

TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO E CANCRO DA MAMA

1. A Terapêutica de Substituição Aumenta o Risco de Cancro da Mama?

D. AYRES DE CAMPOS, H. BARROS, J. MARTINEZ DE OLIVEIRA

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Serviço de Higiene e Epiotemiologia.
Hospital de São João. Faculdade de Medicina do Porto

RESUMO

A eficácia da terapêutica hormonal de substituição (THS) no tratamento dos sintomas climatéricos está hoje em dia bem demonstrada. Existe ainda um substancial conjunto de evidências de natureza epidemiológica mostrando que proporciona às mulheres importantes benefícios cardiovasculares e osteoprotectores. Um possível aumento de risco de cancro da mama surge como uma importante desvantagem, sendo frequentemente invocado como a razão para a recusa desta terapêutica por parte de médicos e doentes. Neste artigo revemos os actuais conhecimentos sobre a THS e o risco de cancro da mama, realizando uma pesquisa bibliográfica computadorizada (MEDLINE) da literatura publicada nos últimos 15 anos, seguida da procura manual de bibliografia relevante. Focamos o interesse em quatro questões principais: 1) A THS aumenta o risco de cancro da mama? 2) As várias preparações e doses de estrogénios utilizadas implicam diferentes riscos? 3) Que efeito sobre o risco tem a associação de um prognóstico? 4) A THS aumenta o risco de cancro da mama na população com factores de risco maior? Em geral, os estudos epidemiológicos sugerem que as mulheres que alguma vez usaram THS têm um risco de cancro da mama ligeiramente superior às que nunca usaram, na grande maioria dos estudos não excedendo os 10%. O uso de THS por períodos inferiores a 5 anos não parece estar associado a um aumento do risco, enquanto alguns estudos encontraram um risco relativo na ordem de 1,20 a 1,30 com tratamentos superiores a 10-15 anos. As diferentes doses utilizadas de estrogénios conjugados não parecem implicar diferentes riscos de cancro da mama. Os dados sobre outras preparações estrogénicas são escassos e pouco concludentes, no entanto, a maioria dos estudos sugere um risco semelhante ao dos estrogénios conjugados. Os dados sobre a THS estroprogestativa são também escassos e contraditórios. Existe uma substancial evidência de que a THS em mulheres com antecedentes de doença mamária benigna não aumenta o risco de cancro da mama. Os dados sobre a THS em mulheres com história familiar de cancro da mama são contraditórios; alguns trabalhos encontraram um risco aumentado com esta terapêutica, enquanto outros não encontraram diferenças. É necessário ter em conta que a maioria dos conhecimentos disponíveis são baseados em estudos observacionais sujeitos a vários vieses e avaliando terapêuticas actualmente menos usadas, como os estrogénios conjugados isolados. São urgentemente necessários estudos sobre o risco de cancro da mama com os esquemas de THS actualmente mais utilizados.

SUMMARY

HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND BREAST CANCER

1. Does Hormone Replacement Therapy Increase the Risk of Breast Cancer?

It has been extensively demonstrated that hormonal replacement therapy (HRT) constitutes an effective treatment of menopausal symptoms. There is also substantial epidemiological evidence suggesting that this treatment protects women against cardiovascular disease and osteoporosis. The possible increase in breast cancer risk appears as its principal disadvantage and is often invoked as the reason why both doctors and patients decline this therapy. In this paper we review the current knowledge on HRT

and breast cancer risk. A computerised bibliographical search (MEDLINE) of literature in the English language published in the last 15 years was conducted, followed by a manual search of references. We focused our attention on four main questions: 1) Does HRT increase the risk of breast cancer? 2) Are different doses and drugs associated with different risks? 3) What effect on risk have the association of a progestin does? 4) Does HRT increase the risk of breast cancer in women with major risk factors for the disease? Overall, epidemiological studies suggest that women who have used HRT before have a slightly higher risk of breast cancer than those who have never used it, in most studies not exceeding 10%. The use of HRT for less than 5 years does not seem to be associated with increased risk, while some studies have shown relative risks in the order of 1.20-1.30 with therapies exceeding 10-15 years in duration. Different doses of conjugated equine estrogens do not seem to be associated with different risks of breast cancer. Data on the risk of other estrogen preparations is scarce and far from conclusive, but the majority of studies suggest a similar risk to that of conjugated estrogens. Evidence on opposed HRT is also scarce and contradictory. A substantial body of evidence exists to suggest that HRT in women with benign breast disease does not increase the risk of breast cancer. Data on HRT in women with a family history of breast cancer is inconclusive; some studies have found an increased risk with this therapy, while others have found no difference. It has to be taken into account that current knowledge on this subject is based on observational studies subject to numerous bias, evaluating dissimilar populations and mostly conducted with currently less favoured HRT regimens, such as unopposed conjugated estrogens. Studies on the currently prevailing HRT regimens are urgently needed.

INTRODUÇÃO

Hoje em dia, nos países industrializados, cerca de 90% das mulheres vivem até à idade da menopausa¹ e tem crescido o número das que são submetidas a terapêutica hormonal de substituição (THS)². A eficácia desta terapêutica no alívio dos sintomas vasomotores e genitourinários do climatério está hoje em dia bem demonstrada³⁻⁵. Existe também um substancial conjunto de evidência de natureza epidemiológica mostrando que a THS protege da doença cardiovascular⁶⁻¹³, da osteoporose e do risco de fracturas¹⁴⁻¹⁹, diminuindo ainda a mortalidade global neste grupo etário^{10, 20-23}. Um possível aumento do risco de cancro da mama surge como uma importante desvantagem, sendo frequentemente invocado como a razão para a não utilização desta terapêutica por parte de médicos e doentes²⁴.

Neste artigo revemos os conhecimentos actuais sobre o risco de cancro da mama associado à THS, focando a atenção em quatro questões de interesse prático: 1) A THS aumenta o risco de cancro da mama na população geral? 2) As várias preparações e doses de estrogénios utilizadas estão associadas a diferentes riscos? 3) Que efeito sobre o risco tem a associação de um progestativo? 4) A THS aumenta o risco de cancro da mama na população com factores de risco maior?

1) A THS aumenta o risco de cancro da mama na população geral?

