

B.4. ANALISIS DE LOS COMPONENTES DE LOS CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE CANCER DE MAMA

Once investigaciones expusieron datos sobre el tipo o la concentración de los componentes hormonales de los contraceptivos orales (ver tabla 72). De ellos, los datos de McPherson et al [391] no se utilizaron porque se refirieron sólo al consumo previo al primer embarazo completo. Tampoco pudieron ser incluidos los datos del estudio nacional británico, porque los autores no ofrecieron la distribución cruda de los datos, ni el intervalo de confianza del riesgo relativo.

En la tabla 73 se presentan los riesgos relativos según el tipo de estrógeno y progestágeno de la píldora, independientemente de su concentración. El riesgo relativo global observado fue superior al de la tabla 39, de 1.05.

Dentro de los estrógenos, el etinilestradiol obtuvo un riesgo relativo más alto que el mestranol (RRpc de 1.19 vs. 1.09). Dentro de los progestágenos, el linestrenol fue el que alcanzó un riesgo relativo más elevado, de 2.45. Resultados significativos también se obtuvieron con el norgestrel --d, l ó dl-- y la noretindrona y sus derivados.

La concentración de estrógenos y el riesgo de cáncer de mama se examinó mediante regresión lineal ponderada, de forma global, para cada uno de los dos componentes habituales (etinilestradiol y mestranol), y estratificando por la concentración de progestágenos (ver tabla 74). Tanto la concentración de etinilestradiol como la de mestranol no se relacionaron de manera significativa con el riesgo de cáncer de mama, de manera global, y cuando se estratificó por el nivel de progestágenos contenidos en el preparado. Llama la atención el que la relación entre los estrógenos y el cáncer sea de carácter

negativo (signo negativo de la pendiente y del coeficiente de correlación) cuando la concentración de estrógenos sea inferior a 2 mg, mientras que sucede el fenómeno contrario a concentraciones superiores.

Si hubo relación estadísticamente significativa negativa entre la concentración de progestágenos y el riesgo de cáncer de mama (tabla 75). Esta asociación se mantuvo cuando se estratificó por el nivel de concentración de estrógenos. Los resultados de la tabla 75 sugieren que a mayor concentración de progestágenos, independientemente de la concentración de estrógenos, menor es el riesgo de cáncer de mama.

TABLA 33; GENERALIDADES DE LOS ESTUDIOS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA

| Autores | Revista | Año | País | Diseño |
|------------------------------|---------------------------|-------|--------------|-----------|
| BCDSP | Lancet | 1973 | EE,UU. | C-C |
| Henderson <i>et al</i> | JNCI | 1974 | EE,UU. | C-C pobl. |
| Stavraky y Emmons | JNCI | 1974 | Canadá | C-C |
| Sartwell <i>et al</i> | JNCI | 1977 | EE,UU. | C-C |
| (Arthes <i>et al</i>) | Cancer | 1971) | | |
| Kelsey <i>et al</i> | Am J Epidemiol | 1978 | EE,UU. | C-C |
| Lees <i>et al</i> | Int J Cancer | 1978 | Canadá | C-C pobl. |
| Gambrell | Acta Obstet Gynecol Scand | 1979 | EE,UU. | Cohortes |
| (Gambrell <i>et al</i>) | J Reprod Med | 1979) | | |
| Ravnihar <i>et al</i> | Eur J Cancer | 1979 | Yugoslavia | C-C |
| Black <i>et al</i> | Cancer | 1980 | EE,UU. | C-C |
| Jick <i>et al</i> | Am J Epidemiol | 1980 | EE,UU. | C-C |
| Paffenbarger <i>et al</i> | Am J Epidemiol | 1980 | EE,UU. | C-C |
| (Paffenbarger <i>et al</i>) | Cancer | 1977) | | |
| (Fasal y Paffenbarger) | JNCI | 1975) | | |
| Clavel <i>et al</i> | Bull Cancer | 1981 | Francia | C-C |
| (Lé <i>et al</i>) | Edit INSERM | 1979) | | |
| Kelsey <i>et al</i> | JNCI | 1981 | EE,UU. | C-C |
| Rancharam <i>et al</i> | NIH N2 81-564 | 1981 | EE,UU. | Cohortes |
| RCGP Study | Br Med J | 1981 | Gran Bretaña | Cohortes |
| Trapido <i>et al</i> | JNCI | 1981 | EE,UU. | Cohortes |
| (Dry <i>et al</i>) | N Engl J Med | 1976) | | |
| Vessey <i>et al</i> | Br Med J | 1981 | Gran Bretaña | Cohortes |
| (Vessey <i>et al</i>) | J Biosoc Sci | 1976) | | |
| Brinton <i>et al</i> | Int J Epidemiol | 1982 | EE,UU. | C-C |
| (Brinton <i>et al</i>) | JNCI | 1979) | | |
| Harris <i>et al</i> | Am J Epidemiol | 1982 | EE,UU. | C-C pobl. |
| Janerich <i>et al</i> | J Chron Dis | 1983 | EE,UU. | C-C pobl. |
| Pike <i>et al</i> | Lancet | 1983 | EE,UU | C-C pobl. |
| (Pike <i>et al</i>) | Br J Cancer | 1981) | | |
| Vessey <i>et al</i> | Br J Cancer | 1983 | Gran Bretaña | C-C |
| (Vessey <i>et al</i>) | Br J Cancer | 1982) | | |
| (Vessey <i>et al</i>) | Br Med J | 1979) | | |
| (Vessey <i>et al</i>) | Lancet | 1975) | | |
| (Vessey <i>et al</i>) | Br Med J | 1972) | | |
| (Vessey <i>et al</i>) | Cancer | 1971) | | |

(Continúa)

TABLA 33: GENERALIDADES DE LOS ESTUDIOS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA (cont.)

| Autores | Revista | Año | País | Diseño |
|------------------------------|---------------------------|-------|----------------|-----------|
| Hennekens <i>et al</i> | JNCI | 1984 | EE.UU. | C-C |
| Olsson <i>et al</i> | Lancet | 1985 | Suecia | C-C |
| Talamini <i>et al</i> | Int J Epidemiol | 1985 | Italia | C-C |
| La Vecchia <i>et al</i> | Br J Cancer | 1986 | Italia | C-C |
| Lipnick <i>et al</i> | JAMA | 1986 | EE.UU. | Cohortes |
| Miller <i>et al</i> | Obstet Gynecol | 1986 | EE.UU. | C-C |
| (Rosenberg <i>et al</i>) | Am J Epidemiol | 1984) | | |
| Paul <i>et al</i> | Br Med J | 1986 | Nueva Zelanda | C-C pobl. |
| Alexander <i>et al</i> | J Epidemiol Commun Health | 1987 | Gran Bretaña | C-C |
| Lee <i>et al</i> | JNCI | 1987 | Costa Rica | C-C pobl. |
| McPherson <i>et al</i> | Br J Cancer | 1987 | Gran Bretaña | C-C |
| (McPherson <i>et al</i>) | Lancet | 1983) | | |
| Brownson <i>et al</i> | Arch Intern Med | 1988 | EE.UU. | C-C |
| Ravnihar <i>et al</i> | Neoplasma | 1988 | Yugoslavia | C-C |
| CASH; Stadel <i>et al</i> | Lancet | 1989 | EE.UU. | C-C pobl. |
| (Schlesselman <i>et al</i>) | JAMA | 1988) | | |
| (Stadel <i>et al</i>) | Contraception | 1988) | | |
| (Schlesselman <i>et al</i>) | Contraception | 1987) | | |
| (CDC) | N Engl J Med | 1986) | | |
| (Stadel <i>et al</i>) | Lancet | 1985) | | |
| (CDC) | JAMA | 1983) | | |
| Dupont <i>et al</i> | Cancer | 1989 | EE.UU. | C-C |
| Meirik <i>et al</i> | Contraception | 1989 | Suecia-Noruega | C-C pobl. |
| (Meirik <i>et al</i>) | Lancet | 1986) | | |
| Miller <i>et al</i> | Am J Epidemiol | 1989 | EE.UU. | C-C |
| UK National Study | Lancet | 1989 | Gran Bretaña | C-C pobl. |

BCDSP: Boston Collaborative Drug Surveillance Program
 RCGP: Royal College of General Practitioners
 CASH: Cancer and Steroid Hormone
 CDC: Centers for Disease Control
 UK: United Kingdom
 C-C: Casos y Controles; pobl.: poblacional

TABLA 34: GENERALIDADES DE LOS ESTUDIOS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA

| Autores | Recogida de información | Edad sujetos | Epidemiólogo | Apoyo económico | Institución ejecutora |
|---------------------------|-------------------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------------|
| BCDSP | 1972 | 20-75 | ?? | Beca | Univers/otros |
| Henderson <i>et al</i> | 1971-?? | < 65 | Si (>12) | Beca | Universidad |
| Stavraky y Emons | 1967-1971 | Todas | Si (12) | Beca | Univers/otros |
| Sartwell <i>et al</i> | 1969-1972 | < 50 | Si (12) | Beca | Universidad |
| Kelsey <i>et al</i> | 1971-1973 | 20-44 | Si (12) | Beca | Univers/otros |
| Lees <i>et al</i> | 1971-1974 | 30-49 | Si (>12) | Beca | Univers/otros |
| Gambrell | 1972-1977 | ?? | - | - | Hospital |
| Ravnihar <i>et al</i> | 1972-1974 | 15-64 | Si (>12) | Beca | Universidad |
| Black <i>et al</i> | 1970-?? | <54 | - | - | Univers/otros |
| Jick <i>et al</i> | 1975-1978 | 30-55 | Si (12) | Beca | Univers/otros |
| Paffenbarger <i>et al</i> | 1970-1977 | Todas | Si (12) | Beca | Univers/otros |
| Clavel <i>et al</i> | 1976-1980 | ?? | Si (12) | Beca | Institut/fund. |
| Kelsey <i>et al</i> | 1977-1979 | 45-74 | Si (12) | Beca | Universidad |
| Rancharam <i>et al</i> | 1968-1977 | 20-54 | Si (12) | Beca | Institut/fund. |
| RC6P Study | 1968-?? | 15-?? | Si (12) | Beca/Cia. | Institut/fund. |
| Trapido <i>et al</i> | 1970-1976 | 25-57 | Si (12) | Beca | Universidad |
| Vessey <i>et al</i> | 1968-1980 | 25-39 | Si (12) | Beca | Univers/otros |
| Brinton <i>et al</i> | 1973-1977 | Todas | Si (12) | - | Univers/otros |
| Harris <i>et al</i> | 1977-1978 | 35-54 | Si (12) | Beca | Univers/otros |
| Janerich <i>et al</i> | 1974-1976 | < 45 | Si (12) | Beca | Institut/fund. |
| Pike <i>et al</i> | 1972-1982 | < 37 | Si (12) | Beca | Universidad |
| Vessey <i>et al</i> | 1968-1980 | 16-50 | Si (12) | Beca/Cia | Univers/otros |
| Hennekens <i>et al</i> | 1960-1976 | < 55 | Si (12) | Beca | Univers/otros |
| Olsson <i>et al</i> | 1979-1983 | < 45 | - | - | Univers/otros |

(Continúa)

TABLA 34: GENERALIDADES DE LOS ESTUDIOS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA (cont.)

| Autores | Recogida de información | Edad sujetos | Epidemiólogo | Apoyo económico | Institución ejecutora |
|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------------|
| Talamini <i>et al</i> | 1980-1983 | 27-79 | Sí (12) | Beca | Univers/otros |
| La Vecchia <i>et al</i> | 1982-1985 | < 60 | Sí (>12) | Beca | Univers/otros |
| Lipnick <i>et al</i> | 1976-1980 | 30-55 | Sí (12) | Beca | Univers/otros |
| Miller <i>et al</i> | 1977-1983 | 20-59 | Sí (12) | Beca/Cía | Univers/otros |
| Paul <i>et al</i> | 1983-1985 | 25-54 | Sí (12) | Beca | Univers/otros |
| Alexander <i>et al</i> | 1982-1985 | 45-64 | Sí (12) | Beca | Univers/otros |
| Lee <i>et al</i> | 1982-1984 | 25-58 | Sí (>12) | Beca | Univers/otros |
| McPherson <i>et al</i> | 1980-1984 | 16-64 | Sí (12) | Beca | Univers/otros |
| Brownson <i>et al</i> | 1979-1986 | ?? | Sí (12) | Beca | Institut/fund. |
| Ravnihar <i>et al</i> | 1980-1983 | 24-54 | Sí (12) | Beca | Univers/otros |
| CASH; | 1980-1982 | 20-54 | Sí (12) | Beca | Univers/otros |
| Dupont <i>et al</i> | ?? | > 20 | Sí (12) | Beca | Univers/otros |
| Meirik <i>et al</i> | 1984-1985 | < 45 | Sí (12) | Beca | Univers/otros |
| Miller <i>et al</i> | 1983-1986 | 25-45 | Sí (12) | Beca/Cía | Univers/otros |
| UK National Study | 1982-1985 | < 36 | Sí (12) | Beca | Univers/otros |

BCDSP: Boston Collaborative Drug Surveillance Program
 RCGP: Royal College of General Practitioners
 CASH: Cancer and Steroid Hormone

