

CONTRACCEZIONE ORMONALE E TUMORI DI INTERESSE GINECOLOGICO: CARCINOMA DELL'OVAIO, DELL'ENDOMETRIO, DELLA MAMMELLA, DELLA CERVICE

Emilio Arisi

Direttore U.O. Ostetricia-Ginecologia, Ospedale Regionale "S.Chiara", Trento

INTRODUZIONE

Numerosi studi internazionali hanno valutato accuratamente i risultati nell'uso della contraccezione orale (CO) nel lungo periodo rispetto alla accelerazione od alla riduzione della incidenza di tumori di interesse ginecologico. Ad esempio nello studio del Royal College of General Practitioners, che ha preso in esame 25 anni di follow-up in una coorte di 46mila utilizzatrici e non-utilizzatrici, non sono state evidenziate differenze nella mortalità tra donne utilizzatrici attuali, passate utilizzatrici, mai utilizzatrici alla fine del periodo di osservazione (1). Lo studio ha evidenziato anche una serie complessiva di benefici in termini di salute, sia a livello ginecologico che generale.

Un lavoro più recente (2) peraltro dimostra come l'uso della CO si accompagni ad un minor rischio di morte per qualunque causa tra le utilizzatrici attuali o pregresse rispetto alle non-utilizzatrici (RR 0.89), ed individua nel fumo un grosso fattore di mortalità, anche per la sua relazione con i tumori (Tab. 1).

Inoltre una review molto estesa dei rischi e benefici connessi all'uso della contraccezione orale ha calcolato anche come per un uso della CO di 4 anni si avrebbe una riduzione netta di 4.2 casi di cancro in generale ogni 1000 donne di razza bianca. La riduzione generale sarebbe influenzata dalla notevole riduzione specifica del cancro dell'ovaio (-2.6 donne), del cancro dell'endometrio (-4.3 donne), del cancro del colon-retto (-1.4 donne), su cui si inserirebbe un aumento della in-

cidenza del cancro del seno (+2.2 donne), della portio (+1.4 donne) e, pur minimo, del fegato (+0.4 donne) (3).

Tabella 1

Mortalità al dicembre 2000 in 17032 donne, che avevano 25-39 anni tra il 1968 ed il 1974 ed avevano usato CO

	RR di morte se usato CO
Carcinoma della portio	7.2
Carcinoma endometrio	0.2
Carcinoma ovaio	0.4
Carcinoma del seno	0.8
Tutte le cause se non fuma	0.89
Idem <= 14 sigarette	1.24
Idem > = 15 sigarette	2.14

(Da: Vessey, Lancet, 2003; modificato)

CARCINOMA DELL'OVAIO

Il carcinoma epiteliale dell'ovaio è certamente il più subdolo dei tumori ginecologici. Un pò meno frequente del carcinoma dell'endometrio, esso uccide però almeno due volte tanto, poiché la sua diagnosi è più spesso fatta negli stadi avanzati (4). La sopravvivenza a 5 anni è attorno al 50%. In Italia si osservano almeno 3000 nuovi casi l'anno con 1500 morti (5).

Tra i meccanismi favorevoli al tumore dell'ovaio vi sono l'ovulazione incessante, l'anovulazione cronica, l'ovulazione indotta, la nulliparità, le mutazioni del gene BRCA1 e BRCA2 (che interessano dal 5 al 10% delle donne).

La CO sopprime l'ovulazione e conseguentemente il rischio che le cellule ovariche con DNA danneggiato si moltiplichino, riducendo così il rischio di questo tipo di tumore, analogamente al decremento del cancro ovarico osservato dopo ogni gravidanza a termine. In generale tra le utilizzatrici il rischio di cancro dell'ovaio si riduce del 40-80% rispetto alle non utilizzatrici (6-10).

