

Terapia hormonal posmenopáusica y el riesgo de cáncer de mama: una opinión diferente

Recibido para publicación julio 9 de 2009. Revisado y aceptado agosto 12 de 2009

LEON SPEROFF*

Objetivos instruccionales

1. Revisar el impacto de los recientes datos del Women's Health Initiative (WHI).
2. Identificar el riesgo de cáncer de mama asociado con tratamiento hormonal exógeno.
3. Explicar por qué la exposición a estrógenos-progestinas puede ser benéfica.

La más importante pregunta sin respuesta es si la terapia hormonal posmenopáusica inicia el crecimiento de nuevos cánceres de mama o si los resultados epidemiológicos reflejan un impacto de tumores preexistente. Observaciones que favorecen un impacto sobre tumores preexistentes incluyen: 1) En los estudios que reportan un aumento del riesgo, la evidencia aparece con relativa rapidez, dentro de unos pocos años; 2) El regreso de los riesgos de peligro en el brazo de estrógenos-progestinas casi a 1 en el año 6, y en los datos observacionales un regreso a la línea de base inmediatamente después de discontinuar la terapia; 3) No hay diferencia en los cánceres invasivos de mama en los brazos de tratamiento y placebo del WHI; y 4) Gran cantidad de literatura documentando bajo grado y estado de la enfermedad en las usuarias de hormonas, resultan en mejores tasas de supervivencia. El WHI está de acuerdo con la evidencia convincente en la literatura de que la terapia hormonal posmenopáusica no aumenta el riesgo de cáncer de mama más allá de los ya asociados con reconocidos factores de riesgo, tales como una historia familiar positiva¹.

El conocimiento convencional

En la década pasada, un gran número de estudios casos-controles y de cohorte indicaban un pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama con la terapia hormonal posmenopáusica. En general, la mayoría de estos estudios indicaban un mayor riesgo asociado con estrógenos-progestinas comparados con tratamiento de estrógenos solos. La impresión de que la exposición a estrógenos-progestinas fuera más dañina fue reforzada cuando los clínicos confrontaron con resultados en los dos brazos suspendidos del WHI.

El segundo reporte del WHI sobre cáncer de mama en el brazo de estrógenos progestinas resultó en pequeños cambios de los riesgos relativos publicados en el reporte inicial.² El cáncer de mama invasivo se aumentó: 199 casos en el grupo tratado y 150 en el grupo placebo (RR 1.24 IC 1.01-1.54).² Sin embargo, en la última actualización, después de ajustar para múltiples factores reconocidos de influir en el riesgo de cáncer de mama, el RR fue 1.20, y los índices de confianza incluyen el 1 (0.94-1.53).³ El aumento se concentró en mujeres que usaban hormonas antes de entrar en el estudio. A pesar de lo grande de este estudio y la randomización, hay diferencias en el grupo placebo; una incidencia más baja de cáncer de mama por año en las usuarias previas comparadas con mujeres sin exposición previa, más diferencias en usuarias previas de factores de riesgo asociados con cáncer de mama tales como fumar, uso de alcohol y baja densidad

* Professor of Obstetrics and Gynecology Oregon Health & Science University Portland, Oregon.

ósea. Sin embargo, la impresión continúa siendo un mayor aumento en cáncer de mama en el brazo de estrógenos-progestinas comparado con el brazo de solo estrógenos.

Los resultados actualizados, en el suspendido brazo de solo estrógenos del WHI, no detectaron un aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con la terapia hormonal; indudablemente, el grupo adherente al tratamiento demostró reducción estadísticamente significativa en el cáncer de mama invasivo (RR 0.67; IC 0.47-0.97). Esta notable diferencia entre los dos brazos suspendidos permite a muchos concluir que los resultados indican un efecto adverso de la exposición a progestinas, o más directo, que no hay aumento del riesgo después de cinco años de uso de solo estrógenos en contraste con un aumento del riesgo con estrógenos-progestinas.