TABLA 35: SELECCION DE PARTICIPANTES EN LOS ESTUDIOS DE CONTR. ORALES Y CANCER DE MAMA

| Autores | Nº Centros | Grupo índice | Grupo comparación | Apareamiento |
|---------------------------|---------------|--------------------|------------------------|--------------|
| BCDSP | 24 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | - |
| Henderson <i>et al</i> | 1 | Casos (Registro) | Controles (Médicos) | E,R,SES |
| Stavraky y Emmons | 1 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | - |
| Sartwell <i>et al</i> | 1 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | E,R,SM,PH |
| Kelsey <i>et al</i> | 11 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | E,SM,R,ED,EI |
| Lees <i>et al</i> | - | Casos (Registro) | Controles (Comunidad) | - |
| Gambrell | 1 | CO+ (Hospital) | Datos población gral. | - |
| Ravnihar <i>et al</i> | 1 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | E,FA |
| Black <i>et al</i> | 2 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | - |
| Jick <i>et al</i> | ?? | CO+ (Cía seguros) | CO- (Cía seguros) | - |
| | | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | E,EI,H |
| Paffenbarger <i>et al</i> | 19 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | E,R,FA,H |
| Clavel <i>et al</i> | 61 | Casos (Hospital) | Enf. benigna mama (H) | E,H |
| Kelsey <i>et al</i> | ?? | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | - |
| Rancharam <i>et al</i> | 1 | CO+ (Cía seguros) | CO- (idem) | - |
| RCGP Study | 1400 | CO+ (Consultas) | CO- (Consultas) | E,SM |
| Trapido <i>et al</i> | 1 | CO+ (Comunidad) | CO- (Comunidad) | - |
| Vessey <i>et al</i> | 17 | CO+ (Plan. fam.) | DIU/DIA (Plan. fam.) | - |
| Brinton <i>et al</i> | 28 | Casos (Despistaje) | Controles (Despistaje) | E,R,C,FA |
| Harris <i>et al</i> | ?? | Casos (Registro) | Controles (Comunidad) | - |
| Janerich <i>et al</i> | ?? | Casos (Registro) | Controles (Comunidad) | E,EIE,CR |
| Pike <i>et al</i> | ?? | Casos (Registro) | Controles (Comunidad) | E,VEC |
| Vessey <i>et al</i> | 9 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | E,H |
| Hennekens <i>et al</i> | ?? | Casos (Encuesta) | Controles (Encuesta) | E,SM,PH,TM |
| Olsson <i>et al</i> | 3 | Casos (Registro) | Controles (Comunidad) | E,PAR |
| Talamini <i>et al</i> | 1 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | E |
| La Vecchia <i>et al</i> | 5 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | - |
| Lipnick <i>et al</i> | ?? | CO+ (Enfermeras) | CO- (Enfermeras) | - |
| Miller <i>et al</i> | ?? | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | E,TE,AG |
| Paul <i>et al</i> | ?? | Casos (Registro) | Controles (Comunidad) | - |
| Alexander <i>et al</i> | ?? | Casos (Despistaje) | Controles (Despistaje) | E,C |
| Lee <i>et al</i> | ?? | Casos (Registro) | Controles (Comunidad) | - |

(Continúa)

TABLA 35: SELECCION DE PARTICIPANTES EN LOS ESTUDIOS DE C. ORALES Y CANCER DE MAMA (cont.)

| Autores | Nº Centros | Grupo índice | Grupo comparación | Apareamiento |
|------------------------|---------------|--------------------|------------------------|--------------|
| McPherson <i>et al</i> | 8 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | E |
| Brownson <i>et al</i> | 1? | Casos (Despistaje) | Controles (Despistaje) | E,CR |
| Ravnihar <i>et al</i> | 1 | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | E,FA,CR |
| CASH: | ?? | Casos (Registro) | Controles (Comunidad) | E,TE,AG |
| Dupont <i>et al</i> | 3 | CO+ y EB (Hosp.) | CO- y EB (Hospital) | - |
| Meirik <i>et al</i> | ?? | Casos (Registro) | Controles (Comunidad) | E,CR |
| Miller <i>et al</i> | ?? | Casos (Hospital) | Controles (Hospital) | - |
| UK National Study | ?? | Casos (Registro) | Controles (Méd. gral.) | E,NG |

ABREVIATURAS

| | | | |
|--------|---|-------|--|
| A: | Area | EIE: | Edad al primer embarazo |
| AG: | Area geográfica | FA: | Fecha de admisión al centro |
| BCDSP: | Boston Collaborative Drug Surveillance Program | H: | Hospital |
| C: | Centro | MG: | Médico general |
| CASH: | Cancer and Steroid Hormone | PAR: | Parroquia |
| CO+: | Consumo de contraceptivos orales | PH: | Status de pago en el hospital |
| CO-: | No consumo de contraceptivos orales | R: | Raza |
| CR: | Condado de residencia | RCGP: | Royal College of General Practitioners |
| E: | Edad | SM: | Situación marital |
| EB: | Enfermedad benigna de mama | SMP: | status menopáusico |
| ED: | Nivel de educación | TE: | Tiempo de entrevista |
| EI: | Epoca del ingreso en el centro | TM: | Tipo de menopausia |
| | | VEC: | Vecindario |

TABLA 36: RIESGO RELATIVO Y POTENCIA DE LA ASOCIACION ENTRE LOS CO Y EL C. DE MAMA (cont.)

| Autores | Comparación | Status menopáusico | RR | IC 95% | Varianza | Potencia |
|--------------------------------|-------------|-----------------------|-------|------------|----------|----------|
| Hennekens <i>et al</i> | AV/N | ?? | 1.00 | 0.90-1.20 | 0.0058 | 0.084 |
| | UR/N | Pre- | 0.70 | 0.50-1.00 | 0.0313 | 0.441 |
| Olsson <i>et al</i> | AV/N | ?? | 3.11* | 1.78-5.40* | 0.0797 | ?? |
| Talamini <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0.70 | 0.40-1.40 | 0.1033 | 0.153 |
| La Vecchia <i>et al</i> | AV/N | ?? | 1.13 | 0.81-1.52 | 0.0259 | 0.043 |
| Lipnick <i>et al</i> | AV/N | ?? | 1.00 | 0.80-1.30 | 0.0154 | 0.988 |
| | CA/N | | 1.50 | 1.00-2.30 | 0.0452 | 0.219 |
| | CP/N | | 1.00 | 0.80-1.30 | 0.0154 | 0.065 |
| Miller <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0.90 | 0.70-1.40 | 0.0336 | 0.058 |
| Paul <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0.94 | 0.70-1.25 | 0.0219 | 0.812 |
| Alexander <i>et al</i> | AV/N | ?? | 1.14 | 0.75-1.73 | 0.0455 | 0.065 |
| Lee <i>et al</i> | AV/N | ?? | 1.20 | 0.80-1.80 | 0.0428 | 0.211 |
| McPherson <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0.96* | 0.81-1.13* | 0.0075 | 0.071 |
| Brownson <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0.85 | 0.61-1.18 | 0.0283 | 0.091 |
| Ravnihar <i>et al</i> CASH: | AV/N | ?? | 1.62 | 1.26-2.08 | 0.0164 | 0.876 |
| | | Pre- | 1.00 | 0.70-1.40 | 0.0313 | 0.094 |
| | | Peri- | 1.10 | 0.70-1.80 | 0.0582 | 0.038 |
| | | Post- | 0.72* | 0.53-0.97* | 0.0241 | 0.542 |
| | Total | | 1.00 | 0.90-1.10 | 0.0026 | 0.647 |
| Dupont <i>et al</i> | CA/N | Pre- | 0.83 | 0.42-1.61 | 0.1175 | 0.431 |
| Meirik <i>et al</i> | AV/N | ?? | 1.43* | 1.06-1.92* | 0.0226 | 0.641 |
| Miller <i>et al</i> | AV/N | Pre- | 2.00 | 1.59-2.52* | 0.0140 | 0.896 |
| | | Post- | 8.00 | 3.87-16.5* | 0.137! | 0.038 |
| | | Total | 2.00 | 1.40-2.90 | 0.0345 | 0.887 |
| UK National Study | AV/N | Pre-? | 1.22* | 0.86-1.71* | 0.0304 | 0.174 |

BCDSP: Boston Collaborative Drug Surveillance Program; RCGP: Royal College of General Practitioners; CASH: Cancer and Steroid Hormone; UK: United Kingdom (Reino Unido)
 Pre-?: Se asume premenopáusicas por la edad (<37), aunque los autores no lo aclaren.
 AV/N: Consumieron alguna vez contraceptivos orales frente a no consumieron nunca
 CA/N: Consumían en el presente contraceptivos orales frente a no consumieron nunca
 CP/N: Consumieron en el pasado contraceptivos orales frente a no consumieron nunca
 UR/N: Consumidoras recientes frente a las que nunca consumieron contraceptivos orales
 (*): Intervalo de confianza estimado en base al nivel de significación alcanzado
 (†): Estimación propia, en base a los datos crudos.
 (°): Intervalo de confianza estimado en base a la varianza de los datos brutos.
 (°): Estimación teniendo en cuenta el método de Woolf-Haldane, ya que los autores solo proporcionan el RR y su intervalo de confianza.

TABLA 36: RIESGO RELATIVO Y POTENCIA DE LA ASOCIACION ENTRE LOS C. ORALES Y EL C. DE MAMA

| Autores | Comparación | Status menoapúxico | RR | IC 95% | Varianza | Potencia |
|---------------------------|-------------|-----------------------|-------------------|------------------------|----------|----------|
| BCDSP | AV/N | ?? | 0,59 ⁺ | 0,17-2,02 ⁺ | 0,3907 | 0,045 |
| Henderson <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0,74 | 0,46-1,20 ⁺ | 0,0601 | 0,145 |
| Stavraky y Emmons | AV/N | Pre- | 1,05 | 0,01-195 [*] | 7,2798 | ?? |
| Sartwell <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0,86 | 0,50-1,50 | 0,0786 | 0,071 |
| Kelsey <i>et al</i> | AV/N | Pre- | 1,60 | 0,80-2,40 | 0,0839 | 0,108 |
| Lees <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0,92 ⁺ | 0,66-1,26 ⁺ | 0,0270 | 0,877 |
| Gambrell | AV/N | ?? | 0,83 ⁺ | 0,58-1,19 ⁺ | 0,0345 | ?? |
| Ravnihar <i>et al</i> | AV/N | ?? | 1,10 ⁺ | 0,68-1,75 ⁺ | 0,0576 | 0,045 |
| Black <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0,80 ⁺ | 0,55-1,17 ⁺ | 0,0363 | 0,027 |
| Jick <i>et al</i> | AV/N | Pre- | 1,23 ⁺ | 0,97-1,57 ⁺ | 0,1230 | 0,355 |
| | CA/N | | 1,55 ⁺ | 0,89-2,66 ⁺ | 0,2786 | 0,620 |
| | CP/N | | 1,03 ⁺ | 0,67-1,59 ⁺ | 0,2203 | 0,105 |
| Paffenbarger <i>et al</i> | AV/N | Pre- | 1,09 | 0,86-1,23 ⁺ | 0,0080 | 0,049 |
| | | Post- | 1,24 | 0,77-1,20 ⁺ | 0,0126 | 0,200 |
| | | Total | 0,96 ⁺ | 0,85-1,08 ⁺ | 0,0040 | 0,108 |
| | CA/N | ?? | 1,50 | 1,02-2,21 [*] | 0,0389 | 0,278 |
| Clavel <i>et al</i> | AV/N | ?? | 1,62 | 1,19-2,20 [*] | 0,0246 | 0,349 |
| Kelsey <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0,90 | 0,80-1,00 | 0,0033 | 0,085 |
| Rancharam <i>et al</i> | AV/N | ?? | 1,20 | 0,84-1,72 [*] | 0,0335 | 0,123 |
| RCGP Study | AV/N | Pre- | 1,19 | 0,80-1,70 | 0,0371 | 0,186 |
| | CA/N | | 1,26 | 0,70-2,20 | 0,0854 | 0,209 |
| | CP/N | | 1,14 | 0,70-1,90 | 0,0649 | 0,080 |
| Trapido <i>et al</i> | AV/N | Pre- | 0,84 | 0,70-1,20 | 0,0209 | 0,281 |
| Vessey <i>et al</i> | AV/N | Pre- | 0,96 | 0,59-1,63 | 0,0673 | 0,035 |
| Brinton <i>et al</i> | AV/N | Pre- | 1,11 | 0,80-1,50 | 0,0258 | 0,040 |
| | | Post- | 1,02 | 0,60-1,60 | 0,0630 | 0,028 |
| | | Total | 1,08 | 0,80-1,40 | 0,0205 | 0,087 |
| | CA/N | Pre- | 1,06 | 0,66-1,89 [*] | 0,0726 | 0,051 |
| Harris <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0,80 | 0,60-1,30 | 0,0415 | 0,229 |
| Janerich <i>et al</i> | AV/N | ?? | 1,22 | 0,88-1,69 | 0,0277 | 0,297 |
| Pike <i>et al</i> | AV/N | Pre-? | 1,64 ⁺ | 1,14-2,36 ⁺ | 0,0346 | 0,833 |
| Vessey <i>et al</i> | AV/N | ?? | 0,98 | 0,81-1,18 | 0,0092 | 0,093 |

(Continúa)

