

Terapia sostitutiva in menopausa e rischio di tumore mammario

Silvia FRANCESCHI

Servizio di Epidemiologia, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)

Riassunto. - L'associazione tra le terapie ormonali sostitutive (TOS) in menopausa e rischio di tumore mammario è stata analizzata in uno studio caso-controllo condotto nel periodo 1991-1994 in sei centri italiani. Lo studio comprendeva 2569 pazienti con tumore mammario e 2588 controlli. Il 7,5% dei casi e dei controlli riportava di aver usato TOS (OR = 1,2; 95% IC: 0,9-1,5); il rischio aumentava in relazione alla durata di utilizzo. L'OR era significativamente elevato (OR = 2,0; 95% IC: 1,3-2,9) nelle donne che avevano cessato l'utilizzo delle TOS da meno di 10 anni e persisteva in strati diversi di età, parità, ecc., ed era significativamente associato alla durata. Questo studio conferma l'assenza di una forte associazione tra le TOS ed il rischio di tumore mammario. Evidenzia, tuttavia, un rischio moderatamente ma significativamente elevato per il periodo di circa 10 anni successivo alla cessazione, soprattutto in caso di uso prolungato.

Parole chiave: tumore mammario, estrogeni, progestinici, menopausa, studi caso-controllo.

Summary (*Hormone replacement therapy in menopause and breast cancer risk*). - The relationship between hormone replacement therapy (HRT) and breast cancer risk was analysed in a case-control study, conducted in the period 1991-1994 in six Italian areas, on 2569 patients with breast cancer and 2588 controls. Ever HRT use was reported by 7.5% of cases and controls (OR= 1.2; 95% CI: 0.9-1.5). The risk increased with increasing duration of use. There was no clear pattern of risk with reference to time since starting use, but the OR was significantly elevated for women who had stopped HRT within the last 10 years; the result was consistent across strata of identified covariates, and was significantly related to duration of use. This study confirms the absence of a strong association between HRT and breast cancer risk, although the risk estimate was above unity for women who had used HRT for 5 years or longer. However, the risk was significantly elevated in the short to medium term after use, particularly for long-term use.

Key words: breast neoplasm, oestrogens, progestins, menopause, case-control studies.

Introduzione

Le problematiche connesse con la menopausa e la sua gestione a livello farmacologico e clinico generale, sono destinate a rivestire una rilevanza sempre più vasta a livello di salute pubblica, con l'aumentare del numero di donne anziane nella popolazione. Nonostante il gran numero di studi e dati epidemiologici disponibili, non vi è tuttavia un consenso neppure sui temi di maggior importanza, la patologia ischemica di cuore e il carcinoma della mammella.

La possibile associazione tra terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa e rischio di tumore mammario è qui principalmente discussa.

Il razionale epidemiologico e biologico per una possibile associazione tra terapie estrogeniche e carcinogenesi mammaria si basa su una serie di evidenze indirette, in particolare:

1) le curve per età dell'incidenza e della mortalità per carcinoma mammario mostrano una flessione di pendenza (cioè, rallentamento della crescita) in post-menopausa, ossia in seguito alla diminuzione dei livelli di estrogeni e progesterone;

2) in post-menopausa, le donne obese (che hanno maggior biodisponibilità di estrogeni endogeni) presentano un elevato rischio di carcinoma della mammella;

3) vi sono recettori estrogenici nel tessuto mammario (ed in una parte delle neoplasie mammarie) e le mitosi cellulari sono influenzate dai livelli di ormoni sessuali nelle varie fasi del ciclo.

Un grande numero di studi epidemiologici sono stati pubblicati sulla possibile relazione tra TOS in menopausa e rischio di tumore mammario. Alcuni problemi rimangono, tuttavia, insoluti [1-5].

Inizialmente, alcuni studi condotti su popolazioni europee riportavano rischi relativi elevati [6-9]. Diversi studi condotti in Nord America, dove l'uso prolungato di TOS è più frequente, mostravano rischi elevati tra le utilizzatrici a lungo termine (più di 5 anni) [1-4]. Uno studio suggeriva che un utilizzo al momento della diagnosi di tumore potesse essere di particolare rilevanza [10], avanzando, quindi, l'ipotesi che le TOS potessero avere un effetto sugli ultimi stadi della carcinogenesi mammaria. Resta comunque aperto il dibattito sul pattern temporale dell'influenza delle TOS sul tumore mammario (recenza, latenza e durata dell'uso).

