

Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y riesgo de cáncer de mama

Dr. Octavio Peralta M.
Profesor asociado Facultad de Medicina.
Universidad de Chile.
Centro Integral de la Mama. Clínica Las Condes

Resumen

Se define Terapia de Reemplazo Hormonal (THR) en la menopausia y su relación con riesgo de cáncer de mama. Se revisa la evidencia científica en los últimos 20 años desde los meta-análisis de los años 1985–1993, estudio de las enfermeras de 1995, meta análisis de Oxford de 1997, estudios WHI, estudios europeos franceses, daneses, del millón de mujeres, etc. Se analizan los efectos de las diferentes progestinas con su posible relación con el aumento del riesgo de cáncer de mama. Se concluye que el aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso de terapias estrogénicas es mínimo o ninguno y que el mayor riesgo descrito con terapias combinadas es de responsabilidad de ciertas progestinas.

Se analiza la evidencia científica con relación al uso de Terapia de Reemplazo Hormonal en mujeres previamente tratadas de cáncer de mama concluyendo que este tratamiento no se recomienda debido a mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Se denomina Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) al empleo de dosis reducidas de estrógenos y progestinas, en distintos esquemas y a través de distintas

vías de administración, para controlar los síntomas propios del climaterio femenino y para prevenir o tratar enfermedades crónicas derivadas de la ausencia prolongada de la función ovárica (1).

Los estrógenos pueden ser naturales, semi-sintéticos y sintéticos. De los naturales, el más usado en Europa es el Estradiol en dosis de 1 y 2 miligramos diarios. En los Estados Unidos de América los más empleados son los estrógenos conjugados equinos en dosis de 0.3 y 0.625 mg. diarios, que se obtienen de orina de yeguas embarazadas y que corresponden a sulfatos sódicos principalmente al sulfato de equilina que es el más activo y de acción más prolongada ya que se deposita en el tejido adiposo. Entre los estrógenos semi-sintéticos se ha usado etinil estradiol, que contiene una estructura química similar a los estrógenos. Los estrógenos sintéticos no se utilizan en TRH (1).

Las Progestinas son preparados sintéticos con actividad similar a la de la progesterona natural. En TRH, la adición de progestinas tiene como único objetivo proteger el endometrio de la proliferación exagerada que sucede con el uso prolongado de estrógenos.

La asociación de cáncer de mama y TRH ha constituido históricamente uno de los aspectos de mayor discusión científica

respecto al tratamiento de la menopausia y representa una de las principales causas de abandono de TRH o de temor para iniciar una terapia.

EVIDENCIA CIENTÍFICA

Son muy numerosas las publicaciones que asocian el uso de TRH con riesgo de cáncer de mama por lo que me referiré a aquellas que en mi opinión son relevantes. Hasta el año 1993, los principales datos provienen de meta-análisis que estudiaban en conjunto los resultados de trabajos observacionales sobre el tema. La gran mayoría de los meta-análisis no demuestran relación entre TRH y riesgo de cáncer de mama, asignándoles un Riesgo Relativo muy cercano a 1.0 (2,3).

El primer estudio que indica mayor riesgo de cáncer de mama es el estudio de las enfermeras de Colditz en 1995 que señala que el riesgo aumenta a mayor edad de la usuaria y a mayor tiempo de uso de TRH, principalmente después de cinco años de uso. Sin embargo, en este estudio se asocia la ingesta de alcohol, lo que actualmente hace discutible esos resultados (4).

