

TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO E CANCRO DA MAMA

2. A Mulher com Cancro da Mama deve Receber Terapêutica Hormonal de Substituição?

D. AYRES DE CAMPOS, M. J. CARDOSO, J. MARTINEZ DE OLIVEIRA

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Serviço de Cirurgia IV / Patologia Cirúrgica.
Hospital de São João. Faculdade de Medicina do Porto

R E S U M O

Os sintomas climatéricos dum número crescente de mulheres tratadas a cancro da mama põem problemas de difícil resolução ao Ginecologista. Está bem demonstrado que a terapêutica hormonal de substituição (THS) constitui o tratamento mais eficaz destes sintomas, possuindo ainda benefícios confirmados a nível cardiovascular, na prevenção na terapêutica da osteoporose e na diminuição global da mortalidade. No entanto, o cancro da mama tem sido classicamente considerado contra-indicação para esta terapêutica. Neste artigo revemos os actuais conhecimentos sobre os efeitos da THS nas mulheres tratadas a cancro da mama, tendo para isso realizado uma pesquisa bibliográfica computadorizada (MEDLINE) dos artigos publicados nos últimos 15 anos, seguida da procura manual da bibliografia relevante. A evidência existente sobre os efeitos da THS nas células cancerígenas mamárias provém de estudos animais, experiências em meios de cultura com células, dados epidemiológicos indirectos e dados clínicos. A maioria da evidência experimental aponta para um efeito promotor dos estrogénios no crescimento das células cancerígenas mamárias enquanto que a quase totalidade do escasso número de estudos clínicos conclui pela ausência de efeito prejudicial dos estrogénios nestas doentes. Na nossa opinião a evidência existente não justifica que se possa ou deva negar a THS a doentes com cancro da mama quando está em causa a sua qualidade de vida. É o caso das mulheres que sofrem de intensos sintomas climatéricos refractários a outras terapêuticas. Esta opinião é partilhada por muitos autores e algumas instituições de renome. Nas mulheres sem sintomas parece-nos de momento e em termos assistenciais mais seguro evitar a THS. Para usufruir dos benefícios cardiovasculares e osteoprotectores seriam necessários tratamentos de longa duração, circunstâncias nas quais os efeitos do cancro da mama não foram ainda avaliados. Parecem-nos também já eticamente justificáveis e necessários estudos clínicos randomizados em grandes populações, na tentativa de se obterem dados mais fiáveis sobre este assunto.

S U M M A R Y

HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND BREAST CANCER

2. Should Women with Breast Cancer be Offered Hormone Replacement Therapy?

The common menopausal symptoms of a growing number of women treated for breast cancer poses difficult therapeutic decisions to the Gynaecologist. It has been extensively demonstrated that hormonal replacement therapy (HRT) is the most effective treatment of such symptoms, as well as protecting women from cardiovascular disease, osteoporosis and increased mortality related to these disorders. However, breast cancer is classically considered a contraindication to HRT. In this paper we review the existing evidence regarding the influence of HRT on breast cancer. A computerized bibliographical search (MEDLINE) of literature in the English-language literature published in the last 15 years was conducted, followed by a hand search of references found in these papers. Evidence on the response of breast cancer cells to HRT is derived from animal studies, tissue growth system experiments, indirect epidemiological data and clinical data. While the bulk of experimental evidence points towards a proliferative

effect of estrogen on breast cancer cells, almost all clinical reports have found no adverse effects of HRT on these patients. In our opinion, currently existing evidence does not justify the denial of HRT to breast cancer patients whose quality of life is at stake. Such is the case of women with intense menopausal symptoms unresponsive to alternative therapies. This opinion is shared by numerous other authors and a small number of eminent institutions. We believe it is safer to avoid HRT, in asymptomatic women as long-term regimens would be needed for protection against cardiovascular disease and osteoporosis, and the risks of such regimens have yet to be evaluated. We also believe that large randomized trials are now ethically justified and greatly needed to obtain safer data on this subject.

INTRODUÇÃO

Os progressos no rastreio e no tratamento do cancro da mama têm permitido um número crescente de mulheres clinicamente curadas^{1,2} e taxas de sobrevivência aos 5 anos superiores a 98 %^{2,3}. Nestas doentes, a menopausa fisiológica ou consequente à exclusão ovárica por meios cirúrgicos, rádios ou quimioterápicos⁴ acompanha-se frequentemente de queixas de carência estrogénica. Como tratar estas mulheres, face à clássica contra-indicação da terapêutica hormonal de substituição (THS) nos tumores hormonodependentes^{5,7}, tem constituído nos últimos anos um forte dilema para os Ginecologistas.

Está hoje em dia bem demonstrado que a THS constitui o tratamento mais eficaz para os sintomas vasomotores e genito-urinários do climatério^{6,8}. Esta terapêutica proporciona às mulheres uma melhor qualidade de vida, aliviando-as de queixas muitas vezes socialmente incapacitantes. As alternativas terapêuticas para este fim são na maior parte dos casos pouco eficazes, estando ainda frequentemente associadas a efeitos secundários indesejáveis^{9,10}. Negar a THS a mulheres com cancro da mama e sintomas climatéricos é uma decisão extremamente difícil, pois provavelmente influenciará prolongadamente a sua qualidade de vida.