L'eventuale effetto diverso di specifici tipi di TOS è un altro argomento di discussione [11]. Le stime del rischio, infatti, tendono ad essere generalmente più alte negli studi europei [6, 8, 9], probabilmente a causa dei differenti tipi di preparazione usati. Infatti, in Europa, si tende ad utilizzare di più estrogeni sintetici e combinazioni di estrogeni e progestinici, mentre, nel Nord America, sono più comunemente usati gli estrogeni naturali [4].

Tra il 1983 ed il 1990, era stato condotto uno studio caso-controllo su TOS e rischio di tumore mammario nell'area di Milano, comprendente 3037 casi e 2569 controlli [12, 9]. Soltanto 5% dei casi e 3,5% dei controlli avevano riportato l'utilizzo di terapie sostitutive, corrispondente ad un rischio relativo (RR) di 1,3, di significatività marginale, con un moderato aumento del rischio in relazione alla durata dell'utilizzo (RR = 1,5 per l'utilizzo più lungo).

La prevalenza di TOS in menopausa, comunque, varia nelle diverse aree d'Italia ed è aumentata negli ultimi anni. Allo scopo, quindi, di fornire informazioni aggiornate, sono stati analizzati i dati derivanti da uno studio caso-controllo cooperativo più recente [13].

Materiali e metodi

I dati derivano da uno studio caso-controllo sul tumore mammario, condotto tra giugno 1991 e febbraio 1994, in sei aree italiane; nel Nord d'Italia: l'area urbana di Milano, le province di Pordenone e Gorizia, l'area urbana di Genova e la provincia di Forlì; nel Centro: la provincia di Latina; nel Sud: l'area urbana di Napoli. Da tutti i centri partecipanti allo studio sono stati utilizzati lo stesso questionario e manuale di codifica, mentre la formazione degli intervistatori ed il controllo per la validità e riproducibilità delle informazioni sono stati condotti centralmente. In media, meno del 4% dei casi e controlli ha rifiutato di partecipare.

I casi erano donne con tumore mammario incidente (diagnosticato, cioè, entro l'anno precedente all'intervista) ed istologicamente confermato, ricoverate nelle Università ed Ospedali Civili delle aree sotto sorveglianza. La presente analisi include un totale di 2569 casi in età tra i 23-74 anni (età media 55 anni).

I controlli riguardavano donne residenti nelle stesse aree geografiche e ricoverate per condizioni acute nella stessa rete di ospedali dove erano stati identificati i casi. Non sono state incluse nello studio le donne ricoverate per malattie ginecologiche, ormonali o neoplastiche. In totale sono state intervistate come controlli 2588 donne, in età tra i 20-74 anni (età media 56 anni), ricoverate per un vasto spettro di malattie acute non associate con fattori di rischio conosciuti o sospettati per il tumore mammario. Di queste, il 22% erano pazienti affette da traumi (soprattutto fratture e distorsioni), il 32% da disturbi ortopedici (soprattutto sciatalgia ed ernia del

disco), il 16% da patologie chirurgiche acute (soprattutto dell'addome, appendicite acuta ed ernia inguinale), il 18% da problemi oculistici (soprattutto cataratta e distacco della retina) ed il 12% da altre affezioni otorinolaringoiatriche e dentali.

Il questionario strutturato includeva informazioni su caratteristiche e abitudini personali, istruzione ed altri fattori socio-economici, abitudini di vita generali come il fumo ed il consumo di alcol e caffè, una sezione dettagliata sulle abitudini alimentari, alcuni indicatori di attività fisica, un'anamnesi ginecologica e ostetrica, comprendente l'uso di contraccettivi orali e TOS in menopausa. Tale sezione includeva l'uso di ormoni femminili per varie indicazioni, il tempo e durata di ogni episodio d'utilizzo e, quando possibile, il nome commerciale del prodotto utilizzato. Al fine di facilitare il ricordo, si presentava alla donna una lista con i nomi delle più comuni preparazioni ormonali, comprendente oltre il 90% delle vendite negli ultimi due decenni in Italia. Tutte le interviste sono state condotte in ospedale.