In realtà l'effetto protettivo è così elevato da non potersi spiegare semplicemente con l'inibizione della ovulazione (11). Anche l'uso per breve periodo riduce del 40% il rischio di carcinoma ovarico; tale rischio viene ridotto del 60% per un uso di 5-11 anni e dell'80% se l'utilizzo è di almeno 10-12 anni (12, 13). Anche se vi sono dati per ritenere che un uso di pochi mesi già possa ridurre il rischio, è con il progredire del tempo che questa protezione aumenta, e diventa nettissima per un uso superiore ai 5 anni (14, 15). L'effetto protettivo della durata d'uso del CO sembra moltiplicativo, con una riduzione del 7% del rischio relativo per ogni anno di utilizzo (16).

Il beneficio persiste per almeno 20 anni dopo la sospensione del CO (17); per taluni il beneficio persiste fino a 30 anni dopo la cessazione dell'uso (13); per altri ancora si fermerebbe poco oltre i dieci anni (1).

Questo effetto protettivo è stato più chiaramente dimostrato con le pillole monofasiche con dosaggi di estrogeni a 50 mcg e per le donne con carcinoma dell'ovaio di tipo epiteliale (18), ma sembra dimostrato anche per le pillole a dosi più basse (17, 19). Uno studio ha dimostrato che la protezione è più alta con elevate dosi di progestinico, anche se questo potrebbe accompagnarsi ad una maggiore incidenza di certi tumori del seno (20).

Vi sarebbe dunque un razionale per ritenere utilizzabile la CO anche solo come prevenzione primaria del carcinoma epiteliale dell'ovaio, indipendentemente dagli altri suoi effetti positivi (11).

Vi sono alcuni studi a sostegno del fatto che la protezione è effettiva anche quando siano individuati specifici fattori di rischio, inclusi quelli genetici (21, 22).

Uno studio caso-controllo in donne con mutazione BRCA1 ha mostrato una riduzione del 60% nel rischio di cancro ovarico tra quelle che avevano assunto CO per almeno 6 anni rispetto alle non utilizzatrici (22).

Un altro studio ha dimostrato che un utilizzo di CO inferiore ai 4 anni porta ad una riduzione del rischio, che si incrementa con il passare del tempo,

ma non è significativamente diverso tra chi ha o non ha una storia familiare positiva per il tumore. Invece un utilizzo da 4 ad 8 anni può ridurre del 50% il rischio di carcinoma dell'ovaio all'età di 70 anni in donne con una storia familiare della malattia, portando l'incidenza del carcinoma ovarico da 4/100 donne che non usavano la CO a solo 2/100 donne che l'hanno usata (23).

Peraltro vi sono anche alcuni dati contraddittori sulla protezione esercitata dal CO nei casi di carcinoma ovarico ereditario, cioè in donne con mutazione ereditaria di BRCA1 e BRCA2 (24-28). In uno di questi studi (28), ad esempio, se il rischio relativo di carcinoma dell'ovaio si riduceva del 3.5% per ogni anno di uso del CO nell'intera coorte, per contro nelle donne con mutazione BRCA1 e BRCA2 questa protezione non era evidente.

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Il carcinoma dell'endometrio è il più frequente dei tumori ginecologici, ed è, in linea di principio, anche il meno pericoloso, almeno per certe forme istologiche (8, 29). In Italia si osservano non meno di 5400 casi l'anno con 1600 decessi.

Già dagli anni '80 era risultata evidente una riduzione del 50% del rischio per questo tumore nelle donne che utilizzavano la CO (30). Studi successivi hanno dimostrato un effetto protettivo con una riduzione del rischio attorno al 50%-60% (31).

La protezione riguarda anche l'iperplasia endometriale (32), comincia già dopo il primo anno di uso ed aumenta con il progredire dell'uso; dopo due anni il rischio di carcinoma dell'endometrio è ridotto del 40%, dopo 4 anni del 56%, dopo 10 anni del 72% (17).

Si è visto che l'effetto protettivo persiste per almeno 20 anni dopo la sospensione dell'uso (1, 33-35). Ciò significa che, se una donna prende la pillola tra i 30 ed i 40 anni, ella riduce il suo rischio di vedersi diagnosticato un carcinoma dell'endometrio tra i 50 ed i 60 anni, età in cui il rischio di questo tumore è massimo.