No se puede enfatizar muy fuerte, en mi opinión, que no es apropiado comparar los dos brazos cancelados del WHI y concluir que las diferencias reflejan el efecto de la exposición a progestinas. Aún los investigadores del WHI previenen a los clínicos de evitar comparar los dos brazos del estudio porque las participantes en ellos difieren considerablemente.⁵ Con relación a los riesgos de cáncer de mama, las mujeres en el brazo de solo estrógenos tenían una mayor tasa de exposición previa a hormonas y por más largo tiempo de duración de uso. Es posible que más temprano y el mayor uso de terapia hormonal antes de la participación en el estudio identifique aquellos individuos con tumores preexistentes quienes fueron entonces excluidas de participar, resultando en la incidencia más baja de cáncer de mama en el grupo tratado. Los resultados de cáncer de mama en el WHI no nos permiten contestar la importante pregunta si la exposición a estrógenos-progestinas tenía un riesgo mayor de cáncer de mama o si los tumores preexistentes responden diferente a varios regímenes de hormonas, resultando en diferencias en los reportes epidemiológicos.

Una opinión diferente

Estudios recientes apoyan la conclusión de que el riesgo relativo de cáncer de mama es

mayor en usuarias de combinaciones de estrógenos y progestinas. El efecto se circunscribe a tumores RE+/RP+, principalmente cánceres lobulares. ¿Esta conclusión refleja una detección temprana de tumores mejor diferenciados, una consecuencia de una favorable respuesta de tumores preexistentes a la exposición de estrógenos-progestinas?

Casi cada estudio que ha reportado un aumento en el riesgo de cáncer de mama con terapia hormonal posmenopáusica ha encontrado el aumento en pocos años. Recordemos que aunque el tiempo de desarrollo de cáncer de mama es muy variable, en general, un tumor dobla su tamaño cada 100 días. Una célula maligna necesita aproximadamente siete años para ser detectable por mamografía y diez años para crecer hasta que se detecta clínicamente una masa de 1 cm; pero para este tiempo un tumor de 1 cm ya ha progresado a través de duplicarse 30 a 40 veces en tamaño, lo cual se estima estar asociado con enfermedad fatal.⁶ El rápido hallazgo de un aumento de riesgo en pocos años sugiere que los estudios epidemiológicos están detectando tumores preexistentes.

Las estadísticas de cáncer de los EUA han indicado una rápida disminución de la prevalencia inmediatamente después de la publicación alrededor de los reportes del WHI. Los datos nacionales revelan un 7% de disminución de cáncer de mama en el 2003, más grande en mujeres entre 50 y 69 años de edad y la mayoría con tumores RE+. El cáncer de mama disminuyó 10% en el programa Northern en los años 2003 y 2004.⁸ Esto es consistente con los hallazgos uniformes en estudios de cohorte casos controles de un aumento del riesgo de cáncer de mama solo en usuarias actuales, con una rápida reducción después de la suspensión del tratamiento. Los reportes americanos más bien reflejan cánceres existentes justo antes del límite de detección en el 2002 que mostró una disminución o una detención en el crecimiento. Otras explicaciones no deben descartarse, tales como una disminución en la prevalencia de tamizaje mamográfico. Sin embargo, un impacto de tumores existentes es apoyado por el otro lado de la moneda, aparente en estadísticas de cáncer de mama derivadas del área de Ginebra, Suiza. Comenzando en 1997, el pico de incidencia de

cáncer de mama en el área de Ginebra se movió al grupo de mujeres jóvenes (60-64 años), con un aumento que se presentó solo en estado I y II de la enfermedad con tumores con RE+ en usuarias de hormonas.⁹