Analisi dei dati

Gli odds ratio (OR) per tumore mammario ed i corrispondenti intervalli di confidenza (IC) al 95%, per diverse misure d'utilizzo delle TOS, sono stati calcolati per mezzo di due tipi di modelli logistici di regressione multipla non condizionati [14] includendo: a) solo le variabili per centro ed età, in quinquenni, e b) variabili per centro, età, istruzione, stato civile, familiarità per tumore mammario, precedenti patologie mammarie benigne, parità ed età alla menopausa.

Risultati

Nessuna differenza è emersa per lo stato civile, ma i casi tendevano ad essere più istruiti, e a riportare una età più precoce al menarca ed una menopausa più tardiva dei controlli. Essi avevano avuto, inoltre, un minor numero di parti e gravidanze ed un'età tardiva al primo parto nonché una familiarità per tumore mammario ed una storia personale di patologie mammarie benigne circa due volte più frequenti che nei controlli. Tutti questi fattori sono stati considerati potenziali confondenti nelle analisi su TOS e tumore mammario, e, quindi, inclusi nelle equazioni di regressione logistica multiple.

La Tab. 1 prende in considerazione vari indicatori d'uso delle TOS. La stessa percentuale di casi e controlli (7,5%) riferiva di aver usato TOS. L'OR aggiustato per età era 1,0 mentre quello multivariato era 1,2 (95% IC 0,9-1,5). Il rischio aumentava proporzionalmente alla durata dell'utilizzo: gli OR multivariati erano di 1,0 per un uso per meno di 1 anno, 1,3 per 1-4 anni, e 1,5 per 5 o più anni. Il trend nel rischio era di significatività marginale. Quando è stato preso in considerazione il

Tabella 1. - Distribuzione di 2569 casi di carcinoma mammario e 2588 controlli, odds ratio (OR) e intervallo di confidenza (IC) al 95% per l'uso di terapie ormonali sostitutive (TOS) in menopausa, Italia, 1991-94

Terapie ormonali sostitutive	Casi		Controlli		OR (95% IC)	
	no.	(%)	no.	(%)	OR1 ^(a)	OR2 ^(a)
Uso						
No	2376	(92,5)	2395	(92,5)	1 ^(b)	1 ^(b)
Si	193	(7,5)	193	(7,5)	1,0 (0,8-1,3)	1,2 (0,9-1,5)
Anni di uso						
<1	91	(3,5)	98	(3,8)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,8-1,4)
1-4	73	(2,8)	66	(2,6)	1,1 (0,8-1,6)	1,3 (0,9-1,9)
≥5	27	(1,1)	23	(0,9)	1,3 (0,7-2,2)	1,5 (0,8-2,6) ^(c)
Sconosciuti	2	(0,1)	6	(0,2)	-	-
Anni dalla cessazione						
Uso attuale	27	(1,0)	32	(1,2)	0,8 (0,5-1,4)	0,8 (0,5-1,4)
<10	78	(3,0)	44	(1,7)	1,8 (1,2-2,6)	2,0 (1,3-2,9)
≥10	86	(3,3)	111	(4,3)	0,8 (0,6-1,1)	1,0 (0,7-1,3)
Sconosciuti	2	(0,1)	6	(0,2)	-	-

(a) Stime da modelli di regressione logistica multipla includenti termini per età e centro (OR1) più stato civile, istruzione, indice di massa corporea, età al menarca, parità, età al primo parto, stato menopausale, età alla menopausa, tipo di menopausa, patologie mammarie benigne e familiarità per tumore mammario (OR2).

(b) Categoria di riferimento.

(c) χ^2_1 per trend = 3,62; $p \approx 0,05$.

Tabella 2. - Odds ratio ^(a) (OR) di carcinoma mammario e intervallo di confidenza (IC) al 95% per l'uso di vari tipi di terapie ormonali sostitutive (TOS) in menopausa, Italia, 1991-94

Tipo di TOS	Casi	Controlli	OR (95% IC)
Mai utilizzate	2376	2395	1 ^(b)
Estrogeni naturali	30	27	1,3 (0,8-1,6)
Altri estrogeni da soli	32	41	0,9 (0,7-1,4)
Estrogeni e progestinici	6	4	1,6 (0,4-6,3)
Altri o non definiti	125	121	1,0 (0,8-1,5)

(a) Stime da modelli di regressione logistica multipla includenti termini per età, centro, istruzione, indice di massa corporea, parità, età alla menopausa, patologie mammarie benigne e familiarità per tumore mammario.