Informazioni ricavate dallo studio caso-controllo svedese suggeriscono che la protezione vale per ogni tipo di estroprogestinico utilizzato (36).

TUMORE AL SENO

Il tumore del seno ha alla sua base un possibile intreccio di cause, che ancora non sono ben interpretate. Stile di vita (fumo, alimentazione, movimento), genetica, ambiente, ormoni ed altro ancora sono tutti implicati.

Il possibile ruolo del CO nello sviluppo del tumore al seno è stato discusso da decenni, e molti studi hanno cercato di dimostrare questo legame (37). Probabilmente gli estrogeni possono aumentare il rischio di tumori al seno con vari meccanismi, inclusa l'espressione di alcuni geni che controllano la regolazione cellulare (38-40). Però è ancora da comprendere perché la gravidanza, durante la quale c'è una esposizione ad alte dosi di ormoni placentari (estrogeni e progesterone), determini per contro un effetto protettivo (41).

Il rischio sembra aumentare se l'assunzione è continuata per almeno 5 anni prima della prima gravidanza a termine (42), ed aumentando la dose di estrogeni (43).

Uno studio di coorte effettuato in Olanda evidenziava un rischio relativo di 2.1 in donne di età superiore ai 55 anni, che avevano utilizzato un CO per almeno dieci anni; ma il fatto che la associazione sia limitata alle donne di età superiore ai 55 anni suggerisce che lo stato menopausale può giocare un suo ruolo; inoltre potrebbe esserci un valore soglia nella durata d'uso, poiché il rischio sembra confinato negli alti livelli di utilizzo temporale (44).

Potrebbe esserci una relazione tra uso di CO e rischio di sviluppare carcinoma lobulare piuttosto che altri tipi istologici (45).

La maggior parte dei dati noti deriva da un grosso lavoro (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer), che ha analizzato l'evidenza epidemiologica di 54 studi in 25 nazioni, ed ha messo a confronto più di 53000 donne con tumore al seno con oltre 100000 controlli senza tumore, evidenziando un rischio relativo di 1.24 nelle utilizzatrici attuali, di 1.16 dopo 1-4 anni dalla cessazione dell'uso e 1.07 dopo 5-9 anni (46, 47). Il carcinoma mammario aumentava con l'utilizzo della pillola per un periodo superiore ai 10 anni, ma il suo aumento era decisamente modesto e tendeva a scomparire dopo 10 anni dalla assunzione. L'eccesso di casi osservati nei dieci anni dopo l'uso del CO in donne che l'avevano assunto tra i 16 ed i 19 anni era 0.5 casi addizionali ogni 10000 donne, di 1.5 casi addizionali nelle donne che l'avevano assunto tra i 20 ed i 24 anni, e di 4.7 casi addizionali tra chi l'aveva assunto tra i 25 ed i 29 anni; inoltre l'eccesso di rischio riguardava solo cancri localizzati. I ricercatori del Collaborative Group commentavano che la relazione osservata tra rischio di cancro al seno ed esposizione agli ormoni era inusuale, e che non era possibile da questi dati dedurre se il risultato era dovuto ad una diagnosi più precoce del cancro al seno nelle utilizzatrici pregresse, oppure ad effetti biologici dei CO, oppure ad una combinazione di

fattori, oppure ancora alla presenza di fattori confondenti come il fumo.

Anche altri studi con un numero consistente di casi hanno confermato questa evidenza (48). Uno studio ha valutato telefonicamente la storia di 394 sorelle o figlie e di 3002 nipoti di donne con tumore al seno, oltre che quella di 2754 donne che avevano contratto matrimonio all'interno delle stesse famiglie, individuando 16 casi di tumore al seno. Nelle donne che avevano una familiare di primo grado con carcinoma al seno e che avevano utilizzato CO prima del 1975, cioè con dosaggi di estrogeni superiori ai 50 mcgr, vi era un rischio relativo di 3.3 rispetto a chi non aveva mai usato il CO, mentre in quelle che avevano utilizzato CO dopo il 1975, cioè con dosaggi di estrogeni inferiori ai 50 mcgr, c'era un rischio simile alle non-utilizzatrici (49).

