

RISCO DE CÂNCER DE MAMA E ENDOMÉTRIO EM VIGÊNCIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA PÓS-MENOPAUSA: UM PROBLEMA PARA GINECOLOGISTAS E CANCEROLOGISTAS

Risk of breast and endometrial carcinoma after hormonal treatment of post menopausal women

SABAS CARLOS VIEIRA¹ FRANCISCO RICARDO GUALDA COELHO² MÁRIO MOURÃO NETTO³

Um número de alterações somáticas, fisiológicas e psicológicas ocorrem durante a menopausa, algumas das quais em consequência da deficiência de estrogênio. Para se determinar o início de terapia de reposição hormonal em pacientes menopausadas, uma avaliação inteligente e informativa acerca dos riscos e benefícios deve ser realizada. Esta não é uma tarefa fácil, pois a decisão de tratar é complicada por informações conflitantes. Vários fatores podem nortear esta decisão. Por exemplo, existem claros benefícios da terapêutica de reposição hormonal em termos do alívio de sintomas, em ganho da expectativa de vida, da qualidade de vida; há também evidências que a reposição estrogênica é de certa forma profilática contra a osteoporose e suas fraturas e provavelmente com efeito protetor contra doenças cardiovasculares.

Por outro lado, os riscos de câncer do endométrio e talvez câncer de mama, bem como a necessidade do monitoramento constante desta terapêutica por parte de médico especialista, indicam que a escolha da terapêutica de reposição hormonal para mulheres na menopausa deve ser uma decisão considerável.

Unitermos: Câncer Mama - Reposição hormonal. Câncer endométrio - Reposição Hormonal. Menopausa - Reposição Hormonal.

Keywords: Breast neoplasms - Hormonal treatment. Endometrial neoplasms - Hormonal treatment. Menopause - Hormonal Replacement.

1 - Residente de Cirurgia Oncológica do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo de São Paulo.

2 - Diretor da Oncológica Oncologistas Associados. Mestre e Doutorando em Oncologia - FMUSP.

3 - Diretor do Departamento de Mastologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo de São Paulo.

O período do climatério é um estado de deficiência endócrina onde a terapêutica de reposição hormonal (TRH) tem sido considerada como uma forma de restaurar ou minimizar os efeitos da ausência de secreção hormonal neste grupo de mulheres (45). Considerando-se que as doenças mais importantes que irão ocorrer nesta faixa etária serão as alterações metabólicas relacionadas à idade, torna-se fundamental assumir a discussão relativa à TRH bem como o seu custo/benefício e efetividade. Se atualmente a expectativa de vida da mulher está ao redor dos 75 anos, isto significa que a mulher irá viver cerca de um terço de sua vida dentro deste período denominado menopausa. Assim sendo, muitas pacientes têm sido tratadas com TRH, não somente para aliviar os sintomas genéricos e a atrofia urogenital, mas principalmente a fim de atenuar as alterações relacionadas a osteoporose e a eventual doença cardíaca isquêmica (45).

Os esquemas de reposição hormonal mais freqüentemente usados são baseados no uso de estrogênio

isolado; sendo que a adição de progestogênios teoricamente aproxima esses esquemas do mais fisiológico possível. Contudo esta associação minimiza o efeito benéfico observado com o uso do estrogênio isolado, particularmente no que diz respeito à proteção cardiovascular (45, 41). Assim sendo, quando da possibilidade do início da TRH em pacientes menopausadas, alguns aspectos devem ser considerados. Os mais importantes são a possibilidade de câncer do endométrio e de mama, queixas somáticas e as reações idiossincrásicas, tais como hipertensão arterial e fenômenos tromboembólicos (36).

Câncer do endométrio

Relativo ao câncer do endométrio existem evidências mostrando que a chamada TRH não oposta (sem a contraposição estrogênica), realizada pelo progestágeno, pode levar a um aumento do câncer endometrial (17, 38, 47). De uma maneira geral as neoplasias relacionadas ao uso de estrogênio são compostas por tumores bem diferenciados, com características menos invasivas, e traduzindo desta maneira um melhor prognóstico, ao contrário daqueles tumores considerados como esporádicos (3, 33). Desta forma, no que diz respeito ao câncer de endométrio e TRH existem poucas controvérsias e a sua indicação, de certa maneira, é mais fácil de ser considerada.

