

## Los tratamientos hormonales y su posible efecto en la mama

---

Cuando se efectúa una evaluación de todos los datos de la bibliografía internacional y se analiza la relación entre la terapia hormonal sustitutiva y el cáncer de mama se llega a la conclusión de que existe un riesgo de cáncer de mama, aunque no sustancial, con la utilización de esta medicación. Mientras esperamos la posible respuesta final, es prudente aceptar la información que aportan los estudios que hacen referencia al incremento del riesgo de cáncer de mama con la terapia de sustitución con estrógenos y que probablemente aumenta el riesgo con la asociación de progestágenos.

**J.A. Lejárcegui Fort**

Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.  
Hospital Clínic. Barcelona.

### Contraceptivos orales

Algunos métodos anticonceptivos pueden influir sobre la glándula mamaria; no obstante, son los anticonceptivos hormonales orales los que han sido mejor estudiados, los que pueden tener efectos beneficiosos o perjudiciales sobre la misma.

En la contracepción oral hormonal, el método combinado es con mucho, el más utilizado; por ello, nos referiremos fundamentalmente a él.

Jordan et al (1992), en el Department of Human Oncology de la University of Wincosin Clinical Cancer Center, destacan la actividad estrogénica de los progestágenos sintéticos utilizados en los contraceptivos orales.

Los contraceptivos orales suelen contener un estrógeno activo por vía oral en combinación con un gestágeno activo, también por vía oral, derivados sobre todo de la 19-nortestosterona. Los estrógenos pueden estar implicados, como veremos posteriormente, en un incremento de la incidencia del cáncer de mama y endometrio. En contraste, los anticonceptivos orales (AO) causan una disminución de la incidencia del cáncer de endometrio y ovario.

Durante la pasada década algunos estudios aislados han hecho referencia a una relación del incremento de la incidencia de cáncer de mama con el uso de progestágenos sintéticos. Los gestágenos sintéticos (19-norderivados) que han sido estudiados son noretinodrel, noretindrona, norgestrel y gestodene. Los derivados de la 19-nortestosterona estimulan el crecimiento de las células con receptores estrogénicos positivos, pero no el de las células con receptores estrogénicos negativos, en el medio de cultivo. Los antiestrógenos inhiben la proliferación de las células en crecimiento estimuladas por los gestágenos.

Los estudios ponen de manifiesto que algunos gestágenos sintéticos ejercen un efecto estrogénico a través de los receptores estrogénicos. Los resultados han demostrado que los gestágenos pueden tener un efecto doble en los tejidos diana estrogénicos, ya sea estimulando o diferenciando las células, en pacientes con riesgo de cáncer de mama.

Cada uno de los derivados de la 19-nortestosterona causa, dependiendo de la concentración, un incremento de

la proliferación celular. Estos datos podrían interpretarse como una actividad estrogénica de los derivados de la 19-nortestosterona a través de los receptores estrogénicos, sin la influencia de los receptores de progesterona que no parecen estar implicados en la respuesta proliferativa de los derivados de la 19-nortestosterona. En conclusión, es necesario en un futuro, según Craig et al, evaluar la estrogénicidad total de los diferentes contraceptivos orales, para identificar, si ello es factible, las combinaciones esteroides que puedan actuar en este sentido, en detrimento de la mujer.

Las modificaciones que presenta la mama normal con la toma de los contraceptivos orales hormonales, para Peck y Lowman, consisten en una mama que se hace radiográficamente más densa, con dilataciones de los galactóforos e imágenes de tipo quístico, principalmente cuando el anticonceptivo es de predominio estrogénico. En cambio, Egam reconoce que no se consigue diferenciar las mamografías con o sin anticonceptivos hormonales.

Las descripciones anatomopatológicas de mamas sometidas a anticonceptivos hormonales recuerdan a las que presentan las mamas gestantes y lactantes. Puede haber un aumento de la celularidad en el epitelio lobulillar con aparición de secreción en la luz de los acinis y ductus y, en general, aumento del volumen y de la actividad parenquimatosa, si bien todas estas modificaciones descritas no están generalizadas a toda la mama, como en las gestantes y lactantes, apareciendo sólo en focos localizados.