Los primeros datos importantes provienen del meta-análisis de Oxford publicado por la Doctora Beral en la revista Lancet en 1997, que reanaliza los datos de 51 estudios epidemiológicos observacionales realizados en 21 países, incluyendo 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 mujeres sin cáncer (5). El estudio demuestra un leve pero significativo aumento del riesgo de cáncer de mama a partir de los cinco años de uso de TRH que corresponde a un aumento de 2.3% anual, que desaparece después de cinco años de la discontinuación del tratamiento. El riesgo de cáncer fue mayor en mujeres delgadas con bajo Índice de Masa Corporal probablemente debido a que en mujeres muy delgadas, la aromatización de andrógenos a estrógenos en las células estromales de la grasa mamaria es baja. No ocurre lo mismo en mujeres de peso

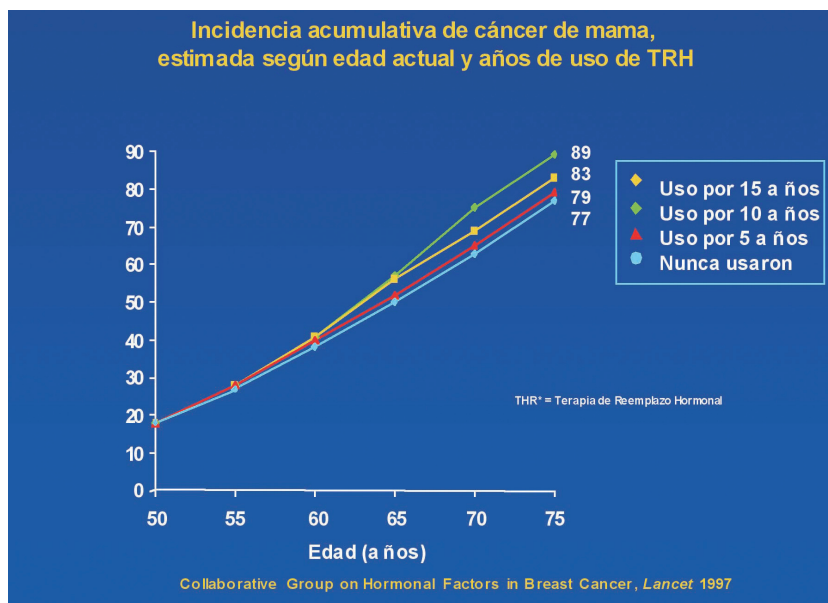


FIGURA 1

normal o con sobrepeso, que tienen altas concentraciones de estrógenos intramamarios en las cuales no son relevantes los cambios en los niveles plasmáticos de estrógenos. El estudio de Oxford concluye que el Riesgo Relativo de cáncer de mama aumenta en 1.023 por año de uso en mujeres con TRH durante cinco o más años. (R. Relativo = 1.35 (95% IC 1.21-1.49), lo que significa dos casos extras de cáncer por cada 1.000 mujeres a los cinco años de uso, cinco casos extras por cada 1.000 mujeres a los 10 años de uso y 12 nuevos casos por 1.000 mujeres a los 15 años de TRH (Figura 1).

En julio de 2002, se notifica que el estudio WHI (Women Health Initiative), se suspende después de ocho años de iniciado, por un aumento significativo de cáncer de mama en el grupo que recibe TRH, al compararlo con el grupo control que recibe placebo. Este corresponde a un estudio prospectivo randomizado que compara el uso de estrógenos conjugados más medroxiprogesterona acetato, administrado en esquema combinado continuo. Posteriormente aparece la publicación en la revista JAMA que informa que ese esquema de TRH aumenta 26% y en forma significativa el riesgo de cáncer de mama infiltrante (riesgo relativo 1.26, CI 95%

1.01-1.54, $p=0.0003$) (6). El riesgo absoluto fue 0.08%, es decir, 38 casos nuevos de cáncer de mama en el grupo con TRH versus 30 casos en el grupo placebo por cada 10.000 mujeres por año. De 8.506 mujeres del grupo TRH, 245 desarrollan cáncer de mama comparadas con 185 casos en 8.102 mujeres del grupo placebo. 31,5 % de las mujeres del grupo TRH y 21,2 % de las mujeres del grupo placebo tuvieron posteriormente mamografías anormales que requirieron seguimiento médico. El incremento relativo de mamografías anormales comienza ya en el primer año de tratamiento (7).

