

CONTRIBUCIÓN ORIGINAL

Cáncer de mama y TRH

WILLIAM ONATRA H.*, HÉCTOR POSSO, MD MSc**

RESUMEN

Se puede afirmar que de acuerdo con la evidencia actual:

- I No se puede considerar a los estrógenos como inductores de cáncer de mama.
2. Las pacientes con factores de riesgo que desean tomar TRH se les debe aclarar sobre el riesgo/beneficio cuando existen factores genéticos y la necesidad de biopsia en los casos de hiperplasia atípica.
3. No hay evidencia de que la TRH influya en el cáncer de mama cuando existe una enfermedad benigna de mama, menopausia natural, historia familiar, parto tardío o nuliparidad.
4. Las mujeres con TRH después de 10 años aumentan el RR en 1.2 a 1.3 y pueden aumentar cuando existen factores de riesgo como el embarazo después de los 30 años (RR 1.4).
5. La mortalidad disminuye entre las usuarias de TRH frente a los controles.
6. Es controversial la TRH en pacientes con antecedentes de cáncer de mama, a pesar de que los estudios preliminares muestran una sobrevida mayor y mejor calidad de vida.

ABSTRACT

Just now we can say that almost everybody agree about the evidence of:

- I Estrogens does not induce breast cancer.
2. Women with risk factors must be instructed by their physycian about the risks/benefits when they want to use hormone therapy and the necessity to realized an endometrial biopsy in case of hyperplasia of the endometrium.
3. There are not evidence of the relationship between bening breast disease, natural menopause, family history, late pregnancy or nulliparity.
4. Women with HRT after 10 years of use, had increased RR of 1.2-1.3. This RR may increase a little be more with others risk factor as pregnancy after 30 years of age (RR 1.4).
5. Mortality in users of HRT is lower than in control no users.
6. Use of HRT in patients with personal history of breast cancer even is controversial. Instead that, some recents trial showed better supervivence and better Quality of Life.

Introducción

Uno de los problemas que afronta el equipo que trabaja en los programas de climaterio es el control de la paciente con antecedente de cáncer de seno mastectomizada, que por un lado debe prevenir el deterioro metabólico general, osteoarticular, cardiovascular, genitourinario y por el otro un programa terapéutico orientado a mejorar su sintomatología y evitar hasta donde sea posible la recidiva en la mama restante.

Datos de la Organización Mundial de la Salud muestran que la incidencia anual de cáncer de mama por 100.000 aumenta progresivamente a partir de los 40 años, siendo la más alta en las mujeres blancas de Estados Unidos (10.26), seguido de Canadá (8.05), Dinamarca (7.58); a nivel intermedio bajo Colombia (3.89), Cuba (3.79), Hong Kong 3.55 y los más bajos Japón (2.36), India (1.99) y Malí (1.18)1.

La mortalidad por cáncer en mujeres por encima de 60 años, tasas x 100.000 entre 1960 y 1990, según datos del Instituto Nacional de Cancerología muestran que el cáncer de estómago sigue ocupando el primer lugar (16.5-18.2), seguido del cáncer de cervix (6.3-10.9) y de mama en tercer lugar (4.56-8.16), con un aumento progresivo de estos dos últimos a medida que progresa la edad.

A la luz de los conocimientos actuales se ha cuestionado el riesgo que implica la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y cáncer de mama y su relación con los factores de riesgo. Los beneficios reportados por los estrógenos y la progesterona han sido bien documentados a nivel de sistema nervioso central, cardiovascular, óseo, digestivo y genitourinario3.

Mecanismo de acción

Específicos

Usualmente los estrógenos in vitro han podido demostrar su efecto mitogénico. La célula normal necesita los péptidos para su crecimiento. La célula maligna por su parte puede continuar su desarrollo en forma autónoma y es así como se postula la hipótesis que el crecimiento celular exagerado es debido al estímulo de factores autocrinos y paracrinos4. Los estrógenos estimulan la mitosis en la fase proliferativa durante el ciclo menstrual; este mismo fenómeno se observa en la glándula mamaria a nivel de las células epiteliales en forma autocrina. Por otro lado, los estrógenos modulan o median en los factores paracrinos a nivel del estroma mamario como los factores transformantes de crecimiento alfa o beta (TGFa) (TGFb) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). A este nivel los estrógenos y la progesterona estimulan TGFa y EGF y suprimen la producción de TGFb. El efecto tanto en las células epiteliales como en las estromales se efectúa por un receptor único de EGF (EGF-R)5.