TABLA 37: TAMAÑO MUESTRAL, AJUSTE Y VALORACION DE LOS ESTUDIOS ENTRE LOS CONTRA-
CEPTIVOS ORALES Y EL CANCER DE MAMA

| Autores | Tamaño de los grupos Indice | Referencia | VARIABLES por las que se ajusta | Puntuación de calidad |
|---------------------------|--------------------------------|------------|--|--------------------------|
| BCDSP | 23 | 842 | - | 48.9 |
| Henderson <i>et al</i> | 307 | 307 | - | 68.1 |
| Stavraky y Emons | 30 | ?? | - | 59.6 |
| Sartwell <i>et al</i> | 264 | 367 | E, R, SM, AF, EIEC, NE, SMP | 72.3 |
| Kelsey <i>et al</i> | 99 | 99 | EIEC, RE, PNP, OPM, NP | 78.7 |
| Lees <i>et al</i> | 295 | 507 | E | 57.4 |
| Gambrell | ?? | ?? | E, R | 24.4 |
| Ravnihar <i>et al</i> | 190 | 445 | - | 59.6 |
| Black <i>et al</i> | 398 | 502 | P* | 51.1 |
| Jick <i>et al</i> | 9292-año | 59956-año | EM, EIEC, ED, R, EB, IMC | 77.8 |
| Paffenbarger <i>et al</i> | 1858 | 3368 | EM, R, ED, EIM, E, NEC, TM EMP | 68.1 |
| Clavel <i>et al</i> | 447 | 888 | E, EIEC, P, CS | 62.2 |
| Kelsey <i>et al</i> | 330 | 1348 | E, EIEC, EM, RE, EB, AF | 74.5 |
| Rancharam <i>et al</i> | 24344-año | 13029-año | E, P, ED, UE | 76.7 |
| RCGP Study | 176693-año | 129593-año | E, P, T, CS | 71.1 |
| Trapido <i>et al</i> | 127636-año | 298122-año | E, P, EIEC, ED, EB, | 62.2 |
| Vessey <i>et al</i> | 88608-año | 53353-año | E, EIEC, EB, CS | 77.8 |
| Brinton <i>et al</i> | 962 | 858 | E, EM, EIEC, EMP, AF, W, CP | 76.6 |
| Harris <i>et al</i> | 109 | 468 | E, EIEC, ED, TM | 78.7 |
| Janerich <i>et al</i> | 253 | 497 | ?? | 78.7 |
| Pike <i>et al</i> | 318 | 314 | E, EIEC | 82.2 |
| Vessey <i>et al</i> | 1176 | 1176 | CS, EM, EIEC, SMP, T, EB, AF | 66.0 |
| Hennekens <i>et al</i> | 989 | 9901 | E | 74.5 |
| Olsson <i>et al</i> | 80 | 225 | EM, EIEC | 69.8 |
| Talamini <i>et al</i> | 368 | 373 | E, AG, SM, ED, EM, SMP, P, EIEC, T, IMC | 68.1 |
| La Vecchia <i>et al</i> | 782 | 1282 | E, SM, ED, SES, EM, EIEC, SMP, IMC, T, DCH | 83.0 |
| Lipnick <i>et al</i> | 49283 | 57047 | E, EM, EMP, EIEC, AF, P, EB IMC | 64.4 |
| Miller <i>et al</i> | 1191 | 5026 | EM, EIEC, P, SMP, EB, R, RE AF, ED, SM, IMC, CA, NHP | 74.5 |
| Paul <i>et al</i> | 433 | 897 | E, EM, EIEC, EB, AF, ET | 70.2 |
| Alexander <i>et al</i> | 186 | 743 | - | 61.7 |
| Lee <i>et al</i> | 155 | 748 | ED, AG, SES, W, P, SMP, DMPA, EB, EIEC, L, INF, AF, NEX | 78.7 |

(Continúa)

TABLA 37 (cont.)

| Autores | Tamaño de los grupos Indice | Referencia | Variabes por las que se ajusta | Puntuación de calidad |
|------------------------|--------------------------------|------------|---|--------------------------|
| McPherson <i>et al</i> | 351 | 774 | EIEC, EM, SMP, EB, AF, CS, T | 68.1 |
| Brownson <i>et al</i> | 456 | 1699 | EIEC, P, EM, SMP, SM, T, AF, IMC | 70.2 |
| Ravnihar <i>et al</i> | 534 | 1989 | ED, EM, EIEC, SMP, HBM, AF | 82.2 |
| CASH; | 2881 | 2599 | P, EM, EIEC, AF, EB | 82.2 |
| Dupont <i>et al</i> | 448 | 2422 | E, DS | 58.1 |
| Meirik <i>et al</i> | 422 | 527 | EM, EIEC, P, SMP, EB, AF | 91.1 |
| Miller <i>et al</i> | 407 | 424 | E, AG, AE, EIE, P, EM, EMP, AF, EB, CA, ED, RE, IMC, NVD | 80.0 |
| UK National Study | 755 | 755 | EM, NP, EIEC, AF, EB | 91.1 |

ABREVIATURAS

| | |
|--|--|
| AE: año de entrevista | INF: historia de infertilidad |
| AF: antecedentes familiares de cáncer | L: historia de lactancia |
| AG: área geográfica de residencia | NE: número de embarazos |
| BCDSP: Boston Collaborative Drug Surveillance Program | NEC: número de embarazos completos |
| CA: consumo de alcohol | NEX: nº de exámenes mamarios previos |
| CASH: Cancer and Steroid Hormone | NHP: número de hospitalizaciones previas |
| CP: cirugía previa de mama | NP: nuliparidad |
| CS: clase social | NVD: número de visitas obstétricas |
| DMPA: consumo de medroxiprogesterona | OCH: uso otros contraceptivos hormonales |
| DS: duración del seguimiento | OPM: operaciones previas de mama |
| E: edad | P: paridad |
| EB: historia de enf. benigna de mama | PNP: país de nacimiento del padre |
| ED: educación | R: raza |
| EIE: edad al primer embarazo | RCGP: Royal of College General Practitioners |
| EIEC: edad al fin del 1º embarazo completo | RE: religión |
| EIM: edad al primer matrimonio | SM: status marital |
| EM: edad de la menarquia | SMP: status menopáusico |
| EMP: edad de menopausia | T: consumo de tabaco |
| ET: etnia | TM: tipo de menopausia |
| HBM: historia de biopsia mamaria | UE: uso de estrógenos |
| IMC: índice de masa corporal (Quetelet) | UK: United Kingdom (Reino Unido) |
| | V: peso |

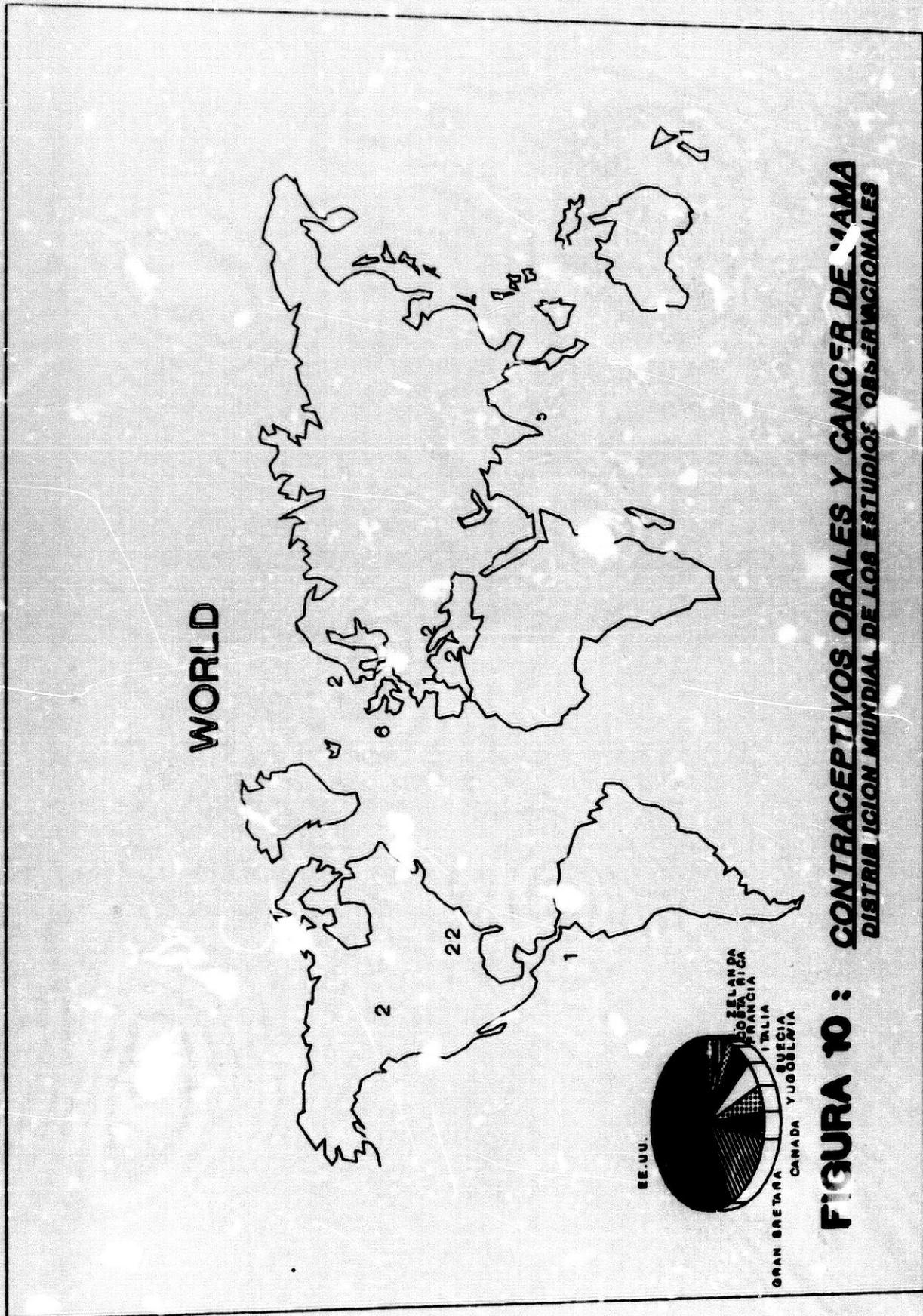


FIGURA 10 : CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE VAMA
DISTRIBUCION MUNDIAL DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Figura 11
Calidad de los estudios de CO y c.
de mama por año de publicación

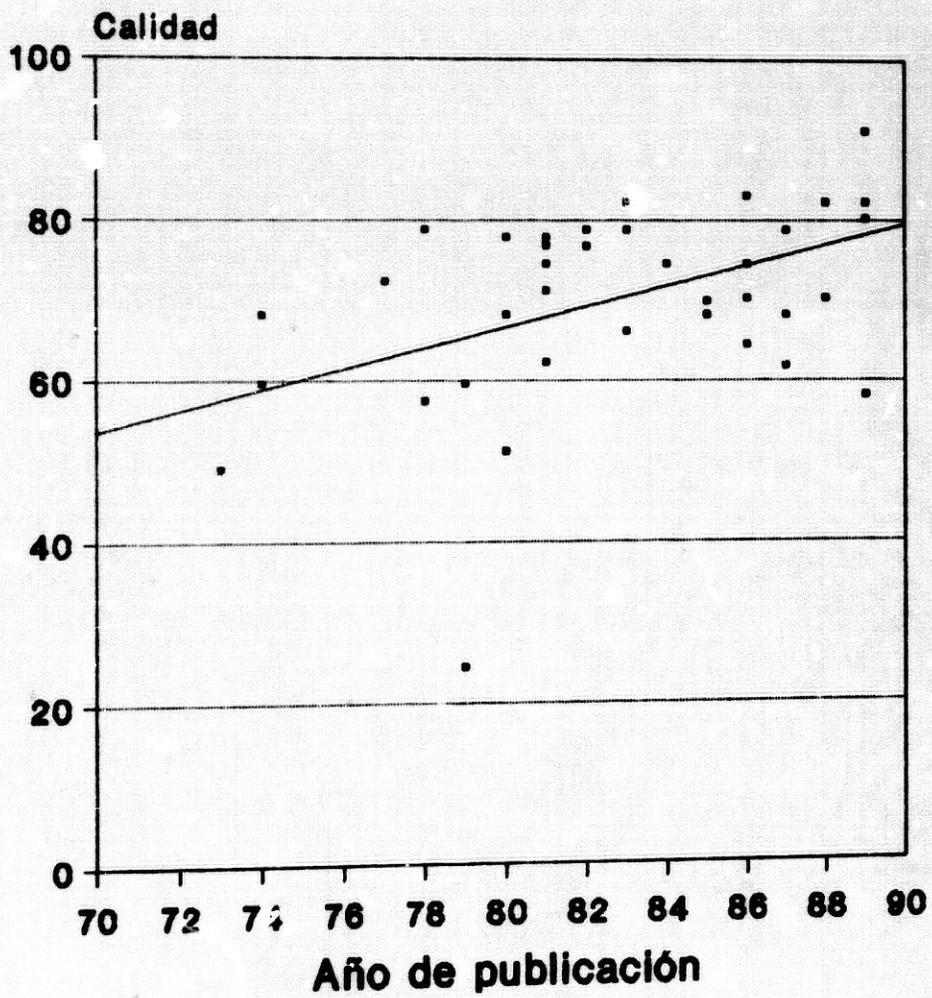


TABLA 38: CALIDAD DE LA INVESTIGACION EN RELACION CON VARIAS CARACTERISTICAS DE LAS INVESTIGACIONES

| Variable | Estrato | m ± s | P |
|-----------------|--------------------------------|---------------------|--------|
| Revista | General | 72.8 ± 11.0 | |
| | Sanitaria | 74.3 ± 6.2 | |
| | Obstet. y Ginecol. | 63.3 ± 28.4 | |
| | Cáncer | 67.4 ± 9.2 | |
| | | $F(3, 34) = 953.26$ | <0.001 |
| Diseño | Cohortes | 60.0 ± 18.6 | |
| | Casos y controles | 71.6 ± 10.3 | |
| | | $F(1, 37) = 49$ | <0.001 |
| Ayuda económica | No | 55.5 ± 20.2 | |
| | Sí (beca oficial) | 71.5 ± 10.3 | |
| | Sí (beca + Cía Farm) | 73.9 ± 5.0 | |
| | | $F(2, 36) = 51.40$ | <0.001 |
| Institución | Universidad | 69.8 ± 7.6 | |
| | Hospital no Univ. | 24.4 ± 0.0 | |
| | Otras instituciones | 70.6 ± 5.8 | |
| | Universidad/Otros | 71.8 ± 10.8 | |
| | | $F(3, 35) = 43.41$ | <0.001 |
| Epidemiólogo | Sí (1 ^{er} firmante) | 67.4 ± 14.3 | |
| | Sí (>1 ^{er} firmante) | 74.6 ± 9.6 | |
| | No/No consta | 62.2 ± 9.0 | |
| | | $F(2, 36) = 37.73$ | <0.001 |