Además de lo anterior, los cánceres diagnosticados en el grupo que recibe TRH son de mayor tamaño y con mayor compromiso metastático de linfonodos axilares que los detectados en el grupo control. En todo caso, el aumento del cáncer de mama con TRH se consideró leve y ocurrió más precozmente que lo reportado en el meta-análisis de Oxford, a partir del cuarto año de tratamiento hormonal.

Sin embargo, durante el año 2003 se publica un estudio europeo de cohorte, prospectivo no randomizado, que incluye 3.175 mujeres con seguimiento promedio de 8.9 años. Este estudio emplea otros esquemas de TRH, principalmente estradiol

transdérmico en forma de parches o de gel adicionando progestinas diferentes a las del estudio WHI. El 85% de las usuarias recibió progesterona natural micronizada. Los resultados no demuestran mayor riesgo de cáncer de mama con estos esquemas, siendo el riesgo relativo de 0.98 (0.65-1.51), lo que llama a reflexionar que no todos los preparados hormonales tendrían los mismos efectos adversos (8).

En agosto de 2003, la revista LANCET publica el estudio del Millón de Mujeres en el Reino Unido, también liderado por la Doctora Beral del grupo de Oxford (9). Este corresponde a un estudio observacional basado en encuestas que analiza el riesgo de cáncer de mama en 1.084.110 mujeres postmenopáusicas, con diferentes esquemas de TRH con un promedio de seguimiento de cuatro años. Durante el transcurso de la investigación, ocurren 9.364 cánceres de mama incidentales y 637 fallecimientos por la enfermedad. El estudio reporta un aumento del riesgo de cáncer de mama con todos los esquemas de Terapia de Reemplazo Hormonal independiente del tipo de esteroide y de la vía de administración. El riesgo aumenta también con el aumento del tiempo de uso de TRH. El mayor riesgo ocurrió con el esquema que combina estrógenos más progestinas, observando un riesgo relativo de 2.0 (CI 95% 1.91-2.09), seguido del esquema con estrógenos solos (riesgo relativo 1.3 CI 95% 1.22-1.38). También se observó un aumento del riesgo con Tibolona, pero el número de mujeres que usó este preparado en este estudio fue menor (6% de las usuarias) lo que debe considerarse para el análisis. Los autores estiman una incidencia acumulada de cáncer de mama después de 10 años de uso de TRH de cinco cánceres adicionales por cada 1.000 mujeres usando un esquema con estrógenos solos y de 19 cánceres adicionales por cada 1.000 mujeres con la combinación de estrógeno más progestina. Los resultados del estudio del Millón de Mujeres han sido ampliamente discutidos por diferentes investigadores, quienes cuestionan la metodología empleada y por ello la veracidad de los resultados.

A comienzos del año 2004, se publica otro estudio observacional danés de una cohorte de 10.874 enfermeras postmenopáusicas con útero intacto que recibieron diferentes esquemas de TRH con seguimiento promedio de 6.3 años (10). El estudio muestra aumento del riesgo de cáncer de mama con todos los esquemas de TRH analizados. Con estrógenos solos, el riesgo relativo fue 1.96 (CI 95% 1.16-3.35), con la combinación de estrógenos más progestinas el riesgo relativo se calculó en 2.70 (CI 95% 1.96-3.73). Con Tibolona, el riesgo fue 4.27 (CI 95% 1.74-10.51). Es necesario considerar que sólo 3% de las usuarias tomaron Tibolona y que probablemente se les indicó por tener otros factores de riesgo de cáncer de mama, por lo que este resultado podría no ser relevante. El estudio también muestra mayor riesgo con los preparados combinados continuos que con los secuenciales y no hubo diferencias de riesgo según el tipo de progestina utilizado (10).

Hasta el momento, los datos del estudio WHI, del estudio del Millón de Mujeres y del estudio danés influyen fuertemente en el uso de TRH en la mujer con síntomas climáticos, produciendo un aban-

dono masivo de estos tratamientos, a pesar de que otros estudios, principalmente europeos, usando distintos preparados no confirman estos resultados.