La mama de la mujer púber y en los primeros años de la nubilidad posee una gran receptibilidad epitelial, un potencial de crecimiento y un número de receptores hormonales más elevado que en la vida adulta.

La mama en ambos extremos de la vida fértil está sometida a influencias hormonales en relación con el resto de su vida. Hay un hiperestronismo acompañado de un manifiesto desequilibrio estroprogestativo. Es lo que Korenman denominó "ventanas estrogénicas". La primera ventana estrogénica comienza con la pubertad y llega aproximadamente hasta los 20 años de edad. La segunda se presenta en la mujer a partir aproximadamente de los 40 años. Tanto Korenman como Gompel creen que el riesgo de desarrollar un cáncer de mama está relacionado con la duración de la primera ventana estrogénica. Los AO tomados cada vez por mujeres más jóvenes, nuligestas y durante más años, pueden ser responsables del incremento del número de carcinomas de mama y en edades más tempranas.

La división celular en la mama normal ha sido estudiada en las preparaciones de los tejidos procedentes de la extirpación quirúrgica de lesiones benignas y de mamas normales de las mamoplastias y autopsias. Con estudios de 3H-timidina se ha demostrado que el porcentaje de células que incorporan la timidina es de 2 a 2,5 veces

más alto en la fase luteínica respecto a la fase folicular. El recuento de células en mitosis tiene un comportamiento similar. Se ha observado una disminución de la incorporación de la timidina y de la actividad mitótica con la edad. Anderson et al, en 1989, encontraron que la incorporación de la timidina en las mujeres por debajo de los 20 años era 2,5 veces más grande que en las mujeres mayores de 35 años o más edad. En las mujeres posmenopaúsicas, cuando los valores de los estrógenos son bajos y la progesterona está ausente, la proliferación celular es muy baja, según Meyer (1982).

Anderson et al (1989), encuentran una incorporación de la timidina aumentada durante el ciclo controlado por AO, con un pico en la cuarta semana, particularmente notable en las mujeres nulíparas. En contraste, Williams et al (1991), encontraron una constante incorporación de la timidina a través de las 3 semanas en que se tomaban los AO.

Anderson et al (1989), encuentran que la incorporación de la timidina estaba significativamente relacionada con la dosis del estrógeno del AO. No existen otros estudios que hagan referencia a este hallazgo. En conclusión, Meyer (1977) y Anderson (1989), han encontrado una actividad proliferativa en los ciclos regulados por AO, de forma significativamente aumentada en comparación con los ciclos menstruales normales.

Recientemente, López Ortín y Diamandis (1998), trataron de explicar la patogenia del cáncer de mama, considerando que las hormonas esteroides exógenas actuarían como factor mitógeno. Puede decirse que es posible que las hormonas esteroides exógenas sólo actúen acelerando el desarrollo (promoción) del cáncer de mama, pero también es posible que su acción mantenida pueda, sola o con otros factores, transformar las células normales en atípicas (iniciación).

No obstante, los AO pueden tener un efecto protector con altas dosis sobre la enfermedad benigna, un efecto que se observó después de 2 años de su uso (Brinton et al 1987), en que se registró una reducción progresiva de alrededor del 40% en la enfermedad fibroquística de las mamas. La probabilidad de esta enfermedad en mujeres que tomaban AO era 4 veces menor en relación a las que no lo tomaban, pero esta protección se limitaba a las usuarias actuales y recientes. Aún no se sabe con certeza si la protección es similar con los productos con dosis más bajas. Charreau et al (1993), en un estudio de casos y controles, indicó una disminución de enfermedad mamaria benigna no proliferativa asociada con el uso de AO de baja dosis antes de un embarazo a término, pero no se encontró ningún efecto frente a la enfermedad proliferativa ni del uso después del embarazo.

En referencia a la utilización de AO y cáncer de mama, se han publicado más de 65 estudios epidemiológicos hasta el momento, y aún sigue siendo un tema controvertido.