Análisis empleado ANOVA I.
m ± s: media ± desviación típica

Figura 12
RR de los CO en el C. de Mama
por año de publicación

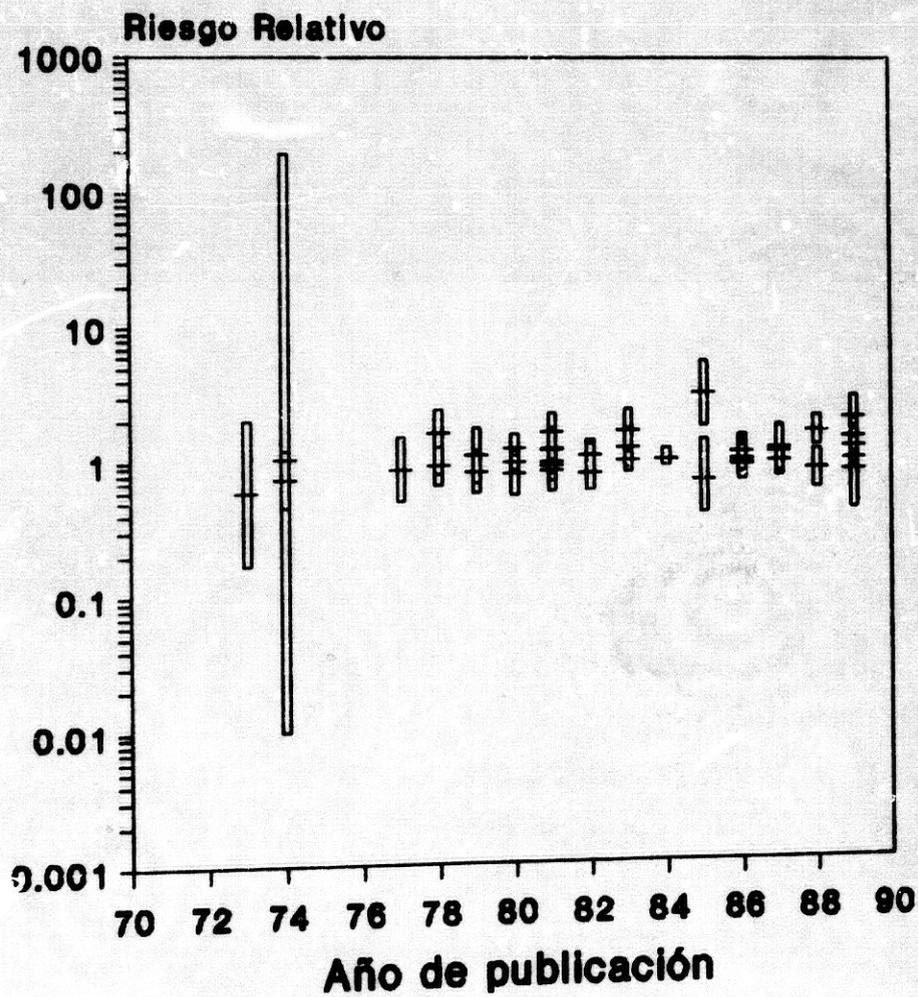


Figura 13
RR de los CO en el C. de Mama
en función del tamaño muestral

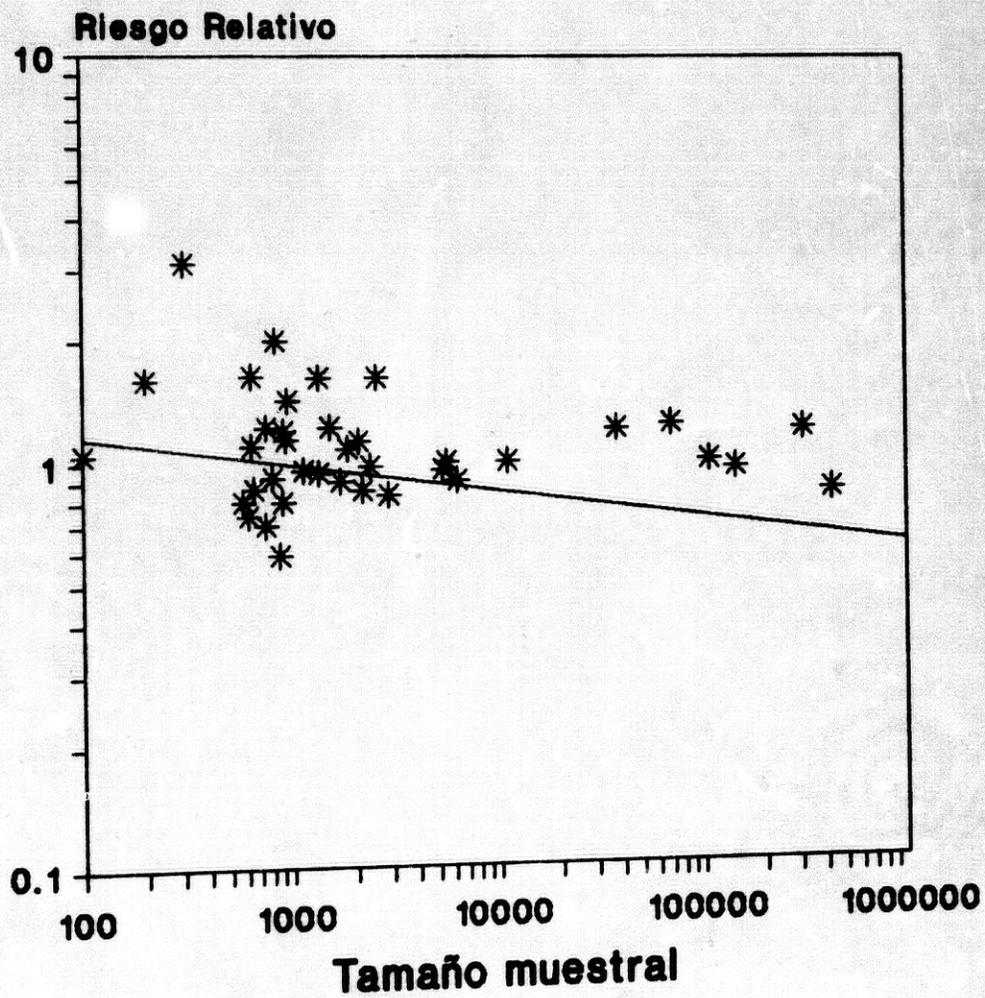


TABLA 39: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA (LA SITUACION MENOPAUSICA NO INFLUYE EN LA EPI-DEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD)

| N | META-ANALISIS I | | META-ANALISIS III | |
|----------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | 39 | | 28 | |
| Global | RRp | 1.05 (1.01-1.10) | 1.05 (1.01-1.10) | |
| | RRpc | 1.06 (1.01-1.11) | 1.06 (1.01-1.12) | |
| | χ^2 | 92.97 p< 0.001 | 62.75 p< 0.001 | |
| E. cohorte | RRp | 0.98 (0.86-1.12) | 1.01 (0.87-1.16) | |
| | RRpc | 1.00 (0.85-1.19) | 1.01 (0.85-1.21) | |
| | χ^2 | 4.21 n.s. | 3.28 n.s. | |
| E. casos y controles | RRp | 1.06 (1.02-1.11) | 1.06 (1.01-1.11) | |
| | RRpc | 1.07 (1.02-1.12) | 1.07 (1.01-1.12) | |
| | χ^2 | 87.59 p< 0.001 | 59.23 p< 0.001 | |
| χ^2 | | 1.11 n.s. | 0.63 n.s. | |
| | Publicado (1983) | RRp | 1.02 (0.96-1.08) | 1.02 (0.96-1.09) |
| RRpc | | 1.03 (0.96-1.10) | 1.03 (0.95-1.11) | |
| χ^2 | | 38.00 p< 0.025 | 23.46 p< 0.05 | |
| Publicados >1983 | RRp | 1.08 (1.02-1.14) | 1.08 (1.02-1.15) | |
| | RRpc | 1.09 (1.02-1.16) | 1.09 (1.02-1.17) | |
| | χ^2 | 53.01 p< 0.001 | 37.90 p< 0.001 | |
| χ^2 | | 1.38 n.s. | 1.39 n.s. | |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza
 RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad
 χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.
 χ^2 : nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 40: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA EN PREMENOPAUSICAS

| | | META-ANALISIS I | META-ANALISIS III |
|----------------------|----------|------------------|-------------------|
| N | | 15 | 13 |
| Global | RRp | 1.18 (1.09-1.28) | 1.20 (1.11-1.30) |
| | RRpc | 1.22 (1.11-1.34) | 1.22 (1.11-1.35) |
| | χ^2 | 39.56 p< 0.001 | 35.79 p< 0.001 |
| E. cohorte | RRp | 0.95 (0.82-1.10) | 0.97 (0.83-1.14) |
| | RRpc | 0.97 (0.80-1.17) | 0.98 (0.81-1.19) |
| | χ^2 | 2.79 n.s. | 2.18 n.s. |
| E. casos y controles | RRp | 1.30 (1.18-1.43) | 1.30 (1.18-1.43) |
| | RRpc | 1.32 (1.18-1.47) | 1.32 (1.18-1.47) |
| | χ^2 | 24.14 p< 0.01 | 24.13 p< 0.01 |
| X= | | 1.63 n.s. | 1.71 p< 0.10 |
| Publicados (1983 | RRp | 1.08 (0.97-1.21) | 1.11 (0.99-1.24) |
| | RRpc | 1.12 (0.98-1.27) | 1.13 (0.99-1.29) |
| | χ^2 | 12.54 n.s. | 10.28 n.s. |
| Publicados >1983 | RRp | 1.31 (1.16-1.48) | 1.31 (1.16-1.48) |
| | RRpc | 1.34 (1.17-1.53) | 1.34 (1.17-1.53) |
| | χ^2 | 21.63 p< 0.001 | 21.63 p< 0.001 |
| X= | | 1.35 n.s. | 1.31 n.s. |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

X= nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 41: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA EN MENOPAUSICAS

| | | META-ANALISIS I | | = | META-ANALISIS III | |
|----------------------|----------|------------------|--|---|-------------------|--|
| N | | 4 | | | 4 | |
| Global | RRp | 1.14 (0.97-1.34) | | | | |
| | RRpc | 1.13 (0.93-1.36) | | | | |
| | χ^2 | 37.21 | | | p< 0.001 | |
| E. cohorte | RRp | - | | | | |
| | RRpc | - | | | | |
| | χ^2 | - | | | | |
| E. casos y controles | RRp | 1.14 (0.97-1.34) | | | | |
| | RRpc | 1.13 (0.93-1.36) | | | | |
| | χ^2 | 37.21 | | | p< 0.001 | |
| χ^2 | | 0 | | | n. s. | |
| Publicados <1983 | RRp | 1.20 (0.98-1.48) | | | | |
| | RRpc | 1.20 (0.94-1.52) | | | | |
| | χ^2 | 0.50 | | | n. s. | |
| Publicados >1983 | RRp | 1.03 (0.78-1.37) | | | | |
| | RRpc | 1.02 (0.75-1.40) | | | | |
| | χ^2 | 35.97 | | | p< 0.001 | |
| χ^2 | | 1.18 | | | n. s. | |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

χ^2 : nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 42: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA EN ESTUDIOS QUE NO MENCIONAN EL STATUS MENOPAUSICO DE SUS PARTICIPANTES

| N | META-ANALISIS I | | META-ANALISIS III | |
|----------------------|-----------------|------------------|-------------------|----------|
| | 28 | | 19 | |
| Global | RRp | 1.04 (0.99-1.09) | 1.04 (0.99-1.09) | |
| | RRpc | 1.05 (0.99-1.10) | 1.04 (0.99-1.10) | |
| | χ^2 | 75.38 p< 0.001 | 61.07 | p< 0.001 |
| E. cohorte | RRp | 1.20 (0.84-1.72) | 1.20 (0.84-1.72) | |
| | RRpc | 1.20 (0.80-1.81) | 1.20 (0.80-1.81) | |
| | χ^2 | (sólo 1 estudio) | (sólo 1 estudio) | |
| E. casos y controles | RRp | 1.04 (0.99-1.09) | 1.04 (0.99-1.09) | |
| | RRpc | 1.04 (0.99-1.10) | 1.04 (0.98-1.10) | |
| | χ^2 | 74.78 p< 0.001 | 61.07 | p< 0.001 |
| χ^2 | | 0.78 | 0.78 | |
| | | n. s. | n. s. | |
| Publicados <1983 | RRp | 1.01 (0.95-1.08) | 1.00 (0.94-1.08) | |
| | RRpc | 1.01 (0.93-1.09) | 1.00 (0.92-1.09) | |
| | χ^2 | 24.97 p< 0.025 | 11.58 | n. s. |
| Publicados >1983 | RRp | 1.07 (1.01-1.14) | 1.07 (1.00-1.14) | |
| | RRpc | 1.08 (1.01-1.15) | 1.08 (1.00-1.16) | |
| | χ^2 | 48.68 p< 0.001 | 33.52 | p< 0.001 |
| χ^2 | | 1.28 | 1.39 | |
| | | n. s. | n. s. | |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