La hormona de crecimiento (GH), así como los estrógenos, estimulan los factores similares a la insulina tales como el IGF-1, IGF-2, el factor derivado de las plaquetas (PDGFI) y el factor derivado de los fibroblastos (FGF). Los estrógenos y la IGF-1 favorecen la proliferación de células sobre el cáncer a nivel mamario. Las células cancerosas mamarias secretan una variedad de proteínas unidas a los factores de crecimiento (IGF-1-BP), las cuales pueden modular la biodisponibilidad de las IGFs por competencia sobre el receptor de la IGF (IGF-R). Los estrógenos pueden incrementar el número de receptores de la IGF-R en el tejido mamario y disminuir la expresión de los IGB-BP. Por otra parte los IGF-1 son necesarios para activar los receptores estrogénicos (ER). Los altos niveles de IGF-1 durante la premenopausia (estrogenizadas) representan un factor de riesgo para cáncer mamario. La TRH modula el sistema de las IGFs, independiente de la ruta de administración. Se sabe que el tamoxifeno independiente de su efecto sobre el receptor de estrógenos (ER), amplifica el efecto de la TGFa, suprime el IGF-1 a nivel de las células malignas6.

La progesterona parece ejercer un efecto antiestrogénico. De hecho por efecto (down regulation) sobre el receptor de estrógeno

(ER), aumenta la expresión tanto de la b-17 hidroxisteroide dehidrogenasa (HSD) _enzima que convierte el estradiol a estrona, que es un estrógeno débil_ y la sulfotransferasa _enzima que convierte la estrona en sulfato de estrona_. Por otra parte, produce apoptosis en las células mamarias. Se asume que el receptor de progesterona está modulado por los estrógenos, y que tendría un efecto sinérgico en el desarrollo lóbulo-alveolar. Clínicamente existe una mejor respuesta al tamoxifeno cuando hay exceso de receptores de progesterona6A.

Generales

En la medida que se entienden los diferentes procesos que modulan el crecimiento celular, la biología molecular nos aporta una nueva alternativa terapéutica. Según Lippman4, estudiando los factores de crecimiento, podrían ser útiles: a) Altas concentraciones exógenas de factores de crecimiento normales, los cuales unidos a receptores conocidos inhibirían el crecimiento de las células cancerosas. b) Anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento que bloquearían su acción. c) Anticuerpos monoclonales contra receptores de factores de crecimiento solos o conjugados con una variedad de toxinas, radionucleótidos o drogas. d) Factores inhibidores de crecimiento que en contacto los bloquearía. e) Fragmentos específicos de factores de crecimiento o en combinación de éstos con toxinas. f) Agentes como anti-oligodeoxinucleótido el cual incorporado dentro del DNA nuclear tumoral produciría su "down regulation" sobre los factores de crecimiento o sobre sus receptores. g) Dominantes solubles extracelulares de factores de crecimiento, que bloquearían los receptores de superficie. h) Agentes capaces de interactuar con factores de crecimiento inactivando o bloqueando su acceso como la suramina o el pentosan polisulfato de sodio. i) Inhi-

Tabla 1. Mortalidad por cáncer en mujeres. Colombia 1960-1990 (3a)

	Tasa cruda x 100.000	Tasa estandarizada x 100.000 (Población mundial)	No. de muertes x año
Cuello uterino	10.9	13.7	2.339
Mama	8.3	10.6	1.781
Estómago	12.3	16.4	2.623
Pulmón	6.3	8.5	1.339
Colon - recto	4.6	6.1	986

Tabla 2. Meta-análisis sobre la TRH y el riesgo relativo de cáncer de mama^{9A}

	RR	CI	Duración > de 10 años	Historia Familiar
Hulka 1982	1.8			
La Vecchia 1986	1.93	(1.35 - 2.75)		
Hunt 1987	1.59	(1.18 - 2.10)		
Armstrong 1988	1.01	(0.95 - 1.08)	1.3 (1.20-1.60)	(RR 1.25)
Mills 1989	1.67	(1.17 - 2.39)		
Steimberg et al 1991	1.00	(0.98 - 1.20)	1.09 (0.89-1.50)	(RR 3.40)
Dupont et al 1991	1.08	(0.96 - 1.20)		
Sillero-Arenas et al 1992	1.06	(1.00 - 1.12)	1.23 (1.07-1.42)	
Grady et al 1992	1.01	(0.97- 1.05)	1.25 (1.04-1.51)	
Colditz et al 1993	1.02	(0.93 - 1.02)	1.23 (1.08-1.40)	NS