El metaanálisis de Prentice y Thomas (1987), recoge 20 artículos publicados entre 1974 y 1986, destacando que cuando los AO se habían tomado antes del primer parto y con larga duración de su uso ( $> 3$  años), sí se encuentra un aumento significativo del riesgo relativo, del orden de 1,4.

Romieu et al (1990), analizan un total de 33 artículos aparecidos entre 1966 y 1989, y en principio no hallan relación entre AO y cáncer de mama cuando se estudian la totalidad de los casos publicados; sin embargo, al considerar las mujeres menores de 45 años, en el momento del diagnóstico de cáncer de mama, que tomaron AO al menos durante 4 años antes de tener un embarazo a término, se encuentra un aumento del riesgo, así como en las mujeres premenopáusicas con 10 años de su utilización, en el que el riesgo relativo (RR) fue de 1,46.

De forma parecida, los metaanálisis de White et al (1987), Devesa et al (1987) y Garfinkell (1994), encuentran que se eleva el riesgo en mujeres menores de 45 años, cuando toman AO durante 4 años, antes de tener un embarazo a término.

El metaanálisis de Thomas et al (1991), que comprende el período de 1974 a 1990, destaca que las mujeres jóvenes con patología mamaria benigna podrían aumentar su riesgo de cáncer de mama si toman AO.

El metaanálisis de Delgado et al (1991) es amplio, pues estudia 47 artículos que comprenden el período de 1966 a 1990. Analizando todos los estudios incluidos en conjunto se encuentra un RR de 1,06; por tanto, un riesgo muy pequeño, del 6%, pero estadísticamente significativo. En función de los resultados de Delgado et al (1991), se concluye que los AO incrementan el riesgo de padecer un cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, especialmente cuando los tomaron precozmente, si bien el hecho de tener algunos factores de riesgo para dicho cáncer no tienen influencia sobre la acción de los AO. Actualmente, Delgado (1999) opina que los AO aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama sólo en mujeres menores de 36 años.

Rushton y Jones (1992), analizan 27 artículos aparecidos entre 1980 y 1989, destacando un ligero incremento del RR de 1,16, aunque significativo para mujeres menores de 45 años, que se eleva a 1,27 cuando la duración de la toma fue superior a 8 años.

Schlessman (1995) realiza un metaanálisis que incluye 25 artículos publicados desde 1980 a 1984, encontrando que el RR estaba en relación con la duración del uso de AO, hallando un riesgo relativo de 1,062, 1,068 y 1,072 para 4,8 y 12 años, respectivamente. Cuando limita el estudio a cáncer de mama aparecido antes de los 45 años (15 artículos) encuentra un riesgo para 4,8 y 12 años de uso, un riesgo de 1,18, 1,25 y 1,29 respectivamente. Si bien este discreto aumento, aunque es significativo, puede considerarse en el límite de la signifi-

cación, por lo que podemos admitir una tendencia a aumentar el riesgo con la duración del uso.

El metaanálisis del Grupo Colaborativo sobre Factores Hormonales en Cáncer de Mama (GCFHBC) (1996), estudia 54 artículos publicados en 26 países entre 1980 y 1995. Analizando todos los datos recogidos en conjunto el riesgo relativo fue de 1,07. Según la edad en que se inició la toma, sólo se encuentra un RR elevado de 1,22 para las mujeres que los tomaron antes de los 20 años de edad, lo cual es estadísticamente significativo. Al mismo tiempo, se detecta una disminución del riesgo a medida que aumenta el tiempo desde el primer uso y desde la última vez que los utilizaron, destacando el hecho de que en usuarias actuales el RR es de 1,24, siendo muy significativo.

Los estudios de casos y controles llevados a cabo por Lipworth et al (1995) incluyeron 820 mujeres con cáncer de mama y 1.540 sin cáncer, que actuaron como grupo control, entre 1989 y 1991, y tras los ajustes de los casos y controles no encontraron que la toma de AO incrementara el riesgo de padecer cáncer de mama, tanto en mujeres menores de 45 como en mayores de 45 años, en relación con la duración del uso, el momento en que los tomaron, y la edad del primer embarazo a término, todo ello tanto en premenopáusicas como posmenopáusicas.