Altri studi vecchi e nuovi, anche con grosse casistiche, non mostrano aumento di rischio per cancro al seno. Di particolare valore uno studio caso-controllo che ha interessato 4575 donne con tumore al seno e 4682 controlli; il RR di cancro era 1.0 nelle donne che stavano utilizzando un CO, ed era 0.9 nelle donne che avevano usato il CO in passato (50). Il rischio non c'era nemmeno in presenza di una familiarità (2, 8, 34, 51-54).

Diviene allora suggestiva l'ipotesi che per questo particolare gruppo di donne con mutazioni patologiche nei geni BRCA1 e BRCA2 l'uso del CO sia un utile strumento contraccettivo, con l'aggiunta della protezione verso il carcinoma dell'ovaio e del colon, a cui certamente parte di queste donne sono predisposte per la correlazione genetica esistente tra questi tumori (55).

L'uso concomitante del CO e del fumo può essere confondente. Uno studio ha evidenziato un aumento di rischio per il tumore al seno in donne con storia di fumo attivo e passivo (56). E' stato anche riportato che il fumo potesse avere un effetto protettivo in donne portatrici di mutazione BRCA1 o BRCA2 (57). Altri non hanno riscontrato questo effetto protettivo (49).

Per quanto riguarda il tipo di progestinico associato all'estrogeno sembra che il rischio aumenti con l'incremento della dose cumulativa di levonorgestrel, mentre per gli altri progestinici non vi sono dati sufficienti per giudicare (42).

Resta vincolante il dovere del medico sulla educazione all'autocontrollo del seno da parte della donna e sulla sua costanza nel richiederle che lo faccia sistematicamente, anche se ovviamente l'autocontrollo non è una procedura di screening, così come lo è la mammografia, che va assolutamente raccomandata in ogni donna dopo i 45 anni, o prima in caso di familiarità.

CARCINOMA DELLA PORTIO

Un altro nodo non sciolto è il rapporto tra il carcinoma della portio, la CO e la presenza di HPV, in cui il CO potrebbe essere semplicemente un attore casuale, più che un membro attivo del processo.

Studi abbastanza recenti hanno dimostrato un aumento del rischio di cancro cervicale e dei suoi precursori nelle utilizzatrici di CO rispetto alle altre donne (58, 59).

Già in passato erano apparse dimostrazioni che confermavano una relazione tra le lesioni preinvasive del collo e la durata d'uso del CO (60, 61), mentre altri Autori non confermavano questo dato o davano una relazione inversa (62-64). Rispetto al cancro invasivo una indagine americana riscontrava un rischio di 1.37 dopo 4 anni di uso, di 1.60 dopo 8 anni e di 1.77 dopo 12 anni (65). Qualche evidenza mostrerebbe che il CO sarebbe in grado di accelerare la progressione da lesione preinvasiva a lesione invasiva (66, 67), specialmente se la donna ha cominciato ad assumere il CO ad una età inferiore ai 17 anni (68).

L'ultima meta-analisi pubblicata (59) prende in considerazione 28 studi, di cui 4 studi di coorte e 24 studi caso-controllo, che comprendono 12531 donne con carcinoma invasivo od in situ della portio. Il rischio relativo di tutti gli studi pubblicati mostra un RR di progressione rispetto alle non-utilizzatrici attorno ad 1.1 per un uso inferiore a 5 anni, ad 1.6 per un uso tra 5 e 9 anni ed a 2.2 per un uso uguale o superiore ai 10 anni. Se vengono prese in considerazione solo le donne HPV positive, che includono 3000 casi in 12 studi, il rischio relativo è 0.9 per un uso inferiore a 5 anni, ed 1.3 e 2.5 per un uso di 5-9 anni e 10 o più anni rispettivamente, sottolineando come l'interazione tra la presenza di HPV e l'uso di CO per lungo periodo aumenterebbe il rischio di carcinoma. Gli stessi Autori pongono però attenzione sulla necessità di prendere con precauzione questi dati, poiché sono presenti molti bias nei singoli studi, in particolare non è chiaro il rapporto tra HPV ed ormoni. Anche altri Autori sottolineano il ruolo della durata d'uso (69, 70).

