



## Lesiones Benignas de la Mama y Riesgo de Cáncer

J. RUBIANO, MD, SCC; M.V. PEREZ, MD, SCC.

**Palabras claves:** Lesiones benignas de la mama, Factores de riesgo de Ca., Histología proliferativa con atipias, Displasia, Procesos hormonales, Autoexamen, Mamografía, Citología.

*Mucha ha sido la literatura escrita sobre la mal llamada "Enfermedad fibroquística"; había sido un "cajón de sastre" donde se guardaban diferentes entidades que lo único en común que tenían era la angustia que producía en las pacientes por el temor a desarrollar un cáncer mamario ya que se consideraba una patología premaligna.*

*La entidad es ahora mejor conocida y se sabe con seguridad que ni es enfermedad ni es premaligna per se y que más bien es un proceso normal que va desde el desarrollo hasta la involución del seno con un intervalo caracterizado por cambios hormonales cíclicos; cuando hay alteraciones a este proceso (lo que ocurre en el menor número de pacientes) se presentan los tradicionales síntomas con que se conoce normalmente y en menos del 5% de los casos requiere algún tipo de tratamiento.*

*El mejor conocimiento histológico de la enfermedad hace que sólo cuando hay proliferación atípica se considere un riesgo mayor para desarrollar cáncer en la mama; este riesgo sumado a los factores no histológicos, tales como las variables reproductivas y la historia familiar, hacen que en la minoría de los casos, esta suma de riesgos amerite un enfoque más cercano de la anormalidad.*

### INTRODUCCION

Las lesiones benignas de la mama, durante muchos años, han sido consideradas como un factor de riesgo para cáncer de la mama. Sin embargo, su definición como entidad patológico-clínica ha sido vaga e imprecisa, siendo la mayoría de las veces mal llamada enfermedad fibroquística.

Bajo este término "sombrija" como lo denomina Smallwood (1), se reunieron todas las "patologías" benignas de la mama que vistas hoy desde otra óptica, tienen muy poco en común. Clínicos y patólogos describían cada uno

desde su ángulo, entidades distintas, con base en síntomas, hallazgos del examen físico o detalles histológicos subjetivos difíciles de reconocer por otras personas. Es así como dentro de esta misma entidad había diagnósticos como hiperplasia quística, enfermedad quística hiperplásica, mastitis quística crónica, fibroadenosis, mastopatía quística crónica, mastitis periductal, mastitis de células plasmáticas, fibroadenoma, fibroadenoma juvenil, fibroadenoma gigante, ectasia ductal, adenosis esclerosante, epiteliosis, papilomatosis, mastalgia, mastitis, mazoplasia, etc.

Tres han sido las personas o grupos que en los últimos años han hecho aportes fundamentales al mejor conocimiento de esta entidad y que ha permitido acercarse un poco más a lo que se pudiera llamar la historia natural de la patología benigna de la mama.

Love y col. de Harvard (2) en 1982, al revisar la literatura al respecto desde 1964, concluía claramente que esto no era una enfermedad: no había correlación entre histología y clínica; los síntomas eran comunes en la mayoría de las mujeres (enfermas y no enfermas) hormonalmente activas, lo mismo que la nodularidad que se encuentra al examen físico. La diferencia en nodularidad entre los senos, era cuestión de variación en la respuesta hormonal de cada seno como órgano blanco de la acción hormonal. Los cambios histológicos encontrados en estos senos "enfermos", eran igualmente hallados hasta en el 89% de senos "no enfermos" en autopsias (3).

Foot y Stewart (4) citados por Love decían que "la enfermedad fibroquística está tan metida en la cabeza de los patólogos, que el sólo recibir una biopsia de seno, casi siempre disparaba un reflejo quirúrgico-patológico".