Existe um número razoável de estudos experimentais sugerindo que as hormonas ováricas estimulam o crescimento de células mamárias malignas, sem no entanto possuírem um efeito cancerígeno directo²⁵⁻⁴¹. No entanto, o maior conjunto de informações sobre esta questão foi obtido através de estudos observacionais.

Nos últimos 15 anos foram publicados mais de 50 estudos epidemiológicos sobre este assunto. No *Quadro I* estão expostos os resultados dos trabalhos publicados desde 1980, tendo sido seleccionados os estudos caso-

-controlo com mais de 500 casos de cancro da mama e os estudos coorte com mais de 20 mil participantes⁴²⁻⁵⁵. Foram ainda publicadas seis meta-análises destes dados⁵⁶⁻⁶¹, cujas conclusões estão expostas no *Quadro II*.

Todos os trabalhos estimaram o risco relativo (RR) ou o *odds ratio* de cancro da mama em mulheres que alguma vez usaram THS, comparados com uma população de controlo que nunca usou. Quase todos fornecem intervalos de confiança a 95% (IC95%) para estes valores. O risco de cancro da mama é habitualmente ajustado para variáveis de confusão, como a idade, a função ovárica, a história familiar de cancro da mama e os antecedentes de doença mamária benigna.

A quase totalidade dos estudos individuais e meta-análises encontraram um risco superior de cancro da mama nas mulheres que alguma vez usaram THS, comparado com as que nunca usaram^{42, 44, 46, 47, 49-57, 59-61}. No entanto, na grande maioria dos trabalhos esta diferença não atinge significado estatístico. Também em quase todos os estudos^{42, 43, 45, 46, 48-50, 52-54} e meta-análises⁵⁶⁻⁶¹ não foi encontrado um acréscimo de risco superior a 10%. Estes trabalhos englobam mais de 18 000 mulheres com cancro da mama e os intervalos de confiança para as estimativas são bastante estreitos.

As mulheres que alguma vez usaram THS constituem, no entanto, um grupo muito heterogéneo. A duração dos tratamentos é muito diversa: algumas mulheres são submetidas a terapêuticas de curta-duração para controlo de sintomas vasomotores e genitourinários, outras mantêm-nas durante longos intervalos de tempo para usufruir dos benefícios cardiovasculares e protectores da osteoporose. As preparações estrogénicas e as doses utilizadas também são muito díspares. Por todas estas razões, a maioria dos trabalhos analisaram o risco do cancro da mama em subgrupos mais ou menos homogéneos, segundo estas variáveis. Com esta subdivisão, no entanto, o número de casos estudados diminui e as estimativas tornam-se mais imprecisas.

Quadro I – RR de cancro da mama segundo os diversos estudos, nas mulheres que alguma vez usaram THS, no uso corrente e segundo a duração da terapêutica. Intervalos de confiança a 95 % entre parênteses

Ano	N.º casos/ n.º controlos	Alguma vez usaram	Uso corrente	≤ 5 anos	5-9 anos	10 anos	≥ 15 anos	
Estudos caso-controlo								
Briton et al. ⁴²	1986	1960/2258	1,03 (0,9-1,2)		0,89 (0,8-1,0)	1,09 (0,9-1,3)	1,28 (0,9-1,6)	1,47 (0,9-2,3) ^{ai}
Wingo et al. ⁴³	1987	1369/1645	1,00 (0,9-1,2)	1,0 (0,8-1,2) ^{bi}	1,1 (0,8-1,3)	1,1 (0,8-1,5)	0,8 (0,5-1,3) ^{ci}	1,8 (0,6-5,8) ^{di}
Ewertz ⁴⁴	1988	1484/1334	1,28 (0,96-1,71)		0,89 (0,56-1,41) ^{ei}	1,82 (0,98-3,37) ^{fi}	2,32 (1,31-4,12) ^{gi}	
Palmer et al. ⁴⁵	1991	607/1214	1,0 (0,8-1,4) ^{hi}	0,4 (0,2-0,9) ^{bi}	0,7 (0,4-1,3) ^{hi}	0,9 (0,4-1,8) ^{hi}	0,7 (0,2-1,9) ^{hi}	1,5 (0,6-3,8) ^{hi}
Kaufman et al. ⁴⁶	1991	1686/2077	1,1 (0,9-1,4) ^{hi}	1,2 (0,8-1,8) ^{hi}	1,3 (0,9-1,9) ^{hi}	1,3 (0,8-2,1) ^{hi}	1,0 (0,6-1,7) ^{hi}	0,9 (0,4-2,1) ^{hi}
LaVecchia et al. ⁴⁷	1992	3037/2569	1,3 (1,0-1,8)	1,3	1,2 (0,9-1,7) ^{ei}			
Stanford et al. ⁴⁸	1995	537/492	0,9 (0,6-1,1) ^{hi}	0,9 (0,7-1,3)	0,9 (0,4-1,8) ^{hi}	1,2 (0,7-2,2) ^{hi}		1,0 (0,5-2,0) ^{ki}
Newcomb et al. ⁴⁹	1995	3130/3698	1,05 (0,93-1,18)	0,92 (0,77-1,09) ^{hi}	1,09 (0,89-1,33) ^{mi}	1,02 (0,81-1,30)	0,99 (0,79-1,32) ^{ci}	1,11 (0,87-1,43)
Estudos coorte								
Buring et al. ⁵⁰	1987	221/33335	1,1 (0,8-1,5)	1,2 (0,8-1,7)	1,0 (0,5-1,6) ^{ai}	1,5 (1,0-2,2) ^{ai}	0,9 (0,4-1,6) ^{ai}	
Mills et al. ⁵¹	1989	215/20341	1,39 (1,00-1,94)	1,69 (1,12-2,55)	1,56 (0,95-2,56) ^{ai}	2,75 (1,65-4,64) ^{ai}	1,53 (0,92-2,54) ^{ai}	
Bergkvist et al. ⁵²	1989	253/23244	1,1 (1,0-1,3)		1,0 (0,8-1,4) ^{ai}	1,3 (0,9-1,9) ^{ai}	1,7 (1,1-2,7) ^{ai}	
Colditz et al. ⁵³	1992	1050/23965	1,08 (0,96-1,22)					
Colditz et al. ⁵⁴	1995	1935/69586		1,14 (0,91-1,45) ^{ai}	1,20 (0,99-1,44) ^{ai}	1,46 (1,22-1,74) ^{ai}	1,46 (1,20-1,76) ^{ai}	
Risch et al. ⁵⁵	1994	742/32790	1,33 (1,11-1,59) ^{ai}		1,42 ^{ai}			

a) ≥ 20 anos
b) uso recente (≤ 12 meses)
c) 10-14 anos
d) só estrogénios
e) < 3 anos

f) 6-9 anos
g) ≥ 12 anos
h) só estrogénios conjugados
i) 3-5 anos
j) 5-8 anos

k) ≥ 20 anos
l) ≤ 2 anos
m) 2-4 anos
n) ajustado apenas para a idade
o) ≤ 6 anos

p) ≥ 9 anos
q) uso corrente
r) não ajustado para outras variáveis

Quadro II – RR de cancro da mama segundo as meta-análises publicadas, nas mulheres que alguma vez usaram THS, nas com uso corrente e segundo a duração da terapêutica. Intervalos de confiança a 95 % entre parênteses.

