

OMNIA

AS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Centro Universitário de Adamantina
Revista OMNIA Saúde
ISSN 1806-6763 | e-ISSN: 2236-188X
<https://doi.org/10.69719/ros.v8.872>

**Maria Carolina Marques de Sousa Araújo^{1*},
Ana Claudia Costa Guilhen¹,
Andre de Figueredo Maciel¹,
Brenda Portes¹,
Natalia Sales Corazza Luciano¹,
Andrey Borges Teixeira¹**

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:
dramariacarolinaaraujo@gmail.com

Recebido em: 22/07/2025
Aceito em: 30/09/2025

DRUG INTERACTIONS IN HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

RESUMO: A terapia de reposição hormonal (TRH) é amplamente utilizada para atenuar os sintomas do climatério, porém sua segurança em pacientes com histórico de câncer de mama permanece controversa, sobretudo devido ao risco de interações medicamentosas com fármacos antineoplásicos. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar, classificar e analisar as principais interações medicamentosas entre agentes utilizados na TRH e tratamentos empregados em pacientes com câncer de mama. A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando os descritores "Hormone Replacement Therapy", "Breast Cancer" e "Drug Interactions", combinados com os operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos 50 estudos publicados entre 2002 e 2024, com base em critérios de elegibilidade pré-definidos. Os resultados demonstraram que o uso concomitante de TRH com fármacos como tamoxifeno, inibidores da aromatase e antidepressivos ISRS pode gerar interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relevantes, especialmente por modulação enzimática via citocromo P450. A via de administração, o tipo hormonal e o tempo de exposição também influenciam diretamente no risco oncológico. Conclui-se que o uso da TRH em pacientes com câncer de mama deve ser considerado apenas em situações específicas, com avaliação individualizada e acompanhamento multiprofissional rigoroso, diante dos potenciais riscos de interação medicamentosa e implicações clínicas.

Palavras-chave: terapia de reposição hormonal; câncer de mama; interações medicamentosas; tamoxifeno; farmacocinética.

ABSTRACT: Hormone replacement therapy (HRT) is widely used to alleviate climacteric symptoms; however, its safety in patients with a history of breast cancer remains controversial, particularly due to the risk of drug interactions with antineoplastic agents. This study aimed to conduct a systematic review of the literature to identify, classify, and analyze the main drug interactions between agents used in HRT and therapies administered to breast cancer patients. A comprehensive search was conducted in the PubMed, SciELO, and LILACS databases using the descriptors "Hormone Replacement Therapy," "Breast Cancer," and "Drug Interactions," combined with the Boolean operators AND and OR. A total of 50 studies based on predefined eligibility criteria. The results demonstrated that. The route of administration, hormone type, and duration of exposure also directly influence oncological risk. It is concluded that HRT in breast cancer patients should be considered only in selected cases, following individualized risk-benefit assessments and close multidisciplinary monitoring, given the potential drug interactions and their clinical implications.

Keywords: hormone replacement therapy; breast cancer; drug interactions; tamoxifen; pharmacokinetics.

INTRODUÇÃO

A terapia de reposição hormonal (TRH) constitui uma das principais estratégias para o manejo dos sintomas do climatério, notadamente, ondas de calor, sudorese noturna, distúrbios do sono, alterações de humor e secura vaginal¹. Desde meados do século XX, a administração de estrogênios isolados ou combinados a progestagênios passou a ser amplamente prescrita, promovendo significativa melhora na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa¹. No entanto, nas últimas décadas, esse tratamento tem sido alvo de intensos debates científicos, especialmente no que diz respeito à sua segurança em pacientes com histórico de câncer de mama². A publicação dos resultados do estudo Women's Health Initiative (WHI) evidenciaram um aumento na incidência de câncer de mama em usuárias de estrogênio associado a progestina, o que levou à reavaliação de diretrizes e a uma redução significativa nas prescrições hormonais¹⁵. Apesar disso, a literatura contemporânea sugere que o risco

oncológico não é uniforme, sendo modulado por variáveis como idade de início, tipo de hormônio utilizado, tempo de exposição e via de administração^{3 5}.