El estudio de Rosenberg et al (1996), tampoco observó un aumento del riesgo, aunque los autores reconocieron como poco consistentes sus resultados.

Tomasson et al (1996), llegaron a conclusiones parecidas a las de los autores anteriores.

El estudio de casos y controles de Tryggvadóthir et al (1997) concluye que hay un aumento del riesgo en mujeres jóvenes si tomaron los AO durante más de 4 años. En el Panel del Consenso Internacional sobre el tratamiento primario del cáncer de mama se estableció que hay una evidencia de que las mujeres que genéticamente están predispuestas a padecer cáncer de mama pueden ser más susceptibles para incrementar el riesgo asociado con la toma de contraceptivos orales (Ursin et al, 1997).

Resumiendo todas las aportaciones anteriores, podemos llegar a la conclusión de que las mujeres que tomaron AO antes de los 20-25 años, antes del primer embarazo a término y durante 4-5 años, pueden padecer un cáncer de mama antes de los 45 años y que este riesgo desaparecerá a los 10 años de dejar de tomarlos.

## Hormonoterapia posmenopáusica

El otro apartado a considerar es si la terapia hormonal con estrógenos o la sustitutiva aumenta el riesgo de padecer un cáncer de mama.

Existen algunas evidencias que indican la posibilidad de un ligero incremento del riesgo de cáncer de mama

asociado con la administración prolongada (5 o más años) de estrógenos en la posmenopausia. Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre esta relación no son de ningún modo uniformes y constantes. Una revisión de los estudios epidemiológicos sobre tratamiento hormonal posmenopáusico y riesgo de cáncer de mama no permite sacar conclusiones definitivas. De todas maneras, creemos que las pacientes deben considerar esta posibilidad cuando toman la decisión de hacer el tratamiento.

Uno de los estudios que recibió más atención fue el realizado en Uppsala, Suecia, que comunicó que la administración de estrógenos se asoció con un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama (RR: 1,1) y que existía una asociación con la duración del tratamiento, alcanzando un RR de 1,7 después de 9 años, aunque esta conclusión no alcanzó significación estadística (Bergkvist et al [1989]; Bergkvist et al [1989]). Otra conclusión de este estudio fue que el riesgo aumentaba con el tratamiento combinado de estrógenos-progestágenos, como comentaremos más adelante, a la luz de los recientes estudios.

El Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997) llevó a cabo una valoración sobre 51 estudios epidemiológicos de 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 mujeres sin cáncer de mama, para poner en evidencia si existía una relación entre el cáncer de mama y la terapia hormonal sustitutiva. El estudio fundamental de este análisis estaba basado en los datos individuales de 53.865 mujeres posmenopáusicas con edad conocida en el momento de su menopausia, de las cuales 17.830 (33%) habían utilizado tratamiento hormonal sustitutivo en algún momento, y el 34% los habían utilizado durante 5 años o más. El RR fue de 1,35 para las mujeres que los habían utilizado durante 5 años o más (la media de utilización de este grupo fue de 11 años).

El incremento del riesgo relativo de padecer un cáncer de mama estaba asociado con la duración del uso, en las que lo estaban tomando y en las que lo habían tomado recientemente. Este efecto se reduce después de su cese, desapareciendo después de 5 años.

El metaanálisis realizado por epidemiólogos asociados al Estudio de Salud de las Enfermeras indicó (25 casos controles y 6 estudios cohorte) que el riesgo de cáncer no es más alto en las mujeres que alguna vez recibieron estrógenos (Colditz et al, 1993). El tratamiento actual se asoció con aumento del riesgo (que desaparece después después de 2 años del tratamiento). Se observó un ligero incremento del riesgo con más de 10 años de tratamiento.

Aunque este trabajo no hace mención de los posibles efectos de las dosis altas, los metaanálisis de Australia, Nashville y España indicaron un aumento del riesgo con una dosis diaria de estrógenos conjugados superiores a los 0,625 mg.

El cáncer diagnosticado en las mujeres que los habían utilizado tenía una tendencia a ser menos avanzado clínicamente que aquellos que eran diagnosticados en las que nunca los utilizaron, con un pronóstico más favorable (Gapstur, 1999).