Ano	N.º estudos	Alguma vez usaram	Uso corrente	≤ 5 anos	5-9 anos	≥ 10 anos	≥ 15 anos
Meta-Análises							
Armstrong ⁵⁶	1988	23	1,01 (0,95-1,08)				
Dupont et al. ⁵⁷	1991	28	1,07 (1,00-1,15)				
Steinberg et al. ⁵⁸	1991	16	1,0	aumento não significativo			1,3 (1,2-1,6)
Grady et al. ⁵⁹	1991	?	1,02 (0,98-1,06)			1,25 (1,04-1,51) ^{ai}	
Sillero-Arenas et al. ⁶⁰	1992	27	1,06 (1,00-1,12)	1,23 (1,12-1,35)	0,98 (0,91-1,05) ^{ai}	1,17 (1,06-1,29) ^{ai}	1,23 (1,07-1,42) ^{ai}
Colditz et al. ⁶¹	1993	31	1,02 (0,93-1,12)	1,40 (1,20-1,63)		1,23 (1,08-1,40) ^{ai}	1,29 (1,04-1,60)

a) ≥ 8 anos

b) < 4 anos

c) 4-8 anos

d) ≥ 12 anos

e) 10-15 anos

Segundo a grande maioria dos estudos⁴²⁻⁵⁴ e todas as meta-análises que avaliaram esta questão^{58, 60} a THS de curta duração (inferior a 5 anos) não aumenta significativamente o risco de cancro da mama. Um menor número de estudos^{42-46, 48, 49, 52} sugere a mesma conclusão para a THS inferior a 10 anos, mas a única meta-análise que aborda este assunto⁶⁰ encontrou um aumento significativo, embora ligeiro, deste risco. Em relação à THS com duração superior a 10 ou a 15 anos, alguns estudos sugerem um aumento do risco^{42-45, 49, 51, 52, 54} mas o escasso número de doentes estudadas com esta duração de *follow-up*, poucas vezes permitiu suficiente poder estatístico. As quatro meta-análises que abordaram esta questão⁵⁸⁻⁶¹ encontraram um aumento significativo do risco de cancro da mama na ordem dos 20 a 30 % com a THS de duração superior a 10 ou a 15 anos.

Alguns trabalhos encontraram um risco significativamente maior no subgrupo de mulheres com uso corrente ou recente (há menos de 1 ano) de THS^{51, 60, 61}. Este subgrupo é, no entanto, geralmente sujeito a uma vigilância

médica mais apertada do que a população geral e o aumento do risco pode ser devido apenas a um viés de detecção (ver adiante).

Alguns autores avaliaram o risco segundo o tipo de menopausa que as mulheres experimentaram, natural ou cirúrgica (*Quadro III*). Os resultados são, no entanto, muito contraditórios: alguns encontraram maior risco nas mulheres com menopausa natural^{51, 59}, outros nas mulheres com menopausa cirúrgica⁴³ e os restantes não encontraram qualquer diferença.

Problemas destes estudos

Existem numerosos vieses que podem afectar estes estudos observacionais. As mulheres em THS têm habitualmente um maior número de consultas do que a restante população, o que pode levar a uma maior detecção de cancros da mama⁶², o chamado viés de detecção. Esta pode ser a justificação para o maior risco encontrado nas mulheres com uso corrente da THS. É bem conhecido o aumento brusco da incidência de cancro da mama nos

Quadro III – RR de cancro da mama nas mulheres que alguma vez usaram THS conforme o tipo de menopausa, antecedentes de doença mamária benigna e história familiar de cancro da mama. Intervalos de confiança de 95 % entre parênteses