Reposição hormonal após câncer de endométrio: recomendação atual

Embora este tipo de tumor seja uma doença predominantemente da mulher na pós-menopausa, em cerca de 25% dos casos poderá ocorrer em mulheres durante a sua quarta década de vida. Se considerarmos que cerca de 60% delas serão curadas do tumor, haverá um grande contingente de pacientes jovens e induzida através da terapêutica para o carcinoma de endométrio à menopausa e suas conseqüências (37). De qualquer maneira, em função dos sinais e sintomas do climatério descompensado, já foi oferecida a estas pacientes reposição hormonal estrogênica. Alguns ensaios clínicos não randomizados foram realizados e nestes estudos houve uma vantagem estatisticamente significativa em termos de sobrevivência para aquelas pacientes que utilizaram reposição estrogênica, sendo que este grupo de pacientes também apresentou menores

índices de recidiva locorregional (8, 21). Achados como estes contradizem a biologia tumoral dos chamados tumores "hormônio-dependentes" e direcionando o raciocínio a outras formas de modulação destas neoplasias.

A recomendação atual para a TRH em pacientes tratadas de carcinoma endometrial ainda é motivo de discussões e resistência. Diante de uma paciente jovem e apresentando sinais e sintomas severos da pós-menopausa, a sugestão do "American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Gynecologic Practice" de 1990 para TRH pode ser seguida (1):

1. Paciente estágio clínico I, corretamente tratada com grande probabilidade de cura. Neste caso a TRH poderá ser iniciada logo após a cirurgia. Aqui também a associação com progestágenos seria mais segura.

2. Estádio clínico com envolvimento linfonodal locorregional após três anos de seguimento clínico e sem evidência de recidiva local ou a distância.

Em ambos os casos a indicação será feita após ampla discussão entre médico e paciente, com a nossa sugestão de consentimento pós-informado assinado pela paciente em questão, antes do início da TRH.

Câncer de mama

De uma maneira oposta ao câncer de endométrio, a relação existente entre TRH e o desenvolvimento do câncer de mama ainda permanece controversa. Há estudos reportando a sua diminuição e outros apontando para um aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama nesta situação (11, 20, 29, 31, 40, 42, 44).

Inúmeros são os fatores que falam a favor do risco e contra ele. A associação dos hormônios sexuais e o câncer de mama se fundamenta em resultados de estudos epidemiológicos, os quais demonstram que essa condição é 200 vezes mais comum em mulheres do que em homens; mulheres com câncer de endométrio têm cerca de 65% de chance para o desenvolvimento do câncer de mama; o risco de câncer de mama é significativamente diminuído em mulheres submetidas à ooforectomia antes da idade de 50 anos; o câncer de mama pode ser eventualmente encontrado em homens portadores de câncer prostático e tratados por longo período de tempo com estrogênios (28).

As mudanças hormonais da puberdade com aumento dos níveis séricos de estrogênio e prolactina têm efeitos importantes sobre o epitélio mamário. O provável período mais crítico de risco para o início de possíveis transformações malignas parece corresponder ao intervalo entre a menarca e

a primeira gestação a termo (36). São consideradas como fatores de risco "endógenos" para o câncer de mama a menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, primeira gestação a termo tardia, história de doença benigna da mama e obesidade, principalmente na pós-menopausa (4).

Há sugestão de que contraceptivos hormonais orais poderiam aumentar o risco em um certo subgrupo de mulheres jovens (40). A ação mitogênica da progesterona na segunda metade do ciclo menstrual poderia, segundo alguns temerosos, também aumentar o risco para o desenvolvimento do câncer de mama (9). Os argumentos que parecem inocentar a reposição hormonal como risco para câncer de mama também não são desprezíveis. A questão dos contraceptivos hormonais orais não pode ser comparada de maneira direta, tendo em vista que os esteróides sintéticos contidos nestas "pílulas" diferem em potência daquelas seminaturais e de dosagem fisiológica baixa usadas na reposição hormonal (9). Pacientes portadoras de câncer de mama (estádio I e II), as quais são submetidas a ooforectomia bilateral profilática, nem sempre apresentam qualquer mudança prognóstica relacionada a esta conduta (7). Relativo à ação mitogênica da progesterona não existe evidência de piora no câncer de mama durante a gravidez, quando nesta eventualidade a placenta produz doses maciças deste tipo de hormônio (30).