* NS No significativo

bidores de la tirosina quinasa que inhibiría o interferiría en la traducción de la cascada en los factores de crecimiento en su enlace con el receptor. j) Recientemente aparecen en fase II-III, los factores inhibidores de la angiogénesis que inhibirían la neo-vascularización^{7, 8}.

Genéticos

Las mujeres con susceptibilidad genética a los genes BCRA1 y BCRA2, incrementan el riesgo de desarrollar cáncer mamario. Tanto el BCRA1 como el BCRA2 son genes supresores tumorales. Los alelos tipo "wild" de estos genes se encuentran perdidos en portadores heterocigotos. Estos genes están implicados en la reparación del DNA y la regulación del centrosoma. La pérdida del BCRA1 se ha asociado con un aumento del grado de mitosis, pérdida de la expresión de los receptores de estrógenos (ER) y progesterona (PR) e inestabilidad cromosomal. Los tumores hereditarios representan el 5-10% de todos los cánceres mamarios, caracterizados por historia familiar de cáncer de mama y/u ovario, inicio temprano (mujeres jóvenes), de localización multifocal o bilateral y expresión disminuida de los ER y PR. La presencia de mutaciones en los BCRA1 y BCRA2 se encuentra asociada a

riesgo de cáncer mamario en un 40-20% a los 40 años y 70-80% a los 80 años. La utilidad clínica de la determinación de los BCRA1 como tamizaje en cáncer de mama y seguimiento en la TRH sigue siendo controversial⁹.

Aspectos epidemiológicos basados en la evidencia

En más de 50 estudios cabe destacar los de Hulka, La Vecchia, Hunt, Mills que mostraron un aumento del riesgo relativo (1.6 a 1.9), el resto demuestran un RR en 1.0. Cuando la terapia se prolonga por más de 10 años existe un RR de 1.2 a 1.3 según los estudios de Armstrong, Steimberg, Dupont, Colditz y Grady. (Tabla No. 2)

Frecuencia de cáncer de mama

Seguimiento a 10 años con dosis de 2.5 mg día y 10 mg cíclico de MPA y 22 años en dosis de 0.625 y 10 mg de MPA no incrementó el riesgo de cáncer de mama¹⁰. (Tabla No. 3).

Estudio colaborativo sobre factores hormonales y cáncer de mama haciendo un reanálisis de 51 centros de investiga-

ción que incluyeron 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 sin cáncer de mama se aprecia un aumento RR 1.35 y en duración a 10-14 años de RR 1.0911. (Tabla No. 4).

Factores de riesgo

Al analizar el estudio anterior y los diferentes factores que pudieran afectar el riesgo de cáncer de mama se aprecia un aumento del RR a los diferentes factores clásicos del riesgo de cáncer de mama 11. (Tabla No. 5).

Utilizando el modelo de riesgo combinado donde (a) al riesgo de cáncer de la población general, el riesgo se incrementa con el uso de la TRH (c) existe un riesgo como factor preexistente y (d) el riesgo es debido a la interacción entre la TRH y el factor de riesgo 12.

		TRH	
		-	+
Factor de Riesgo	-	1.0 a	1.5 a+b
	+	2.0 a+c	2.5+d a+b+c+d

Figura 1.
Modelo de riesgo combinado.

Tabla 3. Frecuencia de cáncer de mama en usuarias vs. no usuarias de TRH¹⁰

	Cáncer de mama	%	Significancia estadística
Estudio original a 10 años			
Con TRH	0/84	0	p < 0.65
Sin TRH	4/84	4.7	
Nachtigall ¹⁰			
Estudio a 22 años. 3.275 pacientes			
Con TRH	0/116	0	p < 0.001
Sin TRH	6/52	11.5	
Nachtigall ¹⁰			

Tabla 4. Riesgo relativo con terapia estrogénica de reemplazo y TRH¹¹

	Riesgo Relativo
Siempre usaron TRH	1.14*
Actualmente la usan	1.35*
Alguna vez tomaron	1.07

* Basado en un factor de incremento de 2.3%/años de uso estadísticamente diferente.