	Ano	Tipo de menopausa		Antecedentes de doença benigna		História familiar de cancro da mama	
		Natural	Outra	SIM	NÃO	SIM	NÃO
Estudos							
Brinton et al. ⁴²	1986	1,05 (0,9-1,2)	1,14 (0,8-1,6) ^{af}	0,85 ^{hi}	0,96 ^{hi}	0,88 ^{hi,ij}	0,95 ^{hi}
Wingo et al. ⁴³	1987	0,8 (0,6-1,1)	1,3 (0,9-1,9)	1,0 (0,4-2,2) ^{af}	1,4 (1,0-2,1) ^{af}	2,2 (0,7-6,3) ^{af,ij}	1,5 (0,8-2,7) ^{af}
Buring et al. ⁴⁰	1987	1,1 (0,8-1,7) ^{af}	1,1 (0,5-2,5) ^{af,hi}	1,2 (0,6-2,2) ^{af}	1,1 (0,9-1,4) ^{af}	1,5 (0,6-4,0) ^{af,ij}	1,1 (0,9-1,5) ^{af,ij}
Mills et al. ³¹	1989	1,44 (0,91-2,29)	1,05 (0,64-1,75) ^h	2,80 (1,08-7,26)	1,28 (0,88-1,87)	0,83 (0,25-2,77) ^{af}	1,45 (1,03-2,05) ^{af}
Palmer et al. ⁴⁵	1991	0,7 (0,3-1,6)		0,9 (0,2-4,5) ^{af}	0,9 (0,5-1,6) ^{af}	0,9 (0,2-4,3) ^{af}	0,9 (0,5-1,5) ^{af}
Kaufman et al. ⁴⁶	1991	1,3 (0,8-2,2)		1,2 (0,5--2,8) ^{af}	1,1 (0,7-1,4) ^{af}	1,7 (0,6-4,5) ^{af}	1,0 (0,7-1,4) ^{af}
LaVecchia et al. ⁴⁷	1992	1,6 (1,1-2,2)	1,5 (0,9-2,6)	1,8 (0,8-4,0)	1,3 (1,0-1,8)	1,5 (0,5-4,1)	1,4 (1,0-1,8)
Stanford et al. ⁴⁸	1995	0,9 (0,6-1,4) ^{af}	0,6 (0,2-1,5) ^{af}	0,9 (0,4-1,7) ^{af}	0,9 (0,6-1,4) ^{af}	1,0 (0,4-2,3) ^{af,ij}	1,1 (0,6-2,0) ^{af,ij}
Colditz et al. ⁵⁴	1995	1,33 ^{af,ij}	1,35 ^{af,ij}	0,97 (0,75-1,26) ^{af,ij}	1,42 (1,18-1,71) ^{af,ij}	1,33 (0,89-1,98) ^{af,ij,kl}	1,30 (1,10-1,52) ^{af,ij,kl}
Newcomb et al. ⁵⁵	1995	0,99 (0,76-1,29) ^{af}	1,04 (0,74-1,45) ^{af}	0,89 (0,58-1,39) ^{af}	1,04 (0,83-1,31) ^{af}	1,39 (0,83-2,20) ^{af}	0,93 (0,74-1,17) ^{af}
Meta-análises							
Dupont et al. ⁵⁷	1991			1,16 (0,89-1,50)			
Steinberg et al. ⁵⁸	1991	1,0	1,0	1,7 (1,2-2,3)	1,4 (1,2-1,7)	3,4 (2,0-6,0)	1,5 (1,2-1,7)
Sillero-Arenas et al. ⁶⁰	1992	1,13 (1,04-1,22)	1,04 (0,93-1,16)				
Colditz et al. ⁶¹	1993	1,19 (0,97-1,45)	1,18 (0,98-1,42) ^{af}	1,11 (0,86-1,43)	1,14 (0,96-1,37)	1,07 (0,73-1,56)	1,11 (0,94-1,31)
<p>a) mulheres sem ovários b) < 10 anos de tratamento c) parente de 1.º grau d) ajustado só para a idade e) cancro da mama apenas materno f) apenas histerectomia g) doença mamária cística h) parente de 1.º grau ou 2.º grau i) estrogénios + progestativos j) uso corrente k) ≥ 10 anos de THS</p>							

EUA em 1974, após as mulheres do presidente e vice-presidente terem anunciado que lhes tinha sido diagnosticada esta doença.

A THS é predominantemente utilizada por estratos socio-económicos mais elevados e de raça caucasóide^{2, 63}, nos quais é mais elevada a incidência de cancro da mama⁶⁴. Este viés de selecção aplica-se, embora com sentido negativo, em relação a obesidade. As obesas têm menor necessidade de recorrer à THS devido a sintomas climatéricos⁶³ mas têm um risco superior de desenvolver um cancro da mama^{64, 65}.

Muitos destes estudos observacionais, nomeadamente os estudos caso-controlo, são baseados em entrevistas domiciliárias, apelando à memória das participantes em relação à terapêutica efectuada. Embora sejam habitualmente usados auxiliares de memória, incluindo fotografias dos medicamentos comercializados e calendários relacionado a THS com acontecimentos da vida, não pode ser excluída a hipótese de esquecimento. Este viés de memória pode desfavorecer a THS, na medida em que as mulheres com cancro da mama estarão mais predispostas a recordar o uso prévio de fármacos que possam julgar relacionados com a sua doença.

Estes estudos foram levados a cabo em grandes comunidades e o diagnóstico de cancro da mama foi geralmente baseado na informação de processos hospitalares ou registos de cancro. A possibilidade de erros de diagnóstico por parte de diferentes anátomo-patologistas tem que ser considerada. É possível, no entanto, que este erro não atinja grande relevância. Nos EUA, uma peritagem de lâminas diagnosticadas como cancro da mama por anátomo-patologistas comunitários, apenas encontrou 3 % de diagnósticos inadequados⁶⁶.

O viés de publicação, favorecendo a publicação de resultados positivos, é frequentemente referido como possível interveniente nas conclusões extraídas de estudos observacionais. No entanto, os trabalhos publicados apresentam uma grande diversidade de conclusões. Também a grande envergadura dos trabalhos sugere que a sua publicação tenha sido sempre considerada uma prioridade, independentemente dos resultados obtidos.

A maior parte dos estudos apresenta riscos de cancro da mama ajustados para variáveis de confusão, como a idade, a função ovárica e a presença de outros factores de risco. A escolha destas variáveis, no entanto, nem sempre foi homogênea (*Quadros I a IV*). Também o desenho do estudo (caso-controlo, coorte), a proveniência das populações estudada e de controlo (hospital, comunidade) e o tipo de preparações hormonais utilizadas foram muito heterogêneos.

As meta-análises, ao agruparem dados provenientes de vários estudos, estão sujeitas aos vieses que cada um comporta. Por outro lado, estas meta-análises apresentaram diferenças significativas nos critérios de inclusão dos trabalhos⁶⁷. Uma meta-análise⁵⁷, por exemplo, excluiu todas aqueles em que não foi possível distinguir se os riscos se referiam a mulheres pós ou pré-menopáusicas, enquanto outra eliminou os estudos de coorte e usou um sistema para classificar o rigor metodológico dos estudos⁵⁸. Em todas é ainda referida a dificuldade em obter dados verdadeiramente comparáveis entre os diversos estudos.

Estudos experimentais

O único estudo prospectivo randomizado publicado sobre este assunto⁶⁸ avaliou um número muito escasso de casos (2 grupos de 84 doentes) e não encontrou qualquer

cancro da mama no grupo tratado com estro-progestativos durante 10 anos. No grupo controlo a incidência ao fim deste tempo foi de 4,8 %.

2) As várias preparações e doses de estrogénios estão associadas a diferentes riscos?

Grande parte da informação de que actualmente dispomos sobre o risco de cancro da mama associado à THS é baseada na experiência com estrogénios conjugados. A maioria dos estudos é proveniente dos EUA, onde os estrogénios conjugados continuam a ser a fórmula estrogénica mais utilizada para fins não contraceptivos.²

Risco associado às diversas doses de estrogénios conjugados

Alguns estudos avaliaram o risco de cancro da mama com diferentes doses de estrogénios conjugados (*Quadro 4*). Nenhum encontrou diferenças significativas de risco segundo a dose utilizada.