Estudios viejos sobre el contenido de receptores estrogénicos en cánceres de mama diagnosticados en usuarias de hormonas fueron limitados por el pequeño número de pacientes. Además, estudios recientes examinando el estatus de receptores estrogénicos tienden a ser más exactos en las medidas del estatus del receptor. En el estudio Nurse's Health, el uso de terapia hormonal posmenopáusica se ha asociado con un aumento significativo de los cánceres RE+/RP+, pero no en la enfermedad con estrógenos negativos.¹⁰ Esta relación, mayor en mujeres delgadas, fue más fuerte, observada más pronto con el uso de estrógenos-progestinas, un aumento significativo con cinco o menos años de uso combinado y no aumentó con uso de cinco años o menos de estrógenos solos. En una cohorte de mujeres del área de Lund, Suiza, un aumento del riesgo de cáncer de mama se reportó solo en usuarias de estrógenos-progestina combinados continuos, y este aumento fue observado dentro de los dos años de uso.¹¹ Otros estudios epidemiológicos han reportado similar riesgo mayor en usuarias actuales de estrógenos-progestinas combinados continuos, concentrados en enfermedad con receptores estrogénicos positivos.¹²⁻¹⁶ Indudablemente, el uso de terapia hormonal es el mayor predictor de enfermedad de receptores estrogénicos positivos.¹⁷ En un estudio retrospectivo del programa Northern California Kaiser, se encontró que solo las usuarias actuales de combinación de estrógenos-progestinas aumentó de la diferencia de tumores positivos para receptores de estrógenos.¹⁸

Un estudio de cohorte francés comparó la terapia de estrógenos combinada con progesterona micronizada o progestinas sintéticas.^{19,20} No hubo aumento aparente de riesgo de cáncer de mama con progesterona micronizada pero un riesgo estadísticamente significativo de 1.69 se calculó para progestinas sintéticas. Los autores arguyeron que sus datos indicaban, por lo tanto, que los estrógenos combinados con progesterona eran más seguros. Sin embargo, el riesgo con progestinas

sintéticas fue significativamente mayor no solo con menos de dos años de uso, sino también con un año de exposición. Si la terapia hormonal afecta a tumores preexistentes, es posible que progestinas sintéticas más potentes tengan un beneficio mayor en el impacto dirigido a una detección más temprana en este estudio francés.

Estudios in vitro usando análisis por micro ensayos han determinado la red de genes regulados "up" y "down" por estrógenos.²¹ Los genes que son regulados por arriba por estrógenos son regulados por abajo por el tratamiento estrógenos-progestinas.²² Comparando las usuarias con las no usuarias de hormonas, 276 genes fueron activados por la exposición a hormonas (11 de 13 mujeres usaron estrógenos-progestinas,² dos estrógenos solos). Todas las pacientes en este grupo estuvieron libres de recurrencia cinco años después del diagnóstico. En una cohorte de 131 mujeres, aquellas pacientes que mostraban perfil genético asociado a la exposición de estrógenos-progestinas, preferencialmente se beneficiaron con el tratamiento de tamoxifén.²² Este estudio sueco encontró que el uso de estrógenos progestinas alteró el perfil de expresión genética solo en cánceres con receptores de estrógenos positivos. Entre los genes regulados muchos fueron relacionados con DNA reparado o regulación del ciclo celular. Por ejemplo, el gen p63, relacionado en diferenciación tumoral, estaba sobreexpresado en usuarias de estrógenos. Reportes previos han encontrado este gen expresado en tejido normal, expresado parcialmente en hiperplasia ductal y no expresado en cánceres invasivos.²³

El receptor de progesterona es inducido por los estrógenos a nivel transcripcional y disminuido por progestinas a nivel transcripcional y translacional (probablemente a través de fosforilación del receptor).²⁴ El receptor de progesterona (en una forma similar al receptor de estrógenos) tiene dos formas mayores, llamados receptores A y B.²⁵ Las dos formas se expresan en un solo gen, una consecuencia de transcripción de dos promotores diferentes, en un complejo sistema de regulación de transcripción.²⁶