(b) Categoria di riferimento.

tempo trascorso dall'ultimo utilizzo, l'OR si mostrava significativamente elevato nelle donne che avevano smesso da meno di 10 anni (OR = 2,0; 95% IC 1,3-2,9), ma non in quelle che avevano smesso da 10 o più anni (OR = 1,0) o tra le poche utilizzatrici correnti.

Alcuni tipi di preparazione più comuni sono considerati nella Tab. 2. L'OR nelle utilizzatrici era di 1,3 per estrogeni naturali da soli, 0,9 per quelle di altri

estrogeni, soprattutto sintetici, e 1,0 per le utilizzatrici di altre preparazioni miste o non definite (inclusendo molte donne che riportavano un utilizzo delle TOS di breve durata). Soltanto 10 soggetti (6 casi e 4 controlli) avevano fatto uso di una terapia combinata di estrogeni e progestinici, corrispondente ad un OR di 1,6. Non vi era, dunque, alcuna eterogeneità significativa nell'utilizzo delle varie preparazioni tra casi e controlli.

Nella Tab. 3 l'andamento del rischio per il tempo trascorso dall'ultimo utilizzo di TOS (<10 e ≥10 anni) è considerato ulteriormente in diversi strati di covariate. OR superiori a 1 emergevano consistentemente per un uso recente nei diversi strati di età, parità, e familiarità per tumore mammario. L'associazione tendeva ad apparire leggermente più forte nelle donne più anziane, in quelle con meno anni d'istruzione e con un più alto indice di massa corporea. Lo stesso valeva per le donne con familiarità per tumore della mammella e con menopausa chirurgica, ma non per quelle con patologie benigne della mammella. Nessun termine d'interazione era, tuttavia, significativo. Allo stesso modo, nessuna evidenza d'interazione emergeva con il consumo di alcool, di sigarette e di vari cibi e nutrienti, compresi grassi e calorie totali. Comunque, dopo 10 anni di cessazione delle TOS, in nessuno strato permaneva un rischio elevato.

La Tab. 4 prende in esame l'interazione tra il tempo trascorso dall'ultimo utilizzo e la durata delle TOS. Gli OR per le donne che avevano smesso di assumere TOS da meno di 10 anni, erano di 1,4 per un utilizzo inferiore ai 5 anni, e 1,7 per un utilizzo di 5 o più anni. Per assunzioni di TOS più lontane nel tempo non c'era alcuna associazione positiva.

Tabella 3. - Odds ratio ^(a) (OR) di carcinoma mammario per recenza d'uso di terapie ormonali sostitutive (TOS) in menopausa in strati diversi. Confronto con non utilizzatrici, Italia 1991-94

Strato	Anni trascorsi dall'ultimo uso di TOS	
	<10 OR	≥10 OR
Età (anni)		
50-59	1,4	0,6
60-79	2,8 ^(b)	1,2
Istruzione (anni)		
<7	2,1 ^(b)	0,9
≥7	1,0	1,0
Indice di massa corporea (kg/m ²)		
<25	1,3	1,1
≥25	1,9 ^(b)	0,8
Età al menarca (anni)		
<13	1,8 ^(b)	0,9
≥13	2,0 ^(b)	1,0
Parità		
Nullipare	1,5	0,8
1-2	1,4	1,0
≥3	1,5	1,0
Età al primo parto (anni)		
<25	1,2	1,2
≥25	1,9 ^(b)	1,0
Familiarità per tumore mammario		
No	1,5	1,0
Sì	3,7	0,9
Patologie mammarie benigne		
No	1,7 ^(b)	0,9
Sì	1,0	0,8
Tipo di menopausa		
Naturale	1,8 ^(b)	1,0
Chirurgica o altro	2,6 ^(b)	0,9
Età alla menopausa (anni)		
<50	1,6	0,9
≥50	2,4 ^(b)	1,4

(a) Stime da modelli di regressione logistica multipla includenti termini per età, centro, stato civile, istruzione, indice di massa corporea, età alla menopausa, e familiarità per tumore mammario.

(b) L'intervallo di confidenza al 95% non include 1.

