatir la clínica menopáusica, prevenir la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular. El intervalo mínimo entre el tratamiento tumoral y el inicio de la THS fue de 24 meses. La duración media de tratamiento fue de 27 meses. Un total de 7 pacientes recidivaron, cinco de ellas mientras recibían la medicación. Se han comunicado resultados similares en series más reducidas³⁸⁻⁴⁰.

Se ha analizado el efecto de asociar THS y tamoxifeno sobre el riesgo de recidiva tumoral⁴¹. Se administró tamoxifeno (20 mg/día) y THS (0,625 o 1,25 mg/día) a 35 pacientes durante una media de 14 meses; 24 de ellas mejoraron parcial o totalmente su clínica menopáusica. Tras un seguimiento corto (43 meses), sólo se comunicaron 2 recidivas.

En la actualidad no se conoce si la asociación de tamoxifeno a THS ofrece algún tipo de protección frente al aumento del riesgo de recidiva inducido por THS.

En por lo menos 2 estudios se ha valorado el efecto de la THS en estas pacientes mediante aleatorización en 2 grupos: THS frente a no tratamiento^{42,43}.

En uno de ellos se reclutaron 100 pacientes con tumores de estadificación temprana⁴². Se aleatorizaron para recibir THS o no recibir tratamiento durante 6 meses. Sólo recidivó una paciente (1%).

Otra serie⁴³ incluyó a 319 pacientes con antecedente de cáncer mamario y clínica menopáusica. Eran pacientes operadas por lo menos 2 años antes del inicio de la THS si los tumores eran estrogénod dependientes, y por lo menos 10 años antes en caso de tumores estrogénoindependientes. Después de esta estricta selección, las pacientes fueron aleatorizadas en 2 grupos: THS frente a no tratamiento. En caso de no aceptar la aleatorización se les administró THS fuera del estudio. Sólo se comunicó una recidiva (2,5%) –o nuevo tumor primario– entre las 39 pacientes tratadas (31 aleatorizadas y 8 fuera del estudio). En el grupo sin tratamiento recidivaron 14 (5%) de 280 pacientes (31 aleatorizadas y 249 fuera del estudio).

No parece existir un gran incremento en el riesgo de recidiva en las pacientes que reciben THS, es-

174 pecialmente en tratamientos cortos; sin embargo, de nuevo el sesgo de selección limita la utilidad de estos datos.

Los estudios referidos hasta el momento sugieren que el efecto de la THS sobre el pronóstico de estas pacientes es clínicamente poco relevante.

Sin embargo, se trata de estudios muy sesgados; en general incluyen un reducido número de pacientes muy seleccionadas. No suelen existir grupos control. Además, los períodos de seguimiento son claramente insuficientes, ya que la valoración de cambios en el riesgo relativo de cáncer de mama o de recidiva tumoral requiere un tiempo muy prolongado, en especial entre las pacientes sanas bajo THS.

Debemos considerar la información aportada como insuficiente para apoyar en ella pautas de actuación clínica.

Además, contrariamente a lo observado hasta el momento, algunos estudios sugieren que la THS podría afectar muy negativamente a la evolución de la enfermedad tumoral en algunas pacientes⁴⁴⁻⁴⁹.

Así, se han comunicado respuestas clínicas tras la retirada de la THS en hasta el 40% de las pacientes de algunas series⁴⁴.

Un estudio refiere la regresión clínica completa –no confirmada por el estudio anatomopatológico– del tumor primario tras retirar la THS⁴⁵.

En 4 pacientes que desarrollaron enfermedad metastásica, la simple retirada de la THS se acompañó de regresión de las metástasis; los autores concluyeron que la retirada de la THS puede considerarse una medida apropiada en casos de enfermedad metastásica desarrollada bajo THS⁴⁶.

Recientemente se ha analizado la relación entre THS y factores pronósticos en una cohorte de 349 pacientes con cáncer mamario⁴⁷. En las pacientes con tumores estrogendependientes, la administración de THS se relacionó con aumentos de la fracción de fase S.

Por último, existe evidencia creciente de que la THS aumenta la densidad radiológica mamaria y dificulta el diagnóstico de recidivas o de nuevos tumores primarios^{48,49}.