Existe também um substancial conjunto de evidências epidemiológicas mostrando que a THS protege da doença cardiovascular¹¹⁻¹⁸, da osteoporose e do risco de fracturas ósseas^{19,23}, diminuindo a mortalidade global neste grupo etário^{16,24-26}. Nas doentes com cancro da mama e elevado risco para estas patologias a decisão de excluir a THS poderá influenciar negativamente a sua sobrevivência. É de referir que na pós-menopausa a mortalidade associada à doença cardiovascular excede largamente a consequente a cancro da mama^{1,27}. Também a mortalidade e o custo dos tratamentos relacionados com fracturas ósseas em mulheres pós-menopáusicas é extremamente elevado¹.

No outro lado da balança existe a possibilidade das células cancerígenas mamárias serem estimuladas pela THS. Como se sabe, nesta doença não existem critérios seguros de cura, ocorrendo por vezes reactivações após longos intervalos livres de doença.

A indução de novos cancros primários constitui outra preocupação, sabendo-se que nesta população o risco de aparecimento de novos focos é cerca de sete vezes superior ao da população geral²⁸.

Neste artigo revemos os actuais conhecimentos sobre os efeitos da THS nas mulheres tratadas a cancro da

mama. Para isso realizamos uma pesquisa bibliográfica computadorizada (MEDLINE) dos artigos publicados nos últimos 15 anos, seguida da procura manual da bibliografia relevante encontrada nesses artigos. A evidência sobre o efeito dos estrogénios e progestativos nas células cancerígenas mamárias provém de estudos animais, estudos *in vivo*, experiências em meios de cultura com células, dados epidemiológicos indirectos e estudos clínicos que de seguida analisamos.

Efeitos fisiológicos das hormonas sexuais na mama

O crescimento mamário durante a puberdade é um fenómeno dependente, entre outras hormonas, dos estrogénios e da progesterona. Os estrogénios têm um efeito mitótico directo no epitélio mamário, estimulando o crescimento ductal²⁹. A nível intracelular estimulam a actividade das enzimas reguladoras da síntese de DNA, *DNA polimerase e timidina cinase*, actividade que é inibida pelos anti-estrogénios³⁰. Estes efeitos fisiológicos podem, por analogia, sugerir uma acção semelhante nas células neoplásicas, sabendo-se que estas possuem muitas vezes receptores estrogénicos.

Durante a fase de crescimento mamário a progesterona estimula a diferenciação das células epiteliais e o desenvolvimento dos lóbulos²⁹. Sabe-se também que durante o ciclo menstrual é na fase luteínica que existe uma maior actividade mitótica mamária^{31,32}, sugerindo uma acção sinérgica estrogénio-progesterona. Este efeito sinérgico é ainda verificado com o uso dos contraceptivos orais combinados³³. No entanto a progesterona tem algumas importantes acções anti-estrogénicas na célula mamária. Sabe-se que diminui a concentração dos receptores estrogénicos e aumenta as concentrações intracelulares de *estradiol desidrogenase e estrona sulfato-transferase*, enzimas promotoras da inactivação do estradiol³⁴. Para além disso, aumenta a apoptose das células mamárias e inibe a secreção supra-renal de androstenodiona, um importante precursor da estrona nas mulheres pós-menopáusicas³⁵.

Estudos em animais

Numerosos estudos em animais sugerem uma acção estimuladora dos estrogénios e progesterona quando administrados isoladamente, no crescimento das células cancerígenas mamárias³⁶⁻⁴¹. No entanto, alguns estudos demonstram uma inibição deste crescimento quando da administração simultânea destas hormonas^{36,41,42}.

Estudos em meios de cultura celular

Vários estudos demonstram que os estrogénios⁴³, os estroprogestativos^{44, 45} e nalguns casos os progestativos isolados^{45, 46} estimulam o crescimento de células cancerígenas em meios de cultura celular. Os estrogénios são ainda capazes de regular a proliferação celular, a invasão e a síntese de factores de crescimento^{47, 48}. Cullen e Lippman⁴⁹ verificaram que os estrogénios induzem *in vitro* a secreção por parte das células cancerígenas mamárias de factores de crescimento celular com acção autócrina e parácrina (TGF α , PDGF, IGF-I, IGF-II, catepsina-D), enzimas proteolíticas favorecedoras da invasão tumoral (activador do plasminogénio, collagenase) e diminuem a produção de factores inibitórios de crescimento tecidual (TGF β). Encontraram ainda linhas celulares dependentes dos estrogénios para a produção de factores de crescimento, enquanto outras produziam-nos independentemente destas hormonas. Apenas nas primeiras a síntese destes factores era bloqueada pelos anti-estrogénios.

Um estudo *in vitro* verificou que doses baixas de estrogénios estimulavam o crescimento das células cancerígenas mamárias enquanto que doses altas inibiam-no⁵⁰. Allegra e col. verificaram uma anulação dos efeitos proliferativos dos estrogénios nas células cancerígenas mamárias com doses moderadas de progestativos⁵¹.

Estudos *in vivo*

Cullen e Lippman⁴⁹, usando marcadores de replicação celular, demonstraram no ser humano uma estimulação do crescimento de células cancerígenas mamárias com doses fisiológicas de estrogénios.