Risco associado a outras preparações estrogénicas

Os dados sobre o risco de cancro da mama associado a outras preparações estrogénicas são quase todos provenientes de um pequeno número de publicações Europeias. Cinco destas publicações avaliaram o risco com todos os outros estrogénios^{44-46, 48, 54} e apenas uma avaliou o risco com o estradiol⁵². O RR encontrado para as mulheres que alguma vez usaram esta terapêutica oscila entre 0,8 e 2,8 com a maioria dos estudos relatando riscos perto da unidade e intervalos de confiança bastante largos.

Face às limitações em termos de número e qualidade dos dados, nenhuma meta-análise abordou aprofundadamente este assunto. Steinberg e col⁵⁸, no entanto, encontraram um risco significativamente superior ao fim de 15 anos em três estudos Europeus^{44, 47, 52} usando predominantemente estrogénios sintéticos (2,5; IC95 % 1,7-3,7) do que nos restantes estudos (1,3; IC95 % 1,2-1,6). Colditz e col⁶¹ também encontraram para as mulheres que alguma vez usaram THS um risco superior nos estudos Europeus (1,31; IC95 % 0,92-1,88) do que nos estudos que utilizaram estrogénios conjugados (1,05; IC95 % 0,97-1,14). Estes riscos, no entanto, não foram ajustados para outras variáveis de confusão, como a associação de progestativos, a idade da doente e a função ovárica. Sillero-Arenas e col.⁶⁰ não encontraram diferença de risco entre as mulheres que alguma vez usaram estrogénios conjugados (1,08; IC95 % 1,00-1,16) ou qualquer tipo de THS (1,06; IC95 % 1,00-1,12).

temente estrogénios sintéticos (2,5; IC95 % 1,7-3,7) do que nos restantes estudos (1,3; IC95 % 1,2-1,6). Colditz e col⁶¹ também encontraram para as mulheres que alguma vez usaram THS um risco superior nos estudos Europeus (1,31; IC95 % 0,92-1,88) do que nos estudos que utilizaram estrogénios conjugados (1,05; IC95 % 0,97-1,14). Estes riscos, no entanto, não foram ajustados para outras variáveis de confusão, como a associação de progestativos, a idade da doente e a função ovárica. Sillero-Arenas e col.⁶⁰ não encontraram diferença de risco entre as mulheres que alguma vez usaram estrogénios conjugados (1,08; IC95 % 1,00-1,16) ou qualquer tipo de THS (1,06; IC95 % 1,00-1,12).

3) Que efeito sobre o risco tem a associação de um progestativo à THS?

A THS estro-progestativa combinada tem sido cada vez mais utilizada, devido à protecção que confere para o cancro do endométrio⁶⁹. Existem, no entanto, poucos dados sobre o risco de cancro da mama que esta terapêutica comporta. A grande maioria dos estudos epidemiológicos existentes é de origem americana onde os progestativos só estão aprovados para a THS há pouco mais de uma década⁷⁰.

Dois estudos publicados em 1979 e 1983^{71, 72} encontraram um risco inferior de cancro da mama com a THS estro-progestativa comparativamente à THS estrogénica isolada. Ambos tiveram na altura uma grande divulgação científica, mas têm que ser encarados com alguma reserva. O primeiro devido ao pequeno número de casos que avaliou (168 participantes) e o segundo porque não ajustou o risco para a idade e outros factores de confusão, existindo ainda um importante viés na selecção das doentes.

A maioria dos estudos subsequentes não confirmam esta ideia inicial (*Quadro IV*) e sugerem mesmo que o

Quadro IV – RR de cancro da mama nas mulheres que alguma vez usaram THS segundo o tipo de estrogénio, a dose e a associação de progestativos. Intervalos de confiança a 95 % entre parênteses.

Ano	Estrogénios conjugados		Outros estrogénios	Estro-progestativos
	0,625 mg	1,25 mg		
Estudos				
Brinton et al. ⁴²	1986	1,05 (0,8-1,3)	1,02 (0,9-1,2)	
Wingo et al. ⁴³	1987	0,8	0,8	
Ewertz ⁴⁴	1988			0,97 (0,76-1,25)
Bergkvist et al. ⁵²	1989	1,1 (0,9-1,5)		1,2 (1,0-1,4) ^{a)}
Palmer et al. ⁴⁵	1991	0,9 (0,6-1,2)		4,4 (0,9-22,4) ^{b)}
Kaufman et al. ⁴⁶	1991	0,8 (0,4-1,5)	1,2 (0,7-2,0)	2,8 (0,9-8,3)
Risch et al. ⁴⁸	1994			0,6 (0,2-1,9)
Colditz et al. ⁵⁴	1995	1,32 (1,14-1,54) ^{a)}		1,7 (0,9-3,6)
Standford et al. ⁴⁸	1995	0,8 (0,6-1,2)	0,9 (0,6-1,4)	1,41 (0,54-3,77) ^{b)}
Newcomb et al. ⁴⁹	1995			1,41 (1,15-1,74) ^{d)}
			0,8 (0,8-1,3)	0,9 (0,7-1,3)
				1,01 (0,78-1,31)
Meta-análises				
Dupont et al. ⁵⁷	1991	1,08 (0,96-1,20)	1,08 (0,99-1,20)	
Sillero-Arenas et al. ⁶⁰	1992	1,05 (0,88-1,26)		0,99 (0,72-1,36)
Colditz et al. ⁶¹	1993	1,05 (0,75-1,47)	0,94 (0,57-1,57)	1,13 (0,78-1,64)

a) apenas estradiol
b) uso ≥ 6 anos, apenas 10 doentes

c) não ajustados para outros variáveis
d) uso corrente, ajustados só para a idade

tratamento estro-progestativo combinado tem um risco ligeiramente superior aos estrogénios isolados^{44, 46, 52, 54, 55}, embora sem atingir significado estatístico. O estudo de Berkvist⁵² é talvez o mais citado sobre este assunto. Este autor encontrou um RR de 4,4 (IC95 % 0,9-22,4) ao fim de 6 anos de THS estro-progestativa. No entanto esta estimativa é baseada apenas em 10 casos.