χ^2 : nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 43: DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE CANCER DE MAMA

| Autores | Status menopáusico | Duración del consumo de CO | RR | IC 95% | Varianza |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------|------------|----------|
| Sartwell <i>et al</i> | ?? | < 6 | 1.00 | 0.24-3.03* | 0.4235 |
| | | 6-11 | 0.92 | 0.18-3.22* | 0.5402 |
| | | 12-23 | 0.82 | 0.14-5.11* | 0.8402 |
| | | 24-59 | 0.70 | 0.29-1.91* | 0.2330 |
| | | > 60 | 0.97 | 0.33-2.78* | 0.2985 |
| Kelsey <i>et al</i> | Pre- | < 12 | 1.20 | 0.50-3.20 | 0.2250 |
| | | 12-23 | 1.00 | 0.30-3.70 | 0.4115 |
| | | 24-35 | 1.40 | 0.30-6.50 | 0.6157 |
| | | 36-47 | 0.50 | 0.02-5.80 | 2.7737 |
| | | 48-59 | 0.50 | 0.10-2.90 | 0.7393 |
| Lees <i>et al</i> | ?? | > 60 | 1.70 | 0.50-5.40 | 0.3688 |
| | | < 12 | 0.60 | 0.38-0.95* | 0.0546 |
| | | 12-60 | 1.40 | 0.78-2.51* | 0.0889 |
| Ravnihar <i>et al</i> | ?? | > 60 | 1.00 | 1.00-1.00* | ∞0.0 |
| | | < 24 | 1.06* | 0.57-1.96* | 0.0576 |
| | | > 24 | 1.15* | 0.59-2.23* | 0.0992 |
| Black <i>et al</i> | ?? | < 12 | 1.48* | 0.94-2.35* | 0.0549 |
| | | > 12 | 0.88* | 0.65-1.18* | 0.0226 |
| Jick <i>et al</i> | Pre- | 12-59 | 1.26* | 0.56-2.87* | 0.1758 |
| | | 60-119 | 1.47* | 0.53-4.10* | 0.2747 |
| | | > 120 | 3.43* | 1.19-9.86* | 0.2906 |
| Paffenbarger <i>et al</i> | Total | < 25 | 0.92* | 0.78-1.08* | 0.0072 |
| | | 25-48 | 1.32* | 1.01-1.74* | 0.0193 |
| | | > 48 | 0.94* | 0.78-1.15* | 0.0099 |
| | Pre- | < 25 | 1.06 | 0.82-1.28* | 0.0127 |
| | | 25-48 | 1.56 | 1.15-2.20* | 0.0272 |
| | | > 48 | 1.10 | 0.74-1.19* | 0.0150 |
| | Post- | < 25 | 1.09 | 0.81-1.46* | 0.0226 |
| | | 25-48 | 1.42 | 0.79-2.54* | 0.0877 |
| | | > 48 | 1.52 | 0.99-2.33* | 0.0478 |
| Kelsey <i>et al</i> | ?? | < 12 | 1.70 | 0.93-2.98* | 0.0874 |
| | | 12-60 | 0.60 | 0.30-1.23* | 0.1319 |
| | | > 60 | 0.40 | 0.14-1.13* | 0.2792 |

(Continúa)

TABLA 43 (continuación)

| Autores | Status menopáusico | Duración del consumo de CO | RR | IC 95% | Varianza |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|-------|------------|----------|
| RCGP Study | Pre- | < 12 | 0,46* | 0,11-1,88* | 0,5244 |
| | | 13-24 | 1,31* | 0,48-3,61* | 0,2649 |
| | | 25-36 | 1,51* | 0,61-3,76* | 0,2153 |
| | | 37-48 | 0,59* | 0,14-2,42* | 0,5286 |
| | | 49-60 | 2,13* | 0,97-4,67* | 0,1607 |
| | | 61-72 | 0,95* | 0,30-3,03* | 0,3480 |
| | | 73-84 | 1,41* | 0,51-3,88* | 0,2680 |
| | | 85-96 | 0,82* | 0,20-3,36* | 0,5180 |
| | | > 96 | 1,10* | 0,50-2,41* | 0,1610 |
| Trapido <i>et al</i> | Pre- | < 12 | 1,09* | 0,77-1,55* | 0,0321 |
| | | 12-35 | 0,60* | 0,37-0,98* | 0,0615 |
| | | 36-60 | 0,77* | 0,49-1,22* | 0,0553 |
| | | > 60 | 0,87* | 0,52-1,46* | 0,0694 |
| Vessey <i>et al</i> | Pre- | < 48 | 0,67* | 0,33-1,36* | 0,1303 |
| | | 49-96 | 1,25* | 0,72-2,16* | 0,0779 |
| | | > 96 | 0,87* | 0,40-1,88* | 0,1553 |
| Brinton <i>et al</i> | Total | < 48 | 0,91 | 0,67-1,18* | 0,0204 |
| | | 48-83 | 1,23 | 0,75-2,10* | 0,0691 |
| | | 84-119 | 1,52 | 0,87-2,62* | 0,0790 |
| | | > 120 | 1,04 | 0,63-1,90* | 0,0790 |
| | Pre- | < 48 | 0,88 | 0,58-1,17* | 0,0323 |
| | | 48-83 | 1,31 | 0,69-2,26* | 0,0911 |
| | | 84-119 | 1,61 | 0,80-2,85* | 0,1047 |
| | | > 120 | 1,05 | 0,57-1,88* | 0,0938 |
| | Post- | < 48 | 0,96 | 0,56-1,53* | 0,0661 |
| | | 48-83 | 1,00 | 0,30-2,97* | 0,3379 |
| | | 84-119 | 1,22 | 0,35-3,77* | 0,3712 |
| | | > 120 | 1,01 | 0,19-4,74* | 0,6712 |
| Harris <i>et al</i> | ?? | 12-35 | 1,20 | 0,60-2,10 | 0,1033 |
| | | 36-59 | 1,00 | 0,50-2,10 | 0,1342 |
| | | > 60 | 0,80 | 0,50-1,40 | 0,0695 |
| Janerich <i>et al</i> | ?? | < 24 | 0,97 | 0,64-1,49 | 0,0465 |
| | | 24-47 | 1,25 | 0,77-2,04 | 0,0618 |
| | | 48-72 | 1,11 | 0,63-1,95 | 0,0831 |
| | | > 72 | 1,18 | 0,94-1,45 | 0,0123 |

(Continúa)

TABLA 43 (continuación)

| Autores | Status menopáusico | Duración del consumo de CD | RR | IC 95% | Varianza |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|------|------------|----------|
| <i>Pike et al</i> | Pre-? | < 24 | 1.30 | 0.80-2.00 | 0.0548 |
| | | 25-48 | 1.70 | 1.00-2.70 | 0.0645 |
| | | 49-72 | 2.00 | 1.10-3.60 | 0.0915 |
| | | > 72 | 4.90 | 1.90-13.4 | 0.2485 |
| <i>Vessey et al</i> | ?? | 2-12 | 0.99 | 0.76-1.30 | 0.0188 |
| | | 13-48 | 0.95 | 0.70-1.31 | 0.0256 |
| | | 49-96 | 1.34 | 0.98-1.83 | 0.0254 |
| | | > 97 | 0.67 | 0.48-0.94 | 0.0294 |
| <i>Hennekens et al</i> | ?? | < 12 | 1.10 | 0.90-1.40 | 0.0128 |
| | | 12-35 | 1.10 | 0.90-1.50 | 0.0178 |
| | | 36-59 | 0.70 | 0.50-1.10 | 0.0413 |
| | | 60-119 | 1.10 | 0.80-1.40 | 0.0208 |
| | | > 120 | 0.70 | 0.40-1.30 | 0.0906 |
| <i>La Vecchia et al</i> | ?? | < 24 | 1.02 | 0.73-1.44 | 0.0300 |
| | | > 24 | 1.07 | 0.70-1.63 | 0.0465 |
| <i>Lipnick et al</i> | ?? | < 12 | 0.90 | 0.70-1.30 | 0.0258 |
| | | 12-35 | 0.80 | 0.60-1.10 | 0.0240 |
| | | 36-59 | 1.00 | 0.70-1.40 | 0.0313 |
| | | 60-119 | 1.20 | 0.80-1.50 | 0.0279 |
| | | > 120 | 1.30 | 0.90-1.90 | 0.0363 |
| <i>Rosenberg et al</i> | ?? | < 12 | 0.90 | 0.70-1.10 | 0.0135 |
| | | 12-59 | 0.90 | 0.80-1.20 | 0.0126 |
| | | 60-119 | 1.30 | 1.00-1.70 | 0.0183 |
| | | > 120 | 0.80 | 0.50-1.30 | 0.0594 |
| | | Pre- Post- > 60 | 1.10 | 0.80-1.50 | 0.0257 |
| <i>Paul et al</i> | ?? | < 24 | 1.10 | 0.79-1.53* | 0.0281 |
| | | 24-71 | 0.84 | 0.60-1.17* | 0.0284 |
| | | 72-119 | 0.76 | 0.51-1.13* | 0.0412 |
| | | > 120 | 0.96 | 0.66-1.40* | 0.0370 |
| <i>Lee et al</i> | ?? | < 12 | 1.20 | 0.60-2.40 | 0.1251 |
| | | 12-35 | 0.80 | 0.40-1.50 | 0.1140 |
| | | 36-59 | 2.00 | 1.00-4.10 | 0.1296 |
| | | 60-119 | 1.20 | 0.60-2.30 | 0.1176 |
| | | > 120 | 1.00 | 0.40-2.60 | 0.2281 |

(Continúa)

TABLA 43 (continuación)

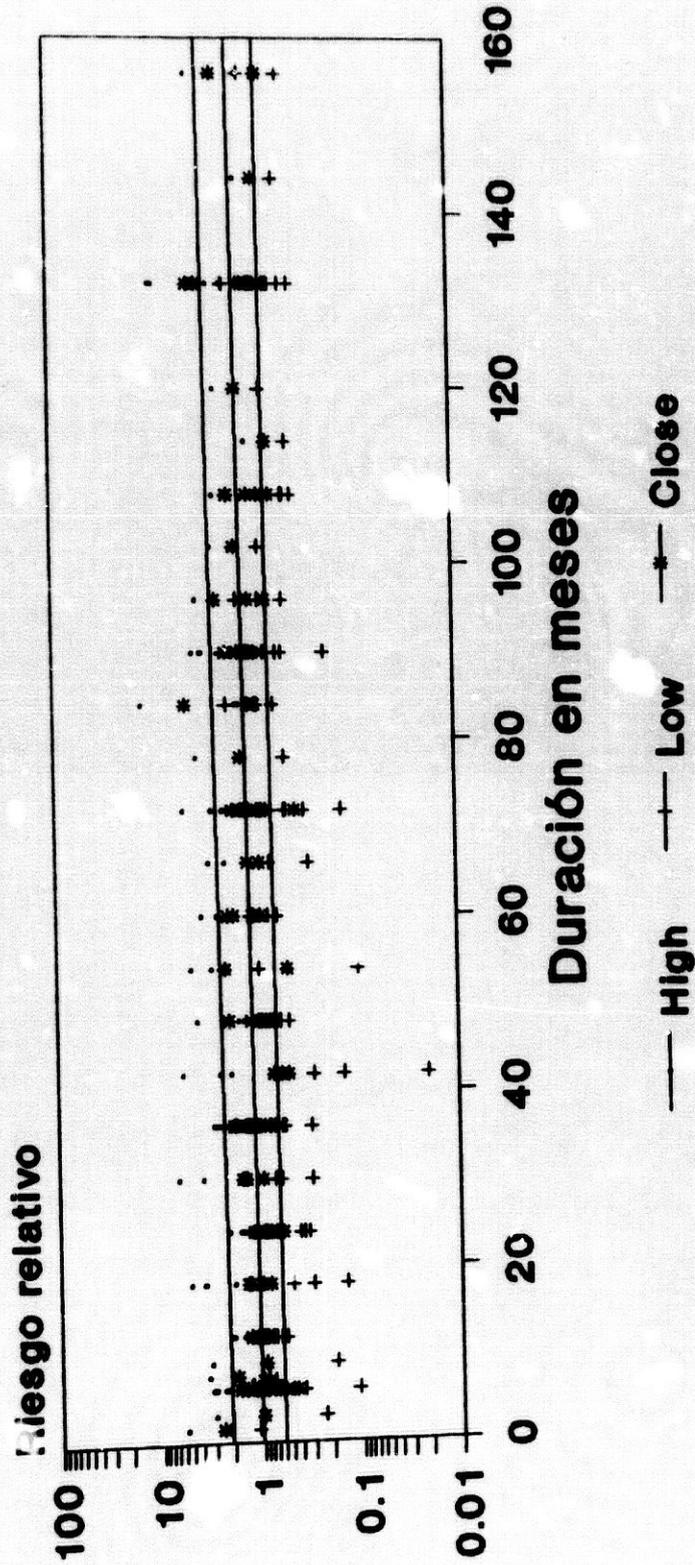
| Autores | Status menopáusico | Duración del consumo de CO | RR | IC 95% | Varianza |
|------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------|------------|------------|
| McPherson <i>et al</i> | ?? | < 48 | 0,87* | 0,71-1,08* | 0,0115 |
| | | 48-144 | 1,14* | 0,90-1,46* | 0,0154 |
| | | > 144 | 0,78* | 0,49-1,23* | 0,0555 |
| Ravnihar <i>et al</i> | ?? | < 36 | 1,38 | 1,01-1,87 | 0,0247 |
| | | 36-84 | 1,73 | 1,18-2,53 | 0,0379 |
| | | > 85 | 2,36 | 1,49-3,76 | 0,0556 |
| CASH: | Pre- | < 48 | 1,00 | 0,90-1,10 | 0,0026 |
| | | 48-95 | 1,20 | 1,00-1,40 | 0,0074 |
| | | 96-143 | 1,20 | 0,95-1,40 | 0,0139 |
| | | > 144 | 0,90 | 0,70-1,20 | 0,0190 |
| | | Total | < 24 | 0,30 | 0,66-1,08* |
| | | 24-71 | 1,20 | 0,92-1,60* | 0,0200 |
| | | 72-95 | 1,00 | 0,64-1,56* | 0,0516 |
| | | 96-131 | 0,70 | 0,45-1,15* | 0,0565 |
| | | > 132 | 0,90 | 0,56-1,36* | 0,0506 |
| | Meirik <i>et al</i> | ?? | < 48 | 1,10 | 0,80-1,60 |
| 48-95 | | | 1,20 | 0,80-1,90 | 0,0489 |
| 96-143 | | | 1,40 | 0,80-2,30 | 0,0728 |
| > 144 | | | 2,20 | 1,20-4,00 | 0,0943 |
| Miller <i>et al</i> | ?? | < 3 | 2,50 | 1,10-5,80 | 0,1799 |
| | | 3-11 | 1,80 | 0,90-3,50 | 0,1201 |
| | | 12-59 | 1,80 | 1,10-2,90 | 0,0612 |
| | | 60-119 | 1,90 | 1,10-3,30 | 0,0785 |
| | | > 120 | 4,10 | 1,80-9,30 | 0,1755 |
| UK Nationa. Study | Pre-? | < 48 | 0,95 | 0,63-1,32* | 0,0355 |
| | | 49-96 | 1,43 | 0,91-1,90* | 0,0352 |
| | | > 96 | 1,74 | 1,12-2,44* | 0,0395 |

BCDSP: Boston Collaborative Drug Surveillance Program; UK: United Kingdom
 RCGP: Royal College of General Practitioners; CASH: Cancer and Steroid Hormone
 Pre-?: Se asume premenopáusicas por la edad (<37 años), aunque los autores no lo aclaran.