Empezaban entonces Love y col. (2) a plantear la inquietud de lo que sería la diferencia entre un seno sano y uno enfermo, ya que ambos eran histológicamente similares: "¿Es razonable definir como enfermedad un proceso que ocurre clínicamente en el 50% e histológicamente en el 90% de las mujeres?".

Terminaba proponiendo la abolición del término de enfermedad fibroquística, pues había perdido su especificidad, y simplemente existía una diferencia en la cantidad de los

*Doctores: Jaime Rubiano Vinueza, Cirujano Oncólogo, Prof. Auxiliar; María Victoria Pérez, Cirujana Endocrina, Prof. Auxiliar, Dpto. de Cirugía, Fac. de Salud, Univ. del Valle, Cali, Colombia.*

cambios encontrados mas no en la calidad de ellos que era similar.

Esa diferencia en cantidad y la diferente respuesta a los estímulos hormonales de cada individuo, es la que en la práctica hace que haya unas personas más sintomáticas que otras.

En segundo lugar vinieron Dupont y Page (5) de Nashville quienes estudiaron 3.303 mujeres de tres hospitales por un período de 17 años, y obtuvieron 2.366 biopsias. Su propósito era definir factores de riesgo histológicos para cáncer del seno y precisar ya más objetivamente lo que hasta ese momento se tenía como anecdótico.

Su trabajo demostró que la gran heterogeneidad histológica de la patología benigna de la mama, correspondía también a una gran variación en el riesgo de cáncer del seno.

Encontraron que el 70% de estas biopsias eran no proliferativas y los diagnósticos que pertenecían a este grupo eran: adenosis esclerosante, metaplasia apocrina, quistes, ectasia ductal, fibroadenoma, fibrosis, mastitis, mastitis periductal, metaplasia escamosa e hiperplasia con no más de 4 líneas de células en profundidad; el 27% eran proliferativas sin atipias y el 3% eran proliferativas con atipias. Los riesgos respectivos de cáncer eran 0.89%, 1.6% y 5.3% y el hecho de pertenecer al primer grupo sería más bien un factor de protección contra el cáncer del seno.

Además, demostró que algunos riesgos son acumulativos o multiplicativos, ya que cuando la proliferación con atipia se asocia a historia familiar de la mama, el riesgo se eleva a 11 veces el de la población general, elevación que no ocurre cuando no hay proliferación.

El aporte fundamental de este trabajo (5) era:

1. Desvirtuar categóricamente que la "enfermedad" benigna de la mama era premaligna *per se*.
2. Que lo importante en la histología era definir si había o no proliferación, y no el nombre que caprichosamente cada patólogo daba a su espécimen.
3. Que a diferencia de lo que se pensaba hasta entonces, el hecho de tener como antecedente una biopsia de mama, no aumentaba automáticamente el riesgo (6, 21) siempre y cuando no hubiera proliferación, lo que sucedía en el 70% de los casos.
4. El reafirmar que la enfermedad benigna no es premaligna, tenía que disminuir dramáticamente la cantidad de biopsias innecesarias ya que descartar malignidad era la razón de su realización en la mayoría de los casos.
5. Los riesgos en el cáncer de la mama son acumulativos, como se demostró cuando a la proliferación atípica se le agregó la historia familiar de Ca.

6. Específicamente se desvirtuaron conceptos apoyados por personas tan respetables en el campo de la mastología como Haagensen (7) quien sostenía que los quistes tenían un riesgo 3 veces mayor que el de la población general.
7. Al ser aceptados íntegramente estos resultados por la Sociedad Americana de Cáncer y el Colegio Americano de Patólogos (8), se unificó el lenguaje histológico y se reafirmó la desaparición de la "enfermedad fibroquística", como una entidad clínica.
8. Desde el punto de vista social, permitió que las mujeres pudieran seguir siendo aseguradas o adquirir sus seguros de vida sin el costo económico adicional de una enfermedad premaligna, como hasta ese momento se creía.
9. Aportó luces en el conocimiento de la historia natural del Ca. del seno, pues como en otros tumores (estómago, cérvix), hay aparentemente una secuencia: hiperplasia → hiperplasia atípica → displasia → Ca. *in situ* → Ca. invasivo, cuya plausibilidad es fácil de ver.
10. Confirmaba estudios previos de otros investigadores (9-11) y es confirmado por estudios más recientes (14) en series de pacientes más grandes como la de Carter y col (12) con 16.692 mujeres seguidas en promedio de 8.3 años y cuyos hallazgos establecen que el riesgo de desarrollar cáncer varía de acuerdo con la categoría histológica de la "enfermedad" y es directamente proporcional al grado de hiperplasia epitelial atípica.