Il rischio relativo si ridurrebbe comunque dopo la sospensione del CO. Tuttavia non è molto chiaro se vi sia una relazione causa-effetto, e quale sia la reale catena biologica e comportamentale che li collega, incluso l'aspetto sessuale (71, 72). Età del primo rapporto, numero di partners, uso di un contraccettivo di barriera (dual protection), fumo di sigaretta, alta parità, sono tutti fattori capaci di influenzare il rischio di sviluppare un cancro della portio (60, 71, 73-79); inoltre il rischio di evidenziarlo è correlato con il ritmo di esecuzione del PAP-test (59).

Il rischio relativo di morte per carcinoma cervicale calcolato in una casistica inglese e scozzese sarebbe 7.2 nelle utilizzatrici di CO, versus le non-utilizzatrici; il fumo non cambia questo rischio (2).

Indipendentemente da ogni altra considerazione, resta comunque chiaro che l'infezione persistente con certi tipi di HPV è ritenuta la causa più importante di cancro cervicale (80). Il CO potrebbe agire come fattore indipendente o come cofattore ad un qualunque livello, aumentando la suscettibilità della cervice alla infezione da HPV (81), modulando l'espressione di certi oncogeni e facilitando apoptosi e carcinogenesi (82).

Sono comunque necessari ancora altri studi per comprendere perché certe lesioni preinvasive regrediscono ed altre vadano in progressione, e quale ruolo secondario giochi il CO in questa progressione (60). Inoltre è ancora da definire in modo chiaro quale sia la implicazione dei risultati di questi studi in termini di salute pubblica, in particolare non è chiaro quanto l'associazione osservata duri dopo la cessazione dell'assunzione del CO (59, 83).

CONCLUSIONI

Per il tumore dell'ovaio e dell'endometrio i dati positivi sono consolidati e dimostrati da lungo periodo. La CO ne riduce in modo deciso l'incidenza, ed il beneficio viene mantenuto almeno per uno-due decenni dopo la sospensione.

Nel tumore al seno i dati sono parzialmente contraddittori, ed il rischio sembra confinato nelle donne che hanno usato il CO per lungo periodo dall'età giovanile e prima della prima gravidanza a termine. Il rischio regredisce con la sospensione del CO, e si annulla dopo 10 anni.

Il rischio di carcinoma della portio sembra incrementato nelle utilizzatrici di CO, in particolare in presenza di una infezione da HPV; ma non è chiaro il ruolo carcinogenico di infezioni simultanee o sequenziali di HPV diversi, né di quello delle reinfezioni con lo stesso tipo di HPV, come non è chiaro il ruolo di altri possibili cofattori, come il fumo, il numero dei partners, l'età del primo rapporto, la parità elevata.

Paradossalmente, dopo che per molti anni il rapporto tra CO e cancro si era concentrato sul tumore al seno, potrebbe evidenziarsi che quello del carcinoma della portio diventi oggi più importante (2, 83).

Va comunque ricordato che praticamente tutti questi studi hanno valutato l'utilizzo di estroprogestinici assunti per via orale e contenenti 50 mcgr di etinil-estradiolo. Anche se è presumibile che questi risultati siano trasferibili alle dosi più basse di estroprogestinici ed a vie di assunzione alternative, es-

sendo sostanzialmente sovrapponibili i meccanismi d'azione, questo a tutt'oggi non è dimostrato ed attende l'uscita di nuovi studi.

