

## Terapia hormonal en la posmenopausia y riesgo de carcinoma mamario

Drs. Rafael Molina Vilchez \*, José Trinidad Martínez Pedraja \*\*.

Policlínica San Luis (\*) y Policlínica D'Empaire (\*\*). Maracaibo, Estado Zulia

El cuerpo de conocimiento sobre la relación entre estrógenos y cáncer de mama, aunque cuenta con el apoyo de un importante número de publicaciones, carece de uniformidad en las conclusiones, sobre todo cuando se llega al campo de la clínica humana. El tema cobró actualidad en el año 2004, después de la aparición de los resultados del segundo brazo del estudio "WHI", correspondiente a estrógenos conjugados solos (1), muy distintos a los arrojados por la combinación de esos esteroides con acetato de medroxiprogesterona en el primer brazo (2), por el "HERS" (3), por el "Estudio del Millón" (4), y algunos metanálisis. Si se confrontan sólo las dos publicaciones más fácilmente comparables: los "WHI" I y II, las diferencias son bastante marcadas, y plantean una discusión que debe ir mucho más allá de atribuir las al azar (5).

Que el carcinoma de mama guarda relación con la función endocrina del ovario, es algo señalado desde 1896, cuando George Beatson, cirujano de Glasgow, reportó haber obtenido mejoría clínica con la ooforectomía en pacientes posmenopáusicas clasificadas como inoperables (6). Hoy no se discute que los estrógenos, endógenos o exógenos, son factores potencialmente influyentes en el desarrollo y crecimiento de esos tumores (7-9). La regularidad, duración y número de los ciclos menstruales son factores de riesgo, y se ha llegado a afirmar que la mejor protección contra esos epitelomas es la ausencia total de función menstrual, la amenorrea por deficiencia estrogénica (10). Sin embargo, los mecanismos de carcinogénesis son complejos; muchas biomoléculas participan en la proliferación epitelial mamaria, fisiológica o patológica; y se mantiene abierta la discusión en cuanto a los riesgos, colectivos o individuales, que corren las mujeres sometidas a ciertos esquemas de tratamiento con estrógenos o combinaciones de ellos con progestágenos. Las experiencias publicadas llegan a conclusiones no siempre coincidentes, con riesgos relativos -RR- que, bien por arriba o por debajo de la unidad, por lo general se separan poco de ésta, no llegando en muchas ocasiones a tener validez estadística. A través de los años, la opinión general ha estado a favor

de que, en terapéutica humana el riesgo existe, pero se da en función de tiempo: cinco años de tratamiento como mínimo según algunos investigadores, diez y hasta más para otros; y es cuantitativamente muy pequeño, en especial si se lleva a riesgo absoluto en escala individual.

El problema se complica con la forzada evaluación de la adición de progestágenos, fármacos necesarios para evitar el carcinoma de endometrio, moléculas no naturales, complejas, e individuales en sus características químicas y biológicas. La progesterona natural conserva todavía ciertos enigmas, y sus relaciones con los tejidos mamaros no están totalmente dilucidadas. Los epitelios de la mama, en la mujer con ciclos ovulatorios, tienen durante la fase luteal mayor cantidad de mitosis que durante la folicular (11), dato que sugiere una sinergia de estrógenos más progesterona a favor de la multiplicación celular. Pero en el tejido normal obtenido de intervenciones estéticas, se ha descrito un efecto antiproliferativo de la progesterona aplicada localmente por vía transdérmica (12); y en cultivos celulares de células epiteliales se ha reportado una acción bifásica: aceleración del primer ciclo mitótico y enlentecimiento del segundo (13-15), lo que ha servido de base para proponer que la administración intermitente de la hormona, en esquemas secuenciales, puede potenciar la proliferación inducida por estrógenos, mientras que con el uso continuo actúa como inhibitoria y tal vez ofrezca ventajas terapéuticas (16). En clínica humana, después de la discrepancia en cuanto al riesgo mamario resultante de los dos brazos del "WHI", la importancia del progestágeno luce capital. Veamos un resumen de lo que se ha publicado.