A dependência hormonal de tumores, presente em grande parte dos carcinomas mamários, exige cautela na prescrição de hormônios exógenos, especialmente em pacientes com receptores hormonais positivos². Além disso, a presença de tratamentos antineoplásicos em uso ou em histórico recente gera riscos de interações medicamentosas que podem comprometer tanto a eficácia quanto a segurança da terapia hormonal¹². Entre as interações mais críticas estão aquelas envolvendo o tamoxifeno e os inibidores da aromatase, ambos fundamentais no tratamento adjuvante do câncer de mama. A ação desses fármacos depende da biotransformação hepática por isoenzimas específicas do citocromo P450, como a CYP2D6 e CYP3A4¹². O uso concomitante de hormônios ou de outros fármacos que modulam essas enzimas pode alterar significativamente sua atividade farmacológica, representando risco clínico relevante¹².

Derivados sintéticos, como o acetato de medroxiprogesterona, demonstram perfil mais mitogênico sobre células mamárias, enquanto a progesterona micronizada tem sido associada a menor risco de proliferação e recidiva⁹. Esse aspecto reforça a importância da seleção criteriosa da composição hormonal, especialmente em pacientes com histórico oncológico⁹. Estudos experimentais e translacionais apontam que hormônios sexuais exógenos não apenas influenciam diretamente a proliferação celular, mas também modulam o microambiente tumoral, podendo alterar vias de sinalização, expressão gênica e sensibilidade aos fármacos antineoplásicos³¹. Além disso, variações genéticas individuais podem interferir na metabolização e resposta terapêutica à TRH e aos tratamentos oncológicos concomitantes²⁹.

A via de administração também exerce influência sobre o perfil de interação medicamentosa. Formulações transdérmicas parecem evitar o metabolismo de primeira passagem hepática, reduzindo os impactos sobre enzimas metabólicas e, teoricamente, diminuindo o risco de interações com outras medicações¹⁰⁻⁴⁸. A escassez de protocolos clínicos específicos para o uso de TRH em mulheres com câncer de mama torna o processo decisório particularmente desafiador. A ausência de ensaios clínicos robustos voltados para essa população e a

heterogeneidade dos estudos disponíveis geram lacunas no conhecimento, dificultando a aplicação de condutas padronizadas na prática clínica^{7 8}. Diante disso, torna-se imprescindível compreender os riscos reais e potenciais das interações medicamentosas entre TRH e fármacos utilizados em oncologia.

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar, categorizar e analisar as principais interações medicamentosas relacionadas à terapia de reposição hormonal em pacientes com câncer de mama, fornecendo subsídios para uma prática clínica mais segura, individualizada e respaldada por evidências científicas atualizadas.

MATERIALE MÉTODOS

A presente revisão foi conduzida com base nas diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), garantindo transparência e rigor metodológico ao processo de busca, seleção e análise dos estudos. Foram definidos previamente os critérios de inclusão e exclusão, a estratégia de busca e os procedimentos de extração e organização dos dados, de modo a assegurar consistência na interpretação dos resultados e sua reprodutibilidade.

A questão norteadora foi definida com base no acrônimo PICO: P (pacientes com câncer de mama), I (uso de terapia de reposição hormonal), C (tratamentos oncológicos concomitantes ou fármacos com potencial de interação), O (ocorrência de interações medicamentosas clínicas ou farmacológicas). A pergunta orientadora foi: “Quais são as principais interações medicamentosas descritas na literatura entre a terapia de reposição hormonal e outros fármacos em pacientes com câncer de mama?”.

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, abrangendo o período de janeiro de 2002 a abril de 2024. Utilizaram-se os descritores controlados, conforme os vocabulários DeCS e MeSH: “Hormone Replacement Therapy”, “Breast Cancer” e “Drug Interactions”, combinados entre si com os operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos publicados em inglês ou português, com acesso ao texto completo, que abordassem interações medicamentosas clínicas ou farmacocinéticas/farmacodinâmicas envolvendo pacientes humanas com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama.

Foram excluídos: relatos de caso isolados, revisões

narrativas sem rigor sistemático editoriais, cartas ao editor, estudos exclusivamente pré-clínicos (em animais ou modelos celulares), além de publicações duplicadas. A triagem foi realizada em três etapas: leitura dos títulos, análise dos resumos e leitura integral dos textos elegíveis. Os dados extraídos foram organizados em uma planilha padronizada no software Microsoft Excel®, contendo as seguintes variáveis: autor, ano, país de publicação, idioma, população, metodologia e os principais desfechos clínicos associados. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi conduzida com base na análise crítica de seus delineamentos, coerência interna, clareza dos objetivos e relevância dos resultados para a temática proposta. A síntese dos dados ocorreu de forma qualitativa e descritiva, com os achados organizados de acordo com os tipos de interações medicamentosas, classes farmacológicas envolvidas e suas respectivas implicações clínicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca sistemática nas bases PubMed, SciELO e LILACS resultou inicialmente em 1.124 publicações. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e a remoção de duplicatas, 50 estudos foram incluídos na análise qualitativa. Esses artigos abrangeram o