Estudos epidemiológicos sobre o risco de cancro da mama associado à THS

Foram publicados nos últimos anos um número considerável de estudos epidemiológicos avaliando o risco de cancro da mama em mulheres saudáveis que utilizam THS⁵²⁻⁶³. Estes trabalhos e diversas meta-análises^{5, 64-68} que congregam os seus resultados verificaram que as mulheres que usam ou usaram THS têm um ligeiro aumento do risco de cancro da mama em relação às que nunca usaram. Para as mulheres que alguma vez usaram THS este acréscimo não excede os 10% e o uso por períodos inferiores a 5 anos não está associado a diferenças significativas do risco. Alguns estudos verificaram um aumento de risco de cancro da mama na ordem de 20 a 30% com o uso por períodos superiores a 10-15 anos.

É necessário ter em conta de que estes conhecimentos são baseados em estudos observacionais sujeitos a vários viéses, na sua grande maioria avaliando práticas médicas actualmente pouco utilizadas entre nós, como os estrogénios conjugados em terapêutica isolada. Existem poucos conhecimentos sobre os esquemas terapêuticos hoje em dia mais utilizados. O único estudo randomizado efectuado sobre este assunto⁶⁹ refere-se a um número muito escasso de casos (dois grupos de 84 doentes) e não encontrou qualquer cancro da mama no

grupo tratado com THS durante 10 anos, enquanto no grupo de controlo a incidência ao fim deste tempo foi de 4,8%.

Existe alguma evidência de que o cancro da mama diagnosticado em mulheres que usam THS tem melhor prognóstico do que na restante população^{24, 70, 71}. Estes cancros são habitualmente diagnosticados em estadios mais precoces, não se sabendo se este fenómeno é devido a um efeito biológico das hormonas sobre o tumor ou apenas a um viés de detecção, conseqüente à maior vigilância clínica desta população⁷².

Evidência epidemiológica indirecta sobre o efeito das hormonas sexuais no cancro da mama

É bem conhecido o aumento de incidência de cancro da mama nas mulheres com menarca precoce e menopausa tardia^{73, 74}. Parece também que as mulheres que estabelecem mais precocemente ciclos menstruais regulares após a menarca têm maior incidência de cancro da mama^{75, 76}. Estes fenómenos são classicamente explicados pela maior duração de exposição às hormonas ováricas. A idade tardia da primeira gravidez de termo parece também ser um factor de risco. Este fenómeno já não é facilmente explicado pela razão atrás exposta. No entanto, alguns estudos encontraram nas mulheres nulíparas níveis mais elevados de estradiol livre e inferiores de proteína transportadora de hormonas sexuais que em múltiparas da mesma idade⁷⁷.

A obesidade está também associada a um aumento do risco de recorrência e menor sobrevivência das doentes com cancro da mama^{78, 79}. Estes fenómenos são empiricamente atribuídos à diminuição da proteína transportadora de hormonas sexuais e aumento da conversão periférica de androstenodiona em estrona que se verifica nestas doentes, resultando num aumento do estrogénio livre circulante. No entanto estes fenómenos não se verificam antes da menopausa⁸⁰ e, apesar disso, o prognóstico das doentes obesas pré-menopáusicas é também pior do que o da restante população.

Sabe-se que os homens têm baixos níveis circulantes de estrogénios e uma incidência diminuta de cancro da mama⁹. No entanto, a grande maioria dos seus tumores possuem receptores estrogénicos⁸¹.

Existem outros dados epidemiológicos indirectos contrários a um efeito estimulador das hormonas sexuais no cancro da mama. Sabe-se, por exemplo, que a maioria destes tumores se desenvolvem após a menopausa¹, num ambiente de gradual privação estrogénica e de total carência da progesterona^{1, 82}. Curiosamente, nestas doentes mais idosas, o cancro da mama tem mais vezes receptores hormonais e como tal tende a responder melhor à hormonoterapia¹.

Sabe-se também que os elevados níveis circulantes de estrogénios e progesterona na gravidez não estão associados a um maior risco de cancro da mama. Na verdade quando comparada por idades e estadios, esta doença não tem pior prognóstico quando detectada em grávidas⁸³⁻⁸⁵ ou nas mulheres que engravidam após o seu diagnóstico^{86, 87}.

Evidência clínica indirecta sobre o efeito das hormonas sexuais no cancro da mama

É bem conhecida a redução da taxa de recorrência do cancro da mama com o anti-estrogénio tamoxifeno, sobretudo em cancros com receptores hormonais⁸⁸⁻⁹². No entanto, durante a terapêutica com tamoxifeno estão aumentados os níveis séricos de estradiol⁹³ e existe uma resposta agonista estrogénica de alguns órgãos como a vagina, o endométrio, o endotélio e o osso^{30,90}. Por outro lado, antes do aparecimento do tamoxifeno, o dietilstilbestrol foi usado durante anos com aparente sucesso na terapêutica adjuvante do cancro da mama^{94,95}. Sabe-se também que os progestativos mais potentes ou em altas doses têm uma acção inibidora do cancro da mama semelhante à do tamoxifeno³⁰.

Os agonistas da LHRH constituem uma terapêutica estabelecida no cancro da mama metastático hormono-dependente da pré-menopausa⁹⁶. Classicamente atribui-se o mecanismo de acção destas substâncias à supressão da produção hormonal do ovário, mas sabe-se agora que têm também acção inibitória directa *in vitro* sobre as células cancerígenas e que cerca de 50% dos cancros mamários têm receptores específicos para estes agentes⁹⁶.