Na meta-análise de Sillero-Arenas e col⁶⁰, que avaliou os resultados de três estudos^{44, 52, 71}, foi encontrado um risco ligeiramente inferior com os estro-progestativos comparativamente aos estrogénios isolados (**0,99**; IC95 % 0,72-1,36 *versus* **1,08**; IC95 % 1,00-1,16). A meta-análise de Colditz e col⁶¹ analisou um maior número de estudos do que a anterior e encontrou um risco superior para a terapêutica estro-progestativa do que a estrogénica isolada (**1,13**; IC95 % 0,78-1,64 *versus* **1,05**; IC95 % 0,97-1,14). No entanto as diferenças não atingem significado estatístico em nenhuma meta-análise.

Dois estudos caso-controlo recentes^{48, 49}, avaliando um número considerável de casos, não encontraram aumentos de risco de cancro da mama nas mulheres que alguma vez usaram THS estro-progestativa. Também não encontraram maior risco nas mulheres que usaram esta terapêutica durante mais de 8 anos (RR = **0,4**; IC95 % 0,2-1,0)⁴⁸ ou durante mais de 15 anos (RR = **1,05**; IC95 % 0,49-2,25)⁴⁹.

4) A THS aumenta o risco de cancro da mama na população com factores de risco maior?

A história de cancro da mama em familiares de 1º grau e as alterações proliferativas com ou sem atipia na biópsia mamária, estão bem estabelecidos como importantes factores de risco para o cancro da mama⁷³⁻⁷⁶. À existência de um familiar de 1º grau com doença, associa-se um risco independente de cancro da mama de **2,4** (IC95 % 1,4-4,3)⁷⁶. Segundo London e col.⁷⁵ o risco independente de cancro da mama nas mulheres com alterações proliferativas sem atipia é de **1,6** (IC95 % 1,0-2,5) e nas mulheres com hiperplasia atípica **3,7** (IC95 % 2,1-6,6). Segundo Dupont e col.⁷⁶ estes riscos são respectivamente de **1,3** (IC95 % 0,77-2,2) e **4,3** (IC95 % 1,7-11).

Antecedentes de doença mamária benigna

Muitos estudos epidemiológicos avaliaram o risco de cancro da mama nas mulheres com antecedentes de doença mamária benigna que usaram THS (*Quadro 3*) mas esta informação foi sempre obtida através de questionários, não sendo sujeita a confirmação histológica, nem se conhecendo o tipo de alteração histológica presente. Apenas quatro estudos^{46, 47, 50, 51} e uma meta-análise⁵⁸ encontraram um acréscimo do risco nesta população com o uso de THS, embora sem atingir significado estatístico.

Dupont e col.⁷⁷, em 3303 mulheres com antecedentes de doença mamária benigna confirmada por biópsia, encontraram uma diminuição do risco de cancro da mama nas que alguma vez usaram THS comparativamente com as que nunca usaram (**0,98**; IC95 % 0,73-1,3 *versus* **1,8**; IC95 % 1,3-2,3). Estes riscos foram ajustados para a

idade e duração de *follow-up*. A diminuição do risco verificou-se também nas 232 mulheres com hiperplasia atípica: **3,0** (IC95 % 1,6-5,5) nas que alguma vez usaram THS, contra **4,5** (IC95 % 2,5-8,1) nas que nunca usaram. Verificou-se ainda diminuição do risco nas 1693 mulheres com alterações proliferativas sem atipia: **0,92** (IC95 % 0,61-1,4) nas que alguma vez usaram THS, contra **1,9** (IC95 % 1,4-2,8) nas que nunca usaram.

História familiar de cancro da mama

Nos estudos epidemiológicos que avaliaram o risco da THS nas mulheres com história familiar de cancro da mama este último conceito é frequentemente entendido de forma diversa: história materna, familiar de 1º grau ou familiar de 1º ou 2º grau (*Quadro III*).

Cinco estudos^{43, 46, 47, 49, 50} encontraram um acréscimo não significativo do risco de cancro da mama no subgrupo desta população que havia usado THS, enquanto os restantes não encontraram diferenças. A meta-análise de Colditz e col.⁶¹ encontrou uma diminuição do risco, enquanto a meta-análise de Steinberg e col.⁵⁸ encontrou um aumento significativo do risco neste subgrupo, ultrapassando as estimativas referidas por outros autores para as mulheres com história familiar⁷⁶.

Conclusão

Existe um substancial conjunto de evidências de natureza epidemiológica sugerindo que as mulheres que alguma vez usaram THS têm um risco de cancro da mama ligeiramente superior às que nunca usaram. Este aumento na grande maioria dos estudos não excede os 10%. O uso de THS por períodos curtos (inferiores a 5 anos) não parece estar associado a um aumento do risco, enquanto alguns estudos verificaram um risco relativo na ordem dos 1,20 a 1,30 com tratamentos superiores a 10-15 anos.

Os estrogénios conjugados são a formulação terapêutica melhor estudada em termos de risco de cancro da mama. Os vários estudos que avaliamos não encontraram diferenças significativas de risco com as diferentes doses utilizadas de estrogénios conjugados. Os dados sobre o risco com outras preparações estrogénicas são escassos e pouco concludentes. No entanto, a maioria dos estudos sugere um risco semelhante ao dos estrogénios conjugados. Nenhum estudo encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre os riscos destas formulações terapêuticas. Face ao uso crescente de estrogénios sintéticos em THS sobretudo nos países Europeus e ausência de dados de confiança sobre o risco que aportam de cancro da mama, são urgentemente necessários mais estudos sobre este problema.

O número de mulheres estudadas em terapêutica estro-progestativa combinada ainda é pequeno, alguns estudos não ajustaram os seus resultados para algumas variáveis de confusão relevantes e existe pouca informação em relação ao tipo, dose e duração do progestativo. Os resultados disponíveis até à data são contraditórios. Alguns estudos, realizados há poucos anos atrás, encon-

traram um risco ligeiramente superior com a THS estro-progestativa do que com a estrogénica isolada. Baseados nesses resultados, muitos autores foram da opinião que as mulheres sem útero candidatas à THS, deveriam receber apenas estrogénios⁷⁸⁻⁸². No entanto, estes resultados não foram confirmados por dois estudos mais recentes. Face ao crescente uso da THS estro-progestativa, é também urgentemente necessária mais informação sobre o risco de cancro da mama com esta terapêutica.

