Terapia de reemplazo hormonal y riesgo de cáncer de mama

MARCO GAMBACCIANI*, MÁSSIMO CIAPONI**, PATRIZIA MONTELEONE**, ANDREA RICARDO GENAZZANI**

RESUMEN

En los últimos 50 años el segmento más viejo de la población ha crecido más rápidamente que los grupos de edad más jóvenes y la expectativa de vida esta progresivamente en aumento.

La perimenopausia representa un tiempo importante para establecer metas de prevención en salud.

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede prevenir para los efectos a corto y a largo plazo de la privación de estrógenos. Sin embargo, entre el 80% y el 95% de las mujeres en los países occidentales no utilizan la terapia hormonal Y el efecto de la TRH en la incidencia de cáncer de mama todavía está en debate. La investigación en estrógenos está descubriendo nuevos conceptos acerca del efecto de estos esteroides en diferentes tejidos blanco. Esas investigaciones están clarificando los beneficios de los estrógenos. La relación entre la administración de esteroides sexuales y el aumento del riesgo de cáncer de mama es plausible, pero hay a lo sumo sólo una modesta asociación entre el uso de TRH y el riesgo de cáncer de mama. Se discute la acción molecular y local de los esteroides ováricos en el tejido mamario.

Palabras clave: TRH, cáncer de mama.

SUMMARY

In the last fifty years, the older segment of the population has grown more rapidly than the younger age groups and the life span is slowly and progressively increasing.

The perimenopause represents an important time for establishing preventive health goals.

Hormone replacement therapy (HRT) can provide prevention for short-term as well as long-term consequences of estrogen deprivation. However, about 80% to 95% of women in the western countries do not utilize hormonal therapy. However, the effect of HRT in breast cancer incidence is still debated. Estrogen research is uncovering new concepts about the effect of this steroid on different target tissues. Such research is clarifying the benefits of HRT. The link between sex steroid administration and increased breast cancer risk is biologically plausible but there is, at most, only a modest association between HRT use and breast cancer risk. We discern about in site and the molecular action of ovarian steroids on the mammary tissue.

Key words: HRT, breast cancer.

En los últimos 50 años el segmento más viejo de la población ha crecido más rápidamente que los grupos de edad más jóvenes y la expectativa de vida está progresivamente en aumento. Este fenómeno se hace más claro en el último siglo.

La población mayor se esta envejeciendo más. Esto implica que el tiempo que se vive la edad mayor también se está incrementando. A pesar del aumento de la expectativa de vida la edad de la menopausia ha permanecido relativamente estable. En la actualidad el promedio de edad de la menopausia es 51 años, con un expectativa de vida de más de 80 años. Por lo tanto la mujer tiene más de un tercio de vida después de la menopausia. Aunque es inevitable un declive de la salud, en general por el normal proceso de envejecimiento, éste puede ser modificado con nutrición saludable y un sano estilo de vida, y también con intervención farmacológica selectiva 1-2.

La transición climatérica

La menopausia es el último período menstrual espontáneo que ocurre como resultado de la pérdida de la función ovárica. Este término define un solo evento. Otros términos, incluyendo transición menopáusica, perimenopausia, postmenopausia se refieren a un período de tiempo que rodea la menopausia.

Debido a que la menstruación casi nunca cesa abruptamente, la perimenopausia usualmente dura unos pocos años, durante los cuales hay amplias variaciones en los intervalos menstruales lo mismo que cambios en el perfil hormonal. En este tiempo aparecen los síntomas asociados con la pérdida de estrógenos. La perimenopausia representa un tiempo importante para establecer metas de prevención en salud. Ahora más que nunca la mujer perimenopáusica puede mirar hacia un envejecimiento futuro más saludable. La disminución de los estrógenos asociados a la menopausia se acompaña de muchos cambios físicos, a corto y a largo plazo.