- (*): Estimación propia basada en los datos crudos.
- (+): Estimación propia basada en el nivel de significación dado por los autores.
- (°): Intervalo calculado en base a la varianza de los datos crudos.

Figura 14

Duración del consumo de CO y RR de cáncer de mama



High: Límite superior del RR
 Low: Límite inferior del RR
 Close: Valor del RR

TABLA 44: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE CANCER DE MAMA (INDEPENDIEMENTE DE LA SITUACION MENOPAUSICA)

| | | META-ANALISIS I | | | META-ANALISIS III | | |
|--------------------------------------|------|-----------------|---------|------|-------------------|---------|------|
| | | B1 | B0 | p | B1 | B0 | p |
| Global | RRp | 0,00127 | -0,0068 | 0,18 | 0,00154 | -0,0139 | 0,22 |
| | P | < 0,10 | n.s. | | < 0,05 | n.s. | |
| | RRpc | 0,00138 | -0,0019 | 0,20 | 0,00166 | -0,0086 | 0,23 |
| | P | < 0,05 | n.s. | | < 0,05 | n.s. | |
| Publicación (1983) | RRp | 0,00106 | -0,0116 | 0,12 | 0,00112 | -0,0069 | 0,13 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0,00119 | -0,0089 | 0,13 | 0,00128 | -0,0046 | 0,14 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Publicación >1983 | RRp | 0,00129 | 0,0026 | 0,21 | 0,00166 | -0,0119 | 0,26 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0,00129 | 0,0080 | 0,22 | 0,00175 | -0,0046 | 0,27 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Comparación entre coeficientes | Zp | 0,15 | 0,05 | 0,49 | 0,33 | 0,02 | 0,66 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | Zpc | 0,13 | 0,07 | 0,47 | 0,28 | 0,02 | 0,62 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 B1: pendiente de la recta; B0: ordenada en el origen; p: coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 45: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE CANCER DE MAMA EN PREMENOPAUSICAS

| META-ANALISIS I = META-ANALISIS III | | | | |
|--------------------------------------|------|-----------|-----------|--------|
| | | β_1 | β_0 | ρ |
| Global | RRp | 0.00168 | -0.0022 | 0.30 |
| | P | < 0.05 | n.s. | |
| | RRpc | 0.00166 | -0.0033 | 0.30 |
| | P | < 0.05 | n.s. | |
| Publicación <1983 | RRp | 0.00251 | 0.0241 | 0.24 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0.00262 | 0.0299 | 0.25 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| Publicación >1983 | RRp | 0.00169 | -0.0340 | 0.43 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0.00164 | -0.0268 | 0.46 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| Comparación entre coeficientes | Zp | 0.41 | 0.14 | 0.81 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. |
| | Zpc | 0.49 | 0.16 | 0.72 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. |

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 β_1 : pendiente de la recta; β_0 : ordenada en el origen; ρ : coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 46: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE CANCER DE MAMA EN MEMOPAUSICAS

| META-ANALISIS I = META-ANALISIS III | | | | |
|-------------------------------------|------|-----------|-----------|--------|
| | | β_1 | β_0 | ρ |
| Global | RRp | 0.00327 | 0.0602 | 0.51 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0.00308 | 0.0607 | 0.48 |
| | P | < 0.05 | n.s. | |
| Publicación <1983 | RRp | 0.00327 | 0.0602 | 0.51 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0.00308 | 0.0607 | 0.51 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| Publicación >1983 | RRp | - | - | |
| | P | - | - | |
| | RRpc | - | - | |
| | P | - | - | |
| Comparación entre coeficientes | Zp | - | - | |
| | P | - | - | |
| | Zpc | - | - | |
| | P | - | - | |

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 β_1 : pendiente de la recta; β_0 : ordenada en el origen; ρ : coef. de correlación
Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 47: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE CANCER DE MAMA EN ESTUDIOS QUE NO DIFERENCIAN STATUS MENOPAUSICO

| | | META-ANALISIS I | | | META-ANALISIS III | | |
|--------------------------------------|------|-----------------|-----------|--------|-------------------|-----------|--------|
| | | β_1 | β_0 | ρ | β_1 | β_0 | ρ |
| Global | RRp | 0,00062 | 0,0132 | 0,10 | 0,00086 | 0,0083 | 0,13 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0,00072 | 0,0158 | 0,11 | 0,00098 | 0,0106 | 0,15 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Publicación <1983 | RRp | 0,00035 | -0,0060 | 0,05 | 0,00039 | -0,0020 | 0,06 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0,00044 | -0,0069 | 0,06 | 0,00052 | -0,0042 | 0,08 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Publicación >1983 | RRp | 0,00059 | 0,0372 | 0,09 | 0,00091 | 0,0281 | 0,14 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0,00070 | 0,0400 | 0,11 | 0,00101 | 0,0324 | 0,15 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Comparación entre coeficientes | Zp | 0,14 | 0,13 | 0,19 | 0,26 | 0,08 | 0,29 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | Zpc | 0,14 | 0,16 | 0,19 | 0,24 | 0,11 | 0,27 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 β_1 : pendiente de la recta; β_0 : ordenada en el origen; ρ : coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 48: TIEMPO DESDE PRIMERA VEZ QUE SE TOMARON CONTR. ORALES Y CANCER DE MAMA

| Autores | Status menopáusico | Tiempo | RR | IC 95% | Varianza |
|---------------------------|-----------------------|---------|------|----------|----------|
| Paffenbarger <i>et al</i> | ?? | < 37 | 1,1 | 0,8-1,5* | 0,0301 |
| | | 37-72 | 1,3 | 0,9-1,9* | 0,0369 |
| | | > 72 | 1,1 | 0,7-1,5* | 0,0433 |
| Trapido <i>et al</i> | Pre- | < 60 | 0,6* | 0,3-1,1* | 0,0936 |
| | | 60-119 | 0,8* | 0,6-1,1* | 0,0260 |
| | | > 120 | 1,0* | 0,7-1,5* | 0,0350 |
| Vessey <i>et al</i> | Pre- | < 48 | 0,9* | 0,4-2,1* | 0,1732 |
| | | 49-96 | 0,9* | 0,5-1,7* | 0,1072 |
| | | 97-144 | 0,9* | 0,5-1,7* | 0,1136 |
| Brinton <i>et al</i> | Total | < 84 | 0,9 | 0,6-1,5* | 0,0635 |
| | | 85-155 | 1,2 | 0,9-1,6* | 0,0218 |
| | | > 156 | 0,8 | 0,6-1,2* | 0,0366 |
| | Pre- | < 84 | 1,0 | 0,5-1,6* | 0,0879 |
| | | 85-155 | 1,3 | 0,8-1,7* | 0,0324 |
| | | > 156 | 0,8 | 0,5-1,2* | 0,0528 |
| | Post- | < 84 | 0,8 | 0,3-2,0* | 0,2585 |
| | | 85-155 | 1,2 | 0,6-1,9* | 0,0665 |
| | | > 156 | 0,9 | 0,4-1,7* | 0,1384 |
| Harris <i>et al</i> | ?? | < 60 | 0 | | |
| | | 60-119 | 0,8 | 0,3-2,0 | 0,2345 |
| | | 120-179 | 1,0 | 0,6-1,6 | 0,0627 |
| | | > 180 | 1,4 | 0,8-2,4 | 0,0786 |
| Vessey <i>et al</i> | ?? | < 12 | 0,7* | 0,4-1,4* | 0,0893 |
| | | 13-48 | 0,9* | 0,6-1,2* | 0,0275 |
| | | 49-96 | 1,2* | 0,9-1,5* | 0,0160 |
| | | 97-144 | 1,0* | 0,8-1,3* | 0,0166 |
| | | > 145 | 0,7* | 0,5-0,9* | 0,0186 |
| La Vecchia <i>et al</i> | ?? | < 120 | 0,7 | 0,5-1,1 | 0,0416 |
| | | > 120 | 1,5 | 1,0-2,1 | 0,0340 |
| Rosenberg <i>et al</i> | ?? | < 60 | 0,6 | 0,4-1,1 | 0,0692 |
| | | 60-119 | 1,0 | 0,8-1,4 | 0,0212 |
| | | 120-179 | 1,0 | 0,8-1,2 | 0,0108 |
| | | > 180 | 1,1 | 0,9-1,4 | 0,0128 |

(Continúa)

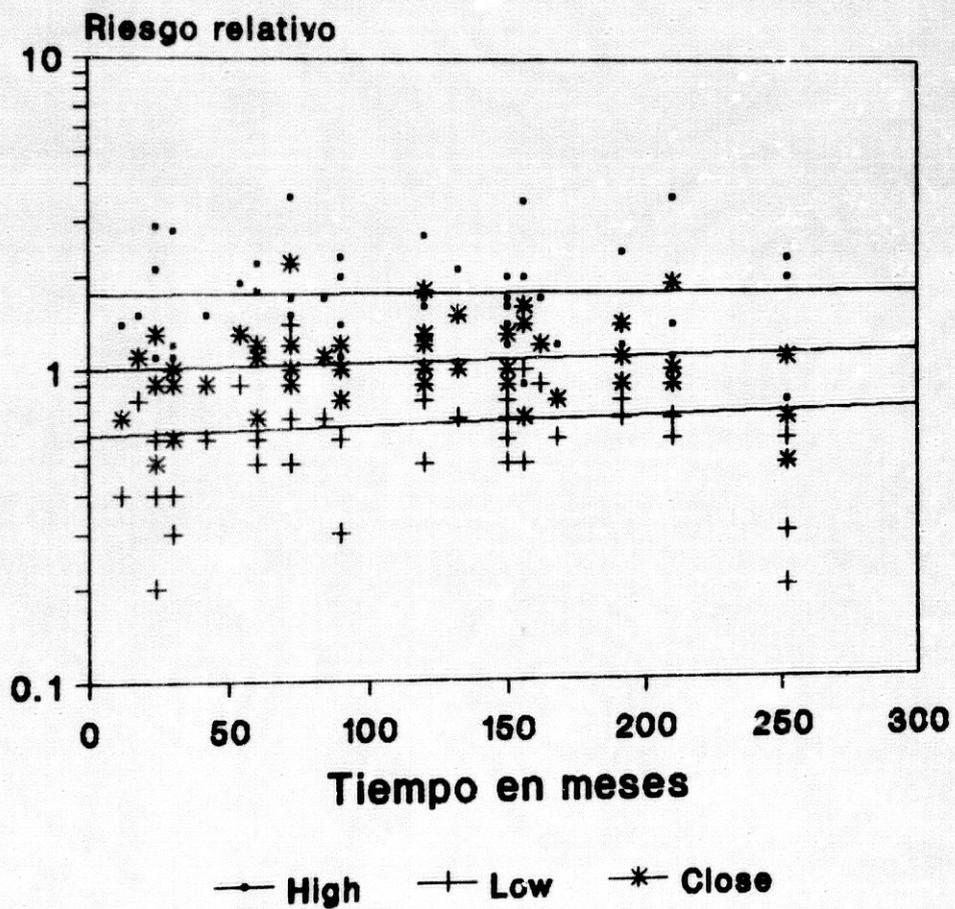
TABLA 48 (continuación)

| Autores | Status menopáusicos | Tiempo | RR | IC 95% | Varianza |
|------------------------|------------------------|---------|------|----------|----------|
| Paul <i>et al</i> | ?? | < 120 | 1.1 | 0.7-1.8* | 0.0670 |
| | | 120-179 | 1.0 | 0.7-1.4* | 0.0331 |
| | | > 180 | 0.9 | 0.7-1.2* | 0.0203 |
| Lee <i>et al</i> | ?? | < 120 | 1.2 | 0.6-2.2 | 0.1104 |
| | | 120-179 | 0.9 | 0.5-1.7 | 0.0976 |
| | | 180-239 | 1.9 | 1.0-3.6 | 0.1068 |
| > 240 | ?? | > 240 | 0.7 | 0.2-2.3 | 0.3884 |
| | | < 48 | 0.5* | 0.2-1.1* | 0.1695 |
| | | 48-95 | 1.0* | 0.7-1.7* | 0.0570 |
| McPherson <i>et al</i> | ?? | 96-143 | 1.3* | 1.0-1.8* | 0.0252 |
| | | 144-179 | 1.2* | 0.9-1.7* | 0.0258 |
| | | 180-239 | 0.9* | 0.7-1.1* | 0.0157 |
| | | > 240 | 0.5* | 0.3-0.8* | 0.0558 |
| | | < 48 | 1.3 | 0.6-2.9 | 0.1790 |
| Ravnihar <i>et al</i> | ?? | 48-95 | 2.2 | 1.4-3.6 | 0.0572 |
| | | 96-144 | 1.8 | 1.3-2.7 | 0.0374 |
| | | > 144 | 1.4 | 1.0-2.0 | 0.0295 |
| Meirik <i>et al</i> | ?? | < 60 | 1.0 | 0.4-2.8 | 0.2473 |
| | | 60-119 | 1.2 | 0.6-2.3 | 0.1176 |
| | | 120-179 | 1.3 | 0.8-2.0 | 0.0548 |
| | | 180-239 | 1.0 | 0.6-1.4 | 0.0487 |
| | | > 240 | 1.1 | 0.6-2.0 | 0.0943 |
| UK National Study | | | | | |

BCDSP: Boston Collaborative Drug Surveillance Program; RCGP: Royal College of General Practitioners; CASH: Cancer and Steroid Hormone; UK: United Kingdom (Reino Unido);
 (†): Intervalo calculado por nosotros tomando como referencia los no expuestos, mientras que los autores habían dado el valor 1 a la categoría de < 12 meses.
 (*): Estimación propia en base a los datos brutos
 (°): Los autores no ofrecen intervalo de confianza, por lo que se calcula en base a la varianza de los datos brutos.
 (°): Aunque los autores ofrecen valores de riesgo relativo para diferentes tiempos desde primera y última vez, el formato bajo el que los presentan no los hace comparables con los restantes estudios.