Con todos estos datos contradictorios en la mano, en 1997 se publicó un estudio de análisis de decisión⁵⁰; se basó en que las mujeres con diagnóstico previo de cáncer de mama presentan un riesgo mucho más alto de muerte por el proceso tumoral que por osteoporosis o enfermedad cardiovascular. Con-

cluyó que es inaceptable aumentar –aunque sea ligeramente– el riesgo de recidiva tumoral, puesto que no se consigue con la THS ningún beneficio en términos de supervivencia.

Como hemos comprobado, la bibliografía actualmente disponible aporta datos escasos, contradictorios y poco fiables. La información definitiva sólo puede proceder de amplios estudios aleatorizados, controlados y con largos períodos de seguimiento.

En la actualidad sólo es factible valorar el uso de la THS en casos de pacientes muy seleccionadas, con clínica climatérica severa y tratamientos a corto plazo. Las pacientes inicialmente beneficiarias serían aquellas con tumores de buen pronóstico (DCIS, tumores pequeños sin afección axilar y con bajo riesgo de recidiva) y clínica climatérica severa. Sólo si en estos estudios la THS demostrase ser segura podrían acometerse otros con THS a largo plazo.

Dado que la mayoría de las pacientes no acepta ningún aumento en el riesgo de recidiva aportado por la THS^{51,52}, hay que emprender estudios amplios que incluyan un elevado número de pacientes y con seguimiento durante largos períodos. Sólo así se pueden evidenciar los pequeños aumentos de riesgo que muy pocas pacientes están dispuestas a aceptar.

En la actualidad, existen 3 estudios, iniciados recientemente, que se ocupan de este tema (el estudio HABITS iniciado en 1996, el estudio sueco iniciado en 1998 y el estudio británico iniciado en 2000). Los tres aleatorizan a las pacientes en 2 grupos: tomar o no tomar THS durante 2 años. Los resultados tardarán en llegar.

CONCLUSIONES

Mientras no dispongamos de los resultados provenientes de estudios amplios, aleatorizados y controlados no podremos determinar si la THS aumenta –y en qué medida– el riesgo relativo de recidiva tumoral en estas pacientes.

Si aceptamos que el riesgo relativo de desarrollar un cáncer de mama en pacientes sanas con THS es de aproximadamente 1,3-1,4, cualquier pequeño aumento en el riesgo de recidiva debido a la THS superaría al beneficio aportado por la quimioterapia y la hormonoterapia.

Sin embargo, se podría valorar el inicio de THS en ciertas pacientes con clínica climatérica severa y

enfermedad tumoral de bajo riesgo (tumores *in situ*, tumores infiltrantes pequeños y factores pronósticos favorables, etc.); la duración de los tratamientos debería ser corta (menos de 2 años).

En cualquier caso, no aconsejamos el inicio de THS sin un consentimiento firmado por la paciente asumiendo un cierto aumento en su riesgo relativo de recidiva que todavía no podemos precisar.

Por último, el clínico debe conocer la existencia de alternativas para tratar las complicaciones derivadas

de la privación estrogénica: los bifosfonatos, una dieta apropiada rica en calcio, etc. y ejercicios de carga para combatir la osteoporosis; la clonidina, algunos antidepresivos o la vitamina E pueden ser de cierta utilidad para reducir los sofocos; los lubricantes locales o las cremas vaginales con estrógenos mejoran la sequedad urogenital; por último, el control de la ingestión calórica y de grasas, el ejercicio regular, el abandono del tabaco y la terapia con estatinas son útiles para prevenir la enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daly E, Gray A, Barlow D, et al. Measuring the impact of menopausal symptoms in quality of life. *BMJ* 1993;307:836-40.
2. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16.
3. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
4. The PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
5. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75.
6. Disaia P, Brewster WR. The choice of estrogen replacement therapy after a diagnosis of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6:135-6.
7. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718-29.
8. Love RR, Caneron L, Connel, Leventhal H. *Arch Intern Med* 1991;151:1842-47.
9. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen treatment in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989;320:479-84.
10. Dickson RB, Thompson EW, Lippman ME, et al. Regulation of proliferation, invasion and growth factor synthesis in breast cancer by steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:305-16.
11. Thomas HV, Reeves GK, Key TJ. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 1997;8:922-8.
12. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
13. Fiel CS, Ory SJ, Wahner WH. Preventive effects of transdermal 17 beta estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a 2 year placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:114-21.
14. Gambrell DR, Maier RC, Sanders BI. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users. *Obstet Gynecol* 1983;62:435-43.
15. Natchigall IE, Natchigall RH, Natchigall RD, et al. Estrogen replacement therapy II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979;54:74-9.
16. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen vs estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:328-32.
17. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy in breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-91.
18. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, et al. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999;10:253-60.
19. Colditz GA, Rosner B. Nurses' Health Study Research Group. Use of estrogen plus progestin is associated with greater increase in breast cancer risk than estrogen alone. *Am J Epidemiol* 1998;147:645.
20. Willet CG, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal estrogens – opposed, unopposed, or none of the above. *JAMA* 2000;283:534-5.
21. Schairer C, Gail M, Byrne C. Estrogen replacement therapy in a large screening study. *J Natl Cancer Inst* 1999;350:114-21.

