

# Parere dell'esperto: caratteristiche ed effetti sul tessuto mammario del contraccettivo contenente nomegestrolo acetato ed estradiolo

Lino Del Pup

GINECOLOGIA ONCOLOGICA, ISTITUTO NAZIONALE TUMORI, AVIANO (PN), ITALIA

---

## ABSTRACT

{ITA} Il rischio di cancro mammario legato all'uso dei contraccettivi ormonali sembra essere ridotto con i contraccettivi attualmente disponibili, rispetto ai precedenti. Questo è dovuto alla riduzione dei dosaggi, in particolare dell'estrogeno, e alla migliore neutralità endocrino-metabolica dei nuovi progestinici. Il contraccettivo ormonale a base di estradiolo e nomegestrolo acetato ha, almeno in base agli studi disponibili, che verranno analizzati, un profilo farmacologico tale per cui sembra avere un effetto di stimolo ancora minore sul tessuto mammario.

{ENG} The risk of breast cancer associated with the use of hormonal contraceptives seems to be reduced with the contraceptives currently available, compared to the previous. This is due to the reduction of doses, mostly of the estrogen, and to the improved endocrine and metabolic neutrality of the new progestins. The hormonal contraceptive containing estradiol and nomegestrol acetate has, at least according to available studies, which will be analyzed, a pharmacological profile such that it seems to have a lesser stimulatory effect on breast tissue

---

## INTRODUZIONE

Una meta-analisi di 54 studi, pubblicati prima del 1996, in cui sono stati valutati i contraccettivi orali combinati (CO) più vecchi di quelli in uso attualmente [1], riscontrava un aumento del rischio (rischio relativo [RR], 1,24, 95% CI, 1,15-1,33) di cancro al seno nelle donne che ne facevano uso. Il rischio, nella meta analisi, tornava alla norma a 10 anni dall'interruzione del CO e nelle donne con diagnosi di cancro al seno questo risultava meno avanzato rispetto alle donne che non ne avevano utilizzati.

I dati ottenuti in un più recente studio multicentrico, caso-controllo [2] confermano i risultati ottenuti corso globalmente dagli altri studi degli ultimi anni: nessun significativo aumento del rischio mammario. In un'analisi multivariata contenente dieci diverse formulazioni contraccettive, con 50 donne per ogni formulazione, il rischio di cancro al seno non è stato influenzato da nessun CO. Nello studio dell'Oxford Family Planning Association [3], i risultati sul cancro al seno (844 casi) RR 1.0 (95% CI 0.8-1.1) erano molto rassicuranti e, combinando i dati per i tumori della cervice, del corpo dell'utero e dell'ovaio, il RR globale di tumore era 0.7 (95% CI, 0.5-0.8). Una meta-analisi, di studi pubblicati tra il 1996 e il 2011 ha riguardato donne che probabilmente avevano assunto CO di terza generazione, dodici studi sono stati analizzati senza trovare un aumento del rischio di cancro al seno [4].

Più recentemente in una meta-analisi di 13 studi prospettici di coorte [5] che ha coinvolto 11.722 casi e 859.894 controlli, il rischio relativo combinato (RR) di cancro al seno per gli utenti

CO era non significativa: 1,08 (IC 0,99-1,17).

Le differenze di rischio di carcinoma mammario tra i diversi CO dipende, almeno in parte, dalla differente dose di estrogeni e progestinici (Pr) e al diverso profilo farmacologico dei vari prodotti che li costituiscono: dosaggi inferiori di estrogeni e Pr non androgenici sembrano più sicuri [6-7]. L'etinilestradiolo (EE) è stato finora praticamente l'unico estrogeno utilizzato e le sue dosi sono andate nel tempo incontro ad una progressiva riduzione, recente è l'impiego, dell'estradiolo (E2) al posto dell'EE nei COC. I COC con bassa dose estrogenica dovrebbero teoricamente avere meno rischio mammario. La maggioranza degli studi, descritti sopra, riguardanti il rischio di cancro al seno provengono comunque da studi condotti con alte dosi di EE (> 50 mcg / giorno) che sono non più in uso: con quelli attuali ci si attende un rischio minore.