Figura 15

Tiempo desde 1^a vez de CO y riesgo de cáncer de mama



High: Límite superior del RR
 Low: Límite inferior del RR
 Close: Valor del RR

TABLA 48: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE TIEMPO DESDE 1ª VEZ DE CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE C. DE MAMA (META-ANALISIS III)

| | | TODOS ESTUDIOS | | | PREMENOPAUSICAS | | |
|--------------------------|------|----------------|---------|--------|--------------------------|---------|--------|
| | | B1 | B0 | ρ | B1 | B0 | ρ |
| Todos los tiempos | RRp | -0,00020 | 0,5402 | -0,05 | 0,00213 | -0,2824 | 0,38 |
| | RRpc | -0,00017 | 0,5892 | -0,04 | 0,00191 | -0,2489 | 0,36 |
| < 132 meses | RRp | 0,00305* | -0,1867 | 0,43 | 0,00363 | -0,4021 | 0,59 |
| | RRpc | 0,00321* | 0,3085 | 0,44 | 0,00351 | -0,3761 | 0,58 |
| > 132 meses | RRp | -0,00193 | 0,3157 | -0,24 | -0,05775 | 9,4796 | -1,00 |
| | RRpc | -0,00184 | 0,3085 | -0,23 | -0,05776 | 9,4813 | -1,00 |
| Comparación coeficientes | Zp | -2,33† | 1,04 | -2,45† | -1,84 | 1,79 | -6,93* |
| | Zpc | -2,36† | 1,11 | -2,46† | -1,87 | 1,82 | -7,01* |
| | | MENOPAUSICAS | | | NO DIF. STATUS MENOPAUS. | | |
| Todos los tiempos | RRp | 0,00072 | -0,0449 | 0,17 | -0,00047 | 0,1006 | -0,11 |
| | RRpc | 0,00072 | -0,0449 | 0,17 | -0,00041 | 0,1020 | -0,09 |
| < 132 meses | RRp | - | - | - | 0,00334 | -0,1616 | 0,47* |
| | RRpc | - | - | - | 0,00351 | -0,1706 | 0,48* |
| > 132 meses | RRp | - | - | - | -0,00191 | 0,3151 | -0,24 |
| | RRpc | - | - | - | -0,00182 | 0,3095 | -0,23 |
| Comparación coeficientes | Zp | - | - | - | 2,19* | 0,86 | 2,32* |
| | Zpc | - | - | - | 2,21* | 0,94 | 2,32* |

* $p < 0,05$; † $p < 0,01$; * $p < 0,001$

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 B1: pendiente de la recta; B0: ordenada en el origen; ρ : coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 50: TIEMPO DESDE ULTIMA VEZ EN EL USO DE CONTR. ORALES Y CANCER DE MAMA

| Autores | Status menopáusicos | Tiempo | RR | IC 95% | Varianza |
|---------------------------|------------------------|---------|------|----------|----------|
| Lees <i>et al</i> | ?? | < 12 | 1.4 | 0.9-2.2* | 0.0557 |
| | | > 12 | 0.8 | 0.6-1.1* | 0.0305 |
| Paffenbarger <i>et al</i> | ?? | 2-12 | 1.0 | 1.0-1.0* | ≈0.0000 |
| | | 13-36 | 1.1 | 0.7-1.8* | 0.0610 |
| | | > 36 | 1.1 | 0.8-1.5* | 0.0222 |
| Brinton <i>et al</i> | Total | < 12 | 6.7 | 1.6-30* | 0.5695 |
| | | 12-23 | 1.2 | 0.5-2.6* | 0.1652 |
| | | 24-59 | 1.0 | 0.6-1.5* | 0.0608 |
| | | > 60 | 1.0 | 0.7-1.3* | 0.0200 |
| | Pre- | 0 | 1.1 | 0.6-1.8* | 0.0775 |
| | | 1-11 | 6.2 | 1.3-26* | 0.5792 |
| | | 12-23 | 1.2 | 0.4-2.9* | 0.2236 |
| | | 24-59 | 0.8 | 0.4-1.4* | 0.0848 |
| | | > 60 | 1.0 | 0.7-1.3* | 0.0324 |
| | Post- | < 23 | 1.3* | 0.3-5.7* | 0.5879 |
| | | 24-59 | 1.5 | 0.5-3.6* | 0.2474 |
| | | > 60 | 0.9 | 0.5-1.4* | 0.0618 |
| | | < 60 | 0.4 | 0.2-0.9 | 0.1481 |
| Harris <i>et al</i> | ?? | 60-119 | 0.9 | 0.5-1.7 | 0.0976 |
| | | 120-179 | 1.3 | 0.7-2.5 | 0.1055 |
| | | > 180 | 1.6 | 0.5-5.0 | 0.3451 |
| | | < 60 | 5.6 | 1.2-7.5 | 0.2275 |
| Janerich <i>et al</i> | ?? | > 60 | 1.1* | 0.8-1.5* | 0.2504 |
| | | 1 | 1.1† | 0.8-1.4† | 0.0180 |
| Vessey <i>et al</i> | ?? | 2-12 | 0.8† | 0.6-1.2† | 0.0349 |
| | | 13-48 | 1.0† | 0.8-1.3† | 0.0198 |
| | | 49-96 | 1.2† | 0.9-1.6† | 0.0211 |
| | | > 97 | 0.6† | 0.5-0.9† | 0.0216 |

(Continúa)

TABLA 50 (continuación)

| Autores | Status menopáusico | Tiempo | RR | IC 95% | Varianza |
|-------------------------|-----------------------|---------|-----|---------|----------|
| La Vecchia <i>et al</i> | ?? | < 60 | 0.8 | 0.4-1.3 | 0.0731 |
| | | > 60 | 1.4 | 1.0-1.9 | 0.0277 |
| Rosenberg <i>et al</i> | ?? | < 12 | 0.9 | 0.5-1.3 | 0.0626 |
| | | 12-59 | 0.9 | 0.6-1.2 | 0.0322 |
| | | 60-119 | 1.1 | 0.8-1.3 | 0.0168 |
| | | 120-179 | 1.0 | 0.8-1.3 | 0.0154 |
| Lee <i>et al</i> | ?? | > 180 | 1.0 | 0.6-1.6 | 0.0627 |
| | | < 60 | 1.1 | 0.6-2.0 | 0.0943 |
| | | 60-119 | 1.1 | 0.6-2.1 | 0.1022 |
| Meirik <i>et al</i> | ?? | > 120 | 1.2 | 0.7-2.2 | 0.0856 |
| | | < 12 | 1.5 | 0.8-2.8 | 0.1021 |
| | | 12-35 | 1.8 | 0.9-3.7 | 0.1301 |
| | | 36-71 | 1.8 | 1.0-3.3 | 0.0928 |
| | | 72-107 | 1.4 | 0.8-2.4 | 0.0786 |
| | | 108-143 | 1.0 | 0.6-1.7 | 0.0706 |
| UK National Study | | > 144 | 0.9 | 0.6-1.4 | 0.0468 |

BCDSP: Boston Collaborative Drug Surveillance Program

RCGP: Royal College of General Practitioners

CASH: Cancer and Steroid Hormone

UK: United Kingdom (Reino Unido)

(†): Intervalo calculado por nosotros tomando como referencia los no expuestos, mientras que los autores habían dado el valor 1 a la categoría de < 12 meses.

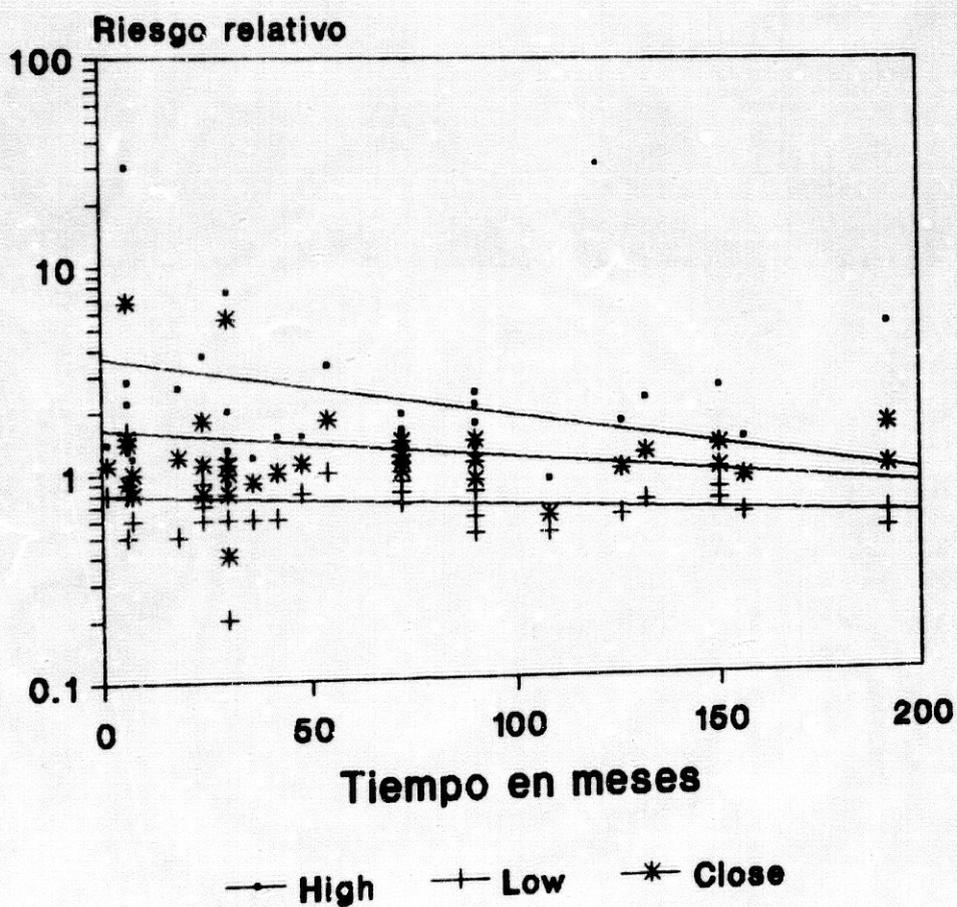
(*): Estimación propia en base a los datos brutos

(*)): Los autores no ofrecen intervalo de confianza y los datos brutos difieren notablemente de la estimación ajustada de los autores. Por ello no se ofrece.

(): Aunque los autores ofrecen valores de riesgo relativo para diferentes tiempos desde primera y última vez, el formato bajo el que los presentan no los hace comparables con los restantes estudios.