Los agentes progestacionales pueden elegir una variedad de respuestas determinadas por la producción de tejido blanco y la actividad de

dos formas de receptores con dimerización como AA y BB (homodímeros) o AB (heterodímeros). Los RP-A y RP-B se expresan en varias cantidades en líneas celulares de cáncer de mama y cáncer de endometrio. Los estudios indican que los dos receptores pueden regularse independientemente, es decir, los niveles relativos difieren en el endometrio durante el ciclo menstrual.²⁷ La especificidad tisular en el receptor de progesterona está influenciada por cuál receptor y cuál dímero es activo, y además, las actividades transcripcionales de RP-A y RP-B dependen de las diferencias de las células blanco, especialmente en el contexto del promotor. En la mayoría de las células, RP-B es el regulador positivo de los genes de respuesta progesterona, y RP-A inhibe la actividad de RP-B. Así, la regresión de la actividad transcripcional del receptor estrogénico humano (como también la transcripción gluco-corticoide y mineralo-corticoide y de andrógenos) es dependiente de la expresión de RP-A.^{28,29} Los receptores de progesterona RP-A y RP-B tienen diferentes funciones moleculares, afectando diferentes genes, y, por lo tanto, la respuesta del tejido blanco a la progesterona va a ser influenciada por la expresión diferencial de cada receptor y la relación de concentración, como también el contexto del tejido blanco de proteínas de adaptación.^{30,31}

Las células mamarias RP-A positivas muestran un crecimiento más agresivo, y las isoformas RP-A son dominantes en ausencia de progesterona. Aun sin sus ligandos, los RP-A pueden ejercer regulación génica en las líneas celulares mamarias de receptores estrogénicas positivos.³² En la ausencia de progesterona los RP-A regulan por arriba los genes conocidos como que están asociados con invasión y pobre pronóstico, incluyendo esos genes que promueven resistencia a la apoptosis. En la presencia de progesterona, el RP-B es un fuerte regulador de la transcripción genética. Las mamas de mujeres normales expresan igual cantidad de RP-A y RP-B.

El exceso de RP-A y el cáncer de mama están relacionados. Los tumores positivos para receptores de estrógenos con una alta tasa de recurrencia son ricos en isoformas de RP-A. Cuando los cánceres de mama son menos dife-

renciados, los tumores metastáticos llegan a ser dominantes con RP-A y RP-B. Los tumores ricos en RP-A con una baja relación RP-A/RP-B son peores y responden menos bien al tamoxifeno.³³ El exceso de RP-A está también presente en tejido mamario de mujeres con mutaciones BRCA.³⁴

Así, los receptores de progesterona no son marcadores pasivos de actividad estrogénica. Los tumores RE+/RP+ son bien diferenciados y tienen mejor pronóstico. De la ausencia de progesterona, los RP-A sin ligandos pueden influir adversamente en la biología celular de los tumores positivos para RE. Las células ricas en RP-A tienen más tendencia a ser invasivos, pobremente diferenciados y agresivos. En macacos, los niveles mamarios de RP-A no cambiaron después de tres años de tratamiento con estrógenos conjugados solos.³⁵ El tratamiento con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona produjo una disminución de los niveles de RP-A, produciendo 10 veces más cambios benéficos en la relación RP-A y RP-B. Es posible que la exposición de un tumor positivo para RE a tratamiento estrógenos-progestina puede prevenir una no favorable relación RP-A/RP-B, promoviendo la acción benéfica de RP-B. Además, las progestinas pueden activar los receptores androgénicos, un factor que ha sido demostrado que inhibe el crecimiento y causa apoptosis en las células cancerosas mamarias.^{36,37}