Muchos de los cambios tempranos se relacionan con la inestabilidad vasomotora, manifestada por fogajes y sudoración. Alrededor del 85% de las mujeres experimentan fogajes en la menopausia y son la razón principal por la cual las mujeres consultan al médico. Esos síntomas pueden evolucionar a disturbios del sueño, irritabilidad y cambios en el estado de ánimo, incluyendo la depresión. Esos síntomas y cambios físicos pueden tener un impacto mayor en la calidad de vida de la mujeres. Sin embargo, son las consecuencias a largo plazo de la pérdida de estrógenos lo que representa la mayor preocupación en términos de enfermedad. El enfoque moderno de la menopausia se ha extendido bastante, reflejando la complejidad de los cambios que ocurren en esta transición y la potencial mejoría de la calidad de vida. La salud alrededor de la menopausia no significa sólo entender el envejecimiento o la pérdida hormonal sino que requiere un esfuerzo constante para entender las múltiples opciones y beneficios disponibles para las mujeres de esta edad1-2. La menopausia puede ser una época de cambios positivos que las mujeres y sus médicos deben entender para individualizar su cuidado de salud.

Terapia de reemplazo hormonal

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede prevenir efectos a corto y a largo plazo de la privación de estrógenos. Sin embargo, entre el 80% y el 95% de las mujeres en los países occidentales no utilizan la terapia hormonal3-6. La mayor razón expuesta por las mujeres para la falta de deseo de usar hormonas es el miedo a los riesgos en salud. El manejo actual de la menopausia falla en proveerle a las mujeres lo que realmente necesitan. Los requerimientos de las mujeres son el alivio de los síntomas, principalmente los síntomas vasomotores en la menopausia temprana, y de la sequedad vaginal en la población menopáusica tardía5-7. El beneficio más aparente de la TRH se ve en el manejo de los síntomas a corto plazo incluyendo los síntomas vasomotores, la atrofia urogenital, y la función sicológica. Sin embargo, la tolerabilidad y la fidelidad a tratamientos a largo plazo son altamente insatisfactorios. Las razones por las cuales las mujeres suspenden la TRH incluyen sangrado vaginal, ganancia aparente de peso, síntomas como de síndrome premenstrual (retención de líquidos, cólicos uterinos, tensión mamaria), cambios de ánimo (depresión, ansiedad, irritabilidad, fatiga y tensión). Muchos de esos efectos secundarios están relacionados con la dosis de las hormonas y del componente progestacional, el cual debe ser usado junto con los estrógenos en pacientes con útero intacto para evitar la hiperplasia endometrial; preparaciones de bajas dosis de TRH y progestinas mejor toleradas mantienen los efectos de las preparaciones de dosis más altas en términos de reducción de los síntomas y prevención de osteoporosis, mientras reducen la incidencia de efectos adversos, aumentando la posibilidad de uso de la TRH7-16.

El riesgo de cáncer de mama y la preocupación de las mujeres por el cáncer de mama juegan un papel mayor en la decisión acerca del uso de la TRH17-18. Para el uso premenopáusico de las preparaciones estrógenos-progestinas, tales como los anticonceptivos orales (AO), el reanálisis colaborativo de los datos crudos de 54 estudios epidemiológicos examinando el riesgo de cáncer de mama y el uso de AO19 no encontró efectos generales de los AO con relación a la duración de uso, la dosis (50 ug EE), tipo de fórmula, edad al usarlos, o edad al tiempo del diagnóstico del cáncer. Además, mujeres con historia familiar positiva no tiene un aumento posterior de riesgo asociado con el uso de AO. Otros resultados interesantes fueron el aumento de diagnóstico de enfermedad localizada entre las usuarias actuales de AO, y un más bajo riesgo de enfermedad metastásica. El uso de AO no exacerba posteriormente el riesgo en mujeres de alto riesgo, de acuerdo con un estudio de una pequeña muestra de mujeres descendientes de judíos Askenazi que fueron usuarias de AO y portadoras del gen BRCA, comparadas con usuarias de AO sin el gen20-24. Sin embargo, independientemente de

si ellas son BRCA positivo o BRCA negativo, las mujeres que usan AO tienen un riesgo de cáncer de ovario disminuido de 3 a 4 veces y el efecto protector puede durar más de 10-20 años después de la suspensión de los AO25-27. Además no hay evidencia de que una historia familiar positiva pueda ser una contraindicación para el uso corriente de AO.