Conclusioni

Il nostro studio conferma l'assenza di una forte associazione tra TOS in menopausa e tumore mammario, pur evidenziando stime di rischio al di sopra dell'unità nelle donne che le avevano utilizzate per 5 o più anni. Soprattutto, un rischio elevato appariva nelle donne che avevano cessato recentemente l'uso delle TOS, con un

Tabella 4. - Odds ratio ^(a) di carcinoma mammario per durata e recenza d'uso della terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa. Confronto con non utilizzatrici, Italia, 1991-94

Anni di uso	Anni trascorsi dall'ultimo uso di TOS	
	<10	≥10
<5	1,4 (1,0-2,0)	1,0 (0,7-1,3)
≥5	1,7 (0,8-3,7) ^(b)	1,2 (0,5-2,9)

(a) Stime da modelli di regressione logistica multipla includenti termini per età, centro, stato civile, istruzione, indice di massa corporea, età al menarca, nulliparità, età al primo parto, stato menopausale, età alla menopausa, tipo di menopausa, patologie mammarie benigne e familiarità per tumore mammario.

(b) χ^2_1 per trend = 3,71; $p \approx 0,05$.

effetto "durata" solo in questo sottogruppo. Questi dati sono, perciò, compatibili con il rischio osservato in diversi studi precedenti [1, 3, 10].

E' interessante notare che analoghi aumenti del rischio di tumore della mammella, seguiti nell'arco di pochi anni da un livellamento od abbassamento del rischio, si riscontrano dopo gravidanze a termine ed uso di contraccettivi orali [15, 16]. In termini di modello "multistage", questo implicherebbe un effetto tardivo (late stage effect) delle TOS sulla carcinogenesi della mammella [17], come per il tumore dell'endometrio [18]. In termini di salute pubblica, questi risultati suggeriscono che il modesto aumento del rischio di tumore mammario è limitato ad alcuni anni dopo la cessazione, mentre non esiste un effetto "durata" importante. L'assenza di rischio aumentato nelle utilizzatrici di TOS alla diagnosi di tumore, se non dovuto al caso, potrebbe essere attribuito ad alcuni meccanismi di selezione che possono indurre le donne ad alto rischio di tumore mammario ad interrompere l'utilizzo delle TOS.

Sebbene l'interazione tra l'utilizzo di estrogeni esogeni ed età alla diagnosi di tumore non fosse significativa, sembra che il rischio da TOS sia più forte nelle donne anziane, in accordo con il declino biologico di ormoni endogeni legato all'età [5, 19] e con i dati di altri studi caso-controllo [20-23]. Sulla stessa linea di ragionamento [5], l'OR si presenta moderatamente (anche se non significativamente) più elevato nelle donne con menopausa chirurgica piuttosto che in quelle con menopausa naturale.

La conclusione più generale di questo studio, per quanto concerne il rapporto rischi/efficacia delle TOS, è che ci si trova davanti ad una terapia che, per proteggere dall'osteoporosi e, forse, dalle patologie cardiovascolari, deve essere prolungata fino a tarda età. Questo, tuttavia,

induce un aumento intorno al 50% del rischio di una neoplasia comune come quella della mammella [24]. La ricerca futura dovrà concentrarsi, in particolare, sul problema della reversibilità degli effetti favorevoli e sfavorevoli delle TOS, alla ricerca di uno schema che ottimizzi i primi e mantenga contenuti i secondi. L'uso di TOS dipenderà, tuttavia, in larga misura dagli eventuali vantaggi in termini di qualità della vita, e, quindi, dalla propensione individuale e sociale ad affrontare spese potenzialmente ingenti e rischi di tumore, pur modesti, per essi.

Ringraziamenti

Lavoro eseguito nell'ambito del contratto n. 95.00504.PF39 del CNR (Consiglio Nazionale per le Ricerche), Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica, e con il contributo dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro). Si ringrazia la Sig.ra Luigina Mei per il supporto tecnico.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 3 febbraio 1997.