Al contrario que en el endometrio, la proliferación celular en la mama normal y en los tumores RE+ alcanza su pico durante la fase lútea progesterona dominante del ciclo menstrual.³⁸⁻⁴¹ Esta observación ha sido la fuerza directora detrás del argumento de que la progesterona (progestinas) es el mayor mitógeno en la mama. Sin embargo, los estudios no apoyan un mayor papel para una influencia progestacional adversa. En modelos animales, los estrógenos son los mayores inductores de proliferación y no la progesterona. Indudablemente la evidencia indica que el aumento de la duración de la exposición, la progesterona puede limitar el crecimiento epitelial mamario como lo hace el epitelio endometrial.⁴²⁻⁴⁴ Estudios in vitro de células epiteliales de tejido mamario normal revelan que las progestinas inhiben la

proliferación.⁴⁵ La historia con especímenes de tejido mamario humano removido después de que los pacientes han sido tratados con estrógenos-progestinas es más confusa, indicando de una parte que las progestinas inhiben en vivo la proliferación inducida por los estrógenos,^{42,44,46} y por otra parte, los marcadores de proliferación epitelial y estromal fueron mayores en mujeres tratadas con estrógenos-progestinas.^{47,48} Sin embargo, las progestinas han demostrado que disminuyen la expresión de una proteína anti-apoptótica,⁴⁹ y la apoptosis en el tejido mamario es mayor en la fase lútea que en la fase folicular.⁵⁰

En el modelo posmenopáusico del macaco, la mayor proliferación celular se observó después de 30 meses de tratamiento con estrógenos-progestinas comparado con estrógenos solos.⁵¹ En este mismo modelo, la administración de progesterona no produjo diferencias en los marcadores de proliferación, pero al agregarle acetato de medroxiprogesterona a los estrógenos aumentó la proliferación mamaria cerca del 50% comparado con el placebo.^{52,53} Sin embargo, en este estudio de dos meses, la administración de progesterona inexplicablemente bajó los niveles sanguíneos de estradiol y estrona en 30 a 50%, en contraste, al no efecto con acetato de medroxiprogesterona. Así, los resultados en el tejido pueden reflejar diferencias de estrógenos, y no diferencias en progestinas. Sin embargo, los experimentos en micos no detectan un efecto benéfico del acetato de medroxiprogesterona: un estudio de dos años reportó más bajos niveles de p53, un gen supresor, y bajos los niveles de caspasa-3, una enzima relacionada con apoptosis.⁵⁴ De manera interesante en este experimento, el tejido estromal demostró un aumento de la actividad de caspasa-3 y actividad apoptótica; tal vez cambios paracrinos en tejidos adyacentes pueden hacer una contribución benéfica al tejido mamario alveolar y ductal.

Aunque esta no es una historia uniforme, es posible que el efecto favorable en el tejido de las progestinas es una mejor diferenciación y detección temprana de tumores preexistentes. Una imprevista cantidad de datos se puede encontrar en dos estudios americanos. Una cohorte retrospectiva en el programa Southern California Kaiser encontró una reducción en la

mortalidad por cáncer de mama que fue significativa solo entre mujeres con cáncer de mama que fueron usuarias de estrógenos-progestinas, pero no de estrógenos solos.⁵⁶ Se encontró un aumento de cánceres receptores estrogénicos positivos de bajo grado, y bajo estadio, solo en usuarias actuales de estrógenos-progestinas en un estudio importante por su tamaño: 374.465 mujeres tamizadas en seis centros de mamografía.⁵⁶ Estos datos son consistentes con un efecto benéfico de tratamiento de estrógenos-progestinas.

Cáncer de mama: conclusión

La pregunta más importante sin respuesta acerca del cáncer de mama es si la terapia hormonal posmenopáusica inicia el crecimiento de nuevos cánceres de mama o si los resultados epidemiológicos reflejan un impacto en tumores preexistentes. Un resumen del amplio rango de evidencia apoya un efecto favorable del tratamiento de estrógenos-progestinas en tumores preexistentes.

Observación que favorece el efecto hormonal en tumores preexistentes:

1. Estudios epidemiológicos encuentran un riesgo aumentado dentro de pocos años de exposición.
2. Los cánceres de mama asociados con la terapia estrógenos-progestinas son positivos para receptores estrogénicos, bajo grado, más bajo estadio de la enfermedad y mejores tasas de supervivencia.
3. Estudios epidemiológicos encuentran un aumento del riesgo solo en usuarias actuales; cinco años después de la suspensión del riesgo regresa a la línea de base.
4. Una reciente disminución rápida en la prevalencia de cáncer de mama coincide con una disminución del uso de terapia estrógenos-progestinas.