A ooforectomia bilateral em doentes com menos de 50 anos é outra das intervenções que parece diminuir as recorrências e melhorar a taxa de sobrevivência dos doentes com cancro da mama⁹¹. A razão desta acção é classicamente atribuída à cessação da produção das hormonas ováricas.

Existe alguma evidência de que nas mulheres com cancro da mama estão aumentados os níveis circulantes de estrogénios livres ou ligados a proteínas de transporte⁹⁷⁻¹⁰⁰, embora não haja consenso absoluto sobre este assunto¹⁰¹. Num estudo prospectivo recente em mulheres pós-menopáusicas¹⁰² encontrou-se ainda uma correlação entre os níveis séricos de estrogénios e o risco a curto prazo de cancro da mama.

Estudos clínicos

Por razões éticas evidentes existe um escasso número de estudos clínicos sobre este assunto. Dao e col.¹⁰³, estudando 10 doentes, verificaram uma resposta proliferativa de metástases cutâneas de carcinomas da mama após a administração de doses fisiológicas de estrogénios e progesterona.

Por outro lado, Stoll^{104,105} refere ter tratado 65 mulheres com cancro da mama avançado durante mais de 6 meses com etinilestradiol e linestrenol (uma associação comercializada na altura como anovulatório) e verificou em 22% uma resolução quase completa de metástases em tecidos moles, bem como um controlo não sistemático dos sintomas perimenopáusicos. Mais recentemente, submeteu um pequeno grupo de mulheres tratadas a cancro da mama a uma THS clássica durante 3 a 6 meses e não encontrou qualquer recidiva aos 2 anos¹⁰⁶.

Palshof e col.¹⁰⁷ randomizaram 155 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama em três grupos de tratamento durante 2 anos: um recebia tamoxifeno 450 mg

por dia, outro dietilstilbestrol 3 mg por dia, e o último um placebo. Não verificaram qualquer diferença na sobrevivência sem recorrência ou sobrevivência total entre os grupos do estrogénio e do tamoxifeno, mas ambos apresentavam uma sobrevivência significativamente superior ao grupo do placebo. Em 47% das mulheres os tumores possuíam receptores estrogénicos.

Wile e col.¹⁰⁸, num estudo caso-controlo, não encontraram aumento da recorrência precoce em 25 mulheres com tumores de bom prognóstico que recebiam THS, comparado com um grupo de referência. Os mesmos autores relatam em 1993 que, aos 2 anos de evolução do estudo, a sobrevivência encontrada nos dois grupos foi também semelhante¹⁰⁹.

Strickland e col.¹¹⁰, num outro estudo caso-controlo, não encontraram diferenças na sobrevivência de 61 doentes que usavam THS e 174 mulheres do grupo de controlo.

Eden¹¹¹ avaliou retrospectivamente 90 mulheres com cancros da mama de bom prognóstico, sem sinais de evolução tumoral aos 2 anos pós-tratamento, e encontrou uma diminuição das recidivas nas que posteriormente utilizaram THS (6,7% comparado com 18,7% no grupo de controlo).

Wren³⁰ refere ter administrado THS durante intervalos de tempo muito variáveis a 150 mulheres com cancro da mama e, numa análise preliminar dos resultados, não verificou qualquer aumento da morbimortalidade relacionadas com o cancro, comparativamente a uma população de controlo.

Infelizmente, todos estes trabalhos apresentam um escasso número de casos e uma curta duração de *follow-up*. Alguns não são verdadeiros ensaios clínicos pois não apresentam objectivos de avaliação bem definidos, limitando-se a expor a experiência clínica, mais ou menos extensa, de um autor ou de uma instituição. No entanto, a quase totalidade dos estudos conclui pela ausência de efeito prejudicial dos estrogénios no cancro da mama.

Conclusão

Ao avaliar a experiência existente sobre este assunto somos obrigados a concluir que o mecanismo de hormono-dependência dos tumores mamários é ainda mal compreendido. A maioria da evidência experimental e epidemiológica sugere que os estrogénios têm um efeito promotor do crescimento das células cancerígenas mamárias, embora sem uma acção mutagénica directa¹¹². Por outro lado, o escasso número de estudos clínicos aponta para a ausência dum efeito prejudicial da THS nas doentes com cancro da mama.

Mantém-se assim o dilema da prescrição ou não da THS nas doentes tratadas a cancro da mama. Na nossa opinião, a evidência existente não justifica a exclusão da THS em mulheres onde está em causa a qualidade de vida, como é o caso das doentes com intensos sintomas climatéricos refractários a outros tratamentos. Nestas doentes pensamos que a THS deve ser tida em consideração, com o acordo do oncologista responsável, após

explicados os benefícios e riscos às mulheres e obtido o seu consentimento. É possível que devido aos conhecidos efeitos anti-estrogénicos da progesterona na mama, a THS estro-progestativa seja mais segura, como defendem alguns autores³⁰. No entanto este assunto não se encontra ainda adequadamente avaliado.