22. Willis DB, Calle EE, Miracle-Mc Mahill HL. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996;7:449-57.
23. Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:3115-20.
24. Dickson RB, Thompson EW, Lippman ME. Regulation of proliferation, invasion and growth factor synthesis in breast cancer by steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:305-16.
25. Thomas DB. Do hormones cause breast cancer? *Cancer* 1984;53:
26. King RJB. A discussion of the roles of estrogen and progestin in human mammary carcinogenesis. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1991;39:811-8.
27. Berrino F, Muti P, Micheli A. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:291-6.
28. Zhang, Kiel DP, Kreger BE, et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;336:611-7.
29. Early breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1996;348:1189-96.
30. Vassilopoulou-Sellin R, Zolinsky C. Estrogen replacement therapy in women with breast cancer: A survey of patient attitudes. *Am J Med Sci* 1992;304:145-9.
31. Couzy RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH, et al. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2737-44.
32. Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol Royal College of Radiologist* 1989;1:11-8.
33. Wile AG, Opfell RW, Magileth DA. Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer patients. *Am J Surg* 1993;165:372-5.
34. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:754-62.
35. Eden JA. A case controlled study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995;2:67-72.
36. Stoll BJ. Hormone replacement therapy in women treated for breast cancer. *Euro J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1909-13.
37. Di Saia PJ, Grosen EA, Kurosaki T, et al. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1494-8.
38. Gorins A. Traitement hormonal substitutif de menopause chez la femme ayant des antecedents personnels de mastopathie benigne ou de cancer du sein. *Gynecol Oncol* 1999;94:25-9.
39. Blumming AZ, Waisman JR, Dosik GA, et al. Hormone replacement therapy in women with previously treated primary breast cancer, update IV. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;17:496.
40. Decker T, Cox D, Burdakin J, et al. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:209.
41. Powles TJ, Hickish T, Casey S. Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 1993;342:60-1.
42. Marsden J, Baum M, Jurkovic D, et al. A randomized pilot study of HRT in breast cancer patients: the combined effects of tamoxifen and HRT on the endometrium. *Breast* 1997;6:238-43.
43. Vassilopoulou-Sellin R, Asmar L, Hortobagyi GN, et al. Estrogen replacement therapy after localized breast cancer: clinical outcome of 319 women followed prospectively. *J Clin Oncol* 1999;17:1482-7.
44. Booser D. Estrogen withdrawal as initial treatment for metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 1998;13:130a.
45. Powles TJ, Hickish T. Breast cancer response to hormone replacement therapy withdrawal. *Lancet* 1995;345:1442.
46. Dhodapkar MV, Ingle JN, Ahmann DL, et al. Estrogen replacement therapy withdrawal and regression of metastatic breast cancer. *Cancer* 1995;75:43-6.
47. Cobleigh MA, Norlock FE, Do FE, et al. Hormone replacement therapy and high S phase in breast cancer. *JAMA* 1999;281:1528-30.
48. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, et al. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *JNCI* 1996;88:643-9.
49. Mc Nicholas MM, Henegan JP, Milner MH. Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study. *Am J Roentgenol* 1994;163:311-5.
50. Perlman JA, Parnes HL, Ford LG, et al. Projections of the longevity effects of tamoxifen + progestin vs HRT in breast cancer survivors requiring hormonal symptom relief [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:131a.
51. Pritchard K, Llewellyn-Thomas HA, Lewis J, et al. The use of a probability trade-off task to assess acceptable increment in risk of breast cancer recurrence in order to estimate sample size for a randomized clinical trial of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:213.
52. Ganz PA, Greendale G, Khan B, O'Leary JF, et al. Are breast cancer survivors willing to take hormone replacement therapy? *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:102.