En el primer metanálisis sobre riesgos de cáncer mamario en posmenopáusicas tratadas con estrógeno, aparecido en 1991, que abarcó 16 trabajos obtenidos de "Medline", "Cancerlit", "Current Content" y "Excerpta Medica", se encuentra un incremento del tumor, pequeño pero significativo, asociado al uso de estrógenos por largo tiempo. El riesgo no aumentó en quienes usaron las hormonas por menos de un quinquenio; pero a partir de allí se hizo presente, creciendo en una proporción media de 0,015 por año, hasta llegar a un RR de 1,3 a los 15 años de uso (17). Entre los estudios de casos y controles analizados, el incremento proporcional de riesgo por año de ingestión

de estrógenos varió con cierta amplitud, desde 0,001 en la comunicación de Brinton y col (18), hasta 0,203 en la de Wynder y col (19) y 0,308 en la de La Vecchia y col (20). La heterogeneidad de la muestra recolectada no permitió a los autores de este metanálisis llegar a conclusiones con respecto a tipo de preparación estrogénica y a combinación con progesterona o progestágenos. Después de una revisión de 23 estudios de casos y controles, 12 de cohortes y uno clínico prospectivo, publicada en 1995 por Lécure y col (21), se concluye que los resultados publicados son contradictorios, pero que no se incrementa notablemente el riesgo si se prescriben dosis bajas de estrógeno por menos de 5 años, mientras que si se exceden los 10 años el RR se eleva a alrededor de 1,5. Los datos recolectados en torno a la adición de progestágenos no fueron concluyentes: algunos señalaban riesgo disminuído (22); otros lo opuesto, aunque el progestágeno fuera tomado por menos de 7 días cada mes (23). En 1995 apareció también el informe de Colditz y col., quienes, en usuarias por más de cinco años, encontraron un RR de 1,32 para estrógenos solo, y 1,41 para terapia combinada (24).

Hasta cuando apareció el "Estudio del Millón", la publicación en la cual se evalúa un material más cuantioso ha sido el llamado "reanálisis de colaboración", donde se reúnen 51 estudios epidemiológicos de 21 países, con 52 705 casos de cáncer y un número doble de controles. Entre sus conclusiones figura un aumento del riesgo de enfermedad para las usuarias por 5 años o más, sobre todo las usuarias actuales y, en menor grado las usuarias anteriores, cuyo riesgo disminuyó progresivamente con el intervalo transcurrido a partir de la suspensión de las hormonas, hasta desaparecer después de 5 años. El aumento de riesgo se juzgó comparable al de tener una prolongación de la función menstrual; las que nunca fueron usuarias tuvieron un ascenso de 1,028 por un año más en la edad de la última menstruación. Además, se observó una tendencia a diagnosticar el carcinoma mamario de quienes tomaban las hormonas en estadios poco avanzados, y se consideró que la información no era satisfactoria para evaluar por separado los diversos tipos de terapia (25).

La adición de progestágenos, considerada con anterioridad como probablemente protectora contra el desarrollo del epiteloma maligno de mama (26), pronto llevó a una interpretación contraria, apareciendo reportes con resultados compatibles con la diferencia de RR evidenciada en los dos brazos del "WHI". Ya para 1989, un estudio sueco ofrecía resultados afirmadores de que la terapia estroprogestágena por más de 6 años, aumentaba 4,4 veces el riesgo de cáncer mamario, aunque este cálculo se basaba sólo en 10 pacientes, considerándose estadísticamente no válido (23); y posteriormente, otra publicación sobre la misma cohorte seguía afirmando un pequeño aumento de riesgo (27).

En el año 2000, los trabajos de Ross y col, hechos en los Estados Unidos (28), y los de Magnusson y col, en Suecia (29), aportaron importante información sobre las consecuencias negativas del uso simultáneo de los progestágenos. En el primero, se encontró que el tratamiento hormonal se acompañó de un ascenso de riesgo de 10% por cada 5 años de uso, mayor para la terapia combinada - RR=1,24 - que la para la estrogénica pura - RR=1,06 -. El uso secuencial del progestágeno arrojó cifras más elevadas que el uso combinado continuo, pero con una diferencia carente de validez estadística. Las densidades mamográficas fueron bastante mayores bajo terapia combinada, secuencial o continua, que con los estrógenos puros (28). En la segunda investigación, que reunió los registros de 6 regiones suecas, se demostró que: a) las usuarias de estrógenos de baja potencia, como el estriol por vía oral, sin añadir progestágenos, igual que de los estrógenos administrados localmente, tuvieron el mismo nivel de riesgo que las no usuarias; b) con los estrógenos de potencia biológica media, como el estradiol y los conjugados equinos, asociados o no a progestágenos, hubo un exceso de riesgo, más evidente en mujeres con un índice de masa corporal menor de 27 kg/m<sup>2</sup>, y con una curiosa distribución en el tiempo: se encontró válido en usuarias recientes y en pasadas distantes, con último uso más de 10 años atrás, pero inválido entre 1 y 10 años de suspensión; y c) los estrógenos combinados con progestágenos derivados de la progesterona, no causaron exceso de riesgo -0,95 por año de uso-, pero sí la asociación con progestágenos estructuralmente relacionados con la testosterona -1,8 por año y RR de 3,41 a los 10 años- (29).