Na ausência de sintomas climatéricos a prudência aconselha evitar a THS, seguindo a máxima *prima non nocere* (em primeiro lugar não prejudicar). Para usufruir dos benefícios cardiovasculares e osteoprotectores da THS seriam necessários tratamentos de longa duração, circunstâncias nas quais os efeitos sobre o cancro da mama não foram ainda avaliados. As doentes com elevado risco de doença cardiovascular ou osteoporose podem usufruir de benefícios a estes níveis com o tamoxifeno. Está bem demonstrado que este medicamento melhora o perfil lipídico^{113, 114}, diminui a mortalidade consequente ao enfarte agudo do miocárdio¹¹⁵ e diminui a desmineralização óssea¹¹⁶⁻¹¹⁹, desconhecendo-se ainda se afecta ou não o número de fracturas. Como contrapartida, geralmente intensifica os sintomas vasomotores^{120, 121}.

Hoje em dia, em Portugal, a maioria dos Ginecologistas continua a não prescrever THS nas doentes com cancro da mama e esta atitude cautelosa é defendida por alguns autores¹²²⁻¹²⁴. No entanto, tem crescido ultimamente o número dos que contestam esta opinião^{9, 29, 30, 105, 111, 125-133}. O *American College of Obstetricians and Gynecologists*, que em 1992 considerava o cancro da mama uma contra-indicação formal para a THS⁶, publicou em 1994 as suas mais recentes orientações sobre o assunto¹²⁷, recomendando que esta atitude seja revista. Foi esta também a posição aceite na *European Consensus Development Conference on the Menopause* em 1995.

Nos EUA tem vindo a mudar a prática clínica em relação a este assunto. Num questionário enviado a médicos de várias especialidades neste país, 88% afirmavam que já tinham prescrito THS a mulheres com cancro da mama e que 44% das mulheres nesta situação mostravam vontade de iniciar a THS, uma vez explicados os riscos¹²⁶.

Na nossa opinião, são também já eticamente justificáveis e necessários estudos prospectivos randomizados em larga escala sobre este assunto. Esta opinião é partilhada por numerosos outros autores^{9, 98, 109, 125, 127, 133, 136} e alguns estudos parecem já estar em curso^{9, 29, 134, 136}. É provável que a médio prazo venham a ser obtidos novos dados sobre este assunto.

BIBLIOGRAFIA

- MARCHANT DJ: Estrogen-replacement therapy after breast cancer: risks versus benefits. *Cancer* 1993;71(6 suppl):2169-76.
- MILLER BA, FEUER EJ, HANKEY BF, et al: Recent incidence trends for breast cancer in women and the relevance of early detection: an update. *C A Can J Clin* 1993;43:27-41.
- MCGUIRE WL, TANDON AK, ALLRED DC, et al: How to use prognostic factors in axillary node negative breast cancer patients. *J Nat Cancer Inst* 1990;82:1006-14.
- MEHTA RR, BEATTIE CW, DAS GUPTA T: Endocrine profile in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1991;20:125-32.
- DUPONT WD, PAGE DL: Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-72.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS: *Hormone Replacement Therapy*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists 1992:166.
- COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS: Oestrogen replacement in the menopause. *JAMA* 1983;249:359-61.
- STEYNGOLD KA, LANGER L, CHETKOWSKI RJ, et al: Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:627-32.
- VASSILOPOULOU-SELLIN R: Estrogen replacement therapy in women at increased risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:167-77.
- GINSBURG ES: Hot flashes-physiology, hormonal therapy and alternative therapies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21(2) 381-90.
- MATTHEWS KA, MEILAHN E, KULLER LH, et al: Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989;321:641-6.
- STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLETT WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: 10-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
- WENGER NK, SPEROFF L, PACKLAND B: Cardiovascular health in women. *N Engl J Med* 1993;329:247-56.
- GORDON T, KANNEL WB, HJORTLAND MC, et al: Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1978;89:157-61.
- BARRET-CONNOR E, BUSH TL: Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-7.
- HARLAP S: The benefits and risks of hormone replacement therapy: an epidemiological overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1986-92.
- FALKEBORN M, PERSSON I, ADAMI HO, et al: The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:821-8.
- THE WRITING GROUP FOR 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.
- NAESSON T, PERSSON I, ADAMI HO, et al: Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture: a prospective, population-based cohort study. *Ann Int Med* 1990;13:95-103.
- LINDSAY R, HART DM, FORREST C, et al: Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1989;ii:1151-4.
- WEISS NS, URE CL, BALLARD JH, et al: Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with post-menopausal use of estrogens. *N Engl J Med* 1980;303:1195-8.
- KIEL D, FELSON D, ANDERSON J, et al: Hip fractures and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framingham study. *N Engl J Med* 1987;317:1169-74.
- CAWLEY JA, SEELEY DG, ENSRUD K, et al: Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16.
- HENDERSON BE, PAGANINI-HILL A, ROSS RK: Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-8.
- GORSKY RD, KAPLAN JP, PETERSON HB, et al: Relative risks and benefits of long-term estrogen replacement therapy: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994;83(2):161-6.
- GRADY D, RUBIN SM, PETITTI DB, et al: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117(12):1016-37.
- HENDERSON BE, ROSS RK, LOBO RA, et al: Re-evaluating the role of progestogen therapy after the menopause. *Fertil Steril* 1986;49(suppl):19S-15S.
- HARVEY EB, BRINTON LA: Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-1982. *Nath Cancer Inst Monog* 1985;68:99-112.
- ISAACS CJD, SWAIN SM: Hormone replacement therapy in women with a history of breast carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8(1):179-95.
- WREN BG: Hormone therapy following breast and uterine cancer. *Baill Clin Endocrinol Metab* 1993;7(1):225-43.
- GOING JJ, ANDERSON TJ, BATTERBY S, et al: Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 1988;130:193-204.