A análise do balanço entre os benefícios e riscos do uso a longo prazo da TRH ainda é matéria de discussão. Tendo em vista as justificativas expostas torna-se claro que a TRH está se constituindo em importante tópico do dia-a-dia não somente de ginecologistas mas também do oncologista, diante do medo das pacientes em relação ao câncer de mama.

Os mais bem conduzidos estudos epidemiológicos não estão isentos de erros metodológicos. No estudo de *Gambrell* (16) a falta de ajuste da idade prejudica substancialmente as suas conclusões, onde a combinação de estrogênio e progesterona na pós-menopausa protegeria as pacientes em vigência de TRH do câncer de mama (46). *Mann* (26), em 1992, após revisão da literatura sugeria que a TRH pouco influenciava a incidência do câncer de mama, contudo muitos dos trabalhos avaliados nesta compilação eram retrospectivos e também com desenho epidemiológico criticável.

Em um estudo de metaanálise conduzido por *Steinberg* e colaboradores, o risco relativo não se manteve alterado até cinco anos de TRH e passando a

1,3 após 15 anos do seu uso. Quando havia história familiar de câncer de mama, o risco relativo subia para 3,4 (42).

Até 1993, a maioria dos resultados em estudos isolados ou metaanalíticos não demonstraram um maior risco para o desenvolvimento do câncer de mama em pacientes com até dez anos de reposição hormonal (12). Em 1995, *Colditz* e cols. (5) publicaram os resultados de um estudo estabelecido em 1976 e envolvendo 127.700 enfermeiras, entre 35 e 55 anos de idade, onde entre outras perguntas foi investigado o uso de estrogênio e progestogênio bem como as suas implicações no aumento para o risco de desenvolvimento do câncer de mama na pós-menopausa. Em 1990, 69.586 mulheres envolvidas no estudo encontravam-se na pós-menopausa e o risco para câncer de mama estava significativamente aumentado entre mulheres que receberam continuamente estrogênio isolado (RR de 1,32) ou estrogênio associado a progestogênio (RR de 1,41) quando comparado com mulheres pós-menopausadas que nunca haviam recebido qualquer tipo de hormônio (5). Houve também um aumento no risco para câncer de mama associado com cinco ou mais anos de terapia de reposição hormonal contínua quando ajustado em função da idade das pacientes (RR de 1,71). Outros estudos com casuística e desenho epidemiológico mais discreto já apontavam esta tendência (18, 46). Estes dados aparentemente indicam que a adição de progesterona não diminui o risco de câncer de mama em mulheres pós-menopausadas em vigência de TRH (5). Provavelmente a célula ductal mamária responde diferentemente da célula endometrial onde aparentemente a adição de progesterona contrapõe o efeito proliferativo do estrogênio (17, 38, 47).

Os benefícios da TRH, tais como a diminuição do desenvolvimento de osteoporose; diminuição da ocorrência de doença cardiovascular; prevenção da atrofia do epitélio urogenital já são bem conhecidos e sem dúvida que existem certos riscos associados (20). A perspectiva na prática vai envolver as taxas de mortalidade causadas pelo hipoestrogenismo e suas conseqüências, versus as taxas de mortalidade causadas pelos riscos. Quando se comparam as conseqüências da diminuição da incidência de fraturas osteoporóticas, cardiopatias isquêmicas e acidentes vasculares cerebrais versus o surgimento do câncer de endométrio e de mama desenvolvidos em decorrência da estrogenerioterapia, o resultado é favorável à TRH (25).

Reposição hormonal após câncer de mama: existe uma padronização?

A discussão ainda não definida sobre os efeitos dos esteróides sexuais no tecido mamário e se a TRH aumenta, ou não, a incidência de câncer de mama não impede alguns autores de prescreverem a TRH em pacientes portadoras do câncer de mama tratado (25).