I diversi tipi di Pr utilizzati nelle pillole contraccettive esercitano effetti differenti sui recettori del progesterone di membrana e nucleari risultanti in una risposta complessa e non facile da prevedere. Le più recenti formulazioni CO hanno molecole progestiniche con un profilo più neutro, non androgenico, più simile a quello del progesterone, che dovrebbe comportare minori effetti sul seno [8]. I contraccettivi ormonali (CO) combinati di più recente impiego sembrano quindi avere un minore effetto di stimolo sul cancro mammario.

Dato l'effetto modesto o neutrale degli attuali contraccettivi sul seno, è molto difficile dimostrare in studi sull'uomo, differenze tra i più recenti preparati EP disponibili. Tuttavia la necessità di scegliere il più sicuro CO emerge nei desideri dei medici e

delle pazienti considerando che il cancro al seno è la più frequente neoplasia femminile. Basandosi sui soli studi disponibili, effettuati "in vitro", gli effetti endocrini e metabolici della nuova formulazione con nomegestrolo acetato (NOMAC) ed estradiolo (E2) sono tali da supportare l'ipotesi di un rischio a carico della mammella neutrale esercitato da parte di tale combinazione.

#### NOMAC / E2 RIDUCE LA PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE DI CANCRO MAMMARIO

**U**no studio [9] su linee cellulari umane di cancro al seno ZR75-1 e HCC1500 incubate con concentrazioni equimolari mostrano proliferazione simile con E2 ed EE. In entrambe le linee cellulari E2 ed EE danno un significativo aumento dei marcatori di proliferazione e una diminuzione dell'apoptosi. Il Pr tende a ridurre in modo significativo il tasso di proliferazione indotta dagli estrogeni, ma questo studio evidenzia come il tipo di Pr e il regime facciano la differenza. NOMAC più E2, nel modello intermittente, simile all'uso comune della pillola, ha significativamente ridotto la proliferazione delle cellule mammarie ( $p < 0.01$ ) rispetto al solo E2 NOMAC è risultato antiproliferativo al contrario del levonorgestrel (LNG): la più lunga emivita (50 vs 10 ore rispettivamente) potrebbe in parte spiegare questo effetto in tale modello. In base alle misurazioni sull'indice proliferativo globale il NOMAC ha effetto anti-proliferativo simile o migliore del LNG e di drospirenone. Il regime intermittente stimola il seno meno rispetto al continuo ed è stata associata ad una ridotta espressione del recettore alfa dell'estrogeno. Gli estrogeni aumentano la proteina anti-apoptotica bcl-2, che è invece fortemente ridotta dai Pr e tra questi NOMAC sembra essere uno dei più efficaci nel promuovere apoptosi e nel ridurre la proliferazione cellulare mammaria.

#### IL NOMEGESTROLO ACETATO NON HA EFFETTI PROLIFERATIVI SULLE CELLULE MAMMARIE

**I**progesterinici (Pr) possono svolgere un ruolo cruciale nello sviluppo del cancro al seno. Essi sono diversi nella loro capacità di indurre la proliferazione o inibire la crescita di cellule mammarie epiteliali umane benigne o maligne dipendente oppure indipendente dagli effetti sui fattori di crescita e di azione stromali estradiolo. L'effetto agonista o antagonista complessivo di un certo Pr è determinato dalla sua interazione con co-attivatori e co-repressori. La diversa affinità di legame non sempre correla con la risposta biologica. La maggior parte del Pr hanno effetti distinti sui diversi recettori ormonali (estrogeni, androgeni, mineralcorticoidi e glucocorticoidi) che spiegano i loro effetti complessi sul tessuto mammario. NOMAC è una molecola progestinica pura perché si lega quasi esclusivamente al recettore del progesterone (PR) e non interferisce con i recettori degli androgeni o minerale e glucocorticoidi e ha parziale attività anti-androgena [10]. NOMAC, in quanto derivato del 19-nor-progesterone, non presenta alcuna attività estrogenica in diversi modelli 'in vitro', pertanto non promuove direttamente neoplasie estrogeno sensibili [11]. Rispetto ad altri progesterinici NOMAC è esclusivamente anti-proliferativo, almeno dagli studi nelle cellule MCF-7 o cellule T-47D, e non ha altre attività estrogenica o anti-estrogenica