32. POTTEN CS, WATSON RJ, WILLIAMS GT, et al: The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of normal human breast. *Br J Cancer* 1988;58:163-70.
33. ANDERSON J, BATTERSBY S, KING RJB, et al: Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Hum Pathol* 1989; 20:1139-44.
34. GOMPEL A, MALET C, SPRITZER P, et al: Progesterone effect on cell proliferation and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:1174-80.
35. ANDERSON TJ, BATTERSBY S: The involvement of oestrogens in the development of the normal breast: histological evidence. In: Beck JS ed. *Proceedings of the Royal Society*. Edinburgh: 1989:23-32.
36. HUGGINS C, YANG NC: Induction and extinction of mammary cancer. *Science* 1962;137:257-62.
37. JABARA AG, TOYNE PH, HARCOURT AG: Effects of time and duration of progesterone administration on mammary tumours induced by 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene in Sprague-Dawley rats. *Br J Cancer* 1971;27:63-71.
38. ROBINSON SP, JORDAN VC: Reversal of the antitumor effects of tamoxifen by progesterone in 7,12-dimethylbenzanthracene-induced rat mammary carcinoma model. *Cancer Res* 1987;47:5386-90.
39. GRISWOLD DP, GREEN CH: Observations on the hormone sensitivity of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the Sprague-Dawley rat. *Cancer Res* 1970;30:819-26.
40. ZUMOFF B: Biological and endocrinological insights into the possible breast cancer risk from menopausal estrogen replacement therapy. *Steroids* 1993;58(S):196-204.
41. CUTTS JH, NOBLE RL: Estrone-induced mammary tumors in the rat. 1. Induction and behaviour of tumours. *Cancer Res* 1969;29:1116-23.
42. BUZDAR AU: Progestins in cancer treatment. In: Stoll BA, ed. *Endocrine management of cancer: contemporary therapy*. Basel: Karger 1988:1-15.
43. LIPPMAN M, MONACO ME, BOLAN G: Effects of estrone, estradiol and estril on hormone-responsive human breast cancer cells in long-term tissue culture. *Cancer Res* 1977;37:1901-7.
44. CALAF G, GARRIDO F, MOYANO C: Influence of hormones on DNA synthesis of breast tumors in culture. *Breast Cancer Res Treat* 1986;8:223-32.
45. LONGMAN SM, BUEHRING GC: Oral contraceptives and breast cancer: In vitro effects of contraceptive steroids on human mammary cell growth. *Cancer* 1987;59:281-7.
46. JENG MH, PARKER CJ, JORDAN VC: Estrogenic potential of progestins in oral contraceptives to stimulate human breast cancer cell proliferation. *Cancer Res* 1992;52:6539-46.
47. DICKSON RB, LIPPMAN ME: Estrogenic regulation of growth and polypeptide growth factor secretion in human breast carcinoma. *Endocrine Rev* 1987;8(1):29-43.
48. DICKSON RB, THOMPSON EW, LIPPMAN ME: Regulation of proliferation, invasion and growth factor synthesis in breast cancer by steroids. *J Steroid Biochem* 1990;37(3):305-16.
49. CULLEN K, LIPPMAN ME: Estrogen regulation of protein synthesis and cell growth in human breast cancer. *Vitamins and Hormones* 1989;45:127-72.
50. LIPPMAN M, BOLAN G, HUFF K: The effects of estrogens and antiestrogens on hormone responsive human breast cancer in long-term tissue culture. *Cancer Res* 1976;36:4595-601.
51. ALLEGRA JC, KIEFER SM: Mechanisms of action of progestational agents. *Semin Oncol* 1985;12(suppl):3-5.
52. BRINTON LA, HOOVER R, FRAUMENI JF: Menopausal oestrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986;54:825-32.
53. WINGO PA, LAYDE PM, LEE NC, et al: The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987;257(2):209-15.
54. EWERTZ M: Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988;42:832-8.
55. PALMER JR, ROSENBERG L, CLARKE EA, et al: Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: results from the Toronto breast cancer study. *Am J Epidemiol* 1991;134(12):1386-95.
56. KAUFMAN DW, PALMER JR, DE MOUZON J, et al: Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer: results from the case-control surveillance study. *Am J Epidemiol* 1991;134(12):1375-85.