período de 1998 a 2024, com 68% das publicações concentradas entre 2010 e 2023. Em relação à origem geográfica, 42% dos estudos foram conduzidos nos Estados Unidos, 36% na Europa Ocidental e 22% em países com centros de referência em oncologia e saúde da mulher. Quanto ao idioma, 88% foram publicados em inglês e 12% em português ou espanhol.

Dentre os trabalhos selecionados, observou-se ampla variedade metodológica, com predominância de estudos de coorte retrospectivos, revisões sistemáticas, modelagens matemáticas, diretrizes clínicas e pesquisas experimentais in vitro. O público-alvo das investigações incluiu mulheres pós-menopáusicas com histórico ou risco de câncer de mama, além de modelos experimentais baseados em culturas celulares hormonossensíveis.

Com relação ao foco temático, os estudos convergiram para três grandes eixos de análise: (1) risco oncológico associado à terapia de reposição hormonal (TRH), (2) interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre TRH e fármacos utilizados no tratamento do câncer de mama e (3) impacto molecular dos hormônios sexuais no microambiente tumoral e expressão de receptores hormonais, conforme quadro abaixo:

Quadro 1. Distribuição dos estudos incluídos por eixo temático e principais achados.

EIXO TEMÁTICO	Nº DE ARTIGOS (%)	PRINCIPAIS ACHADOS
1. Risco oncológico associado à TRH	20 (40%)	Uso de estrogênio+ progestina associado a maior risco de recidiva; progesterona micronizada com perfil mais seguro.
2. Interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas	18 (36%)	Interações com tamoxifero (redução do endoxifeno via CYP2D6); modulação de atividade dos inibidores da aromatase.
3. Impacto molecular no microambiente tumoral	12 (24%)	Hormônios exógenos alteram vias de sinalização, expressão gênica e resposta a fármacos; papel da farmacogenômica em polimorfismo.

Em relação aos principais achados, observou-se que a coadministração de estrogênios e progestagênios com moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs), como o tamoxifeno, compromete sua ativação metabólica ao reduzir a formação do metabólito ativo endoxifeno. Essa interação, mediada por isoenzimas do citocromo P450, especialmente

CYP2D6 e CYP3A4, foi associada à diminuição da eficácia terapêutica e ao aumento do risco de recidiva tumoral¹².

Modelagens matemáticas e análises farmacogenômicas reforçam essa relação ao demonstrarem que fatores individuais, como polimorfismos genéticos e expressão enzimática

variável, modulam o risco de interação, justificando a necessidade de condutas personalizadas²⁹. Paralelamente, estudos laboratoriais apontaram que progestagênios sintéticos, especialmente os derivados da 19-nortestosterona, exibem efeito proliferativo em células mamárias receptoras hormonais positivas, enquanto a progesterona micronizada mostrou menor atividade mitogênica⁹. Hormônios transdérmicos parecem reduzir a interferência hepática, em comparação aos administrados por via oral, e por consequência, o risco de interações medicamentosas⁴⁸. Além disso, regimes de baixa dosagem e uso por tempo limitado foram indicados como opções em situações específicas, embora ainda faltem evidências robustas que validem tal evidência em pacientes oncológicas¹⁰.

Apesar dos avanços no entendimento das interações entre terapia de reposição hormonal (TRH) e o câncer de mama, ainda persiste a escassez de ensaios clínicos randomizados que avaliem de maneira mais específica esse grupo de pacientes, sobretudo no que diz respeito às interações com terapias-alvo modernas, como inibidores de CDK4/6, PARP e agentes imunoterápicos³¹. Essa ausência limita a generalização dos achados e reforça a necessidade de novos estudos voltados para cenários clínicos atuais, capazes de oferecer maior robustez científica e aplicabilidade prática.