BIBLIOGRAFIA

- HENDERSON, B.E. 1989. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **161**: 1859-1864.
- MAK, T.M. & ROSS, R.K. 1989. Risks and benefits of long-term treatment with estrogens. *Schweiz. Med. Wochenschr.* **119**: 1811-1820.
- STEINBERG, K.K., THACKER, S.B., SMITH, S.J., STROUP, D.F., ZACK, M.M., FLANDERS, W.D. & BERKELMAN, R.L. 1991. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* **265**: 1985-1990.
- Hormone replacement therapy and breast cancer risk*. 1992. R.D. Mann (Ed.). Parthenon, Park Ridge, NJ.
- BRINTON, L.A. & SCHAIRER, C. 1993. Estrogen replacement therapy and breast cancer risk. *Epidemiol. Rev.* **15**: 66-79.
- HUNT, K., VESSEY, M., McPHERSON, K. & COLEMAN, M. 1987. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* **94**: 620-635.
- EWERTZ, M. 1988. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int. J. Cancer* **42**: 832-838.
- BERGKVIST, L., ADAMI, H.O., PERSSON, I., HOOVER, R. & SCHAIRER, C. 1989. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen progestin replacement. *N. Engl. J. Med.* **321**: 293-297.
- LA VECCHIA, C., NEGRI, E., FRANCESCHI, S. & PARAZZINI, F. 1992. Non-contraceptive oestrogens and breast cancer: an update (letter). *Int. J. Cancer* **50**: 161-162.
- COLDITZ, G.A., STAMPFER, M.J., WILLETT, W.C., HENNEKENS, C.H., ROSNER, B. & SPEIZER, F.E. 1990. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* **264**: 2648-2653.
- COLDITZ, G.A., STAMPFER, M.J., WILLETT, W.C., HUNTER, D.J., MANSON, J.A.E., HENNEKENS, C.H., ROSNER, B.A. & SPEIZER, F.E. 1992. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control* **3**: 433-439.
- LA VECCHIA, C., DECARLI, A., PARAZZINI, F., GENTILE, A., LIBERATI, C. & FRANCESCHI, S. 1986. Non-cooperative oestrogens and the risk of breast cancer in women. *Int. J. Cancer* **38**: 853-858.
- LA VECCHIA, C., NEGRI, E., FRANCESCHI, S., FAVERO, A., NANNI, O., FILIBERTI, R., CONTI, E., MONTELLA, M., VERONESI, A., FERRARONI, M. & DECARLI, A. 1995. Hormone replacement treatment and breast cancer risk: a cooperative Italian study. *Br. J. Cancer* **72**: 244-248.
- BRESLOW, N.E. & DAY, N.E. 1980. *Statistical methods in cancer research. Vol. 1. The analysis of case-control studies*. IARC, Lyon. (IARC Scientific Publications, 32).
- BRUZZI, P., NEGRI, E., LA VECCHIA, C., DECARLI, A., PALLI, D., PARAZZINI, F. & ROSSELLI DEL TURCO, M. 1988. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Br. Med. J.* **297**: 1096-1098.
- LA VECCHIA, C., BRUZZI, P. & BOYLE, P. 1990. Some further consideration on the role of oral contraceptives in breast carcinogenesis. *Tumori* **76**: 220-224.
- DAY, N.E. & BROWN, C.C. 1980. Multistage models and primary prevention of cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **64**: 977-989.
- LA VECCHIA, C., FRANCESCHI, S., DECARLI, A., GALLUS, G. & TOGNONI, G. 1984. Risk factors for endometrial cancer at different ages. *J. Natl. Cancer Inst.* **73**: 667-671.
- CAULEY, J.A., GUTAL, J.P., KULLER, L.H., LEDONNE, D. & POWELL, J.G. 1989. The epidemiology of serum sex hormones in post-menopausal women. *Am. J. Epidemiol.* **129**: 1120-1131.
- BRINTON, L.A., HOOVER, R. & FRAUMENI, J.F. Jr. 1986. Menopausal estrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br. J. Cancer* **54**: 825-832.
- WINGO, P.A., LAYDE, P.M., LEE, N.C., RUBIN, G. & HOWARD, W.O. 1987. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* **257**: 209-215.
- PALMER, J.R., ROSENBERG, L., CLARKE, E.A., MILLER, D.R. & SHAPIRO, S. 1991. Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: results from the Toronto Breast Cancer Study. *Am. J. Epidemiol.* **134**: 1386-1395.
- KAUFMAN, D.W., PALMER, J.R., DE MOUZON, J., ROSENBERG, L., STOLLEY, P.D., WARSHAUER, M.E., ZAUBER, A.G. & SHAPIRO, S. 1991. Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer: results from the case-control surveillance study. *Am. J. Epidemiol.* **134**: 1375-1385.
- McPHERSON, K. 1995. Breast cancer and hormonal supplements in postmenopausal women. *Br. Med. J.* **311**: 699-700.