'in vitro' ed 'in vivo' [12-14] in contrasto con i derivati 19-nor-testosterone.

#### IL NOMEGESTROLO ACETATO NON STIMOLA IL RECETTORE DI MEMBRANA COMPONENTE 1 DEL PROGESTERONE

**D**iversi studi in vitro indicano che il Pr può esercitare un effetto antiproliferativo attraverso l'attivazione di recettori nucleari per il progesterone A e B, ma ci sono anche recettori di membrana. Il componente 1 del recettore di membrana del progesterone (PGRMC1), altamente espresso nel cancro al seno, può aumentare il rischio di cancro al seno [15]. PGRMC1 è in grado di aumentare anche di dieci volte la proliferazione quando attivato da progestinici androgenici. In cellule MCF-7 alcuni Pr stimolano la proliferazione, fra questi il noretisterone ha mostrato il più alto effetto proliferativo. Negli studi in cui noretisterone o levonorgestrel sono stati somministrati in continuo, è stato osservato un rischio significativamente più alto per il cancro al seno rispetto ai Pr derivati dal progesterone [16].

Per testare gli effetti del progesterone (P) e dei progestinici sintetici (Pr) clormadinone acetato (CMA), desogestrel (DSG), drospirenone (DRSP), didrogesterone (DYD), levonorgestrel (LNG), medrossiprogesterone acetato (MPA), nomegestrolo acetato (NOMAC) e noretisterone (NET) sulla proliferazione cellulare, cellule MCF-7 e WT-12 sono state stimolate con tali molecole a differenti concentrazioni ( $0,01-1 \mu\text{mol/l}$ ) [17]. In cellule MCF-7  $1 \mu\text{mol/l}$  di DRSP, DSG, DYD, GNL, aumentano la proliferazione, con un effetto più elevato per NET di circa il 20%. Nelle cellule WT-12, gli stessi progestinici, ma in aggiunta MPA, hanno mostrato un aumento significativo, che era molto più alto (30-245%) rispetto a cellule MCF-7. Anche in questo caso, NET ha mostrato il più alto effetto proliferativo. Nessun effetto proliferativo è stato trovato con NOMAC, clormadinone acetato e progesterone naturale.

#### IL NOMEGESTROLO ACETATO INIBISCE LA BIOSINTESI DEGLI ESTROGENI NEL TESSUTO MAMMARIO

**L**e concentrazioni tissutali di estrogeni nei tumori mammarie sono da 5 a 45 volte superiori a quelle trovate nel plasma o nel tessuto normale delle donne in menopausa perché il seno contiene tutti i sistemi enzimatici necessari alla formazione locale e alla trasformazione di E1 ed E2 da precursori circolanti.

NOMAC possiede un'azione globale benefica, anti-estrogenica, grazie all'effetto sugli enzimi coinvolti nella biosintesi degli estrogeni e del metabolismo. Nelle cellule di cancro al seno o su tessuto neoplastico mammario NOMAC ha dimostrato le seguenti azioni che riducono la produzione locale di E2:

- I. inibisce l'estrone solfatasi [18],
- II. inibisce la 17beta-idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1 [19],
- III. stimola la sulfotransferasi [20-21].