En abril del 2004, se publica la otra rama del estudio WHI, estudio prospectivo randomizado doble ciego, que enrola 10.739 mujeres postmenopáusicas histerectomizadas que se randomizan a estrógenos conjugados solos en dosis de 0.625 mg/día versus placebo con un seguimiento promedio de 6.8 años (11). En 5.310 mujeres que usaron estrógenos se diagnosticaron 94 cánceres de mama, mientras que en 5.429 mujeres con placebo se reportaron 124 cánceres mamarios. No hubo aumento de riesgo de cáncer de mama (riesgo relativo 0.77, CI 95% 0.59-1.01, $p=0.06$). Los estrógenos solos no aumentaron el riesgo de cáncer de mama, más bien tuvieron un efecto protector que se encuentra en el límite de la significancia estadística.

En el estudio WHI se observan resultados diferentes según si los estrógenos se combinan o no con progestinas. Como se aprecia en la Figura 2, la combinación de estrógenos conjugados con medroxi-progesterona produjo un aumento del riesgo de cáncer de mama de 26%, que

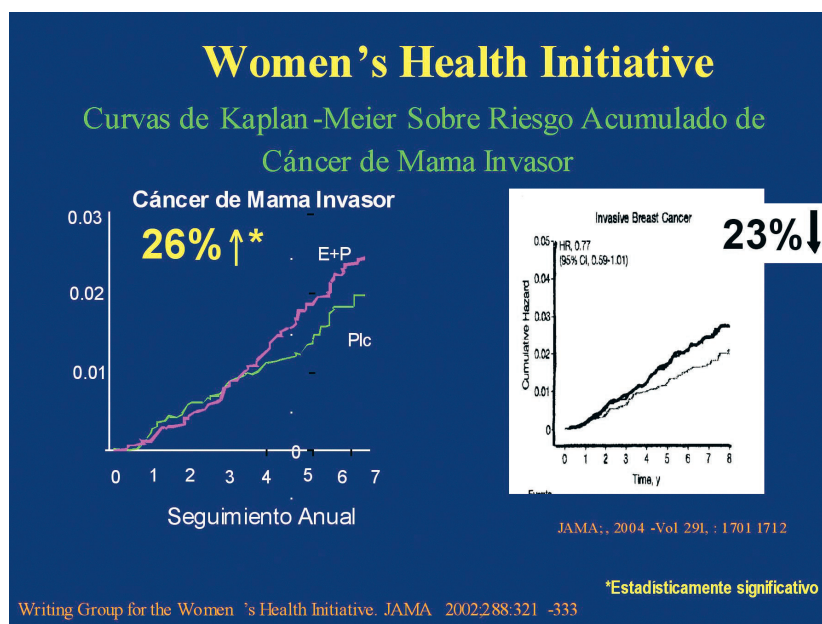


FIGURA 2

resultó estadísticamente significativo, Sin embargo, la TRH con sólo estrógenos conjugados produjo una disminución del riesgo de cáncer de mama de 23%, que no alcanza a ser significativa. Ello sugiere que los hallazgos de estudios observacionales como los del Millón de Mujeres, pueden haber sobreestimado el riesgo de cáncer de mama de algunos esquemas de TRH y se inicia la etapa de cuestionamiento del uso prolongado de algunas progestinas como factor de riesgo de cáncer de mama.

PROGESTINAS EN TRH Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Las progestinas son productos sintéticos con una actividad similar a la de la progesterona y, como se señaló anteriormente, su objetivo en TRH es proteger el endometrio de la proliferación exagerada que sucede con el uso prolongado de estrógenos.