57. LAVECCHIA C: Oestrogen replacement treatment and breast cancer: update of an Italian case-control study. In: Mann RD, ed. *Hormone replacement therapy and breast cancer risk*. Carnforth: Parthenon Publishing 1992:107-16.
58. STANFORD JL, WEISS NS, VOIGT LF, et al: Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274(2):137-42.
59. BURING JE, HENNEKENS CH, LIPNICK RJ, et al: A prospective cohort study of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer in US women. *Am J Epidemiol* 1987;125:939-47.
60. MILLS PK, BEESON WL, PHILLIPS RL, et al: Prospective study of exogenous hormone use and breast cancer in seven-day adventists. *Cancer* 1989;64:591-7.
61. BERKVIST L, ADAMI HO, PERSSON I, et al: The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989;321:293-7.
62. 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(24):1589-93.
63. RISCH HA, HOWE GR: Menopausal hormone usage and breast cancer in Saskatchewan: A record-linkage cohort study. *Am J Epidemiol* 1994;139(7):670-83.
64. ARMSTRONG BK: Oestrogen therapy after the menopause- boon or bane? *Med J Austral* 1988;148:213-4.
65. STEINBERG KK, THACKER SB, SMITH SJ, et al: A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-90.
66. GRADY D, ERNSTER V: Does postmenopausal hormone therapy cause breast cancer? *Am J Epidemiol* 1991;134:1396-1400.
67. SILLERO-ARENAS M, DELGADO-RODRIGUEZ M, RODRIGUEZ-CANTERAS R, et al: Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:286-94.
68. COLDITZ GA, EGAM KM, STAMPFER MJ: Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiological studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1473-80.
69. NACHTIGALL MJ, SMILEN SW, NACHTIGALL RD, et al: Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80(5):827-30.
70. BERGKVIST L, ADAMI H, PERSSON I, et al: Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989;130:221-8.
71. HUNT K, VESSEY M, MCPHERSON K: Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: our updated analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:1080-6.
72. BARRETT-CONNOR E: Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Int Med* 1991;115:455-6.
73. HENDERSON IC: Risk factors for breast cancer development. *Cancer* 1993;71(6 suppl):2127-40.
74. KVALE G, HEUCH I: Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 1988;62:1625-31.
75. HENDERSON BE, PIKE MC, CASAGRANDE JT: Breast cancer and the estrogen window hypothesis. *Lancet* 1981;2:363-4.
76. HENDERSON BE, ROSS RK, BERNSTEIN L: Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hilda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res* 1988;48:246-53.
77. BERNSTEIN L, PIKE MC, ROSS RK, et al: Estrogen and sex hormone binding globulin levels in nulliparous and parous women. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:741-5.
78. SPICER D, PIKE MC, HENDERSON BE: The question of estrogen replacement therapy in patients with a prior diagnosis of breast cancer. *Oncology* 1990;4:49-54.
79. TRETILI S, HALDERSEN T, OTTESTAD L: The effect of pre-morbid height and weight on the survival of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1990;62:299-303.
80. ZUMOFF B, STRAIN GW, KREAM J, et al: Obese young men have elevated plasma estrogen levels but obese premenopausal women do not. *Metabolism* 1981;30:1011-4.
81. PATEL HZ, BUZDAR AU, HORTOBOGYI GN: Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer* 1989;64:1583-5.
82. ADAMI HO, MALKER B, HOLMBERG L, et al: The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315:559-63.
83. TREVES N, HOLLEB AI: A report of 549 cases of breast cancer in women 35 years of age or younger. *Surg Gynecol Obstet* 1958;107:271-83.
84. RIBERO G, JONES DA, JONES M: Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986;73:607-9.