BIBLIOGRAFIA

1. Beral V, Hermon C, Kay C et al. "Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow-up of cohort of 46000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraceptive study", *B.M.J.*, 318 (7176), 96-100, 1999.
2. Vessey M, Painter R, Yeates D, "Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking", *Lancet*, 362, 185-191, 2003.
3. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M, "Safety concerns and health benefits associated with oral contraception", *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 190, S5-22, 2004.
4. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA, "Cancer statistics, 1998", *Ca Cancer J.Clin.*, 48-69, 1998.
5. Consiglio Nazionale Ricerche, progetto finalizzato applicazioni cliniche della ricerca oncologica, "Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i tumori del colonretto, i tumori della mammella, i tumori del polmone, i tumori della prostata, i tumori dell'utero e dell'ovaio", Editech Pharma, Milano, 1996.
6. "Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer. The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone study", *JAMA*, 249, 1596-9, 1983.
7. Grimes DA, Economy KE. "Primary prevention of gynecologic cancers", *Am J Obstet Gynecol.*, 172, 227-35, 1995.
8. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A. "Oral contraceptives and cancer: an update", *Drug Saf.*, 24, 10, 741-754, 2001.
9. Ness RB, Grisso JA, Vergona R et al. "Oral contraceptives, other methods of contraception, and reduced risk for ovarian cancer", *Epidemiology*, 12, 307-12, 2001.
10. Jensen JT, Speroff L. "Update in contraception: health benefits of oral contraceptives", *Obst Gynecol Clin North Am.*, 27, 705-21, 2000.
11. Risch HA, "Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer; with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone", *J.National Cancer Inst.*, 90, 1774-1786, 1998.
12. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Health and Human Development, "The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use", *N.Engl.J.Med.*, 316, 650-655, 1987.
13. Ness RB, Grisso JA, Klapper J et al. "Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives", *Am J Epidemiol.*, 152, 233-41, 2000.
14. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, Parazzini F, Greggi S, La Vecchia C. "Long term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk", *Int.J.Cancer*, 102 (3), 262-265, 2002.
15. Sanderson M, Williams MA, Weiss NS et al. "Oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. Does dose matter?", *J.Reprod.Med.*, 45, 9, 720-726, 2000.
16. Siskind V, Green A, Bain C, Purdie D. "Beyond ovulation: oral contraceptives and epithelial ovarian cancer", *Epidemiology*, 11, 2, 106-110, 2000.
17. Rosenberg L, Palmer JR, Zauberman AB et al. "A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer", *Am.J.Epidemiol.*, 139, 654-661, 1994.
18. Narod SA, Risch H, Moslehi R et al, "Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer", *N. Engl. J. Med.*, 339, 424-428, 1998.
19. Sherif K. "Benefits and risks of oral contraceptives", *Am. J.Obstet.Gynecol.*, 180, 6 Pt 2, S343-348, 1999.
20. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA et al. "Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk", *J. Natl. Cancer Inst.*, 94, 1, 32-38, 2002.
21. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ et al. "A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer", *Obstet.Gynecol.*, 80, 708-714, 1992.
22. Gross T.P., Schlesselman JJ. "The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of ovarian cancer", *Obstet.Gynecol.*, 80, 708-714, 1992.
23. Walker GR, Schlesselman JJ, Ness RB. "Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian cancer risk", *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 186, 8-14, 2002.
24. Modan B. "Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation", *N Engl J Med*, 345, 4, 235-240, 2001.
25. Schlesselman JJ. "Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis", *Hum Reprod*, 12, 9, 1851-1863, 1997.
26. Kennedy RD, Quinn JE, Johnston PG, Harkin DP. "BRCA1: mechanisms of inactivation and implications for management of patients", *Lancet*, 360, 1007-1014, 2002.
27. Pike MC, Spicer DV. "Hormonal contraception and chemoprevention of female cancers", *Endocrine-Related Cancer*, 7, 73-83, 2000.
28. Friedenson B. "A current perspective on genetic testing for breast and ovarian cancer: the oral contraceptive decision", *Med Gen Med*, November 2, 2001.
29. "Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Centers for Disease Control Cancer and Steroid hormone study", *JAMA*, 249, 1600-4, 1983.
30. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives, "Endometrial cancer and combined oral contraceptives", *Int. J. Epidemiol.*, 17, 263-269, 1988.
31. Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA et al. "Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas", *Mod Pathol.*, 10, 963-8, 1997.
32. Vessey MP, Painter R, "Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives-findings in a large cohort study", *Br.J. Cancer*, 71, 1340-1342, 1995.
33. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Health and Human Development, "Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer", *JAMA*, 257, 796-800, 1987.