Además de la progesterona natural o micronizada existen cuatro clases principales de progestinas (1, 12):

- 1.- Derivados de la Alfa Hidroxi-progesterona donde pertenecen el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de clormadinona, la ciproterona y el megestrol.
- 2.- Derivados de la 19-Nor Testosterona donde pertenecen los estranos como la noretisterona y el Linestrenol. Los gonanos como el desogestrel y gestodeno y también la Tibolona.
- 3.- Derivados de la 19 Nor Progesterona donde pertenecen la Trimegestona y Nomegestrol
- 4.- Derivados de la 17 alfa Espirolactona de donde corresponde la nueva progestina Drosperinona

Si las progestinas se clasifican por sus efectos clínicos, podemos agruparlas como:

- 1.- *De efecto estrogénico:* Ejemplo: noretisterona.
- 2.- *De efecto antiestrogénico:* Ejemplo: levonorgestrel.
- 3.- *De efecto parcialmente androgénico:*

Levonorgestrel, desogestrel, gestodeno.

4.- *De efecto antiandrogénico:* ciproterona, clormadinona.

5.- *De efecto parcial glucocorticoide:* medroxiprogesterona, megestrol.

6.- *De efecto antimineralocorticoide:* drosperinona, trimegestona.

La medroxiprogesterona acetato es la progestina empleada en el estudio WHI. Ésta, según estudios in vitro, estimularía genes relacionados con la angiogénesis y con crecimiento tumoral y disminuiría la expresión de genes pro apoptosis.

Según lo expuesto anteriormente, son innumerables las combinaciones de estrógenos más progestinas que pueden sintetizarse, con efectos secundarios diferentes, por lo que es preciso individualizar cada tratamiento con relación al tipo y dosis de cada preparado.

El primero en señalar asociación entre progestinas y cáncer de mama fue Bergkvist en 1989, quién comunica que el RR de cáncer con el uso de TRH combinada por seis años o más fue de 4.4. Este estudio fue criticado por el escaso número de mujeres estudiadas (13). Persson en 1999 demuestra que la TRH de seis años

o más, aumenta en 70% el RR de cáncer de mama con terapia combinada comparada con el nulo aumento con estrógenos solos (14). El año 2000 se publica un estudio observacional de una cohorte de 46.000 mujeres del Breast Cancer Demonstration Project, con seguimiento a 15 años que demuestra que en las usuarias de TRH combinada, aumenta el riesgo de cáncer mamario en 8% (15).

Finalmente Fournier y colaboradores el año 2005 publican un gran estudio prospectivo de cohorte que incluye 54.548 mujeres postmenopáusicas, de las cuales 29.420 reciben diferentes esquemas de TRH con distintas progestinas y 25.128 mujeres constituyen el grupo control (16). La edad promedio de las mujeres es 52.8 años y la mediana de seguimiento 5.8 años. Durante el estudio se diagnostican 948 cánceres de mama. El análisis de los resultados demuestra que si se consideran todas las mujeres, el riesgo relativo de cáncer de mama en el grupo que recibió TRH fue 1.2 (95% 1.1-1.4), indicando un muy leve aumento del riesgo de cáncer mamario. Sin embargo, las mujeres que usaron estrógenos solos no presentaron mayor riesgo de cáncer de mama (RR 1.1 95% 0.8-1.6), como