As mulheres com antecedentes de lesões proliferativas da mama também causam preocupação. Aquelas portadoras de hiperplasia ductal atípica, ou outras que tinham carcinoma *in situ* e foram tratadas com cirurgia conservadora, merecem da mesma forma atenção. Obviamente que entre estas pacientes existe a possibilidade de permanecer lesões residuais, com potencial de risco para invasão sob estímulo hormonal (9).

Em uma análise retrospectiva de 1.472 mulheres com câncer de mama invasivo, 167 fizeram uso de TRH para controle de sintomas severos do climatério descompensado, sendo que em 83,8% dos casos a axila era negativa. O intervalo mediano entre o diagnóstico do tumor de mama e o início da TRH foi de três anos e o tempo mediano de duração da reposição hormonal foi 1,6 anos; 62% das pacientes haviam sido submetidas a mastectomia total e 36% a mastectomia parcial. Fizeram TRH com estrogênio e progesterona 152 pacientes (91%) e este grupo foi comparado com 167 controles que não haviam recebido TRH desde seu diagnóstico de câncer de mama. Foram ajustados critérios semelhantes de idade no momento do diagnóstico, número de linfonodos envolvidos na axila, tamanho do tumor e o intervalo livre de doença antes do início da TRH. No grupo onde foi feita a TRH verificou-se somente 16 recidivas ou novos casos de câncer de mama quando comparado com o grupo controle em que ocorreram 31 recidivas. O risco relativo de recidiva ou novo câncer de mama foi de 0,52 (95% intervalo de confiança 0,29-0,91) (13).

O risco teórico da terapia de reposição hormonal em pacientes com câncer de mama envolve a possibilidade do estrógeno poder estimular o crescimento de células tumorais residuais ou o desenvolvimento de um novo tumor primário de mama. As questões relativas ao aumento da densidade do tecido mamário à mamografia, dificultando a análise de anormalidades mamográficas e dificultando um diagnóstico precoce de novo câncer de mama, também têm sido salientadas por radiologistas (23).

O manejo dos sintomas por terapia não-hormonal inclui o uso de várias drogas e vitamina E. O acetato de megestrol

diminui as ondas de calor em 80% das pacientes tratadas de câncer de mama, resultado similar àqueles vistos com a estrogenerioterapia (24).

O tratamento da atrofia vaginal e dispaurenia pode ser realizado com lubrificantes vaginais não-hormonais com taxa de sucesso chegando a 70% e 80% respectivamente no controle destes sintomas. Para pacientes que não melhoram, uma baixa dose de creme com estrogênio pode significativamente melhorar os sintomas e presumivelmente com pequeno risco de estimular o câncer de mama. O melhor controle da osteoporose é obtido com a TRH, associada a suplementos com cálcio (1.000 mg/dia-1.500 mg/dia) e vitamina D na dosagem de 400 IU/dia-800 IU/dia. Os bifosfonados são drogas que diminuem a reabsorção óssea, contudo ainda estão sendo submetidos à aprovação para o uso de rotina. O uso de tamoxifeno usado por cinco anos diminui o risco de infarto agudo do miocárdio quando comparado com não usuárias, ocorrendo também uma diminuição do níveis séricos de colesterol total, fração LDL bem como o desejado aumento de HDL (23).

Stoll e Parbhoo (43) analisaram uma série de 65 pacientes pós-menopausada que receberam 0,625 mg de estrogênio conjugado e norgestrel durante três a seis meses, para controle de sintomas severos do climatério não responsivo à terapêutica não-hormonal, todos pacientes melhoraram dos sintomas, com seguimento de no mínimo dois anos após TRH sem evidência de recidiva. *Di Saia* e cols. (10) analisaram 77 pacientes com câncer de mama tratado, e em uso de TRH com duração de 27 meses. O intervalo médio entre o tratamento da neoplasia de mama e o início da TRH foi de 23,8 meses. As pacientes receberam estrogênio conjugado e progesterona. Como resultado apenas sete pacientes apresentaram recidiva do tumor.