TRH y riesgo de cáncer de mama

Debido a que la evidencia clínica sugiere que los estrógenos ofrecen grandes beneficios para la mujer perimenopáusica, los médicos deberían aconsejar en un sentido muy amplio la TRH, incluyendo los beneficios a corto y a largo plazo. Sin embargo, el efecto de la TRH en la incidencia de cáncer de mama todavía está en debate28-33.

La incidencia de cáncer de mama estandarizada por edad en el mundo es de 35.6 por 100.000 mujeres, pero las tasas varían sustancialmente de país a país y aún entre grupos étnico raciales dentro de un país. Una gran cantidad de datos experimentales y epidemiológicos apoyan una correlación entre hormonas esteroideas sexuales ováricas y carcinogénesis mamaria. La evolución del conocimiento acerca de los mecanismos de la acción de los estrógenos representa uno de los más importantes avances en la actualidad. La investigación en estrógenos está descubriendo nuevos conceptos acerca del efecto de estos esteroides en diferentes tejidos blancos. Tal investigación está clarificando los beneficios de la TRH.

Los conceptos actuales de la acción de los estrógenos son extraordinariamente complejos. Clínicamente esto se refleja en una variedad de acciones en diferentes tejidos, a través de la interacción de, al menos, dos receptores estrogénicos (RE), ahora llamados RE alfa y RE beta, localizados en el núcleo de la célula blanco. El papel de los estrógenos es unirse a su receptor pasando de un estado inactivo a un estado activo. Sin embargo, diferentes estrógenos pueden ejercer diferentes acciones biológicas no solo gracias a su afinidad de enlace al RE, sino también porque los estrógenos y los receptores estrogénicos no están no trabajan en un vacío28-30. Para una sustancia estrogénica dada, las acciones biológicas y la potencia pueden cambiar, dependiendo del contexto de la célula. Algunas sustancias estrogénicas funcionan como un antagonista del receptor de estrógenos y algunas como agonistas del receptor. Hay buena evidencia clínica de esta actividad variable. Por ejemplo, el tamoxifen que es un antiestrógeno, un antagonista puro, en el tejido mamario y que es usado para el tratamiento del cáncer de mama, actúa como un agonista parcial en el endometrio y el hueso31-37. Así pues, la clasificación de agonista y antagonista de estrógenos es compleja y tejido dependiente. Un solo compuesto puede tener diferentes actividades en diferentes tejidos.

Los receptores RE alfa y RE beta no son expresados al mismo nivel en todos los tejidos, y el complejo (dimer) del ligando y el RE se unen a una proteína llamada "adaptador" que permite el contacto con la región de contacto del gene. La proteína o adaptador reconoce solamente una configuración ligando/receptor especifica. Hay al menos 15 diferentes "adaptadores" expresados en diferentes células. No sólo hay diferentes receptores y diferentes "ligandos", hay también diferentes adaptadores que pueden ser exclusivamente expresados en un único tipo de tejido. En este estado de adaptación del receptor el potencial para la variación aumenta dramáticamente. En resumen, los investigadores han encontrado que pueden manifestar diferentes actividades en diferentes células blancos por diferentes razones: hay al menos dos receptores para estrógenos, los "ligandos" alteran las propiedades químicas del receptor, y el complejo ligando/receptor no es reconocido de la misma forma en todas las células. Dos factores complican aún más el escenario. Tejidos con un alto nivel de expresión del receptor de estrógenos responden más que aquellos con menos expresión y algunos tejidos son capaces de convertir compuestos como el estradiol en otros más o menos activos. Estos nuevos hallazgos acerca de la ciencia de la acción de los estrógenos apoyan el concepto de que diferentes estrógenos a través del mismo receptor pueden inducir una acción biológica diferente. Así, las implicaciones de la eficacia clínica se expanden grandemente.