Otros trabajos se han sumado para aportar evidencia a favor de que la terapia combinada, lejos de proteger contra el cáncer de mama, eleva el índice de riesgo. De la investigación de casos y controles de Li y col con mujeres entre 65 y 79 años habitantes del área metropolitana de Washington-Puget Sound, publicada en el 2003, se concluye que la terapia con puro estrógeno, sin importar el tiempo de uso, incluso hasta por más de 25 años, ni el intervalo posterior a éste, se asocia a un RR comparable al de las no usuarias, mientras que las que recibían terapia combinada, secuencial o combinada, enfrentan un riesgo significativamente aumentado, especialmente de tumores lobulares invasivos (30). Una investigación nacional estadounidense, publicada en el año 2000, que incluía 46 355 posmenopáusicas, había determinado que el RR es superior para las usuarias de combinación que para las de monoterapia estrogénica, que el aumento se restringe grandemente a las usuarias actuales y de los últimos cuatro años, y que con puro estrógeno, se incrementa únicamente en las mujeres delgadas (31). En un estudio de cohorte de más de 10 000 enfermeras danesas, el riesgo es mayor con

la combinación estrogestágena que con el estrógeno solo y, curiosamente, como en el llamado "Estudio del Millón", mayor todavía con tibolona (32); y en otro, llevado a cabo en el sur de Suecia, se demuestra que el riesgo de las usuarias de terapia combinada continúa triplica al de las nunca usuarias y duplica al de aquéllas con otros tipos de tratamiento (33).

Con la cita de Magnusson y col (29) se introduce un nuevo elemento en la discusión: la estructura química del progestágeno. Estos autores encuentran el aumento de riesgo para cáncer en Europa, con el uso continuo de estrógenos más levonorgestrel o acetato de noretisterona, hallazgos peores a los de Ross y col. en los Estados Unidos (28), quienes analizaron una población que combinaba los estrógenos con acetato de medroxiprogesterona. Como consecuencia, ha surgido la hipótesis que señala la androgenicidad del progestágeno como especial factor de riesgo. Stahlberg y col (34) llegan a comentar que los riesgos de cáncer de mama con los esteroides sexuales exógenos pueden estar restringidos a tipos específicos de uso, como aquellos esquemas terapéuticos que incluyen progestinas derivadas de la testosterona.

Aquí se hace necesario insertar un comentario en torno a esta afirmación, puesto que, a la luz del conocimiento actual sobre andrógenos y mama, resulta discutible, si no difícil, "culpar" la familiaridad del progestágeno con la molécula de testosterona. La medroxiprogesterona, a la cual, administrada a la manera del "WHI I", en altas dosis, es innegablemente lógico imputar por las diferencias entre los dos brazos de esa investigación, aunque puede comportarse como un andrógeno de potencia biológica débil, es una molécula de muy poca variación estructural con respecto a la de la progesterona natural. Además de la ultraconocida y enorme diferencia de riesgo que tienen los dos sexos para sufrir de cáncer de mama, existen variadas observaciones que permiten pensar que, la testosterona puede ejercer funciones moduladoras sobre la acción estrogénica en la proliferación epitelial mamaria. Las mamas se atrofian en aquellas mujeres, atletas y transexuales, por ejemplo, que reciben andrógenos crónicamente; y estas hormonas se han mostrado útiles en algunos ensayos de tratamiento del carcinoma de ese órgano. Además, las variantes o polimorfismos con pérdida de función de los receptores androgénicos -RA- se han asociado a incremento del cáncer mamario en los hombres, y en mujeres que tienen a la vez mutaciones del gen BRCA-1; mientras que algunos trabajos concluyen que disminuye la frecuencia del tumor en las portadoras de polimorfismos hiperactivos de los RA. Por otro lado, en las monas "Rhesus", la sobreexpresión de la proteína Ki67, marcadora de proliferación celular, inducida por tratamiento estrogénico, no se observa al añadir testosterona. Con la hormona andro-