Son de una opinión parecida Manjer et al (2001), en el estudio llevado a cabo por el Swedish Cancer Registry, encontrando que la incidencia del cáncer de mama estaba incrementada en las mujeres posmenopáusicas que utilizaban tratamiento hormonal sustitutivo, observando una mayor representación de tumores en un estadio, tipo y grado con pronóstico mas favorable.

El estudio de Rutter et al (2001), establece que los cambios de densidad de la mama asociado a la terapia hormonal sustitutiva eran dinámicos, incrementándose con la iniciación y disminuyendo con la discontinuación.

Estos cambios están asociados con un alto riesgo de desacuerdo entre los radiólogos para llegar a conclusiones sobre el valor de las opacidades, aunque es más bajo para la valoración de las microcalcificaciones para las mujeres que utilizan tratamiento hormonal sustitutivo (Meyer et al, 2001).

Schairer et al (2000), durante el seguimiento de 2.082 casos de cáncer de mama encontraron un incremento del riesgo con la utilización de estrógenos solos y el riesgo con estrógenos-progestágenos, que estuvo restringido a las mujeres que los habían utilizado en los 4 años anteriores, el RR fue de 1,2 y 1,4 respectivamente. El RR se incrementaba con la utilización de estrógenos solos en un 0,01 por cada año, entre las que los usaron recientemente, después de efectuar un ajuste por las mamografías de cribado, la edad de la menopausia, el índice de masa corporal, la educación y la edad. Entre las mujeres con un índice de masa corporal de 24,4 kg/m<sup>2</sup> o menos, el incremento del RR por cada año de las que utilizaron estrógenos solos y de las que usaron la combinación de estrógenos-progestágenos recientemente, fue de 0,03 y 0,12 respectivamente. El riesgo en las mujeres con un índice de masa corporal superior no se incrementó con el uso de estrógenos solos o de estrógenos-progestágenos. Estos datos sugieren que el régimen estrógenos-gestágenos incrementa el riesgo de cáncer de mama, en relación a la utilización de estrógenos solos.

Bieber y Barnes (2001), hacen referencia a un reciente estudio de Sellers et al., que efectuaron una evaluación de 41.000 pacientes en un estudio de cohorte prospectivo. En este estudio, se valoraron sobre todo las pacientes con alto riesgo de cáncer de mama, basándose en la historia familiar de parientes en primer grado afectadas de esta enfermedad. A diferencia de otros autores, ellos encontraron que el tratamiento hormonal sustitutivo no estaba asociado de una forma significativa con el incremento de la incidencia de cáncer de mama, haciendo notar que existía una significativa reducción de la pro-



porción de mortalidad total.

El metaanálisis llevado a cabo por Steinberg et al (1991), concluyó que la duración del tratamiento se asociaba con un aumento del riesgo de cáncer de mama, independientemente de si la menopausia era natural o quirúrgica. No se observó un aumento del riesgo en los primeros 5 años de tratamiento, pero después de 15 años el riesgo aumentaba en un 30%. La asociación fue positiva, independientemente de otros factores de riesgo. Para este metaanálisis, el efecto del tratamiento con estrógenos sobre el riesgo de cáncer de mama fue mayor en las mujeres con historia familiar de cáncer de mama.

El metaanálisis realizado en España (Sillero-Arenas et al, 1992) llegó a la conclusión de que los estrógenos se asocian con un leve aumento, pero estadísticamente significativo, del riesgo relativo de cáncer de mama, y que el aumento del riesgo es mayor entre las mujeres que actualmente reciben estrógenos. Sin embargo, cuando limitaron el análisis a una dosis de 0,625 mg de estrógenos conjugados, los epidemiólogos no lograron detectar un aumento del riesgo estadísticamente significativo, llegando incluso a la conclusión que la dosis 0,625 mg es segura.

Grady et al (1992), en una gran revisión y evaluación de la bibliografía internacional sobre tratamiento hormonal posmenopáusico, concluyeron que el tratamiento prolongado con estrógenos se asociaba con un RR de cáncer de mama de 1,25. No obstante, hay que ser críticos con estos resultados, ya que los estudios presentan una heterogeneidad, como la utilización de diferentes fármacos, dosis, métodos diagnósticos y grupos de comparación y de control.