El aumento de la incidencia de cáncer de mama relacionada con la edad, disminuye sustancialmente después de la menopausia. Hay una clara asociación entre los niveles séricos de estrógenos y progestágenos y la proliferación de células mamarias en mujeres menstruando normalmente. Los niveles séricos de esas hormonas son más altos en mujeres con un riesgo elevado de cáncer de mama (mujeres blancas nacidas en USA) que en aquellas con bajo riesgo de este cáncer (mujeres nativas del Japón).

Al lado de la historia familiar y el consumo de alcohol, algunos de los factores que más influyen en el desarrollo del cáncer de mama, son la exposición a esteroides sexuales, incluyendo menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, primer embarazo a término tardío, y alto peso corporal después de la menopausia. El alto riesgo en este último grupo es debido a la producción de estrógenos a partir de la aromatización de andrógenos del tejido adiposo.

Cerca de dos tercios de los cánceres de mama se presentan durante el período postmenopáusico, después de la falla ovárica. A pesar de los bajos niveles circulantes de estrógenos, la concentración de estrona (E1) en el tejido mamario, E2 y sus sulfatos (E1S y E2S) son varias veces mayores que los encontrados en el plasma en el área del seno considerada como tejido normal, sugiriendo una biosíntesis tumoral específica y acumulación de esas hormonas29. El paso final de la esteroidogénesis es la conversión de un débilE1 a un potente activo biológico E2 por acción de la 17□ hidroxiesteroide-dehidrogenasa tipo1. La evaluación cuantitativa indica que en el tumor de mama humano, la E1S "vía sulfatasa" es mucho más precursora de E2 que la androstenediona "vía

aromatasa"29. Así las concentraciones de estrógenos en el tejido mamario son mayores que en el plasma, debido a la producción local por diferentes vías enzimáticas. Al lado de las aromatasas, las principales enzimas envueltas en la producción local, están las sulfatasas, el principal grupo de enzimas expresadas en el tejido mamario.

Los inhibidores de aromatasas actúan inhibiendo la síntesis de estrógenos en el tejido tumoral y en sitios periféricos. Este es el concepto de intracrinología, cuando una hormona dada puede manifestar su respuesta biológica en el mismo órgano que es producido. El control intracrino de la producción de estrógenos puede tener un papel en las estrategias terapéuticas para cáncer de mama. La actividad de sulfatasas en el tejido mamario se reduce por antiestrógenos y por ciertas progestinas como la tibolona (una molécula sintética con actividades mezcladas estrogénicas y de actividad progestágeno/andrógenas), aunque la significancia clínica aún no es clara. Una de las posibilidades para bloquear el efecto de los estrógenos en el cáncer de mama, es el uso de antiestrógenos, los cuales actúan uniéndose al receptor de estrógeno. Al lado del uso del antiestrógeno tamoxifeno, una manera atractiva para bloquear el estradiol es el uso de antienzimas [antisulfatasa, anti aromatasa o anti 17□ hidroxiesteroide dehidrogenasa (17 □-HSD)] el cual está relacionado con la biosíntesis de estradiol en el tejido canceroso mamario.

Se han obtenido datos atractivos con diferentes progestinas (promegestona, acetato de nomegestrol, medrogestona) también como tibolona y sus metabolitos, en la inhibición de sulfatasas y 17□ HSD relacionadas con la formación de estradiol en células cancerosas mamarias29-33. Datos recientes también muestran que algunas progestinas (promegestona, acetato de nomegestrol, medrogestona), también como tibolona, en células cancerosas dependientes de hormonas, pueden estimular la actividad sulfotransferasa. Este es un punto importante en la fisiopatología de esta enfermedad porque es bien sabido que los sulfatos de estrógeno son biológicamente inactivos.

Por esos efectos estimuladores e inhibidores, en el control de las enzimas relacionadas con la formación y transformación de los estrógenos en el cáncer de mama, el concepto de enzimas moduladoras selectivas de estrógenos (SEEM) ha sido propuesto por Pasqualini29. El concepto de SEEM puede ser de valor en el entendimiento de la biología de las células de cáncer de mama dependientes de hormonas.