génica baja significativamente la expresión mamaria de los receptores estrogénicos a, REa, a través de los cuales se ejerce la acción transcripcional de los estrógenos, mientras que aumenta la del REb, modulador de la función, y cae el cociente REa/REb, al igual que la inmunotinción del gen MYC, un reconocido participante de la carcinogénesis y marcador de mal pronóstico. Los autores de estos últimos experimentos concluyen atribuyendo a la testosterona una capacidad fisiológica limitante de la estimulación de los epitelios de las glándulas mamarias por los estrógenos (35,36) Se ha llegado a plantear que la adición de testosterona a los regímenes terapéuticos con estrógenos y progestágenos, pudiera mejorar los efectos adversos potenciales sobre glándula mamaria (37); y en un estudio humano retrospectivo, hecho en Australia, con la terapia combinada más testosterona, se demostró una disminución del riesgo de cáncer, llevándolo a niveles comparables a los de aquellas mujeres que formaron parte del "Estudio del Millón" en el Reino Unido y nunca usaron estrógenos (38). Al contrario, con un esteroide de potencia androgénica mucho más débil, el sulfato de dehidroepiandrosterona, se ha demostrado un efecto proliferativo sobre células de cáncer mamario positivas para RE, a pesar de tratamiento con el antiestrógeno ICI 182780 (39).

Tomando en cuenta esas experiencias, no parece lo más prudente predecir resultados sobre la acción de esteroides progestacionales, androgénicos o no, en asociación a estrógenos, sólo por la "familiaridad" químico-molecular, sin conocerse la biología, específicamente en el mismo ser humano, y admitiendo la jerarquía de los estudios epidemiológicos sobre aquellos realizados con cultivos de líneas celulares o con animales. En rigor, los efectos mamaros de la adición de cada progestágeno individual deben ser evaluados clínicamente, buscando las dosis mínimas efectivas. La misma medroxiprogesterona, con dosis menores, ofrece un perfil de seguridad diferente al conocido por el "WHI I" al disminuir las dosis. En cuanto al riesgo de carcinoma mamario con estrógenos solos, hay quien llega a pensar que éste no existe si son bien usados y por corto tiempo. El "Consenso Venezolano de Menopausia 2004" señala que: "En contraposición a lo informado por estudios observacionales, la terapia hormonal con estrógenos solamente, no ha demostrado, en ensayos clínicos aleatorizados, incrementar el riesgo relativo de cáncer mamario" (40). La "Declaración de Posición" de un grupo latinoamericano reunido en Salvador, Bahía 2004, considera que: "No se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de mama en los primeros siete años de su uso con tratamiento hormonal con estrógenos solamente", recordando el "WHI II". Sin embargo, así como hubo mucho de amarillismo mediático en la difusión del "WHI I", lo que no deja de ser médicamente censurable,

tampoco parece sano preconizar con absoluta tranquilidad lo opuesto, y afirmar que los estrógenos pueden administrarse libremente durante la posmenopausia sin tomar en cuenta su compleja biología básica, lo que incluye las relaciones funcionales con las mamas, y sin enfocar a la paciente en su individualidad, en una cuantificación de riesgos propia para la cual hay varios métodos bien conocidos. Además, debe hacerse énfasis en que la terapia sea comenzada en la perimenopausia, no a las edades tardías de grupos como el del "WHI", a pleno conocimiento de la usuaria sobre lo que de claro o de confuso y no resuelto tiene el conocimiento médico de la actualidad, en base a un consentimiento informado, y renovada tras evaluaciones periódicas y bien comunicadas. El fantasma del cáncer de mama no parece recorrer el mundo de la terapia estrogénica de la manera tan exagerada y escandalosa como se difundió con el "WHI I"; pero la relación estrógenos-proliferación mamaria existe; hay pacientes más susceptibles a la enfermedad y, con seguridad, muchas veces se ha comenzado el tratamiento a algunas que ya tenían la neoplasia. Vale la pena recordar que en el "Consenso Venezolano" arriba citado, los 35 años aparecen como la edad para indicación de una mamografía de base, edad que puede disminuirse cuando hay factores de riesgo, y se recomiendan los controles bianuales hasta los 40, y anuales en adelante; pero al comenzarse la terapia hormonal en la posmenopausia, el seguimiento debe ser estrictamente anual (40).