La linea cellulare di carcinoma mammario chiamata MCF-7 wild-type, mostra un tasso di aromatasi 900 volte superiore, poiché sovraesprime il gene dell'aromatasi. NOMAC è un agente anti-aromatasi in queste cellule [22], mentre altri studi

- » NOMAC più E2, riduce significativamente la proliferazione delle cellule mammarie rispetto al solo E2, nel modello intermittente.
- » NOMAC è simile o migliore di LNG e drospirenone in base agli indici sulla proliferazione globale delle cellule della mammella
- » NOMAC sembra essere tra i progestinici più efficaci nel favorire l'apoptosi delle cellule mammarie.
- » NOMAC è un progestinico puro, forte, a lunga emivita che non interferisce con i recettori degli androgeni e glucocorticoidi, che possono influenzare la proliferazione del tessuto mammario.
- » NOMAC come derivato di 19-nor-progesterone è privo di qualsiasi attività estrogenica diretta.
- » NOMAC non ha effetto proliferativo cellule MCF-7 e WT-12 di cancro al seno che sovraesprimono il recettore del progesterone 1 di membrana (PGRMC1).
- » NOMAC possiede un effetto benefico globale sugli enzimi coinvolti nella biosintesi degli estrogeni del seno e causa una riduzione degli estrogeni locali con i seguenti meccanismi: inibizione di estrone solfatasi e 17beta-idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1 e la stimolazione di sulfotransferasi.

Tabella 1. Sintesi degli effetti benefici del seno NOMAC / E2

sulla regolazione dell'attività dell'aromatasi da Pr mostrano che nessun effetto è stato trovato per il progesterone o progestinici come medrossiprogesterone acetato, clormadinone acetato e noretindrone su vari modelli di attività aromatasi placentare umana o di tumori della mammella [23-27].

#### IL NOMEGESTROLO ACETATO / E2 HA ULTERIORI EFFETTI BENEFICI

**N**OMAC agisce come forte agente contro le cellule MCF-7/ADR (adriamicina-resistenti), multi-resistenti, aumentandone la chemiosensibilità ad adriamicina [28]. Quindi è un potenziale farmaco antitumorale promettente da testare in studi clinici.

NOMAC con E2 come contraccettivo ha meno influenza sui marker surrogati di funzione surrenalica e tiroidea, sugli androgeni, e sui precursori androgenici rispetto ad altre pillole, come LNG / EE [29]. Un contraccettivo dal punto di vista endocrinologico più neutrale dovrebbe teoricamente avere anche una minore influenza sulla cancerogenesi ormono sensibile.

NOMAC con E2 ha anche ulteriori vantaggi come un effetto neutro sul metabolismo del glucosio, che è legato al rischio di cancro al seno, e sul profilo lipidico. Conserva l'effetto favorevole dell'E2 sulle pareti dei vasi sanguigni, come il rilassamento delle cellule muscolari lisce, la vasodilatazione e la capacità di inibire l'aggregazione piastrinica, migliorando il rilascio di ossido nitrico [30-32].

Il NOMAC raggiunge rapidamente una concentrazione sierica di picco, entro 2-4 h dall'assunzione, ed ha una prolungata emivita di 46 ore quando combinato con E2, molto più lungo rispetto alla maggior parte dei progestinici: un ulteriore vantaggio per la stabilità dei suoi effetti benefici.

I contraccettivi ormonali hanno il vantaggio di ridurre il tasso

assoluto di qualsiasi tipo di cancro tra gli utenti in di 45 o di 10 per 100 000 anni donna, nello studio del Royal College [33]. Gli autori dichiararono che il bilancio dei rischi di cancro e dei benefici, tuttavia, "può variare a livello internazionale, in base ai modelli di utilizzo contraccettivo orale e l'incidenza di diversi tipi di cancro". Nello studio sopra citato è stata prevalentemente utilizzata la dose alta di EE insieme ad un Pr androgenico: l'uso di NOMAC / E2 potrebbe, teoricamente, dare un bilancio oncologico ancora più favorevole. I contraccettivi ormonali non solo riducono l'incidenza del cancro, ma riducono anche leggermente tutte le cause di mortalità [34]. Perciò gli studi sull'effetto neutrale cardiovascolare, sulla coagulazione e sul metabolismo e sul potente effetto soppressivo endometriale ed ovarico di NOMAC/E2 (Zoely®) dovrebbero essere globalmente considerati quando si sceglie questo CO oltre ai presunti benefici teorici sul seno [35-38].