El SEEM puede controlar los mecanismos enzimáticos relacionados con la formación y transformación de estrógenos en las células mamarias cancerosas, donde la vía sulfatasa es cuantitativamente mayor que la vía aromatasa. SEEM-I inhibe la estrona sulfatasa; SEEM-II la vía de 17□ hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo I¡; SEEM-III, la actividad de aromatasa y SEEM-IV estimula la actividad de estrona sulfotransferasa. El estudio de varias progestinas y otras sustancias en ensayos con pacientes con cáncer de mama, mostrando un efecto inhibitorio sobre las sulfatasas y 17□-HSD y un efecto estimulatorio sobre las transferasa, va a proveer nuevas posibilidades en la prevención y tratamiento de esta enfermedad. Estudios in vitro, indican que el factor de crecimiento parecido a la insulina IGF-1 es un potente mitógeno para muchas líneas celulares de cáncer de mama, particularmente las que responden a los estrógenos. Los estrógenos y la IGF-1 tienen acciones mutuas que favorecen otras de proliferación celular en cáncer de mama.

Las células cancerosas mamarias secretan una cantidad de proteínas fijadoras IGF (IGFBPs), las cuales pueden modular la biodisponibilidad de la IGF-1 en competencia con el receptor de IGF (IGF-R). Los estrógenos pueden aumentar el número de IGF-R en tejido mamario, y disminuyen la expresión de IGFBP. Más aún, IGF-1 es necesario para una máxima activación del receptor de IGF (IGFR). Altos niveles de IGF-1 en mujeres premenopáusicas (estrogenizadas) representa un conocido factor de riesgo para cáncer mamario. La TRH puede modular el sistema IGF, dependiendo del tipo y ruta de administración (oral, transdérmico e intranasal). Sin embargo, la relevancia clínica de esas observaciones no es clara actualmente. La progesterona parece ejercer efectos antiestrogénicos severos. De hecho, puede down regulate el ER, aumentar la expresión de 17□ HSD (la enzima que convierte estradiol a otro estrógeno biológicamente más débil, estrona) y la sulfotransferasa (la enzima que convierte estrona en sulfato de estrona) y, finalmente, induce la apoptosis de las células mamarias. Sin embargo, datos clínicos obtenidos principalmente con el uso del compuesto progestacional, acetato de medroxiprogesterona parecen indicar un posible efecto negativo del progestágeno sobre el riesgo de cáncer de mama 28-32. Por lo tanto se puede argumentar que diferentes progestágenos y/o diferentes dosis y combinaciones pueden afectar el resultado final en términos de riesgo de cáncer de mama. De hecho recientes datos franceses demostraron claramente que el estradiol transdérmico asociado con diferentes progestágenos, excepto acetato de medroxiprogesterona, no está asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama38.

La conexión entre administración de esteroides sexuales y un aumento en el riesgo de cáncer de mama es biológicamente plausible, pero hay, al menos una modesta asociación entre uso de TRH y riesgo de cáncer de mama. Los datos experimentales son conflictivos, la magnitud del aumento del riesgo no en todos es constante los estudios, aunque parece pequeño, por lo tanto la relevancia clínica es incierta. Al día de hoy la evidencia es insuficiente para determinar si las diferentes preparaciones, diferentes vías de administración y dosis diferentes de progestinas tienen un más favorable o adverso efecto en la mama. El riesgo del cáncer de mama aumenta desde el riesgo individual basal, en un 2.3% por cada año de uso de TRH. Un riesgo similar aplica para la menopausia tardía que se estima aumenta el riesgo en 2.8% por año19. En Norte América y Europa, la incidencia acumulativa de cáncer

de mama entre los 50 y los 70 años de edad en no usuarias de TRH, es alrededor de 45 por 1000 mujeres. El exceso acumulado del número de cánceres de mama diagnosticados en esos años por 1000 mujeres en quienes comienzan a usar TRH a la edad de los 50 y la usan por 5, 10 y 15 años respectivamente, se estima que son del orden de 2 (IC 95% 1-3), 6 (IC 95% 3-9) y 12 (IC 95% 5-20)28. El aumento en el riesgo de cáncer de mama parece limitarse casi enteramente a mujeres delgadas17. Mujeres postmenopáusicas con sobre peso ya han alcanzado el máximo riesgo relacionado con las hormonas, debido a la producción endógena de estrógenos.