London S. J. y col. (13) también encuentran un riesgo de 1.6% para la enfermedad proliferativa sin atipias y de 3.7% para la hiperplasia atípica; adicionalmente observan que el riesgo es mayor para la hiperplasia atípica en mujeres premenopáusicas (RR: 5.9) que en las posmenopáusicas (RR: 2.3), y que con hiperplasia sin atipias no hay diferencias entre pre y posmenopáusicas.

Este trabajo fue relizado en una serie de 121.700 mujeres con un seguimiento promedio de 8 años.

En 1989, Jensen, Dupont y Page (15) publicaron un artículo en el cual hacen un análisis separado de la adenosis esclerosante y encuentran que es una variable independiente y que el riesgo de cáncer cuando está presente es de 1.7 y sugieren cambiarla del grupo de no riesgo al de riesgo leve, entre 1.5 y 2.0, como se determinó en la conferencia de consenso (8).

En orden cronológico, en la caracterización de la "enfermedad" benigna de la mama, viene en tercer lugar el grupo de la Universidad de Wales, Inglaterra, conformado por Hughes, Mansel y Webster, quienes después de 17 años de estudios, publicaron su propuesta de trabajo ANDI (16-18) ("Anormalidades del Normal Desarrollo e Involución del seno") en la cual básicamente plantean que toda esta plé-

**Tabla 1.** Propuesta ANDI para la enfermedad benigna de la mama.

Período productivo	Proceso normal	Aberración normal	Enfermedad benigna
Desarrollo	Desarrollo lobular Desarrollo estromal	Fibroadenoma Hipertrofia juvenil	Fibroadenoma gigante
Cambios cíclicos	Actividad hormonal	Mastalgia Nodular	
Involución	Involución lobular  Involución ductal Fibrosis Dilatación Recambio epitelial	Quistes Adenosis esclerosante  Retracción del pezón Ectasia ductal Hiperplasias simples	Mastitis periductal + Supuración Hiperplasia lobular con atipias Hiperplasia ductal con atipias

yade de síntomas, signos y hallazgos histológicos descritos previamente como enfermedad fibroquística, se observa dentro de todo un proceso más o menos normal que ocurre a lo largo de la vida reproductiva femenina o que se inicia desde el desarrollo del seno con la menarquia, pasando por un período largo de cambios cíclicos (menstruaciones, embarazos) para terminar con la involución final del seno, que empieza con la menopausia.

El punto fundamental aquí es considerar que todo lo que ocurre en el seno durante los tres períodos (Tabla. 1) corresponde a algo **normal**, que cada período tiene su característica especial y que por lo tanto si hay una exageración de ese proceso, se va a manifestar como una aberración (ligera desviación de la normalidad) que generalmente da síntomas y signos clínicos característicos que no ameritan tratamiento. Sólo cuando la desviación de la normalidad es grande, el proceso se pudiera llamar "enfermedad", pues la sintomatología es exagerada, incapacitante y muchas veces requiere algún tipo de tratamiento para controlarla; esto ocurre en menos del 5% de los casos.