De acuerdo con el modelo anterior y datos de diferentes meta-análisis se concluye que la TRH ejerce un sinergismo en enfermedad benigna de seno. Excepto el trabajo de Steimberg que ejerce un efecto sinérgico, los dos trabajos muestran un antagonismo con la TRH. La menopausia natural, primer parto tardío y la nuliparidad de la TRH produce un efecto sinérgico. Resumen de estos hallazgos se muestran en la tabla 6.

Mortalidad

Al analizar el efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre la mortalidad por cáncer de mama se aprecia que la TRH se reduce en las usuarias de ésta 13. (Tabla No. 7).

Sobrevida

El uso de TRH en mujeres que han sufrido cáncer de mama ha sido también controversial pero la evidencia muestra que la recurrencia y la mortalidad son menores entre usuarias y no usuarias 14. (Tabla No. 8).

Tabla 6. Datos de meta-análisis y cálculo de la interacción de factores de riesgo aplicando el modelo de riesgo combinado.

Factor de riesgo	RR con TRH y factor de riesgo	RR con TRH sin factor de riesgo	Diferencia de riesgo encontrado	Diferencia de riesgo esperado	Resultante de la interacción del riesgo	Conclusión
	a+b+c+d	a+b	c+d	C	d	
Enfermedad benigna de mama						
Armstrong	1.04	1.01	0.03	0.5	-0.47	Antagonista
Steimberg	1.70	1.40	0.30	0.5	-0.20	Antagonista
Dupont	1.16	1.07	0.09	0.5	-0.41	Antagonista
Colditz	1.11	1.14	-0.03	0.5	-0.53	Antagonista
Historia familiar						
Armstrong	1.25	1.01	0.24	0.7	-0.46	Antagonista
Steimberg	3.40	1.50	1.9	0.7	+1.20	Sinergismo
Colditz	1.07	1.11	-0.4	0.7	-0.74	Antagonista
Menopausia natural						
Sillero-Arenas	1.13	1.04	0.09	0.5	-0.41	Antagonista
Colditz	1.19	1.18	0.01	0.5	-0.49	Antagonista
Parto Tardío						
Steimberg	1.10	1.70	0.60	0.9	-0.30	Antagonista
Nuliparidad						
Steimberg	1.50	1.30	0.20	0.9	-0.70	Antagonista

Tabla 7. RR de mortalidad por cáncer de mama sobre usuarias de TRH.

Autor	Año	n	RR	(95% CI)
Bergkvist et al	1989	6.878	0.7	(0.5-0.9)
Hunt et al	1990	4.544	0.6	(0.3-1.0)
Henderson et al	1991	8.881	0.8	(0.7-1.0)
Colditz et al	1995	69.586	1.1	(0.9-1.5)
Willis et al	1996	422.373	0.8	(0.8-0.9)

Tabla 8. TRH después de cáncer de mama

Autor	Año	Recurrencia	%		
Stoll et al	1990	0 / 65	0		
DiSaia et al	1993	7 / 77	9		
Powles et al	1993	2 / 35	6		
		Mortalidad			
		TRH	%	Control	%
Wile et al	1993	1 / 25	4	2 / 50	4
Eden et al	1995	0 / 90	0	11 / 180	6

Tabla 9. Factores de riesgo para cáncer de mama

Riesgo Relativo > 4

Factor	Alto Riesgo	Bajo Riesgo
Edad	Adulto	Joven
País de nacimiento	Norteamérica Europa	Asia, África
Historia familiar de cáncer mama en madre o hermana	Sí	No
Aspiración de líquido con células epiteliales atípicas	Sí	No producción de líquido

Riesgo Relativo 2.1-4.0

Factor	Alto Riesgo	Bajo Riesgo
Densidad nodular en la mamografía	> del 75% del volumen	Parénquima compuesto de grasa
Historia familiar de cáncer mamario: madre o hermana	Sí	No
Biopsia confirmada de enfermedad benigna proliferativa	Sí	No
Aspiración de líquido: Hiperplasia epitelial sin atipias	Sí	No aspiración de líquido
Radiación moderada	Sí	No