Los cánceres de mama diagnosticados durante el uso de TRH están más propensos a tener RE y son menos agresivos, por lo tanto se asocian a mejor pronóstico que los tumores no asociados a TRH17. La mayoría de los informes indican que el aumento de la mortalidad por cáncer de mama en las usuarias de TRH y el aumento del riesgo asociado con la TRH, se reduce después de la suspensión de la TRH 17. Particular importancia debe dársele a la composición específica de la TRH. Hay evidencia reciente de que la terapia combinada estrógenosprogestágenos está asociada a unas tasas mayores de cáncer de mama que con estrógenos solos. Además el uso de estrógenos-progestinas combinadas en forma secuencial o continua, puede tener efectos diferentes, aunque este tema es aún controversial. Las recientes publicaciones sobre el WHI mostrarón un aumento no significativo del riesgo (RR 1.26; IC 95% 1.00-1.59); 26% de aumento del riesgo, con un riesgo atribuible del 38% vs. 30% (es decir, 38 vs. 30 eventos anuales por cada 1000 mujeres) para cáncer de mama en mujeres tratadas con terapia combinada continua de TRH 32. Basados en datos diferentes al WHI y HERS, el riesgo de cáncer de mama puede ser mayor con la terapia combinada continua de TRH, que con los estrógenos solos (TRE). El riesgo actual de cáncer de mama en el brazo de TRE que continúa del WHI, no ha sido publicada y puede no estar disponible hasta la planeada conclusión del estudio en el año 2005. Sin embargo, después de 5.2 años, el WHI no ha reportado que el brazo de TRE haya mostrado un exceso de los riesgos sobre los beneficios. El riesgo de cáncer de mama, mientras se usa la TRH, parece estar relacionada con la duración de su uso. Esto también podría aplicarse al uso de la TRE, como ha sido informado de los estudios observacionales.

Seguido del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, la mujer entra en un estado menopáusico sufriendo a menudo de severos y a veces debilitantes síntomas de deficiencia hormonal, lo cual afecta adversamente su calidad de vida. Ocasionalmente esos síntomas son refractarios al tratamiento no hormonal. Por esta razón un grupo pequeño de mujeres que han tenido cáncer de mama pueden elegir usar TRH. Hay estudios observacionales que reportan el uso de TRH después de cáncer de mama y parece no tener efectos adversos sobre la recurrencia ni la mortalidad17. Sin embargo por ahora, la terapia de reemplazo hormonal TRE/TRH esta contraindicada en pacientes con cáncer de mama, hasta que no haya datos seguros provenientes de estudios clínicos aleatorizados. A pesar de los riesgos potenciales, la TRE/TRH podría tenerse en consideración limitada a aquellos pacientes que sufren de síntomas menopáusicos resistentes a tratamientos alternos, después de obtener un consentimiento informado completo, particularmente en las mujeres con cáncer RE negativos (hormona resistente). Al momento están adelantándose estudios designados específicamente para este efecto.

Referencias

1. United States Bureau of the Census. Projections of the populations of the United States: 1977 to 2050. Curr Pop Rep Service, p 25, No 704.
2. Evans WJ, Evans MI, Hajj SN. The aging population. In: Hajj SN, Evans WJ, eds. Clinical Postreproductive Gynecology. East Norwalk, Conn: Appelton & Lange, 1993:3.
3. Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. Ann Intern Med. 1999;130:545-553.
4. Pansini F, Bacchi Modena AB, de Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, Parazzini F, Sciacchitano G, di Micco R, Peruzzi E, Maiocchi G. Sociodemographic and clinical factors associated with HRT use in women attending menopause clinics in Italy. Climacteric. 2000 Dec;3(4):241-7.
5. Genazzani AR, Monteleone P, Gambacciani M. Hormonal influence on the central nervous system. Maturitas. 2002 Aug 30;43 Suppl 1:S11-7.
6. Genazzani AR, Gambacciani M. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century. Maturitas 1999;32:11-17.
7. Gambacciani M, Genazzani AR. Hormone replacement therapy: the benefits in tailoring the regimen and dose. Maturitas. 2001 Dec 14;40(3):195-201.
8. Utian W, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton J, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 2001; 75: 1065-79.
9. Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schenider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding.