Atualmente, a literatura científica baseia-se em um corpo consistente de evidências construído a partir do marco estabelecido pelo Women's Health Initiative (WHI), que modificou o paradigma terapêutico da pós-menopausa¹⁵. Desde então, diversas investigações buscaram definir em quais condições a TRH poderia ser utilizada com segurança, especialmente em mulheres com histórico de câncer de mama². Esses estudos contribuíram para nortear condutas clínicas, mas ainda não abrangem integralmente as complexidades terapêuticas contemporâneas.

Essa lacuna nos dados disponíveis reforça a importância de compreender de forma mais aprofundada as interações medicamentosas, uma vez que representam fator crítico e preditivo para a segurança terapêutica, o prognóstico e a qualidade de vida das pacientes. Nessa perspectiva, a avaliação individualizada do caso clínico torna-se imprescindível, considerando não apenas o risco oncológico, mas também a necessidade de controle sintomático e a melhora da qualidade de vida³.

A relação entre TRH e câncer de mama é multifatorial, modulada pelo tipo e pela via de administração dos

hormônios, pela presença de receptores hormonais tumorais e pelo tempo de remissão da doença⁴. Nesse cenário, observou-se maior risco oncológico quando se utilizaram estrogênios combinados a progestagênios sintéticos, como o acetato de medroxiprogesterona, em razão do seu conhecido efeito proliferativo⁵. Em contrapartida, a progesterona micronizada apresenta perfil mais seguro, por exercer menor impacto sobre o parênquima mamário⁶, o que reforça a necessidade de escolhas terapêuticas individualizadas e pautadas em evidências atualizadas.

Sob a óptica farmacológica, o tamoxifeno depende da biotransformação hepática via enzima CYP2D6 para sua conversão em endoxifeno (metabólito ativo). Fármacos como fluoxetina e paroxetina, inibem a ação desta enzima com consequente diminuição dos níveis do endoxifeno, comprometendo sua eficácia antineoplásica^{7 8}. De maneira similar, os fármacos denominados de inibidores da aromatase, como o anastrozol e letrozol; também sofrem interferência quando administrados com hormônios sexuais exógenos, seja por competição metabólica ou por alterações na expressão de receptores. Ainda neste âmbito, o risco demonstra-se agravado na presença de outros medicamentos metabolizados pelo fígado; como antiepilépticos, antibióticos e agentes citotóxicos^{9 10}.

A modulação do citocromo P450 também afeta a biodisponibilidade da TRH. Indutores enzimáticos, como carbamazepina, fenitoína e rifampicina, aceleram o metabolismo dos esteroides, reduzindo sua eficácia¹². Já antifúngicos azólicos e antibióticos macrolídeos, por inibirem essas enzimas, elevam as concentrações séricas de estrogênios e progestagênios, o que pode resultar em eventos tromboembólicos ou estímulo mamário exacerbado¹³. A via transdérmica, por evitar a primeira passagem hepática, apresenta menor impacto sobre metabolismo e coagulação^{14 15}, sendo uma alternativa mais segura em pacientes com risco cardiovascular elevado.

Com relação às mulheres com sintomas climatéricos graves e refratários; as medidas não hormonais podem ser uma opção, e apenas em caráter excepcional, faz-se uso de regimes ultrabaixos com formulações bioidênticas, sob monitoramento rigoroso^{16 17}. Evidências translacionais mostram ainda que estrogênios exógenos ativam genes oncogênicos e vias proliferativas, interferindo na resposta à quimioterapia^{18 19}.

Progestagênios sintéticos, sobretudo derivados da 19-nortestosterona, aumentam a densidade do tecido mamário feminino, o que dificulta o rastreamento do câncer de mama de modo precoce²⁰, enquanto a progesterona natural apresenta perfil mais seguro²¹. Deve-se ainda destacar, que o uso de TRH em associação a quimioterápicos ou imunomoduladores eleva o risco cardiovascular e tromboembólico²², exigindo farmacovigilância assim como acompanhamento do tratamento clínico mais metódico, sempre que possível.

A duração da terapia instituída também se mostra como mais uma variante a ser considerada; uma vez que a existência de protocolos de tratamento mais longos leva a um consequente maior aumento de exposição à essa interação medicamentosa por parte do paciente, elevando o risco cumulativo de recidiva. Em contrapartida, esquemas curtos de tratamento e com baixa dosagem, demonstram maior segurança em receptoras negativas com longo período de remissão^{23 24}.