34. La Vecchia C, Franceschi S. "Oral contraceptives and ovarian cancer", *Eur J Cancer Prev*, 8,297-304, 1999.
35. WHO, IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 72 "Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy", IARC, Lyon, 1999.
36. Weiderpass E, Adami H-O, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. "Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden)", *Cancer Causes Control*, 10, 277-284, 1999.
37. Westoff CL. "Oral contraceptives and breast cancer - Resolution emerges (Editorial)", *Contraception*, 54, 3 Suppl, i-ii, 1996.
38. Terry MB, Gammon MD, Schoenberg JB et al. "Oral contraceptive use and cyclin D1 overexpression in breast cancer among young women", *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 11, (10Pt1), 1100-1103, 2002.
39. Chang-Claude J, Dunning A, Schnitzbauer U et al. "The patched polymorphism Pro1315Leu (C3944T) may modulate the association between use of oral contraceptives and breast cancer risk", *Int.J.Cancer*, 103, 6, 779-783, 2003.
40. Jernstrom H, Chu W, Vesprini D et al. "Genetic factors related to racial variation in plasma levels of insulin-like growth factor-1: implications for premenopausal breast cancer risk", *Mol.Genet.Metab.*, 72, 2, 144-154, 2001.
41. Persson I. "Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers- evidence and hypothesis from epidemiological findings", *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 74, 357-364, 2000.
42. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E, "Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study", *Int.J.Cancer*, 105, 6, 844-850, 2003.
43. Fentiman IS, "Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer", *Int. J. Clin. Pract.*, 56, 10, 755-759, 2002.
44. Van Hoften C, Burger H, Peeters PHM et al. "Long-term oral contraceptive use increase breast cancer risk in women over 55 years of age: the DOM cohort", *Int. J. Cancer*, 87, 591-594, 2000.
45. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A et al. "Oral contraceptives use and risk of breast cancer by histologic type", *Int. J. Cancer*, 106, 6, 961-964, 2003.
46. 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", *Lancet*, 347, 1713-1727, 1996.
47. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, "Breast cancer and hormonal contraceptives: Further results", *Contraception*, 54, 3 Suppl., 1S-31S, 1996.
48. WHO, IARC; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 72: "Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy", IARC, Lyon, 1999.
49. Grabick DM, Hartmann LC, Cerhan JR et al. "Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with family history of breast cancer", *JAMA*, 284, 1791-1798, 2000.
50. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG et al. "Oral contraceptives and the risk of breast cancer", *N.E.J.M.*, 346,2025-2032, 2002.
51. Eshre Capri Workshop Group, "Hormones and breast cancer", *Human Reproduction Update*, 10, 4, 281-293, 2004.
52. Gottlieb S. "New study adds to evidence that taking oral contraception does not increase risk of breast cancer", *B.M.J.*, 6, 325 (7354), 8, 2002.
53. Peterson HB, Wingo PA, "Oral contraceptives and breast cancer: any relationship?", *Contemp. Oncol.*, 2, 10, 13-14, 19-20, 2, 1992.
54. Heimdal K, Skovlund E, Moller P. "Oral contraceptives and risk of familial breast cancer", *Cancer Detect. Prev.*, 26, 1, 23-27, 2002.
55. Narod SA, Risch H, Moslehi R et al, "Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer", *N. Engl. J. Med.*, 339, 424-428, 1998.
56. Johnson KC, Hu J, Mao Y, for the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group, "Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97", *Cancer Causes Control*, 11, 211-221, 2000.
57. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR et al. "Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 genes", *J. Natl.Cancer Inst.*, 90, 761-766, 1998.
58. Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Martin-Moreno JM et al. "Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis", *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 71, 5, 368-376, 1992.
59. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A et al. "Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review", *Lancet*, 361, 1159-1167, 2003.
60. Kruger-Kjaer S, Van den Brule AJ, Svare EI et al. "Different risk factor patterns for high-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV-positive and HPV-negative young women", *International J.Cancer*, 76, 5, 613-619, 1998.
61. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson A et al. "Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ", *International J.Cancer*, 81, 3, 357-365, 1999.
62. Brisson J, Morin C, Fortier M et al. "Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low-and high-grade lesions", *Am.J.Epidemiol.*, 140, 8, 700-710, 1994.
63. Coker AL, McCann MF, Hulka BS et al. "Oral contraceptive use and cervical intraepithelial neoplasia", *J. Clinical Epidemiology*, 45, 10, 1111-1118, 1992.
64. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S et al. "Risks for incident human papillomavirus and low grade squamous intraepithelial lesion development in young females", *JAMA*, 285, 2995-3002, 2001.
65. Schlesselman JJ. "Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States", *Obstetrics and Gynecology*, 85,5 (pt 1), 793-801, 1995.
66. Beral V, Hermon , Kay C et al. "Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow-up of cohort of 46000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraceptive study", *B.M.J.*, 318 (7176), 96-100, 1999.