Riesgo Relativo 1.1-2.0

Factor	Alto Riesgo	Bajo Riesgo
Estado socioeconómico	Alto	Bajo
Estado marital	Soltera	Casada
Residencia	Urbana	Rural
Estados Unidos	Norte	Sur
Raza		
> de 45 años	Blanca	Hispana o Asiática
< de 40 años	Negra	Hispana o Asiática
Religión	Judía	Adventistas, Mormones
Nuliparidad, cáncer mama >40 a	No	Sí
Ooforectomía < 40 años	No	Sí
Edad primer embarazo	> 30 años	< 20 años
Edad menarquia	< 11 años	> 15 años
Edad de la menopausia	> 55 años	< 45 años
Historia cáncer primario Endometrial / Ovario	Sí	
Obesidad	Sí	No
Cáncer de mama > 50 años	Obesa	Delgada
Cáncer de mama < 50 años	Delgada	Obesa

Comentarios

Incidencia: El cáncer de mama es una entidad cuya incidencia aumenta progresivamente en los países desarrollados (10.26×100.000) y relativamente bajo en los países asiáticos. En Colombia si bien estamos a nivel intermedio (3.89×100.000), sigue siendo la tercera causa de mortalidad en la mujer después del cáncer de estómago y de cervix. Se hace por tanto necesario implementar el diagnóstico temprano de los factores de riesgo y programas preventivos.

Los programas de prevención incluyen los factores de riesgo (Tabla No. 9), los cuales deben ser tenidos en cuenta en la historia clínica dentro de los antecedentes ginecológicos 15. El autoexamen y la mamografía.

La relación entre la administración de esteroides sexuales y el incremento de riesgo de cáncer de mama biológicamente tendría un asidero dado que los estrógenos y la progesterona ejercerían una acción sinérgica a nivel del tejido mamario, así como se ha podido demostrar a nivel del hueso. Los datos experimentales y clínicos a largo plazo muestran una discreta elevación de los factores de riesgo a los 10 años de 1.3 a 1.4. La evidencia todavía es insuficiente para evaluar las diferentes preparaciones (mg, ug), rutas de administración (oral, transdérmica, transcutánea) o diferentes progestinas (micronizada, noretindrona, etc.).

El cáncer mamario incrementa el riesgo en forma individual aproximadamente en 2.3% por cada año de uso de TRH. Este riesgo se ha estimado en un 2.8% por año después de la menopausia. En Europa y Norteamérica la incidencia acumulada de cáncer mamario entre mujeres de 50 a 70 años que nunca usaron terapia de reemplazo hormonal es de 45 por 1.000 mujeres. El número acumulativo de cáncer mamario diagnosticado en estas edades por 1.000 mujeres quienes usaron terapia hormonal de reemplazo durante 5, 10 y 15 años se ha estimado en 2 (1-3, 95% IC), 6(3-9, 95 IC) y 12 (5-20, 95 IC) respectivamente. El incremento del riesgo del cáncer de mama parece estar limitado a mujeres delgadas y un riesgo mayor en mujeres con sobrepeso debido a la producción endógena de estrógenos.

Los cánceres de mama diagnosticados durante la terapia hormonal de reemplazo con receptores de estrógenos negativos son menos agresivos. La mayoría de reportes indican que no hay un aumento en la mortalidad por cáncer de mama en usuarias de TRH. No hay un incremento del riesgo en mujeres que disminuyeron o descontinuaron la terapia de reemplazo hormonal.

Una vez que se ha diagnosticado el cáncer de mama y se ha propuesto un manejo antiestrogénico, la mujer sufre un severo aumento de su sintomatología (hipoestrogenismo) disminuyendo así su calidad de vida. Estos síntomas generalmente son refractarios a las terapias no hormonales. Por esta razón un pequeño número de mujeres con cáncer de mama eligen tomar terapia hormonal de reemplazo. Estudios observacionales reportan que estas pacientes no tienen un impacto negativo sobre la mortalidad y por el contrario las recidivas son menores. Sin embargo, la TRH se sigue contraindicando en pacientes con cáncer de mama hasta que dispongamos de las conclusiones de estudios aleatorizados que se están llevando a cabo. La TRH podría ser considerada en pacientes con síntomas severos resistentes a otras alternativas con receptores negativos.