Visto a través del lente de la clínica humana, en realidad, si hablamos de conocimiento sobre bases más o menos sólidas, se conoce muy poco sobre progestágenos y glándula mamaria, como bien lo testimonia la cortísima revisión incluida en la "Declaración de Posición" de "The North American Menopause Society" en el 2003 (41). La misma institución médica, en su declaración de 2004, coloca dentro de los puntos de consenso que la terapia estroprogestágena -TEP-, y en menor grado la estrogénica -TE-, "aumentan la proliferación celular cancerígena" en la mama, junto con el dolor y la densidad radiográfica, y recuerda los resultados de los dos brazos del "WHI": a) aumento de riesgo de cáncer con más de 5 años de TEP, aunque bastante bajo en términos absolutos, calificándolo como de "posible importancia estadística"; b) tendencia a la reducción del cáncer, aunque no significativa, durante los 6,8 años del ensayo clínico, más pronunciada en las menopáusicas menores de 60 años; lo que es compatible con los resultados de un estudio observacional en el cual, el uso de 25 años de TE no provocó aumento de riesgo. El documento coloca entre las áreas con necesidad de investigación futura el "Rol de los progestágenos (tipo, régimen) en el cáncer de mama y riesgo cardiovascular". Hace pocos meses, una revisión de autores israelitas ha afirmado que una búsqueda en la literatura mundial no es

reveladora de datos sobre el efecto de los diferentes progestágenos en la mama, o en el desarrollo de cáncer mamario, por lo que se hace necesaria la investigación inmediata (42).

La opinión actual sobre terapia TE y TEP durante la posmenopausia no es, como se llegó a pensar, un "círculo cerrado", algo de lo que ya no hay más nada que decir. Las diferencias en la frecuencia de cáncer mamario y en la respuesta ante los distintos tratamientos entre grupos nacionales, étnicos, o culturales, son teóricamente explicables: la biología molecular de la enfermedad es complicada, y algunos factores que favorecen su desarrollo, o se oponen a éste, se distribuyen de manera desigual entre las poblaciones. Entre esos elementos, si se toma en consideración la relación entre estrógenos y proliferación mamaria, podemos citar como ejemplo tres: a) las enzimas que localmente, en tejido mamario, hacen que se incremente o disminuya la biodisponibilidad de estrógenos; b) los receptores para estrógenos y progesterona; y c) el sistema de hormonas insulinoideas o parecidas a insulina, con los factores de crecimiento y las proteínas fijadoras. Estas moléculas, así como muchas otras involucradas en la endocrinología y paracrinología de la glándula, tienen amplias variaciones entre grupos humanos, y sus genes codificadores exhiben, en algunos de ellos, caprichosos polimorfismos que aumentan o disminuyen la función, favoreciendo o impidiendo la carcinogénesis. Queda mucho por aprender, y se imponen los estudios clínicos con estrógenos a bajas dosis combinados a diferentes progestágenos... y en diferentes poblaciones.

**PS:** Después de entregarse este artículo a la Dirección de la revista, apareció en el "International Journal of Cancer" la publicación adelantada, "on line", de un trabajo de Agnès Fournier y col realizado en Francia, con pacientes de la "Mutual General de Educación Nacional": el llamado estudio E3N-EPIC, donde se reporta aumento del RR para carcinoma de mama en usuarias de estrógenos con progestinas sintéticas, mas no con progesterona micronizada; aumento que se evidencia más tempranamente cuando el estrógeno es administrado por la vía transdérmica.

## REFERENCIAS

1. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. JAMA. 2004; 291: 1701-1712.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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: 321-333.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary

- prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280: 605-613.
4. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362: 419-427.
  5. Hulley SB, Grady D. The WHI Estrogen-alone Trial - Do Things Look Any Better ? *JAMA*. 2004; 291: 1769-1771.
  6. Beatson GT. On the treatment of inoperable carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet*. 1896; 2: 104-107.
  7. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res*. 1982; 42: 3232-3239.
  8. Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1996; 36: 203-232.
  9. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001; 344: 276-285.
  10. Hersch RD, Kenemans P. Hormonal prevention of breast cancer: proposal for a change in paradigm. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106: 1006-1018.
  11. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev*. 1997; 18: 502-519.
  12. Foidart JM, Colin C, Denoo X, Desreux J, Béliard A, Fournier S et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast endothelial cells. *Fertil Steril*. 1998; 69: 963-969.
  13. Lange CA, Richer JK, Horwitz KB. Hypothesis: progesterone primes breast cancer cells for cross-talk with proliferative or antiproliferative signals. *Mol Endocrinol*. 1999; 13: 829-836.
  14. Sutherland RL, Prall OW, Watts CK, Musgrove EA. Estrogen and progestin regulation of cell cycle progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1998; 3: 63-72.
  15. Grosbong SD, Owen GI, Grimison B, Schauer IE, Todd MC, Langan TA et al. Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone: role of the cyclin-dependant kinase inhibitors, p21 and p27. *Mol Endocrinol*. 1997; 11: 1593-1607.
  16. Eden J. Progestin and breast cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188: 1123-1131.
  17. Steinberg KK, Thacker SB, Smith J, Stroup DF, Zack MM, Flanders D et al. A Meta-analysis of the Effect of Estrogen Replacement Therapy on the Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 1991; 265: 1985-1990.
  18. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Menopausal estrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study *Br J Cancer*. 1986; 54: 825-832.
  19. Wynder EL, MacCormack FA, Stellman SD. The epidemiology of breast cancer in 785 United States caucasian women. *Cancer*. 1978; 41: 2341-2354.
  20. La Vecchia C, De Carli A, Parazzini F, Gentile A, Liberati C, Franceschi S. Noncontraceptive oestrogens and the risk of breast cancer in women. *Int J Cancer*. 1986; 38: 853-858.
  21. Lécureu F, Laforest H, Darles C, Taurelle R. Does hormone replacement therapy increase the risk of breast cancer? *Eur J Obstet Gynecol Biol Reprod*. 1995; 62: 159-166.
  22. Gambrell RD. Hormone replacement therapy of breast cancer. *Maturitas*. 1987; 9: 123-133.
  23. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med*. 1989; 321: 293-297.
  24. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ. The use of estrogen and progestin and the risk of breast cancer. A clinician's view. *N Engl J Med*. 332; 1589-1593.
  25. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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. *Lancet*. 1999; 350: 1047-1059.
  26. Gambrell RD Jr. Clinical use of progestins in the menopausal patient: dosage and duration. *J Reprod Med*. 1982; 27 (Supl 8): S31-S38.
  27. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Adami HO, Hoover R, Schairer C. Combined oestrogen-progesterone replacement therapy and breast cancer risk. *Lancet*. 1992; 340: 1044.
  28. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 328-332.
  29. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast cancer risk following long term oestrogen-progesterone replacement therapy. *Int J Cancer*. 1999; 81: 339-344.
  30. Li Ch, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MTC, Cushing-Haugen KL et al. Relationship between long duration and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA*. 2003; 289: 1254-1263.
  31. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. 2000; 283: 485-391.
  32. Stahlberg C, Pedersen AT, Lyng E, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer*. 2004; 109: 721-727.
  33. Jernstrom H, Bendahl PO, Lidfeldt T, Nerbrand C, Agardh CD, Samsioe G. A prospective study of different types of hormone replacement therapy use and the risk of subsequent breast cancer: The women's health in the Lund area (WHILA) study (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2003; 14: 673-680.
  34. Stahlberg C, Pedersen AT, Lyng E, Ottesen B. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: the role of progestins. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003; 82: 335-344.
  35. Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, Belanger A, La Brie F, Chang C et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause*. 2003; 10: 292-298.
  36. Somboonporn W, Davis SR. Testosterone effects on the breast: implications for testosterone for women. *Endocr Rev*. 2004; 25: 374-388.
  37. Somboonporn W, Davis SR. Postmenopausal testosterone therapy and breast cancer risk. *Maturitas*. 2004; 49: 267-275.
  38. Dimitrakakis C, Jones RA, Liu A, Bondy CA. Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy. *Menopause*. 2004; 11: 531-535.
  39. Calhoun KE, Pommier EF, Muller P, Fletcher WS, Toth-Fejel S. Dehydroepiandrosterone-sulphate causes proliferation of estrogen receptor-positive breast cancer cells despite treatment with fulvestrant. *Arch Surg*. 2003; 138: 179-883.
  40. Bajares de Lilue M, Pizzi R (Coordinadores). Consenso Venezolano de Menopausia 2004. Caracas: 2004.
  41. Position Statement. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2003; 10: 113-132.
  42. Kopernik G, Shoham Z. Tools for making correct decisions regarding hormone therapy. Part II. Organ responses and clinical applications. *Fertil Steril*. 2004; 81: 1458-1477.