Lo importante de la propuesta puede resumirse así:

1. Reafirma el concepto de Love (2) de que la "enfermedad fibroquística" no es una enfermedad; aquí se llama aberración.
2. Hay una correlación histológico-clínica más lógica, de acuerdo con el período en que se presente la aberración o la enfermedad.
3. Es un proceso histológico dinámico que coincide, cuando la desviación ocurre, con el propuesto por Dupont y Page (5) y que explicaría la evolución de un Ca. a través de sus pasos previos premalignos.
4. Presupone que el efecto hormonal es el promotor de cambio de todo este proceso a lo largo de la vida reproductiva, lo que es aceptado tradicionalmente por otros autores (22-24).
5. Es la única propuesta comprensiva que concilia conceptos aislados anteriores, integrándolos para consti-

tuir un cuerpo sólido en todos los aspectos, hormonales, histológicos, clínicos y terapéuticos.

A pesar de esto, es muy poco conocida en el mundo americano, donde la literatura médica (de por sí escasa en lesiones benignas del seno) excepcionalmente la nombra (19) y persiste la tendencia a seguir estudiando esta entidad como un conjunto de patologías aisladas sin ninguna relación entre ellas (1, 20, 21), lo que mantiene la confusión y el desconocimiento de un cuadro que es muchísimo más frecuente que su contraparte maligna y que causa tanta o igual angustia e incertidumbre que el cáncer de la mama; todo esto aumentado por el conocimiento tradicional que los médicos tratantes tienen todavía de ella como una verdadera enfermedad premaligna, que requiere seguimientos estrictos, biopsias, citologías, mamografías, ecografías etc.

## OTROS FACTORES DE RIESGO

El otro aspecto para tener en cuenta con respecto al riesgo de cáncer en lesiones benignas de la mama, se refiere a los riesgos no histológicos, es decir, aquellos que se relacionan con la historia familiar, con variables reproductivas como edad del primer parto, aparición de menarquía y menopausia, nuliparidad y otros.

Hay evidencias epidemiológicas y biológicas de que los estrógenos endógenos afectan de alguna manera el riesgo de cáncer de la mama (22-24). Esto se ve reflejado en el hecho de que una menopausia tardía aumenta la probabilidad de cáncer (25-29), así como la temprana lo disminuye (23, 30, 31).

El mecanismo que explica estas asociaciones es la ventana estrogénica; es decir, que a mayor tiempo de exposición a los estrógenos, mayor la probabilidad de desarrollar un cáncer en los órganos blancos de los estrógenos (seno, ovario y endometrio).

Otras variables reproductivas tradicionalmente demostradas son la historia familiar de cáncer del seno que eleva el riesgo, de lo cual hay estudios clásicos como el de Lynch y otros autores (5, 23, 32, 36, 63) y la edad temprana del primer parto, que es un factor protector (15, 32, 33, 37).

No es claro, en cambio, el efecto de los esteroides estrógenos; es así como hay gran incoherencia en los resultados de diferentes investigadores; unos los muestran como protectores (38, 39), otros como un riesgo aumentado en subgrupos de pacientes (41, 45) y otros, sostienen que el riesgo no se modifica (23, 25, 31, 40).

En general, los anticonceptivos no se encuentran asociados al cáncer del seno (31, 46, 54) y las terapias de remplazo estrogénico en posmenopáusicas parecen no alterar el riesgo de cáncer de la mama como lo demuestran Dupont y Page (55) en un metaanálisis donde revisan 28 artículos y Colditz G. A. y col (56) en otro artículo en el cual llegan a la misma conclusión.

## CONDUCTAS ACONSEJABLES

Dos recomendaciones prácticas habría que hacer a las mujeres que requieran tratamiento hormonal ya sea como remplazo de la menopausia, como anticonceptivo o como terapia para la mastodinia: en cualquier caso, acompañar los estrógenos con progesterona para dar un poco más de seguridad, ya que es cada día más aceptado su efecto antiestrogénico, estabilizador celular, antimitótico que favorece la diferenciación epitelial y, en general, protector contra el cáncer del seno (21, 39, 57).