Particular importancia puede ser atribuida a la composición específica de la TRH. Hay reciente evidencia que la terapia combinada con estrógenos y progestágenos está asociada a un mayor aumento de la incidencia de cáncer mamario que con estrógenos solos. El WHI (Women's Health Initiative), estudio de la Iniciativa de la Salud Femenina, reclutando 27.000 mujeres entre 1993 y 1998, aleatorizadamente 16.608 recibieron terapia con estrógenos conjugados 0, 625 mg y acetato de medroxiprogesterona 2.5 vs. placebo, proyectado a 5 años. Como se muestra en la tabla No. 10, el riesgo relativo para cáncer de mama fue de 1.26 por debajo del promedio reportado en los diferentes meta-análisis 16. El estudio fue suspendido por el aumento de cáncer de mama y los efectos cardiovasculares. Se observó una disminución en el cáncer de colon y en la fracturas de cadera. Es de anotar que este grupo tiene un promedio de edad de 65 años, y raza blanca en donde la incidencia de cáncer es mayor y que no se pue-

Tabla 10. Riesgo relativo y absoluto demostrado en el grupo de estrógenos más gestágeno del WHI en 5.2 años de seguimiento.

Evento	TRH vs. Placebo RR	Riesgo absoluto x 10.000 mujeres año	Riesgo absoluto de beneficio x 10.000 mujeres año
Ataques cardíacos	1.29	7	
Apoplejía	1.41	8	
Cáncer de mama	1.26	8	
Tromboembolismo	2.11	18	
Cáncer de colon	0.63		6
Fracturas de cadera	0.66		5

den extrapolar estos resultados a otros países. Este estudio plantea un desafío futuro relacionado con la dosis, frecuencia, duración, los nuevos progestágenos, las diferentes presentaciones de transdérmicos, geles, implantes, nuevas moléculas como los Serms o los tejidos específicos para estrógenos.

Una de las alternativas que ha demostrado ser preventiva del cáncer de mama, es el tamoxifeno, se esperan resultados con una molécula de segunda generación como el raloxifeno que nos abriría una luz de esperanza para el manejo de las mujeres que sufren cáncer de seno.

Bibliografía

1. World Health Organization. Cancer Incidence in five continents, Vol VI. (Lyon: International Agency for research on cancer) 1992.
2. Creasman WT. Hormone replacement therapy following gynecologic cancer. *Lancet* 1993; 342: 1232.
3. Von Rueden DG, Sessions SC. Alternative therapy for elderly patients with breast cancer. *Am Surg* 1994; 60: 72-78.
- 3A. Ferlay J, Bray F, Pisanni P, Parkin DM. *Global Cancer Incidence and Mortality: Cancer base No 5*, Lyon. IARC Press 2001.
4. Kardinal CG. Endocrine Therapy of breast cancer. in Donegan and Spratt. *Cancer of the Breast*. W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1995: 534-580.
5. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast Cancer (Third of the Series). *N Engl J Med* 1992; 327: 473-480.
6. Lippman M. Growth factors, receptors, and breast cancer. *J Natl Inst Health Res* 1991; 3: 59-62.
- 6A. Wittliff JL. Hormone and growth factor receptors. In Donegan and Spratt (eds). *Cancer of the Breast*. W. B. Saunders Co. Philadelphia 1995: 346-74.
7. Suárez P, Onatra W, Sánchez J. Cáncer de mama y osteoporosis. *Rev Col Obstet Ginecol (Supp)* 1994; 45: 48-50.
8. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339: 58-61.
9. Cuello M, Ettemberg SA, Clark AS et al. Down regulation of erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. *Cancer Res* 2001; 61: 4892-900.
- 9A. Vassilopoulou Selin R. Estrogen replacement therapy in women at increased risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1993; 25: 167-177.
10. Nachtigall MJ, Smilen SW, Nachtigall RD, et al. Incidence of breast cancer in a 22 year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstetrics Gynecol* 1992; 80: 827-830.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
12. Kenemans P, Scheele F. Hormone replacement therapy in patients at high risk of developing breast cancer: the use of a combined risk model. *Gynecol Endocrinol* 1997; 1(Suppl): 17-22.
13. Willis DB, Calle EE, Miracle-Mc Mahl et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States, *Cancer Causes Control* 1996; 7: 449-57.
14. Eden JA, Bush T, Nand S, Wren BG. A case-controlled study of combined continuous oestrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67-72.
15. Kelsey JL. Breast Cancer Epidemiology: Summary and future directions. *Epidemiol Reviews* 1993; 15: 256-63.
16. 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: 321-33.