Evidencia que apoya el impacto benéfico de la progestina sobre tumores preexistentes:

5. Un aumento de los tumores receptor de estrógenos positivos se ve más pronto con el tratamiento estrógenos-progestinas, y un riesgo mayor es observado con uso continuo de estrógenos progestinas.

6. Los genes regulados por arriba por estrógenos son regulados por abajo por la terapia estrógenos-progestinas.
7. Los genes que son activados por estrógenos-progestinas están involucrados en reparación de DNA y regulación del ciclo celular.
8. Las progestinas disminuyen los niveles de PR-A en tejido mamario, causando un cambio benéfico en la relación PR-A:PR-B que está asociado a mejor diferenciación y pronóstico.
9. Una reducción en casos de mortalidad por cáncer de mama se reportó con el uso de progestinas, y no con el uso de estrógenos solos.

La terapia hormonal posmenopáusica está asociada con un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama o afecta los tumores preexistentes. Hay evidencia suficiente en la literatura para considerar seriamente un efecto en tumores preexistentes y que, contrario a la creencia prevalente, la exposición a estrógenos-progestinas causa una mayor diferenciación y detección temprana de tumores preexistentes, resultando en un mejor pronóstico. Claro que aun pequeños aumentos en el riesgo de cáncer de mama son miedosos para ser contemplados por los pacientes. Es de ayuda recordar que el riesgo de cáncer de pulmón asociado con fumar (es un riesgo relativo de 10-20), una magnitud de riesgo que da perspectiva sobre el posible riesgo asociado con terapia hormonal. Es también importante puntualizar que el riesgo reportado con la terapia hormonal es aun menor que el asociado con reconocidos factores de riesgo como una historia familiar positiva, tener sobrepeso después de la menopausia e ingesta de alcohol. En mi punto de vista, debido a que la literatura es suficientemente fuerte, es apropiado compartir con el paciente una explicación alterna para los reportes epidemiológicos acerca del cáncer de mama y la terapia hormonal posmenopáusica. Ayuda enfatizar la posibilidad de que los estudios reflejen un efecto de la terapia hormonal en tumores preexistentes y que las usuarias de hormonas, quienes desarrollan cáncer de mama, tienen un riesgo reducido de morir por cáncer de mama debido a que sus

tumores son mejor diferenciados, más localizados y más pequeños. Los diferentes resultados reportados por el WHI acerca de las características de los tumores son un rompecabezas y pueden reflejar la edad mayor de las participantes o variación en el diagnóstico y manejo.

Conclusión

Es tiempo de colocar al WHI en su sitio, de acuerdo con 20 años de investigadores buscando el impacto de la terapia hormonal posmenopáusica en la salud:

ECC: posible protección en mujeres posmenopáusicas jóvenes.

ACV: no aumentó en mujeres jóvenes posmenopáusicas.

TROMBOSIS VENOSA: aumentó en el primer año de uso.

CÁNCER: pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama o un efecto sobre tumores preexistentes.

OSTEOPOROSIS: reducción de fracturas.

DIABETES: reducción de nueva enfermedad.

Referencias

1. Scheele F, Burger CW, Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement in the woman with a reproductive risk factor for breast cancer. *Maturitas* 1999; 33:191-196.
2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-3253.
3. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55:103-115.
4. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295:1647-1657.
5. Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR. The Women's Health