Vale ressaltar, que a ausência de dados consistentes sobre TRH e sua interação com terapias emergentes, como os inibidores de CDK4/6, PARP e imunoterápicos²⁵, acende mais um alerta reforçando a necessidade de cautela na instituição desses tratamentos clínicos de forma geral. A tomada de decisão dessa terapêutica, deve ser construída juntamente com profissionais especializados e capacitados para este fim. Esta, deve estar ancorada através da avaliação contínua de equipe multiprofissional e rede de apoio da paciente; tendo como base a escuta ativa, o respeito à autonomia da paciente e seus familiares. Apenas com a paciente tendo acesso a um atendimento clínico personalizado, com foco no seu bem-estar durante e após o tratamento; é que os profissionais das áreas de interesse, sendo estas: a oncologia, endocrinologia, farmacologia clínica e ginecologia; poderão assegurar conforto e humanização no cuidado²⁶.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática evidenciou a relevância das interações medicamentosas na condução da terapia de reposição hormonal (TRH) em pacientes com histórico ou diagnóstico de câncer de mama. A associação entre hormônios sexuais e fármacos antineoplásicos, como tamoxifeno, inibidores da aromatase, antidepressivos e antiepilépticos, pode comprometer a eficácia terapêutica e aumentar o risco de efeitos adversos por meio de mecanismos

farmacocinéticos e farmacodinâmicos^{1 3}.

Fatores como o tipo de hormônio utilizado, a via de administração e a duração da terapia mostraram-se decisivos na modulação do risco oncológico. Progestagênios sintéticos, em especial quando combinados a estrogênios orais, foram associados a maior risco de recidiva tumoral, enquanto a progesterona micronizada e formulações transdérmicas demonstraram perfil de segurança mais favorável em contextos específicos^{4 5}.

Apesar dos avanços no entendimento clínico e farmacológico, persistem lacunas importantes na literatura médica, sobretudo quanto à compatibilidade entre TRH e terapias-alvo recentes, como inibidores de CDK4/6, PARP e imunoterápicos. Há, ainda, escassez de estudos clínicos robustos voltados para subgrupos específicos, como mulheres receptoras hormonais negativas ou em longos períodos de remissão⁶. Dessa forma, conclui-se que o uso da TRH em mulheres com câncer de mama deve ser reservado a situações excepcionais, com avaliação criteriosa do risco- benefício, planejamento terapêutico individualizado e acompanhamento multiprofissional rigoroso. A vigilância ativa das interações medicamentosas é imprescindível para garantir segurança, eficácia e integridade no cuidado das pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, et al. Menopausal Hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med*, v. 18, n. 8, e1003731, ago. 2021..
2. Deng Y, Huang H, Shi J, Jin H. Identification of Candidate Genes in Breast Cancer Induced by Estrogen Plus Progestogens Using Bioinformatic Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 6;23(19):11892.
3. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:109–150.
4. North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2018;25:1362–1387.
5. Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong SH, Hwang KR, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med*. 2020;26:69–98.
6. Pinkerton JV. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 2020;382:446–455.
7. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3975–4011.
8. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(Suppl 1):51–66.