As evidências de que drogas, tais como o tamoxifeno, ajudam a aliviar as ondas de calor provenientes do climatério descompensado em pacientes com câncer de mama, ainda necessitam de maior tempo de observação. *Powles* (32) recentemente publicou que TRH administrada junto com tamoxifeno aliviaria as ondas de calor em mulheres com câncer de mama. No seu estudo 35 pacientes receberam 0,625 mg de estrógeno conjugado por dia associado com 20 mg/dia de tamoxifeno. Destas, 24 pacientes tiveram remissão completa ou parcial dos sintomas. A média de duração da TRH foi de 14,6 meses. O intervalo entre a cirurgia para o tratamento do câncer de mama e o início da TRH foi de

31 meses em média. Somente duas pacientes apresentaram recidiva. As ressalvas se baseiam no tempo ainda pequeno de seguimento das pacientes e a segurança desta conduta necessita ser confirmada com séries maiores da literatura. Até o presente momento permanece desconhecido se a adição de tamoxifeno a TRH em mulheres com passado de câncer de mama oferece proteção para qualquer risco aumentado na recidiva da doença (35).

Enquanto as dúvidas persistem a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia - Febrasgo, após constituir um Grupo de Estudos do Climatério mostra evidências da literatura onde a TRH pode aumentar a expectativa de vida

em pacientes mastectomizadas por câncer de mama. Também concluem que o tamoxifeno, suposto antagonista do estrogênio, é na verdade um agonista fraco, podendo ser utilizado no esquema de reposição hormonal nestas pacientes (25).

Assim sendo, a recomendação atual para a TRH em pacientes com sintomas intoleráveis da pós-menopausa pode ser o esquema sugerido por Feentiman. Preferencialmente nesta situação é fundamental o consentimento pós-informado assinado pelas pacientes antes do início da TRH.

Summary

A number of somatic, physiologic and psychologic changes occur during the menopause, some of which are due to estrogen deficiency. In order to determine the beginning of estrogen replacement therapy in a menopausal patient, an intelligent and informed appraisal of the relative risks and benefits must be done. This is not always easy, once this decision is complicated by conflicting information. A number of factors, should be taken into consideration before the decision is made. There are clear benefits granted by the estrogen replacement therapy in terms of symptom relief, an estimated gain in life expectancy, and an improved quality of life. There are evidences that estrogen replacement therapy is also prophylactic against osteoporosis and fractures and perhaps against cardiovascular disease. On the other hand, the risks of endometrial cancer, breast cancer, and the increased need of monitoring this therapy through physician visits indicates that the choice of hormonal replacement therapy for the menopausal woman must be a careful decision.

Referências bibliográficas

- 1 - Anelli A. Hormonioterapia em câncer ginecológico. *Âmbito Hospitalar* 1997;3:37-44.
- 2 - Cauley JÁ, Gutai JP, Küller LH et al. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1120-31.
- 3 - Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: comparison of estrogen users and nonusers. *Am J Obstetr Gynecol* 1982;143:569-73.
- 4 - Coelho FRG et al. Câncer de mama. In: Câncer de colo uterino, mama e pelemódulos didáticos. São Paulo: FOSP. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo; 1991. p. 1-3.
- 5 - Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The use of estrogens and progestins and the risk breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
- 6 - Colditz GA, Egan KM, Staampfer MJ. Hormonal replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstetr Gynecol* 1993;168:1473-80.
- 7 - Creasman WT. Estrogen replacement therapy: is previously treated cancer a contraindication? *Obstetr Gynecol* 1991;77:308-11.
- 8 - Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstetr Gynecol* 1986;67:326-30.
- 9 - De Luca LA, Pinaffi TLR, Zambotti RP et al. Reposição hormonal na menopausa e risco de câncer de mama. *Rev Bras Mastol* 1996;6:129-32.
- 10 - Disaia PJ, Odicino F, Grosen EA et al. Hormone-replacement therapy in breast cancer. *Lancet* 1993;342:1232. (Letter).
- 11 - Dupont WT, Page LD. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Int Med* 1991;151:67-72.
- 12 - Dupont WD. HRT and breast cancer. Proceedings of the Wyeth Ayerst International Latin-American Advocates Meeting; 1994 Oct 13-15; Santiago, Chile; 1994.
- 13 - Eden JA et al. A case controlled study of combined continuous estrogen - progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995;2:67-72.
- 14 - Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1968;41:315-29.
- 15 - Felson DT, Zhang Y, Hannan MT et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329:1141-6.
- 16 - Gambrell Jr RD, Maier RC, Sanders BI. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users. *Obstetr Gynecol* 1983;62:435-43.
- 17 - Hunt K, Vessey M, McPherson K et al. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in woman receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstetr Gynaecol* 1987;94:620-35.
- 18 - Kaufman DW, Ralmer JR, de Meuzon J et al. Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer: results from the case-control surveillance study. *Am J Epidemiol* 1991;134:1375-85.
- 19 - Key TJA, 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.
- 20 - Lafferty FW, Fiske ME. Postmenopausal estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *Am J Med* 1994;97:66-7.
- 21 - Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement a therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;36:189-91.
- 22 - Lilienfeld AM. The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer* 1956;9:927-34.
- 23 - Loprinzi CL. Management of menopausal symptoms in breast cancer survivors. Proceedings of the American Society Clinical Oncology - Education Book; 1996 Philadelphia, USA; 1996. p. 190-3.
- 24 - Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994;331:347-52.
- 25 - Machado LV. Terapêutica de reposição hormonal em pacientes tratadas de câncer