85. KING RM, WELCH JS, MARTIN JKJR, et al: Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:228-32.
86. DARFORTH DN: How subsequent pregnancy affects outcome in women with a prior breast cancer. *Oncology* 1991;5:23-35.
87. COOPER DR, BUTTERFIELD J: Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *Ann Surg* 1970;171:429-33.
88. FORNANDER T, RUTQVIST LE, CEDERMARK B, et al: Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989;1:117-20.
89. FISHER B, COSTANTINO J, REDMOND C, et al: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84.
90. FRIEDL A, JORDAN VC: What do we know and what don't we know about tamoxifen in the human uterus. *Breast Cancer Res Treat* 1994;31(1):27-39.
91. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992;339:1-15.
92. DAVISON NE: Tamoxifen - Panacea or Pandora's box. *N Engl J Med* 1992;326:885-6.
93. BERTELLI G, PRONZATO P, AMOROSO D, et al: Adjuvant tamoxifen in primary breast cancer: influence on plasma lipids and antithrombin III levels. *Breast Cancer Res Treat* 1988;12:307-10.
94. HADDOW A, WILKINSON JM, PATTERSON E: Influence of synthetic oestrogens on advanced malignant disease. *BMJ* 1944;36:393-8.
95. ROSE C, MOURIDSEN HT: Endocrine management of advanced breast cancer. *Horm Res* 1989;32(suppl):189-97.
96. EMANS G, SCHALY AV: The use of luteinizing hormone releasing hormone agonists and antagonists in gynecological cancers. *Hum Rep* 1994;9(7):1364-79.
97. ENGLAND PC, SKINNER LG, COTTRELL KM, et al: Serum oestradiol-17 β in women with benign and malignant breast disease. *Br J Cancer* 1974;30:571-8.
98. KEY TJ, PIKE MC: The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:29-43.
99. MOORE JW, CLARK GM, BULBROOK RD, et al: Serum concentrations of total and non-protein-bound oestradiol in patients with breast cancer and in normal controls. *Int J Cancer* 1982;29:17-21.
100. JONES LA, OTA DM, JACKSON GA, et al: Bioavailability of estradiol as a marker for breast cancer risk assessment. *Cancer Res* 1987;47:5224-9.
101. GARLAND CF, FRIEDLANDER NJ, BARRETT-CONNOR E, et al: Sex hormones and postmenopausal breast cancer: a prospective study in an adult community. *Am J Epidemiol* 1992;135:1220-30.
102. TANILOLO PO, LEVITZ M, ZELENIUCH-JACQUOTTE A, et al: A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Nat Cancer Inst* 1995;87:190-7.
103. DAO TL, SINHA DK, NEMOTO T, et al: Effect of estrogen and progesterone on cellular replication of human breast tumors. *Cancer Res* 1982;42:359-62.
104. STOLL BA: Effect of Lyndiol, an oral contraceptive, on breast cancer. *BMJ* 1967;1:150-3.
105. STOLL BA, PARBHO S: Treatment of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Lancet* 1988;1:1278-9.
106. STOLL BA: Hormone replacement therapy in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1909.
107. PALSHOF T, CARSTENSEN B, MOURIDSEN HT, et al: Adjuvant endocrine therapy in pre- and postmenopausal women with operable breast cancer. *Rev Endocr Rel Cancer* 1985;sl7:43-50.
108. WILE AG, OPFELL RW, MARGILETH DA, et al: Hormone replacement therapy does not affect breast cancer outcome. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:58.
109. WILE AG, OPFELL RW, MARGILETH DA: Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer patients. *Am J Surg* 1993;165:372-5.
110. STRICKLAND DM, GAMBRELL RDJR, BUTZIN CA, et al: The relationship between breast cancer survival and prior postmenopausal estrogen use. *Obstet Gynecol* 1992;80:400-4.
111. EDEN JA: Oestrogen and the breast. 2. The management of the menopausal woman with breast cancer. *Med J Austral* 1992;57:247-50.
112. NATIONAL CANCER INSTITUTE, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, WORKSHOP REPORT FROM THE DIVISION OF CANCER ETIOLOGY: Current perspectives and future trends in hormonal carcinogenesis. *Cancer Res* 1991;51:3626-9.
113. BRUNING PF, BONFRER JM, HART AA, et al: Tamoxifen, serum lipoproteins and cardiovascular risk. *Br J Cancer* 1988;58:497-9.
114. ROSSNER S, WALLGREN A: Serum lipoproteins and protein after breast cancer surgery and effects of tamoxifen. *Atherosclerosis* 1984;52:339-46.
115. MCDONALD CC, STEWART HJ: Fatal myocardial infarction in the Scottish adjuvant tamoxifen trial: the Scottish Breast Cancer Committee. *BMJ* 1991;303:435-7.
116. LOVE RR, MAZESS RB, BARDEN HS, et al: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:852-6.
117. TURKEN S, SIRIS E, SELDIN D, et al: Effects of tamoxifen on spinal bone density in women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1086-8.
118. FORNANDER T, RUTQUIST LE, SJOBERG HE, et al: Long-term adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Effect on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1991;8:1019-24.
119. POWLES TJ, TILLYER CR, JONES AL, et al: Prevention of breast cancer with tamoxifen - an update on the Royal Marsden Hospital pilot programme. *Eur J Cancer* 1990;26:680-4.
120. FISHER B, COSTANTINO J, REDMOND C, et al: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84.
121. LOVE RR, CAMERON L, CONNELL J, et al: Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991;151:1842-7.
122. MARCHANT DJ: Supplemental estrogen replacement. *Cancer* 1994;74(1 Suppl):512-7.
123. BURN I: Hormone replacement therapy and the implications for the oncologist. In: Mann RD, ed. *Hormone replacement therapy and breast cancer risk*. Carnforth: Parthenon Publishing 1992:129-32.
124. EVANS MP, FLEMING KC, EVANS IM: Hormone replacement therapy: management of common problems. *Mayo Clin Proc* 1995;70:800-5.
125. BLUMING AZ: Hormone replacement therapy. Benefits and risks for the general postmenopausal female population and for women with a history of previously treated breast cancer. *Semin Oncol* 1993;20(6):662-74.
126. VASSILOPOULOU-SELLIN R, ZOLINSKI C: Estrogen replacement therapy: a survey of women's knowledges and attitudes. *Am J Med Sci* 1992;304:145-9.
127. ACOG COMMITTEE OPINION: COMMITTEE ON GYNECOLOGIC PRACTICE. Estrogen replacement therapy in women with previously treated breast cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1994;45(2):184-8.
128. LOBO RA: Hormone replacement therapy. Oestrogen replacement after the treatment for breast cancer? *Lancet* 1993;341:1313-4.
129. WILE AG, DISAIA PJ: Hormones and breast cancer. *Am J Surg* 1989;157:438-42.
130. CREASMAN WT: Estrogen replacement therapy: is previously treated breast cancer a contraindication? *Obstet Gynecol* 1991;77:308-12.
131. THERIAULT RL, VASSILOPOULOU-SELLIN R: A clinical dilemma: estrogen replacement therapy in postmenopausal women with a background of primary breast cancer. *Ann Oncol* 1991;2:709-7.
132. POWLES TJ, HICKISH T, CASEY S, et al: Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 1993;342:60-1.
133. LOBO RA: Oestrogen replacement after treatment for breast cancer? *Lancet* 1993;341:131-34.
134. COBLEIGH MA, BERRIS RF, BUSH T, et al: Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: a time for change. *JAMA* 1994;272(7):540-5.
135. THERIAULT RL, SELLIN RV: Estrogen-replacement therapy in younger women with breast cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994;16:149-52.
136. BAUM M: Hormone replacement therapy and breast cancer (letter). *Lancet* 1994;343:53.