9. Lambrinoudaki I. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: All progestogens are not the same. *Case Rep Womens Health*. 2021;29:265-270.
10. Stevenson JC, Farmer RDT. HRT and breast cancer: A million women ride again. *Climacteric*. 2020;23:226-228.
11. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, Allison MA. Hormone replacement therapy—Where are we now? *Climacteric*. 2021;24:3-10.
12. Flores VA, Taylor HS. The Effect of Menopausal Hormone Therapies on Breast Cancer: Avoiding the Risk. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44:587-602.
13. Crawford SL, Crandall CJ, Derby CA, El Khoudary SR, Waetjen LE, Fischer M, et al. Menopausal hormone therapy trends before versus after 2002: Impact of the Women's Health Initiative Study Results. *Menopause*. 2018;26:588-597.
14. Steinkellner AR, Denison SE, Eldridge SL, Lenzi LL, Chen W, Bowlin SJ. A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: Long-term effects of the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2012;19:616-621.
15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.
16. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-1712.
17. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy with Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020;324:369-380.
18. Armeni E, Cano A, Rees M, Lambrinoudaki I. Menopausal Hormone Therapy and breast cancer risk: Individualization is the key to safety. *Maturitas*. 2020;141:85-86.
19. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: Results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:103-111.
20. Purmonen S, Manninen T, Pennanen P, Ylikomi T. Progestins regulate genes that can elicit both proliferative and antiproliferative effects in breast cancer cells. *Oncol Rep*. 2008;19:1627-1634.
21. Traboulsi T, El Ezzy M, Gleason JL, Mader S. Antiestrogens: Structure-activity relationships and use in breast cancer treatment. *J Mol Endocrinol*. 2017;58:R15-R31.
22. Almutairi MS, Al Suwayyid AN, Aldarwesh A, Aboulwafa OM, Attia MI. Antiestrogenic Activity and Possible Mode of Action of Certain New Nonsteroidal Coumarin-4- acetamides. *Molecules*. 2020;25:1553.
23. Horwitz KB, McGuire WL. Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer. *J Biol Chem*. 1978;253:2223-2228.
24. Horwitz KB, Koseki Y, McGuire WL. Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer: Role of estradiol and antiestrogen. *Endocrinology*. 1978;103:1742-1751.
25. Chlebowski RT, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer. *Cancer J*. 2022;28:169-175.
26. Murkes D, Conner P, Leifland K, Tani E, Beliard A, Lundström E, et al. Effects of percutaneous estradiol-oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens- edroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. *Fertil Steril*. 2011;95:1188-1191.
27. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: Differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013;34:171-208.
28. Santen RJ, Yue W. Cause or prevention of breast cancer with estrogens: Analysis from tumor biologic data, growth kinetic model and Women's Health Initiative study. *Climacteric*. 2019;22:3-12.
29. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF. Modeling of the growth kinetics of occult breast tumors: Role in interpretation of studies of prevention and menopausal hormone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:1038-1048.
30. Suski JM, Braun M, Strmiska V, Sicinski P. Targeting cell-cycle machinery in cancer. *Cancer Cell*. 2021;39:759-778.
31. Ward AV, Matthews SB, Fettig LM, Riley D, Finlay-Schultz J, Paul KV, et al. Estrogens and Progestins Cooperatively Shift Breast Cancer Cell Metabolism. *Cancers*. 2022;14:1776.
32. Horwitz KB, Sartorius CA. Progestins in hormone replacement therapies reactivate cancer stem cells in women with preexisting breast cancers: A hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3295-3298.
33. Horwitz KB, Sartorius CA. 90 YEARS OF PROGESTERONE: Progesterone and progesterone receptors in breast cancer: Past, present, future. *J Mol Endocrinol*. 2020;65:T49-T63.
34. Need EF, Selth LA, Trotta AP, Leach DA, Giorgio L, O'Loughlin MA, et al. The unique transcriptional response produced by concurrent estrogen and progesterone treatment in breast cancer cells results in upregulation of growth factor pathways and switching from a Luminal A to a Basal-like subtype. *BMC Cancer*. 2015;15:791.
35. Wood CE, Register TC, Cline JM. Transcriptional profiles of progestogen effects in the postmenopausal breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114:233-242.
36. Atwood CS, Ekstein SF. Human versus non-human sex steroid use in hormone replacement therapies part 1: Preclinical data. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;480:12-35.
37. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2004;47:277-283.
38. Cabeza M, Heuze Y, Sánchez A, Garrido M, Bratoeff E. Recent advances in structure of progestins and their binding to progesterone receptors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2015;30:152-159.
39. King RJ, Whitehead MI. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril*. 1986;46:1062-1066.
40. North American Menopause Society. NAMS 2017 Guidelines Menopause. 2018;25:1362-1387.
41. Endocrine Society. Hormone therapy clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3975-4011.
42. Lobo RA. Hormone replacement: Risks and benefits after WHI. *Climacteric*. 2017;20:105-112.
43. Beral V. Million Women Study: Breast cancer and hormone-replacement therapy. *Lancet*. 2003;362:419-427.
44. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden MA, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2017;20:304-312.
45. MacLennan AH. HRT and breast cancer: Weighing evidence. *Maturitas*. 2014;78:114-116.
46. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy regimens on risk markers for cardiovascular disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1995;273:199-208.
47. Anderson GL. Overview of WHI findings in hormone therapy. *Semin Reprod Med*. 2005;23:11-17.
48. Pinkerton JV. Emerging regimens in hormone therapy for menopause. *Menopause*. 2021;28:242-249.

49. Gambacciani M. HRT and breast safety in postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12:111–117.
50. Shapiro S. Reanalysis of WHI data on HRT and breast cancer. *Climacteric*. 2018;21:286–292.
51. Fugh-Berman A. Drug interactions in women taking HRT and tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:S25–S32.