Muchos expertos creen que la pregunta a esta cuestión podrá ser contestada por el ensayo que en este momento se lleva a cabo por la Women's Health Initiative, que estará disponible hacia 2005.

## Bibliografía

- Anderson TJ, Batterby S, King RJB et al. Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Hum Pathol* 1989; 20: 1139.
- Bergkvist I, Adami HO, Persson I, Bergstrom R, Krusemo UB. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 221.
- Bergkvist I, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293.
- Bieber EJ, Barnes RB. Breast Cancer and HRT-What are the data? *Int J Fertil Womens Med* 2001; 46: 73.
- Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1987; 113: 203.
- Charreau I, Plu-Bureau G, Bachelot A, Contesso G, Guinebriere JM. Oral contraceptives use and risk of benign breast disease in a French case-control study of young women. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2: 147.
- Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1473.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives. Collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713.
- 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.
- Delgado M, Silero M, Rodríguez R, López R, Gálvez R. Oral contraceptives and breast cancer. A meta-analysis. *Rev Epidem Sante Publ* 1991; 39: 165.
- Devesa SS, Silverman DT, Young JL et al. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States 1947-1984. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 701.
- Gapstu SM, Morrow M, Sellers T. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology. *JAMA* 1999; 281: 2091.
- Garfinkel I, Boring CC, Heath CW. Changing trends an overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 1994; 74: 222.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016.
- Jordan VC, Jeng MH, Catherino WH et al. The estrogenic activity of synthetic progestins used in oral contraceptives. *Cancer* 1992; 71: 1501.
- Lipworth I, Katsouyanni K, Stuver S, Samoli E, Hankinson SE, Trichopoulos D. Oral contraceptives menopausal estrogens and the risk of breast cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1995; 62: 548.
- López-Ortín C, Diamandis EP. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological, genetic and biochemical features. *Endocrine Rev* 1998; 19: 365.
- Manjer J, Molina J, Berglund G, Bondesson L, Garne JP, Jouzon L. Increased incidence of small and well-differentiated breast tumours in post-menopausal women following hormone-replacement therapy. *Int J Cancer* 2001; 92: 919.
- Meye NE, Schaffer P, Hedelin G, Guldenfels C, Gairard B. Impact of menopause hormone replacement therapy on screening mammography reading. *J Radiol* 2001; 82: 653.
- Prentice RL, Thomas DB. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res* 1987; 49: 285.
- Romieu I, Berlin JA, Golditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. *Cancer* 1990; 66: 2253.
- Rosenberg I, Palmer JR, Rao RS et al. Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 25.
- Rushton I, Jones DR. Oral contraceptive use and breast cancer risk: a meta-analysis of variations with age at diagnosis, parity and total duration of oral contraceptive use. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 239.
- Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001; 285: 171.
- Schairer C, Lubin J, Troisi H, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485.
- Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 793.
- Sillero-Arenas M, Delgado-Rodríguez M, Rodríguez-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Gálvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286.
- Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanners WD et al. A meta-analysis of the effect of estrogens replacement therapy on the risk of the breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985.
- Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature. *Contraception* 1991; 43: 597.
- Tomasson H, Tomasson K. Oral contraceptives and risk of breast

- cancer. A historical prospective case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 157.
- Tryggvadottir L, Tulinius H, Gudmundsdottir GB. Oral contraceptive use at a young age and the risk of breast cancer: an Icelandic population-based cohort study of the effect of birth year. *Br J Cancer* 1997; 139.
- Ursin G, Henderson BE, Haile RW et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with *BRCA 1/BRCA 2* mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997; 57: 3678.
- White E, Daling JR, Norsted TL, Chu J. Rising incidence of breast cancer among young women in Washington State. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 239.
- Williams G, Anderson E, Howell A et al. Oral contraceptive use increases proliferation and decreases oestrogen receptor content of epithelial cells in the normal human breast. *Int J Cancer* 1991; 48: 206.