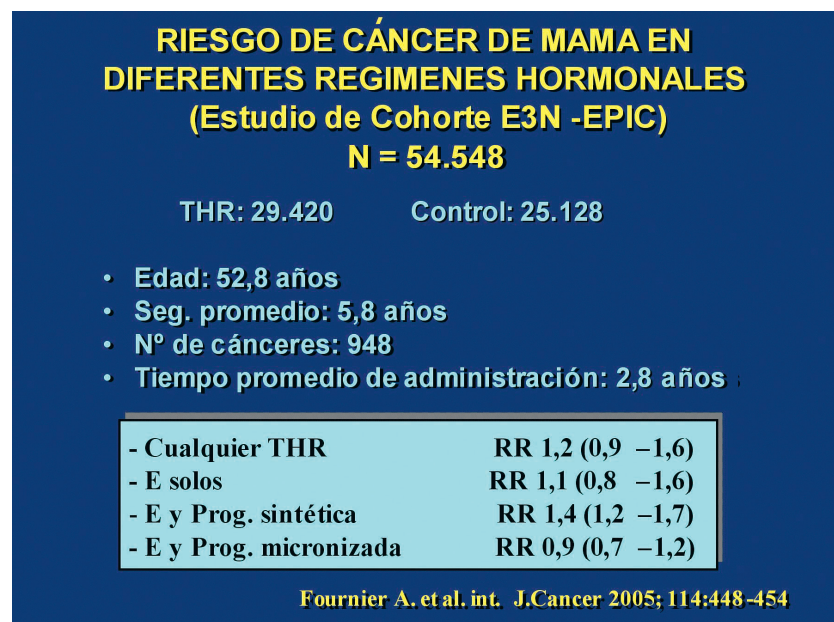


FIGURA 3

tampoco aquellas que recibieron combinación de estrógenos con progesterona micronizada (RR 0.9 95% 0.7-1.2). Las que sí tuvieron mayor riesgo de cáncer de mama fueron las mujeres que recibieron combinación de estrógenos más progestinas orales sintéticas tipo medroxiprogesterona (RR 1.4 95% 1.2-1.7) (Figura 3). Estos resultados confirman lo reportado en la segunda rama del estudio WHI y estudios europeos en relación a que la TRH sólo con estrógenos, no aumenta el riesgo de cáncer de mama y que sólo algunas progestinas son las que han demostrado que, al usarlas en combinación con estrógenos, elevan el riesgo de cáncer mamario. Por ello, es necesario ser muy prudente al analizar los resultados de los distintos estudios con referencia a la TRH y al riesgo de cáncer de mama considerando que todos los compuestos alivian los síntomas climatéricos, pero que pueden tener efectos adversos distintos.

Según los antecedentes alazados, es posible concluir lo siguiente:

El aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso de terapias de reemplazo estrogénicas durante la menopausia es mínimo o ninguno.

El mayor riesgo de cáncer de mama observado con terapias de reemplazo hormonal combinadas, es de responsabilidad de ciertas progestinas

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN MUJERES PREVIAMENTE TRATADAS DE CÁNCER DE MAMA

El uso de Terapia de Reemplazo Hormonal en la menopausia a mujeres con historia personal de cáncer de mama, ha sido motivo de controversia debido al temor de que los beneficios de la TRH no sean compensados por el miedo de una recurrencia de la enfermedad neoplásica, debido al posible desarrollo de micrometástasis subclínicas.

Los estudios clínicos sobre la TRH en mujeres sobrevivientes de cáncer de

TABLA 1 / PUBLICACIONES RELACIONADAS CON TRH EN MUJERES PREVIAMENTE TRATADAS DE CÁNCER DE MAMA HASTA EL AÑO 2000

AUTOR	AÑO	Nº PACIENTES	DURACIÓN TRH (PR. MESES)	RECURRENCIAS Nº	RECURRENCIAS %
Powles	1993	35	15	2	5.7
DiSaia	1993	77	27	7	9.1
Vassilopoulou	1993	43	31	1	2.3
Eden	1995	90	18	7	7.8
Peters	1996	67	37	0	0.0
Vassilopoulou	1997	49	47	1	2.0
Decker	1997	61	26	6	9.8
Gorins	1997	28	33	1	3.6
DiSaia	1997	77	28	3	3.9
Bluming	1997	146	28	4	2.7
Marsden	1997	50	6	0	0.0
Eden	1998	167	18	RR= 0.99 (IC 0.4-2.4)	
Beckman	1998	185	48	RR= 0.78	
Ursic-Vrscaj	1999	21	28	4	19.0
Vassilopoulou	1999	39	24	1	2.5
Natrajan	1999	50	-	3	6.0 (mort. rate)
DiSaia	2000	125	28	RR=0.28 (mort rate)	
O'Meara	2001	174	48	RR=0.50 (0.30-0.85)	

mama comienzan a publicarse 1993. La gran mayoría de ellos son estudios observacionales, de baja casuística, con dudosa rigurosidad estadística, algunos con seguimiento incompleto y muy pocos de ellos randomizados. La Tabla 1 resume las publicaciones hasta el año 2002 (17, 18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30, 31,32)