Existe alguma evidência de que a THS em mulheres com antecedentes de doença mamária benigna não aumenta o risco de cancro da mama. Alguns estudos sugerem mesmo uma diminuição deste risco. Os dados sobre o risco da THS em mulheres com história familiar de cancro da mama, são contraditórios. Alguns estudos encontraram um risco superior com esta terapêutica enquanto outros não encontraram diferenças.

Mesmo acarretando um ligeiro aumento do risco do cancro da mama, a avaliação global da THS parece pen-der fortemente a seu favor. Na pós-menopausa a doença cardiovascular é a principal responsável pela mortalidade⁸³, excedendo largamente a devida a cancro da mama⁶⁹. Também a mortalidade e o custo dos tratamentos relacionados com fracturas ósseas em mulheres pós-meno-páusicas é extremamente elevado⁸³. Gorsky e col.²² numa hipotética coorte de 10 mil mulheres, calculou que a THS instituída durante 25 anos preveniria 574 mortes, mesmo assumindo um risco de morte por cancro da mama superior ao encontrado na maioria dos trabalhos publicados.

BIBLIOGRAFIA

- EDMAN CD: The climateric. In: Buchsbaum HJ, ed: The menopause. New York: Springer Verlag 1983:23-33.
- HARRIS R, LAWS A, REDDY V, et al: Are women using postmenopausal estrogens? A community survey. *Am J Public Health* 1990; 86:1266-8.
- COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS: Oestrogen replacement in the menopause. *JAMA* 1983;249:359-61.
- STEINGOLD KA, LANGER L, CHETKOWSKI RJ, et al: Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:627-32.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS: Hormone Replacement Therapy. Washington, DC: American College of obstetricians and Gynecologists 1992:166.
- GORDON T, KANNEL WB, HJORTLAND MC, et al: Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1978;89:157-61.
- MATTHEWS KA, MEILAHN E, KULLER LH, et al: Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989;321:641-6.
- STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLET WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: 10-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
- BARRET-CONNOR E, BUSH TL: Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-7.
- HARLAP S: The benefits and risks of hormone replacement therapy: an epidemiological overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1986-92.
- FALKEBORN M, PERSSON I, ADAMI HO, et al: The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:821-8.
- WENGER NK, SPEROFF L, PACKLAND B: Cardiovascular health in women. *N Engl J Med* 1993;329:247-56.
- THE WRITING GROUP FOR THE PEPI TRIAL: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
- WEISS NS, URE CL, BALLARD JH, et al: Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with post-menopausal use of estrogens. *N Engl J Med* 1980;303:1195-8.
- KIEL D, FELSON D, ANDERSON J, et al: Hip fractures and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framingham study. *N Engl J Med* 1987;317:1169-74.
- LINDSAY R, HART DM, FORREST C, et al: Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1989;ii:1151-4.
- NAESSON T, PERSSON I, ADAMI HO, et al: Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture: a prospective, population-based cohort study. *Ann Int Med* 1990;113:95-103.
- LUFKIN EG, WAHNER HW, O'FALLON WM, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Int Med* 1992;117:1-9.
- CAWLEY JA, SEELEY DG, ENSRUD K, et al: Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995; 122:9-16.
- HUNT K, VESSEY M, MCPHERSON K: Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: our updated analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:1080-6.
- HENDERSON BE, PAGANINI-HILL A, ROSS RK: Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-8.
- GORSKY RD, KAPLAN JP, PETERSON HB, et al: Relative risks and benefits of long-term estrogen replacement therapy: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994;83(2):161-6.
- GRADY D, RUBIN SM, PETTIT DB, et al: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117(12):1016-37.
- VASSILOPOULOU-SELLIN R, ZOLINSKI C: Estrogen replacement therapy: a survey of women's knowledges and attitudes. *Am J Med Sci* 1992;304:145-9.
- HIJGGINS C, YANG NC: Induction and extinction of mammary cancer. *Science* 1962;137:257-62.
- JABARA AG, TOYNE PH, HARCOURT AG: Effects of time and duration of progesterone administration on mammary tumours induced by 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene in Sprague-Dawley rats. *Br J Cancer* 1971;27:63-71.
- ROBINSON SP, JORDAN VC: Reversal of the antitumor effects of tamoxifen by progesterone in the 7,12-dimethylbenzanthracene-induced rat mammary carcinoma model. *Cancer Res* 1987;47:5386-90.
- GRISWOLD DP, GREEN CH: Observations on the hormone sensitivity of 7,12 dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the Sprague-Dawley rat. *Cancer Res* 1970;30:819-26.
- ZUMOFI B: Biological and endocrinological insights in to the possible breast cancer risk from menopausal estrogen replacement therapy. *Steroids* 1993;58(5):196-204.
- CUTTS JH, NOBLE RL: Estrone-induced mammary tumors in the rat. 1. Induction and behaviour of tumours. *Cancer Res* 1969;24:1116-23.
- BUZDAR AU: Progestins in cancer treatment. In: Stoll BA, ed. Endocrine management of cancer: contemporary therapy. Basel: Karger 1988:1-15.
- LIPPMAN M, MONACO ME, BOLAN G: Effects of estrone, estradiol and estril on hormone-responsive human breast cancer cells in long-term tissue culture. *Cancer Res* 1977;37:1901-7.
- CALAF G, GARRIDO F, MOYANO C: Influence of hormones on DNA synthesis of breast tumors in culture. *Breast Cancer Res Treat* 1986;8:223-32.
- LONGMAN SM, BUEHRING GC: Oral contraceptives and breast cancer: In vitro effects of contraceptive steroids on human mammary cell growth. *Cancer* 1987;59:281-7.
- JENG MH, PARKER CJ, JORDAN VC: Estrogenic potential of progestins in oral contraceptives to stimulate human breast cancer cell proliferation. *Cancer Res* 1992;52:6539-46.
- DICKSON RB, LIPPMAN ME: Estrogenic regulation of growth and polypeptide growth factor secretion in human breast carcinoma. *Endocrine Rev* 1987;8(1):29-43.
- DICKSON RB, THOMPSON EW, LIPPMAN ME: Regulation of proliferation, invasion and growth factor synthesis in breast cancer by steroids. *J Steroids Biochem* 1990;37(3):305-16.
- CULLEN K, LIPPMAN ME: Estrogen regulation of protein synthesis and cell growth in human breast cancer. *Vitamins and Hormones* 1989;45:127-72.
- LIPPMAN M, BOLAN G, HUFF K: The effects of estrogens and antiestrogens on hormone responsive human breast cancer in long-term tissue culture. *Cancer Res* 1976;36:4595-601.