#### CONCLUSIONE

**I**l rischio di cancro al seno sembra essere neutrale con i recenti CO probabilmente per il contenuto estrogenico inferiore e il diverso progestinico rispetto a quelli precedenti [39].

Il NOMAC ha azioni anti-proliferative o, almeno, sembra non aumentare la proliferazione mammaria, [40] come riassunto in Tabella 1. Pertanto gli studi disponibili permettono di affermare che il NOMAC in combinazione con E2 " può risultare neutro in termini di rischio di cancro al seno "[41].

In conclusione, anche se non ci sono ancora dati clinici per confermare che vi è una stimolazione del seno minore con NOMAC/E2 (Zoely®), questo è biologicamente plausibile in base a dati di ricerca recenti e va preso in considerazione nella scelta del contraccettivo ormonale.

## {BIBLIOGRAFIA}

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer . Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347:1713-1727.
2. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson H.G, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025-2032.
3. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006; 95:385-389.
4. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156:635-48.
5. Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17:402-414.
6. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003; 88:50-57.
7. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: A large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105:844-850.
8. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004; 47:277-283.
9. Merki-Feld GS, Seeger H, Mueck AO. Proliferative effects of estradiol- or ethinylestradiol-P combinations on human breast cancer cells in an intermittent and a long-term regimen. *Horm Metab Res* 2012; 44:415-421.
10. Duc I, Botella J, Bonnet P, Fraboul F, Delansorne R, Paris J. Antiandrogenic properties of nomegestrol acetate. *Arzneimittelforschung* 1995; 45:70-74.
11. Shields-Botella J, Duc I, Duranti E, Puccio F, Bonnet P, Delansorne R, et al. An overview of nomegestrol acetate selective receptor binding and lack of estrogenic action on hormonedependent cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 87:111-122.
12. Botella J, Duranti E, Duc I, Cognet AM, Delansorne R, Paris J. Inhibition by nomegestrol acetate and other synthetic progestins on proliferation and progesterone receptor content of T47-Dhuman breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 50:41-47.
13. Botella J, Duranti E, Viader V, Duc I, Delansorne R, Paris J. Lack of estrogenic potential of progesterone- or 19-nor-progesterone-derived progestins as opposed to testosterone or 19-nortestosterone derivatives on endometrial Ishikawa cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55:77-84.
14. Catherino WH, Jordan VC. Nomegestrol acetate, a clinically useful 19-norprogesterone derivative which lacks estrogenic activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55:239-246.
15. Cahill MA. Progesterone receptor membrane component 1: an integrative review. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 105:16-36.
16. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-P therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113:65-73.
17. Ruan X, Neubauer H, Yang Y, Schneck H, Schultz S, Fehm T, et al. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climateric* 2012; 15:467-472.
18. Chetrite GS, Thomas JL, Shields-Botella J, Cortes-Prieto J, Philippe JC, Pasqualini JR. Control of sulfatase activity by nomegestrol acetate in normal and cancerous human breast tissues. *Anticancer Res* 2005; 25:2827-2830.
19. Chetrite G, Paris J, Botella J, Pasqualini JR. Effect of nomegestrol acetate on estrone-sulfatase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58:525-531.
20. Chetrite GS, Paris J, Shields-Botella J, Philippe JC, Pasqualini JR. Effect of nomegestrol acetate on human estrogen sulfotransferase activity in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 2003; 23:4651-4655.
21. Pasqualini JR, Chetrite GS. Correlation of estrogen sulfotransferase activity and proliferation in normal and carcinomatous human breast. A hypothesis. *Anticancer Res* 2007; 27:3219-3225.
22. Chetrite GS, Pasqualini JR. Nomegestrol acetate is an anti-aromatase agent in human MCF-7aro breast cancer cells. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2010; 3:417-424.
23. Covey DF, Hood WF, McMullan PC. Studies of the inactivation of human placental aromatase by 17 alpha-ethynyl-substituted 10 beta-hydroperoxy and related 19-nor steroids. *Biochem Pharmacol* 1986; 35:1671-1674.
24. Killinger DW, Perel E, Daniilescu D, Kharlip L, Blackstein ME. Aromatase activity in the breast and other peripheral tissues and its therapeutic regulation. *Steroids* 1987; 50:523-536.
25. Pasqualini JR, Chetrite G. The anti-aromatase effect of progesterone and of its natural metabolites 20alpha- and 5alpha-dihydroprogesterone in the MCF-7aro breast cancer cell line. *Anticancer Res* 2008; 28:2129-2133.
26. Purohit A, Lai LC, Singh A, Coldham NG, Ghilchik MW, Reed MJ, et al. The effect of medroxyprogesterone acetate on aromatase and DNA polymerase alpha activities in breast tumours. *J Steroid Biochem* 1989; 34:443-446.
27. Satoh T, Itoh S, Seki T, Nomura N, Yoshizawa I. On the inhibitory action of 29 drugs having side effect gynecomastia on estrogen production. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 82: 209-216.
28. Li J, Xu LZ, He KL, Guo WJ, Zheng YH, Xia P, et al. Reversal effects of nomegestrol acetate on multidrug resistance in adriamycin-resistant MCF7 breast cancer cell line. *Breast Cancer Res* 2001; 3:253-263.