Como se aprecia en la Tabla 1, los trabajos publicados hasta ese momento señalan que la TRH usada entre 3 y 94 meses, no afectaba la tasa de recurrencias ni de supervivencia del cáncer de mama pero no eran estudios metodológicamente suficientes para establecer si TRH afectaba la tasa de recurrencias de cáncer de mama.

Debido a la falta de evidencia científica para responder a la pregunta si la TRH aumenta las recurrencias del cáncer de

mama, se diseñaron tres estudios multicéntricos, prospectivos randomizados: el estudio HABITS, el estudio de Estocolmo y el Liberate Study.

El HABITS es un estudio multinacional, prospectivo randomizado abierto, con sede en Suiza, que estudia si la TRH afecta el riesgo de recurrencia y mejora la calidad de vida en mujeres con pasado de cáncer de mama. El estudio recluta mujeres con antecedentes de cáncer de mama en estadios in situ, I o II, con síntomas climatéricos presentes, independiente del estado de los receptores hormonales, que se randomizan a la TRH durante dos años o a tratamiento sintomático. La TRH utilizada fue principalmente estrógenos conjugados 0.625 mg/día (o estradiol 2mg/día) adicionada de la progestina medroxiprogesterona acetato 5-10 mg. durante 10 a 14 días cada mes. En mu-

jeses histerectomizadas se usó sólo estrógenos (33).

El estudio de Estocolmo es muy similar y contemporáneo al HABITS, siendo la principal diferencia la forma de administración de la terapia hormonal, dejando siempre siete días sin tratamiento entre cada ciclo de tratamiento (34).

En noviembre de 2001, ambos estudios se unen para analizar en conjunto la tasa de recurrencia de cáncer de mama, de manera que en diciembre de 2003 reúnen 812 mujeres enroladas. A comienzos de 2004 se informan los primeros resultados de estos dos estudios que aparecen en la tabla siguiente.

Con los datos actuales de los resultados de los estudios HABITS y de Estocolmo, se puede concluir que la Terapia de Reemplazo Hormonal en la menopausia no se recomienda a mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama debido a mayor riesgo de recurrencia.

BILIOGRAFÍA

1> Arteaga E., Bianchi M. Climaterio femenino: Aspectos patológicos y Terapéuticos. En Cinecología, Pérez A (ed) 3o edición. Santiago Editorial Mediterráneo. 2003, 317-358.
 2> Nelson, H., Humphrey, L., Nygren, P.,

epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350:1047.

6> Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. JAMA 2002; 228, 3:321.

7> Chlebowski R, Hendrix S Langer RD, et al for the WHI investigators. Influence of estrogens plus progestins on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative randomized trial. JAMA, 2003, 289; 3243-3253.

8> De Lignières D.

9> Million Women Study Collaborators. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. THE LANCET 2003; 362:419.

10> Stahlberg C, Tonnes A, Lynge E, et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. Int J. Cancer 2004;109:721.

11> The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Effects of conjugated estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; Vol 291:14:1701.

12> Sitruk-Ware R. Progestagens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits. Menopause 2002;), 6-15.

13> Bergkvist I, Adami H, Persson I, et al. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. N Engl J Med 1989; 321; 2293-2301.

14> Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, et al. Risk of breast cancer after estrogen-progestin replacement therapy. Cancer Causes Control 1999; 10; 253-261.