40. ALLEGRA JC, KIEFER SM: Mechanisms of action of progestational agents. *Semin Oncol* 1985;12(suppl 1):3-5.
41. NATIONAL CANCER INSTITUTE, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. WORKSHOP REPORT FROM THE DIVISION OF CANCER ETIOLOGY: Current perspectives and future trends in hormonal carcinogenesis. *Cancer Res* 1991;51:3626-9.
42. BRINTON LA, HOOVER R, FRAUMENI JF: Menopausal oestrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986;54:825-32.
43. WINGO PA, LAYDE PM, LEE NC, et al: The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987;257(2):209-15.
44. EWERTZ M: Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988;42:832-8.
45. PALMER JR, ROSENBERG L, CLARKE EA, et al: Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: results from the Toronto breast cancer study. *Am J Epidemiol* 1991;134(12):1386-95.
46. KAUFMAN DW, PALMER JR, DE MOUZON J, et al: Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer: results from the case-control surveillance study. *Am J Epidemiol* 1991;134(12):1375-85.
47. LAVECCHIA C: Oestrogen replacement treatment and breast cancer: update of an Italian case-control study. In: Mann RD, ed. *Hormone replacement therapy and breast cancer risk*. Carnforth: Parthenon Publishing 1992:107-16.
48. STANFORD JL, WEISS NS, VOIGT LF, et al: Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274(2):1374-2.
49. NEWCOMB PA, LONGNECKER MP, STORER BE, et al: Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;142:788-95.
50. BURING JE, HENNEKENS CH, LIPNICK RJ, et al: A prospective cohort study of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer in US women. *Am J Epidemiol* 1987;125:939-47.
51. MILLS PK, BEESON WL, PHILLIPS RL, et al: Prospective study of exogenous hormone use and breast cancer in seven-day adventists. *Cancer* 1989;64:591-7.
52. BERKVIST L, ADAMI HO, PERSSON I, et al: The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Eng J Med* 1989;321:293-7.
53. COLDITZ GA, STAMPFER MJ, WILLET WC, et al: Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control* 1992;3:433-9.
54. COLDITZ GA, HANKINSON SE, HUNTIER DJ, et al: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332(24):1589-93.
55. RISCH HA, HOWE GR: Menopausal hormone usage and breast cancer in Saskatchewan: A record-linkage cohort study. *Am J Epidemiol* 1994;139(7):67-83.
56. ARMSTRONG BK: Oestrogen therapy after the menopause-boon or bane? *Med J Austral* 1988;148:213-4.
57. DUPONT WD, PAGE DL: Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-72.
58. STEINBERG KK, THACKER SB, SMITH SJ, et al: A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-90.
59. GRADY D, ERNSTER V: Does postmenopausal hormone therapy cause breast cancer? *Am J Epidemiol* 1991;134:1396-1400.
60. SILLERO-ARENAS M, DELGADO-RODRIGUEZ M, RODRIGUEZ-CANTERAS R, et al: Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:286-94.
61. COLDITZ GA, EGAM KM, STAMPFER MJ: Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiological studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1473-80.
62. BARRETT-CONNOR E: Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Int Med* 1991;155:455-6.
63. EGELAND GM, MATTHEWS KA, KULLER LH, et al: Characteristics of noncontraceptive hormone users. *Prev Med* 1988;17:403-11.
64. HENDERSON IC: Risk factors for breast cancer development. *Cancer* 1993;71(6 suppl):2127-40.
65. TRETLI S, HALDERSEN T, OTTESTAD L: The effect of pre-morbid height and weight on the survival of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1990;62:299-303.
66. THOMAS LB, ACKERMAN LV, MCDIVITT RW, et al: Report of NCI ad hoc pathology working group to review gross and microscopic findings of breast cancer cases in the HIP study. *J Nat Cancer Inst* 1977;59:497-541.
67. STEINBERG KK, SMITH SJ, THACKER SB, et al: Breast cancer risk and duration of estrogen use: the role of study design in meta-analysis. *Epidemiology* 1994;5:415-21.
68. NACHTIGALL MJ, SMILEN SW, NACHTIGALL RD, et al: Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80(5):827-30.
69. HENDERSON BE, ROSS RK, LOBO RA, et al: Re-evaluating the role of progestogen therapy after the menopause. *Fertil Steril* 1986;49(suppl):9S-15S.
70. SMELLIE WJB, THOMAS JM: Hormone replacement therapy and breast cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:404-7.
71. NACHTIGALL LE, NACHTIGALL RH, NACHTIGALL RD, et al: Estrogen replacement therapy. II. Prospective study of the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979;54:74-9.
72. GAMBRELL RJR, MAIER R, SAUNDERS B: Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users. *Obstet Gynecol* 1983;62:435-43.
73. ERNSTER VL: The epidemiology of benign breast disease. *Epid Rev* 1981;3:184-202.
74. KELSEY JL, GAMMON MD: Epidemiology of breast cancer. *Epid Rev* 1990;12:228-40.
75. LONDON SJ, CONNOLLY JL, SCHNITT SJ, et al: A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992;267:941-4.
76. DUPONT WD, PARL FF, HARTMANN, et al: Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258-65.
77. DUPONT WD, PAGE DL, ROGERS LW, et al: Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989;63:948-57.
78. WHITEHEAD ML, LOBO RA: Progesterone use in postmenopausal women. Consensus conference. *Lancet* 2:1243-4.
79. MARTIN KA, FREEMAN MW: Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1993;328:1115-7.
80. BELCHETZ PE: Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994;330:1062-71.
81. AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS: Guidelines for counselling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Int Med* 1992;117:1038-41.
82. DAVIDSON NE: Hormone-replacement therapy: breast versus heart versus bone. *N Engl J Med* 1995;332:1638-9.
83. MARCHANT DJ: Estrogen-replacement therapy after breast cancer: risks versus benefits. *Cancer* 1993;71(6 suppl):2169-76.