29. Agren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 $\beta$ -oestradiol in comparison to one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on markers of endocrine function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16:458-467.
30. Simoncini T, Caruso A, Garibaldi S, Fu XD, Giretti MS, Baldacci C, et al. Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells using norgestrel acetate. *Obstet Gynecol* 2006; 108:969-878.
31. Williams JK, Cline JM, Honore EK, Delansorne R, Paris J. Coadministration of norgestrel acetate does not diminish the beneficial effects of estradiol on coronary artery dilator responses in nonhuman primates (*Macaca fascicularis*). *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1288-1294.
32. Zerr-Fouineau M, Jourdain M, Boesch C, Hecker M, Bronner C, Schini-Kerth VB. Certain progestins prevent the enhancing effect of 17 $\beta$ -estradiol on NO-mediated inhibition of platelet aggregation by endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:586-593.
33. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651.
34. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010; 82:221-229.
35. Duijkers IJ, Klipping C, Grob P, Korver T. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 $\beta$ -oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15:314-325.
36. Mueck A.O., Sitruk-Ware R. Norgestrel acetate, a novel progestogen for oral contraception *Steroids* 2011; 76(6): 531-539
37. Lello S. Norgestrel acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. *Drugs*. 2010 Mar 26;70(5):541-59
38. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of norgestrel acetate. *Maturitas*. 2012 Apr;71(4):345-53
39. Hilakivi-Clarke L de Assis S. and Warri A., Exposures to Synthetic Estrogens at Different Times During the Life, and Their Effect on Breast Cancer Risk *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013 Mar;18(1):25-42.
40. Shields-Botella J, Chetrite G, Meschia S., Pasqualini J.R. Effect of norgestrel acetate on estrogen biosynthesis and transformation in MCF-7 and T47-D breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2005 (93): 1-13
41. Ruan X, Schneck H, Schultz S, Fehm T, Cahill MA, Seeger H, Chen R, Yu Q, Mueck AO, Neubauer H. Norgestrel acetate sequentially or continuously combined to estradiol did not negatively affect membrane-receptor associated progestogenic effects in human breast cancer cells. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Nov;28(11):863-6