Fertil Steril 2001; 75: 1080-1087.

10. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA 2002; 287:2668-2676.
11. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Genazzani AR. Effects of low-dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol. 2001 Nov;185(5):1180-5.
12. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999; 130:897-904
13. Ettinger B. Personal perspective on lowdosage estrogen therapy for postmenopausal women. Menopause 1999;6:273-276.
14. Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani AR. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone. Climacteric. 2002 Jun;5(2):135-9.
15. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, Genazzani AR Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. Maturitas. 2003 Feb 25;44(2): 157-63.
16. De Lignières B. and Vincens M. Differential effects of exogenous oestradiol and progesterone on mood in post-menopausal women: individual dose/effect relationship. Maturitas 4 (1982), pp. 67–72.
17. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. Maturitas. 2001 Nov 30; 40(2):117-30.
18. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9-12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy. Climacteric. 2001 Sep;4(3):181-93.
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Contraception. 1996;54(3 suppl) 1S-106S.
20. Schairer C, Gail M, Byrne C, et al. Estrogen replacement therapy and breast cancer in a large screening study. J Natl Cancer Instit. 1999; 91:264-270
21. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. Lancet. 1991; 338:82-83.
22. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopausal-related depression: a preliminary report. Am. J. Obstet. Gynecol. 183 (2000), pp. 414–420.
23. Zweifel JE, W.H. O'Brien WH. A metaanalysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. Psychoneuroendocrinology 22 (1997), pp. 189–212.
24. Robson M, Dabney MK, Rosenthal G, et al. Prevalence of recurring BRCA mutations among Ashkenazi Jewish women with breast cancer. Genet Test. 1997;1:47-51.
25. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? Cancer Res. 1997;57: 3678-3681.
26. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. N Engl J Med. 1998; 339:424-428.
27. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oralcontraceptive use. N Engl J Med. 1987;316:650-655.
28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350:1047–59.
29. Pasqualini JR, Ebert C, Chetrite GS. The SEEM: selective estrogen enzyme modulators in breast cancer. Gynecol Endocrinol 1999 Dec;13 Suppl 6:1-8.
30. Chetrite GS, Pasqualini JR. The selective estrogen enzyme modulator (SEEM) in breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2001 Jan-Mar;76(1-5):95-104
31. Kenemans P. Tissue specificity of sex hormones and so-called modulation of receptors and enzymes. (Editorial). Maturitas 2001;37:145-146.

32. 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; 288:321-333.
33. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:58-66.
34. Clark JH, Peck EJ Jr. Female sex steroids: receptors and function. Monogr Endocrinol. 1979:14:I-XII.
35. McDonnell DP, Clemm DL, Hermann T, Goldman ME, Pike JW. Analysis of estrogen receptor function in vitro reveals three distinct classes of antiestrogens. Mol Endocrinol. 1995;9:659-669.
36. Katzenellenbogen JA, O'Malley BW, Katzenellenbogen BS. Tripartite steroid hormone receptor pharmacology: interaction with multiple effector sites as a basis for the cell- and promoter-specific action of these hormones. Mol Endocrinol. 1996;10:119-131.
37. Love RR, Mazess RR, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med. 1992;326:852-856.
38. United States Bureau of the Census. Projections of the populations of the United States: 1977 to 2050. Curr Pop Rep Service, p 25, No 704.
39. Evans WJ, Evans MI, Hajj SN. The aging population. In: Hajj SN, Evans WJ, eds. Clinical Postreproductive Gynecology. East Norwalk, Conn: Appelton & Lange, 1993:3.