En caso de terapia de remplazo, es aconsejable que la dosis diaria de estrógeno sea menor de 0.625 mg (55).

Otro aporte importante de estos estudios es el hecho de que independientemente del tipo histológico de la lesión benigna, inclusive de proliferación atípica, se pueden recibir hormonas sin aumentar el riesgo y por el contrario reduciéndolo, como se ve en el trabajo de Dupont y Page (58) donde el riesgo se disminuye cuando, siendo la proliferación atípica, se dan estrógenos exógenos.

Una vez definidos los factores de riesgo, no hay consenso acerca de la conducta que se debe seguir de acuerdo con el tipo y magnitud de tales factores.

En general, la conducta es observar y controlar periódicamente con autoexamen, mamografía y, de ser posible, citología. Hay que recordar que el cáncer de mama sólo aparece en el grupo con factores de riesgo en menos del 20% de los casos; es decir, el 80% de las veces aparece en el grupo sin factores de riesgo. Por tal razón, estos son de un valor relativo en la toma de decisiones, y sirven más bien como indicadores importantes en la evaluación general del paciente.

El seguimiento también debe tomarse con cierta indiferencia pues como lo demostraron Roberts y col. (60), para detectar dos cánceres anuales había que hacer 11.000 controles de mujeres con enfermedad benigna de la mama.

Cuando hay más de un factor de riesgo (entre histológicos, no histológicos y radiológicos), hay que pensar en que aquellos son acumulativos y el riesgo total aumenta; dentro de todos los factores de riesgo los que más importancia tienen son la edad y la historia familiar.

En casos de más de tres riesgos (a veces es necesario hacer una biopsia de tejido mamario aparentemente sano, para definir o descartar un factor de riesgo adicional, como la hiperplasia atípica, por ejemplo) se ha propuesto hasta mastectomía profiláctica como medida radical; la mastectomía simple es la recomendada en estos casos y no la subcutánea, en razón de que han aparecido carcinomas después de esta última técnica, ya que con ella es imposible extirpar todo el tejido mamario (59).

La alternativa para este mismo caso sería la quimioprolifaxis con Tamoxifén, reconocido por su efecto antiestrogénico, antimitótico, citostático, inhibidor de factores de crecimiento. Hay estudios ingleses y americanos en los que se demuestra su eficacia, por cuanto se previene la aparición del cáncer de la mama cuando se da por períodos prolongados a mujeres con varios factores de riesgo y alta probabilidad de desarrollar cáncer (61, 62).

En vista de que no hay estudios controlados con respecto a factores de riesgo para cáncer del seno, las anteriores recomendaciones son las guías disponibles en el ejercicio actual de la medicina.

## ABSTRACT

*Wrongly named "Fibrocystic Disease" has merited enormous literature. It was considered to be a common reservoir for different entities that only had in common patient's anxiety for development of mammary cancer, as it was considered to be premalignant pathology.*

*The entity is better known now and it is surely neither disease nor premalignant per se; it goes from menarche to breast involution with an interval characterized by cyclical hormonal changes which when altered (lower number of patients), present the usual symptoms by which it is defined. Less than 5% of cases require any type of treatment.*

*With greater histological knowledge of the entity only when there is atypical proliferation it is considered to be a major risk for the development of mammary cancer. This risk plus non histological factors, such as reproductive variables and family history, in the minority of cases, deem it necessary, to sum up risks for a nearer approach to the abnormality*