- Initiative postmenopausal hormone trials: overview and baseline characteristics of participants. *Ann Epidemiol* 2003; 13:S78-S86.
6. Wertheimer MD, Costanza ME, Dodson TF, D'Orsi C, Pastides H, Zapka JG. Increasing the effort toward breast cancer detection. *JAMA* 1986; 255:1311-1315.
 7. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *New Engl J Med* 2007; 356:1670-1674.
 8. Clarke CA, Glaser SL, Uratsu CS, Selby JV, Kushi LH, Herrinton LJ. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence. *J Clin Oncol* 2006; 24:e49-e50.
 9. Bouchardy C, Morabia A, Verkooijen HM, Fioretta G, Wespi Y, Schäfer P. Remarkable change in age-specific breast cancer incidence in the Swiss canton of Geneva and its possible relation with the use of hormone replacement therapy. *BMC Cancer* 2006; 6:78-85.
 10. Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, Rosner BA, Holmes MD, Colditz GA. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101:1490-1500.
 11. Jernström H, Bendahl P-O, Lidfeldt J, Nerbrand C, Agardh C-D, Samsioe G. A prospective study of different types of hormone replacement therapy use and the risk of subsequent breast cancer: the women's health in the Lund area (WHILA) study (Sweden). *Cancer Causes Control* 2003; 14:673-680.
 12. Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes and Control* 2002; 13:847-854.
 13. Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003; 97:1387-1392.
 14. Tjønneland A, Christensen J, Thomsen BL, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios. A prospective Danish cohort study. *Cancer* 2004; 100:2328-2337.
 15. Stahlberg C, Pedersen AT, Andersen ZJ, et al. Breast cancer with different prognostic characteristics developing in Danish women using hormone replacement therapy. *Br J Cancer* 2004; 91:644-650.
 16. Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E, et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 2004; 109:721-727.
 17. Hwang ES, Chew T, Shiboski S, Farren G, Benz CC, Wrensch M. Risk factors for estrogen receptor-positive disease. *Arch Surg* 2005; 140:58-62.
 18. Kumar AS, Cureton E, Shim V, et al. Type and duration of exogenous hormone use affects breast cancer histology. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:695-703.
 19. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114:448-454.
 20. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 107:103-111.
 21. Frasor J, Danes JM, Komm B, Chang KC, Lyttle CR, Katzenellenbogen BS. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology* 2003; 144:4562-4574.
 22. Hall P, Ploner A, Bjöhle J, et al. Hormone-replacement therapy influences gene expression profiles and is associated with breast-cancer prognosis: a cohort study. *BMC Medicine* 2006; 4:16-29.
 23. Wang X, Mori I, Tang W, et al. p63 expression in normal, hyperplastic and malignant breast tissues. *Breast Cancer* 2002; 9:216-219.
 24. Horwitz KB, Tung L, Takimoto GS. Novel mechanisms of antiprogesterone action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53:9-17.
 25. Read LD, Katzenellenbogen BS. Characterization and regulation of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer Treat Res* 1992; 61:277-299.
 26. Kastner P, Krust A, Turcotte B, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters

generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J* 1990; 9:1603-1614.