15> Schairer C, Lubin J, Trisi R, et al. Menopausal estrogens and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA 2000; 283; 185-194

16> Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer

RESULTADOS ESTUDIO HABITS Y DE ESTOCOLMO

Estudios	H.R. Eventos de cáncer de mama	CI 95%
Habits + Estudio Estocolmo	1.79	1.03 – 3.10
HABITS N = 434	3.29	1.48 – 7.35
E. Estocolmo N= 378	0.82	0.35 -1.89

Significativa heterogenicidad entre los dos estudios. P =0.02

Con estos resultados, el comité de seguridad de los estudios sugiere al Steering Committee, que la exposición a Terapia de Reemplazo Hormonal en mujeres tratadas de cáncer de mama conlleva un riesgo inaceptable de recurrencia a pesar de la diferencia de los resultados de los dos estudios. Como consecuencia, ambos estudios interrumpen el tratamiento hormonal, detienen la randomización y mantienen el seguimiento de las mujeres (33, 34).

El estudio Liberate compara Tibolona versus placebo, en mujeres con pasado de cáncer mamario. El estudio aún se encuentra en desarrollo por lo que se esperan próximos resultados.

Teutsch, S. and Allen J. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy. Scientific Review. JAMA, August 21, vol 288, No 7, 2002, 872-881.

3> Li, C., Malone, K., Porter, P et al. Relationship between long durations and different regimens of Hormone Therapy and risk of breast cancer. JAMA, vol 289, No 24, 2003, 3254-3263.

4> Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 1995; 332; 1589-1593.

5> Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer. Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51

2005; 114; 448-454.

17> Powles TJ; Hickish T; Casey s et al. Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 1993; 342:60-61.

18> DiSaia PJ; Odicino F; Grosen EA; et al. Hormone replacement therapy in breast cancer. *Lancet* 1993;342: 1232.

19> Vassilopoulou-Sellin R. Estrogen replacement therapy in women at increased risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28:167-177.

20> Eden DJ; Bush T; Nand S et al. A case-controlled study of combined continued hormone replacement therapy amongst women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2:67-72.

21> Peters GN; Jones SE. Estrogen replacement therapy in breast cancer patients: a time for change?. *Proceedings ASCO* 1996; 15:21.

22> Decker DA; Pettinga JE; Cox TC et al. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *The Breast Journal* 1997; 3:63-68.

23> Gorins A; Gremieu A, Espie M; et al. Traitment hormonal substitutif de ménopause chez le femmes ayant un antécédent personnel du cancer du sein. *La Revue du Practicien Gynécologie et Obstétrique* 1 mars 1997 N° 3.

24> DiSaia PJ. Estrogen replacement therapy for the breast cancer survivor: A reappraisal. *J Surg. Oncol* 1997; 174:175-180.

25> Bluming AZ; Waisman JR; Dosik GM et al. Hormone replacement therapy in women with previously treated primary breast cancer. Update III. *Proceeding ASCO* 1997; 16:131a.

26> Marsden J; Sacks NPM. Hormone replacement therapy after breast cancer. *Endocrine related cancer* 1997; 4: 269-279.

27> Eden DJ; Beller E. Et al. A Cohort Study of Hormone Replacement Therapy given to women previously treated for Breast Cancer. *Climateric* 1998; 1:137-142.

28> Ursic-Vrscaj M; Bebar S. A case-control study of hormone replacement

therapy after primary surgical breast cancer treatment. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1999;25(2): 146-151.

29> 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(5): 1482-1487.

30> Natrajan PK; Soumakis K; Gambrell RD Jr. Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(2):288-295.

31> DiSaia PJ; Brewster WR. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors (Letter) *AM J Obstet Gynecol* 2000; 182(2):517.

32> O'Meara ES, Rossing MA, Daling J, et al. Hormone Replacement Therapy after a Diagnosis of Breast Cancer in Relation to Recurrence and Mortality. *J Nath Cancer Inst* 2001, Vol93, 19; 754-762.

33> Holmberg L, Anderson H. HABITS (Hormone Replacement Therapy after Breast Cancer – is it safe?), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363:453.

34> Von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal Hormone Therapy after Breast Cancer : The Stockholm Randomized Trial. *J Nath Cancer Inst* 2005; 97; 533-535.