## REFERENCIAS

1. Smallwood J, Taylor I: Benign Breast Disease. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1990
2. Love S M et al: Fibrocystic "Disease" of the breast; a non- disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 1010-4
3. Kramer W M, Rush B F: Mammary duct proliferation in the elderly: a histopathologic Study. *Cancer* 1973; 31: 130-7
4. Foot F W, Stewart F W: Comparative Studies of cancerous versus noncancerous breasts. *Ann Surg* 1945; 121: 6-53 197-222
5. Dupont W D, Page D L: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-51
6. Ernster V L: The epidemiology of benign breast disease. *Epidemiol Rev* 1981; 3: 184-202
7. Haagensen C D, Bodian C, Haagensen D E: Breast Carcinoma: risk and detection. Philadelphia, W B Saunders, 1981
8. Consensus Meeting: Is "Fibrocystic Disease" of the breast Precancerous? supported by American Cancer Society and College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 171-3
9. Kodlin D, Winger E E, Morgensten N L, Chen U: Chronic Mastopathy and breast cancer: a follow-up study. *Cancer* 1977; 39: 2603-7
10. Hutchinson W B et al: Risk of breast cancer in women with benign breast disease. *JNCI* 1980; 65: 13-20
11. Black M M et al: Association of Atypical Characteristics of benign breast with subsequent risk of breast cancer. *Cancer* 1972; 29: 338-43
12. Carter C L et al: A prospective Study of the Development of breast Cancer in 16.692 women with benign Breast Disease. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 467-77
13. London S J et al: A prospective Study of Benign Breast Disease and the risk of Breast Cancer. *JAMA* 1992; 267: 941-4
14. McDivitt R W et al: Histologic Types of Benign Breast Disease and the risk for Breast Cancer. *Cancer* 1992; 69: 1408-14
15. Jensen R A, Page D L, Dupont W D, Rogers L W: Invasive Breast Cancer Risk in women with Sclerosing Adenosis. *Cancer* 1989; 64: 1977
16. Hughes L E, Mansel R E, Webster D J T: ANDI: The new perspective on benign breast disorders. *Br J Clin Pract* 1988; 42 (Suppl. 56): 86-7
17. Hughes L E, Mansel R E, Webster D J T: Aberrations of normal development and Involution (ANDI): a new perspective in pathogenesis and nomenclature of benign breast disease. *Lancet* 1987; 2: 1316-19
18. Hughes L E, Mansel R E, Webster D J T: Benign Disorders and Diseases of the Breast. Concepts and Clinical Management. London, Bailliere Tindall W B Saunders, 1989
19. Harris J R, Hellman S, Henderson I C, Kinne D: Breast Diseases. 2a. Ed. Philadelphia, J B, Lippincott Comp, 1991
20. McGreevy J M: Benign Disorders of the Breast. *Current Surg* 1991 Jun; 48: 236-41
21. Vorherr H: Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, Pathomorphology, Clinical picture and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 161-79
22. Thomas D B: Do hormones cause breast cancer? *Cancer* 1984; 53: 595-604
23. Kelsey J L: Breast cancer Epidemiology. *Cancer Res* 1988; 48: 5615-23
24. Henderson B E., Ross R K, Pike M C, Casagrande J T: Endogenous hormones as a major factor in Human Cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3232-9
25. Brinton L A et al: Breast cancer risk Factors among screening program participants. *J N C I* 1979; 62: 37-44
26. Choi N W et al: An epidemiologic study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 510-21
27. Coombs L J, Lilienfeld A M, Bross I D J, Burnett W S: A prospective study of the relationship between benign breast diseases and breast cancer. *Prev Med* 1979; 8: 40-52
28. Helmrich S P et al: Risk factors for breast cancer. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 35-45
29. Pafferbarger R S Jr, Kampert J B, Chang H G: Characteristics that predict risk of breast cancer before and after the menopause. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 258-68
30. Trichopoulos D, Mac Mahon B, Cole P: Menopause and breast Cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 605-13
31. Sartwell P E, Arthes F G, Tonascia J A: Exogenous hormones, reproductive history and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59: 1589-92
32. Nomura A M Y, Lee J, Kolonel L N, Hirohata T: Breast cancer in two populations with different levels of risk for the disease. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 496-502
33. Lipnick R, Speizer F E, Bain C et al: A case-control study of risk indicators among women with premenopausal and early postmenopausal breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 1020-4
34. Sattin R W et al: Family History and the risk of breast cancer. *JAMA* 1985; 253: 1908-13
35. Adami H O, Hansen J, Jung B, Rimsten A: Familiarity in breast Cancer: A case-control study in a Swedish population. *Br J Cancer* 1980; 42: 71-7
36. Brinton L A, Hoover R, Fraumeni J F Jr: Interaction of familial and Hormonal risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69: 817-22
37. MacMahon B et al: Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Org* 1970; 43: 209-21
38. McDonald J A et al: Menopausal estrogen use and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 7: 193-9
39. Gambrell R D Jr, Maier R C, Sanders B I: Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progesteron Users. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 435-43
40. Casagrande J et al: Brief Communication: Exogenous estrogens and breast cancer in women with natural menopause. *J Natl Cancer Inst* 1976; 56: 839-41
41. Brinton L A, Hoover R N, Szklo M, Fraumeni J F Jr: Menopausal estrogen use and the risk of breast cancer. *Cancer* 1981; 47: 2517-22
42. Hoover R, Gray L A Sr, Cole P, MacMahon V B: Menopausal estrogen and breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 295: 401-5
43. Jick H, Walker A M, Watkins R N: Replacement estrogens and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 586-94
44. Ross R K et al: A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast cancer. *JAMA* 1980; 243: 1635-9
45. Hoover R, Glass A, Finkle W D, Azevedo D, Milne K: Conjugated estrogens and breast cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 815-20
46. Kelsey J L et al: Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 327-33
47. The Centers for Disease Control Cancer and Steroid hormone study. Long term oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *JAMA* 1983; 249: 1591-5