de mama In: Aldrighi JM editor. V Reunião do grupo de estudos sobre climatério. São Paulo; 1993.

26 - Mac Gonigle KF, Huggins GR. Oral contraceptives and breast disease. *Fertil Steril* 1991;56:799-803.

27 - Mann RD. Hormone replacement therapy and breast cancer risks: studies of the last fifteen years. In: Mann RD edito. Hormone replacemen therapy and breast cancer risks. New Jersey: The Parthenon Publishing Group; 1992. p. 1-4.

28 - Meijer WJ, Van Lnderst JW. Prophylatic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 1992;47:59-65.

29 - Mills PK, Beeson L, Phillips RL et al. Prospective study of exogenous hormone use and breast cancer in seventh-day adventists. *Cancer* 1989;64:591-7.

30 - Noller KL, Hilgers RD, Hollis RS. Gynecologic oncology for the general obstetrician: gynecologist. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Editors. Principles and practice of gynecologic oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997, p. 457-85.

31 - Pinotti JAA, Carvalho FM, Melo NR. Reposição hormonal e câncer de mama. *GO* 1994;3:13-27.

32 - Powles TJ, Hichish T, Casey S et al. Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 1993;342:60-1.

33 - Robboy SJ, Braddey R. Changing trends and prognostic features in endometrial cancer associated with exogenous estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1979;54:269-77.

34 - Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:819-35.

35 - Roy JA, Sawka CA, Pritchard KI. Hormone replacement therapy in with breast cancer: do the risks outweigh the benefits?. *J Clin Oncol* 1996;14:997-1006.

36 - Sauerbron AVD. Terapêutica de reposição hormonal no climatério: implicações

sobre a glândula mamária. *Rev Ginecol Obstetr* 1996;7:178-81.

37 - Session DR, Kelly AC, Jewelewicz R. Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause. *Fertil Steril* 1993;59:277-82.

38 - Smith DC, Prentice R, Thompson DJ et al. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975;293:1164-7.

39 - Speroff I, Glaass RRRH, Kase NG. Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade: Biossíntese, metabolismo e mecanismo de ação dos hormônios. 4nd ed. São Paulo: Manole; 1991.

40 - Staffa JA, Newschaffer CJ, Jones JK et al. Progestins and breast cancer: an epidemiologic review. *Fertil Steril* 1992;57:473-91.

41 - Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease:ten-year follow-up from the Nurses' Heath Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.

42 - Steinberg KK, Traeker SB, Smiths JA. Metanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-90.

43 - Stoll BA, Parbhoo S. Treatment of menopause symptoms in breast cancer patients. *Lancet* 1988;4:1278-9.

44 - The boston collaborative drug surveillance program surgically confirmed gallbladder disease, verous throboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. *N Engl J Med* 1974;290:15-9.

45 - Wood AJJ. Drug therapy: hormonal treatment of postmenopausad women. *N Engl J Med* 1994;30:1062-71.

46 - Yang CP, Daling JR, Band PR et al. Noncontraceptive hormone use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1992;3:475-9.

47 - Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293:1167-70.