27. Feil PD, Clarke CL, Satyaswaroop PG. Progesterin-mediated changes in progesterone receptor forms in the normal human endometrium. *Endocrinology* 1988; 123:2506-2513.
28. McDonnell DP, Goldman ME. RU486 exerts antiestrogenic activities through a novel progesterone receptor A form-mediated mechanism. *J Biol Chem* 1994; 269:11945-11949.
29. McDonnell DP, Shahbaz MM, Vegeto E, O'Malley BW. The human progesterone receptor A-form functions as a transcriptional modulator of mineralocorticoid receptor transcriptional activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 48:425-432.
30. Richer JK, Jacobsen BM, Manning NG, Abel MG, Wolf DM, Horwitz KB. Differential gene regulation by the two progesterone receptor isoforms in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 2002; 277:5209-5218.
31. Giangrande PH, Kimbrel EA, Edwards DP, McDonnell DP. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Molec Cellular Biol* 2000; 20:3102-3115.
32. Jacobsen BM, Schittone SA, Richer JK, Horwitz KB. Progesterone-independent effects of human progesterone-receptors (PRs) in estrogen receptor-positive breast cancer: PR isoform-specific gene regulation and tumor biology. *Molecular Endocrinology* 2005; 19:574-587.
33. Hopp TA, Weiss HL, Hilsenbeck SG, et al. Breast cancer patients with progesterone receptor rich PR-A-rich tumors have poorer disease-free survival rates. *Clin Cancer Res* 2004; 10:2751-2760.
34. Mote PA, Leary JA, Avery KA, et al. Germ-line mutations in BRCA1 or BRCA2 in the normal breast are associated with altered expression of estrogen-responsive proteins and the predominance of progesterone receptor A. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39:236-248.
35. Isaksson E, Wang H, Sahlin L, von Schoultz B, Cline JM, von Schoultz E. Effects of long-term HRT and tamoxifen on the expression of progesterone receptors A and B in breast tissue from surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79:233-239.
36. Toth-Fejel S, Cheek J, Calhoun K, Muller P, Pommier RF. Estrogen and androgen receptors as comediators of breast cancer cell proliferation: providing a new therapeutic tool. *Arch Surg* 2004; 139:50-54.
37. Garreau JR, Muller P, Pommier R, Pommier S. Transgenic introduction of androgen receptor into estrogen-receptor-, progesterone-receptor-, and androgen-receptor-negative breast cancer cells renders them responsive to hormonal manipulation. *Am J Surg* 2006; 191:576-580.
38. Key TJA, Pike MC. The role of oestrogens and progestogens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:29-43.
39. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer* 1985; 56:1206-1208.
40. Anderson TJ, Ferguson DJP, Raab GM. Cell turnover in the "resting" human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Br J Cancer* 1982; 46:376-382.
41. Ménard S, Casalini P, Agresti R, Pilotti S, Balsari A. Proliferation of breast carcinoma during menstrual phases. *Lancet* 1998; 352:148-149.
42. Chang K-J, Lee TTY, Linarez-Cruz G, Fournier S, de Lignières B. Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril* 1995; 63:785-91.
43. Laidlaw IJ, Clarke RB, Howell A, Owen AW, Potten CS, Anderson E. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. *Endocrinology* 1996; 136:164-171.
44. Foidart J-M, Colin C, Denoo X, et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril* 1998; 69:963-969.
45. Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalardrie J-P, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Progesterin effect

on cell proliferation and 17-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:1174-1180.

46. Conner P, Christow A, Kersemaekers W, et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2004; 7:50-58.
47. Hofseth LJ, Raafat AM, Oscuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4559-4565.
48. Hofling M, Hirschberg AL, Skoog L, Tani E, Hägerström T, von Schoultz B. Testosterone inhibits estrogen/progestogen-induced breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14:183-162.
49. Gompel A, Somai S, Chaouat M, et al. Hormonal regulation of apoptosis in breast cells and tissues. *Steroids* 2000; 65:593-598.
50. Stute P, Wood CE, Kaplan JR, Cline JM. Cyclic changes in the mammary gland of cynomolgus macaques. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl 3):1160-1170.
51. Cline JM, Soderqvist G, von Schoultz E, Skoog L, von Schoultz B. Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:93-100.
52. Wood CE, Sitruk-Ware RL, Tsong Y-Y, Register TC, Lees CJ, Cline JM. Effects of estradiol with oral or intravaginal progesterone on risk markers for breast cancer in a postmenopausal monkey model. *Menopause* 2007; 14:1-9.
53. Wood CE, Sitruk-Ware RL, Tsong Y-Y, Register TC, Lees CJ, Cline JM. Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101:125-134.
54. Conner P, Register TC, Skoog L, Tani E, von Schoultz B, Cline JM. Expression of p53 and markers for apoptosis in breast tissue during long-term hormone therapy in cynomolgus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:58-63.
55. Chen W, Petitti DB, Geiger AM. Mortality following development of breast cancer while using oestrogen or oestrogen plus progestin: a computer record-linkage study. *Br J Cancer* 2005; 93:392-398.
56. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003; 21:4314-4321.