48. The cancer and Steroid Hormone study at the Centers for disease control and the National Institute of Child Health and Human Development. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 405-11
49. Vessey M P, McPherson K, Doll R: Breast cancer and oral contraceptives: Findings in Oxford-Family Planning Association Contraceptive Study. *Br Med J* 1981; 282: 2093-4
50. Vessey M, Baron J, Doll R, McPherson K, Yeates D: Oral Contraceptives and breast Cancer: Final report of an epidemiological study. *Br J Cancer* 1983; 47: 455-62
51. Rosenberg L et al: Breast cancer and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 167-76
52. Hennekens O H et al: A case-control study of oral contraceptive use and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 39-42
53. Stoll B: Women at high risk to Breast cancer. Kluwer Academic Publishers 1989, pp. 85-94
54. Charlotte P, Skegg D C G, Spears G F S: Oral Contraceptives and the risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1990; 46: 366-70
55. Dupont W, Page D: Menopausal Estrogen Replacement therapy and Breast Cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67-72
56. Colchitz G A et al: Prospective Study of Estrogen Replacement therapy and Risk of Breast Cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990; 264: 2648-52
57. Allegra J C, Kiefer S M: Mechanism of action of progestational agents. *Semin Oncol* 1985; 12 (Supl): 3-5
58. Dupont W D, Page D L et al: Influence of exogenous estrogens, Proliferative disease, and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989; 63: 948-57
59. Goodnight J E, Quagliana J M, Morton D L: Failure of subcutaneous mastectomy to prevent the development of breast cancer. *J Surg Oncol* 1984; 26: 198-201
60. Roberts M M et al: Risk of breast cancer in women with history of benign disease of the breast. *Br Med J* 1984; 288: 275-8
61. Powles I J, Hardy J R, Hashley S E: A pilot trial to evaluate the acute toxicity and feasibility of tamoxifen for prevention of breast Cancer. *Br J Cancer* 1989; 60: 126
62. Cuzick J, Wang D Y, Bulbrook R D: The prevention of breast cancer. *Lancet* 1986; 1: 83
63. Lynch, H T et al: Genetic predisposition to breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 612-22