67. Parazzini F, Chatenoud L, La Vecchia C et al. "Time since last use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer", *European Journal of Cancer*, 34, 6, 884-888, 1998.
68. Daling JR, Madeleine MM, McKnight B et al. "The relationship of human papillomavirus related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection", *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 5,7, 541-548, 1996.
69. Iha PK, Beral V, Pero J et al. "Antibodies to human papillomavirus and to other genital infectious agents and invasive cervical cancer risk", *Lancet*, 341, 1116-1118, 1993.
70. Moreno V, Bosch FX, Munoz N et al. "Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study", *Lancet*, 359, 1085-1092, 2002.
71. Celentano DD, Klassen AC, Weisman CS et al. "The role of contraceptive use in cervical cancer: the Maryland Cervical Cancer Case-Control Study", *Am. J. Epidemiol.*, 126, 4, 592-604, 1987.
72. Skegg DC, "Oral contraceptives and neoplasia: an introduction", *Contraception*, 43, 6, 521-525, 1991.
73. Winkelstein Jr W. "Smoking and cervical cancer-Current status: a review", *Am. J. Epidemiol.*, 131, 6, 945-957, 1990.
74. Daly SF, Doyle M, English J et al. "Can the number of cigarettes smoked predict high-grade cervical intraepithelial neoplasia among women with mildly abnormal cervical smears?", *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 179, 2, 399-402, 1998.
75. Gram IT, Austin H, Stalsberg H. "Cigarette smoking and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia, grade III, and cancer of the cervix uteri", *Am. J. Epidemiol.*, 135, 4, 341-346, 1992.
76. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM et al. "Parity as a risk factor for cervical cancer", *Am. J. Epidemiol.*, 130,486-496, 1989.
77. Parazzini F, Chatenoud L, La Vecchia C et al. "Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women", *Br.J.Cancer*, 77,838-841, 1998.
78. Deacon JM, Evans CD, Yule R et al. "Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort", *Br.J.Cancer*, 83, 1565-1572, 2000.
79. Munoz M, Franceschi S, Bosetti C et al. "Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study", *Lancet*, 359, 1093-1101, 2002.
80. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos M et al. "Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide", *J.Pathol.*, 189, 12-19, 1999.
81. Brabin L, "Interaction of the female hormonal environment, susceptibility to viral infections, and disease progression", *AIDS Patient Care STDS*, 16, 5, 211-221, 2002.
82. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS, "The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review", *Int. J. Gynecol. Cancer*, 13, 2, 103-110, 2003.
83. Skegg DCG. "Oral contraceptives, parity, and cervical cancer", *Lancet*, 359, 1080-1081, 2002.