Figura 16

Tiempo desde última vez y riesgo de cáncer de mama



High: límite superior del RR
 Low: límite inferior del RR
 Close: Valor del RR

TABLA 51: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE TIEMPO DESDE ULTIMA DE CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE CANCER DE MAMA INDEPENDIENTEMENTE DE LA SITUACION MENOPAUSICA

| | | META-ANALISIS I | | | META-ANALISIS III | | |
|-----------------------------------|------|-----------------|---------|-------|-------------------|---------|-------|
| | | B1 | B0 | p | B1 | B0 | p |
| Global | RRp | -0,00058 | 0,0713 | -0,10 | -0,00094 | 0,1047 | -0,17 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | -0,00060 | 0,0824 | -0,11 | -0,00088 | 0,1174 | -0,18 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Publicación <1983 | RRp | -0,00176 | 0,0818 | -0,22 | -0,00329 | 0,1597 | -0,34 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | -0,00164 | 0,0821 | -0,20 | -0,00333 | 0,1681 | -0,34 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Publicación >1983 | RRp | -0,00084 | 0,1670 | -0,22 | -0,00084 | 0,1670 | -0,22 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | -0,00101 | 0,1898 | -0,26 | -0,00101 | 0,1898 | -0,26 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Comparación entre coeficientes | Zp | 0,49 | 0,26 | 0,02 | 1,03 | 0,02 | 0,39 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | Zpc | 0,33 | 0,36 | 0,19 | 0,95 | 0,08 | 0,28 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| Consumo por última vez < 72 meses | RRp | 0,00067 | 0,0407 | 0,05 | 0,00062 | 0,0614 | 0,05 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0,00061 | 0,0508 | 0,04 | 0,00049 | 0,0741 | 0,04 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Consumo por última vez > 72 meses | RRp | 0,00055 | -0,1044 | 0,07 | -0,00018 | -0,0280 | -0,02 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0,00025 | -0,0545 | 0,03 | -0,00052 | 0,0287 | -0,07 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Comparación entre coeficientes | Zp | 0,35 | 0,28 | 0,08 | 0,22 | 0,16 | 0,19 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | Zpc | 0,10 | 0,22 | 0,02 | 0,28 | 0,09 | 0,28 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 B1: pendiente de la recta; B0: ordenada en el origen; p: coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 52: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE TIEMPO DESDE ULTIMA DE CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE CANCER DE MAMA EN ESTUDIOS QUE NO MENCIONAN STATUS MENOPAUSICO

| | | META-ANALISIS I | | | META-ANALISIS III | | |
|---|------|-----------------|---------|-------|-------------------|---------|-------|
| | | B1 | B0 | p | B1 | B0 | p |
| Global | RRp | -0,00047 | 0,0651 | -0,09 | -0,00084 | 0,1009 | -0,16 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | -0,00050 | 0,0774 | -0,09 | -0,00089 | 0,1155 | -0,17 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Publicación (1983) | RRp | -0,00156 | 0,0656 | -0,21 | -0,00321 | 0,1481 | -0,36 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | -0,00140 | 0,0641 | -0,19 | -0,00324 | 0,1564 | -0,36 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Publicación >1983 | RRp | -0,00084 | 0,1670 | -0,22 | -0,00084 | 0,1670 | -0,22 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | -0,00101 | 0,1898 | -0,26 | -0,00101 | 0,1698 | -0,26 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Comparación entre coeficientes | Zp | 0,35 | 0,28 | 0,05 | 1,03 | 0,04 | 0,44 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | Zpc | 0,18 | 0,39 | 0,22 | 0,94 | 0,08 | 0,31 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| Consumo por última vez (72 meses) | RRp | 0,00168 | 0,0113 | 0,11 | 0,00172 | 0,0364 | 0,13 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0,00169 | 0,0193 | 0,11 | 0,00164 | 0,0424 | 0,12 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Consumo por última vez >72 meses | RRp | 0,00055 | -0,1044 | 0,07 | -0,00018 | -0,0280 | -0,02 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0,00025 | -0,0545 | 0,03 | -0,00052 | 0,0287 | -0,07 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| Comparación entre coeficientes | Zp | 0,28 | 0,20 | 0,11 | 0,47 | 0,09 | 0,39 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | Zpc | 0,35 | 0,14 | 0,21 | 0,52 | 0,02 | 0,48 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 B1: pendiente de la recta; B0: ordenada en el origen; p: coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 53: RIESGO DE CANCER DE MAMA POR CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y EDAD DE LA MUJER.

| Autores | Edad (años) | RR | IC 95% | Varianza |
|-----------------|----------------|-------|------------|----------|
| Jick et al | 31-40 | 1.40 | 0.60-3.30 | 0.1891 |
| | 41-45 | 0.80 | 0.10-4.60 | 0.9610 |
| | 46-50 | 4.00 | 1.80-9.00 | 0.1686 |
| | 51-55 | 15.50 | 5.20-46.0 | 0.3093 |
| Clavel et al | < 40 | 1.40* | 0.76-2.55* | 0.0952 |
| | ≥ 40 | 1.34* | 0.83-2.16* | 0.0599 |
| Rancharam et al | 18-39 | 0.50 | 0.24-1.05† | 0.1436 |
| | 40-49 | 1.40 | 0.87-2.26† | 0.0600 |
| | 50-64 | 1.20 | 0.53-2.72† | 0.1750 |
| RCGP Study | 20-24 | 0 | 0 -13.0 | ?? |
| | 25-29 | 2.44 | 0.10-45.0 | 2.4340 |
| | 30-34 | 3.33 | 1.20-9.20 | 0.2700 |
| | 15-34 | 2.81 | 1.00-8.00 | 0.2814 |
| | 35-39 | 0.87 | 0.50-1.70 | 0.0983 |
| | 40-44 | 1.05 | 0.70-1.70 | 0.0516 |
| | ≥ 45 | 1.68 | 0.30-10.4 | 0.8188 |
| | ≥ 35 | 0.99 | 0.90-1.10 | 0.0026 |
| | 25-29 | 0 | 0-?? | ?? |
| Trapido et al | 30-34 | 1.10* | 0.41-2.95* | 0.5040 |
| | 35-39 | 1.23* | 0.68-2.21* | 0.3000 |
| | 40-44 | 0.76* | 0.47-1.22* | 0.2421 |
| | 45-49 | 0.77* | 0.50-1.19* | 0.2203 |
| | ≥ 50 | 0.90* | 0.48-1.67* | 0.3159 |
| | < 40 | 0.79 | 0.30-2.10 | 0.2464 |
| Brinton et al | 40-44 | 1.08 | 0.60-1.90 | 0.0865 |
| | 45-49 | 1.26 | 0.80-2.00 | 0.0546 |
| | 50-54 | 1.06 | 0.70-1.70 | 0.0515 |
| | 55-59 | 0.95 | 0.50-1.80 | 0.1068 |
| | ≥ 60 | 0.96 | 0.20-4.80 | 0.6574 |
| | 16-35 | 0.94 | 0.57-1.53 | 0.0635 |
| Vessey et al | 36-40 | 0.86 | 0.56-1.31 | 0.0470 |
| | 41-45 | 0.72 | 0.51-1.02 | 0.0313 |
| | 46-50 | 1.50 | 1.04-2.16 | 0.0348 |
| | < 34 | 0.70 | 0.40-1.10 | 0.0673 |
| Hennekens et al | 35-39 | 1.20 | 0.80-1.60 | 0.0322 |
| | 40-44 | 0.90 | 0.70-1.20 | 0.0190 |
| | 45-49 | 1.20 | 0.95-1.60 | 0.0176 |
| | 50-55 | 1.10 | 0.70-1.70 | 0.0513 |

(Continúa)

TABLA 53 (continuación)

| Autores | Edad (años) | RR | IC 95% | Varianza |
|------------------------|----------------|-------|------------|----------|
| Lipnick <i>et al</i> | 30-34 | 0.50 | 0.30-1.10 | 0.1149 |
| | 35-39 | 1.30 | 0.80-2.10 | 0.0606 |
| | 40-44 | 0.90 | 0.70-1.40 | 0.0336 |
| | 45-49 | 1.20 | 0.80-1.60 | 0.0322 |
| | 50-55 | 1.00 | 0.70-1.50 | 0.0320 |
| Rosenberg <i>et al</i> | 20-29 | 0.90 | 0.40-2.00 | 0.1685 |
| | 30-39 | 1.20 | 0.80-1.60 | 0.0322 |
| | 40-49 | 0.90 | 0.70-1.10 | 0.0135 |
| | 50-59 | 1.20 | 0.90-1.70 | 0.0266 |
| Paul <i>et al</i> | 25-34 | 2.20 | 0.47-9.90 | 0.6045 |
| | 35-44 | 0.91 | -° | |
| | 45-54 | 0.90 | -° | |
| Lee <i>et al</i> | 25-34 | 0.60 | 0.20-1.70 | 0.2983 |
| | 35-39 | 1.50 | 0.60-3.80 | 0.2217 |
| | 40-44 | 1.40 | 0.60-3.40 | 0.1959 |
| | 45-49 | 1.40 | 0.60-3.40 | 0.1959 |
| | 50-58 | 0.80 | 0.40-1.90 | 0.1599 |
| McPherson <i>et al</i> | < 45 | 1.15* | 0.84-1.58* | 0.0257 |
| | ≥ 45 | 0.85* | 0.68-1.07* | 0.0137 |
| Ravnihar <i>et al</i> | 25-34 | 1.53 | 0.68-3.44 | 0.1710 |
| | 35-44 | 1.66 | 1.16-2.38 | 0.0336 |
| | 45-54 | 1.51 | 1.00-2.27 | 0.0437 |
| CASH: | 20-24 | ∞ | ?? | ?? |
| | 25-29 | 1.00 | 0.50-2.10 | 0.1342 |
| | 30-34 | 1.20 | 0.70-1.80 | 0.0592 |
| | 35-39 | 1.10 | 0.80-1.60 | 0.0315 |
| | 40-44 | 1.10 | 0.90-1.40 | 0.0128 |
| Miller <i>et al</i> | 25-29 | 1.60 | 0.20-4.60 | 0.7080 |
| | 30-34 | 3.20 | 1.40-7.10 | 0.1716 |
| | 35-39 | 2.30 | 1.10-4.60 | 0.1333 |
| | 40-44 | 1.50 | 0.80-3.00 | 0.1140 |

RCGP: Royal College of General Practitioners

CASH: Cancer and Steroid Hormone

(*): Estimación propia basada en los datos crudos

(°): No se ofrece porque los autores no calculan el intervalo, ni además se conocen los no expuestos.

(+): Estimación en base a la varianza de los datos crudos

TABLA 54: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA POR EDAD DE LA MUJER

| N | META-ANALISIS I | | META-ANALISIS III | |
|------------|-----------------|----------------------------|--------------------------|--|
| | 62 | | 55 | |
| Global | RRp | 1.12 (1.06-1.19) | 1.13 (1.06-1.21) | |
| | RRpc | 1.13 (1.06-1.21) | 1.15 (1.07-1.24) | |
| | χ^2 | 109.82 p< 0.001 | 97.00 p< 0.001 | |
| Edad 20-30 | RRp | 0.87 (0.68-1.12) | 0.93 (0.71-1.24) | |
| | RRpc | 0.87 (0.66-1.16) | 0.94 (0.68-1.30) | |
| | χ^2 | 7.79 n.s. | 6.85 n.s. | |
| Edad 31-40 | RRp | 1.27 (1.15-1.40) | 1.27 (1.14-1.41) | |
| | RRpc | 1.28 (1.15-1.43) | 1.29 (1.14-1.45) | |
| | χ^2 | 30.00 n.s. | 29.80 p< 0.05 | |
| Edad 41-50 | RRp | 1.06 (0.98-1.15) | 1.06 (0.96-1.15) | |
| | RRpc | 1.07 (0.97-1.17) | 1.07 (0.96-1.18) | |
| | χ^2 | 36.39 p< 0.01 | 31.79 p< 0.025 | |
| Edad 51-60 | RRp | 1.15 (0.97-1.37) | 1.16 (0.96-1.40) | |
| | RRpc | 1.16 (0.94-1.42) | 1.17 (0.94-1.46) | |
| | χ^2 | 23.80 p< 0.001 | 23.75 p< 0.001 | |
| Edad 61-70 | RRp | 0.96 (0.20-4.70) | 0.96 (0.20-4.70) | |
| | RRpc | 0.96 (0.16-5.90) | 0.96 (0.16-5.90) | |
| | χ^2 | (sólo 1 estudio) | (sólo 1 estudio) | |
| ANOVA I | | F(4,57)= 15.31 p< 0.001 | F(4,50)= 8.83 p< 0.01 | |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza
 RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad
 χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.
 χ^2 nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 55: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA POR EDAD DE LA MUJER Y FECHA DE PUBLICACION

| | | META-ANALISIS I | | META-ANALISIS III | |
|---------------------|----------|------------------|--|-------------------|--|
| ===== | | | | | |
| Edad 21-30 | | | | | |
| Publicados <1983 | RRp | 0.79 (0.53-1.19) | | 0.79 (0.53-1.19) | |
| | RRpc | 0.78 (0.47-1.26) | | 0.78 (0.47-1.26) | |
| | χ^2 | 0.36 n.s. | | 0.36 n.s. | |
| ----- | | | | | |
| Publicados >1983 | RRp | 0.92 (0.68-1.26) | | 1.09 (0.74-1.60) | |
| | RRpc | 0.93 (0.66-1.32) | | 1.09 (0.70-1.68) | |
| | χ^2 | 4.98 n.s. | | 3.16 n.s. | |
| ----- | | | | | |
| χ^2 | | 0.14 n.s. | | 1.13 n.s. | |
| ===== | | | | | |
| Edad 31-40 | | | | | |
| Publicados <1983 | RRp | 1.24 (1.01-1.53) | | 1.22 (0.98-1.53) | |
| | RRpc | 1.26 (0.99-1.61) | | 1.25 (0.97-1.62) | |
| | χ^2 | 16.86 p< 0.05 | | 16.48 p< 0.025 | |
| ----- | | | | | |
| Publicados >1983 | RRp | 1.27 (1.14-1.43) | | 1.28 (1.14-1.44) | |
| | RRpc | 1.29 (1.13-1.46) | | 1.30 (1.14-1.48) | |
| | χ^2 | 21.46 p< 0.05 | | 21.34 p< 0.025 | |
| ----- | | | | | |
| χ^2 | | 0.20 n.s. | | 0.37 n.s. | |
| ===== | | | | | |
| Edad 41-50 | | | | | |
| Publicados <1983 | RRp | 1.16 (0.99-1.35) | | 1.14 (0.97-1.34) | |
| | RRpc | 1.17 (0.97-1.41) | | 1.15 (0.95-1.40) | |
| | χ^2 | 21.21 p< 0.025 | | 20.82 p< 0.025 | |
| ----- | | | | | |
| Publicados >1983 | RRp | 1.03 (0.93-1.13) | | 1.02 (0.92-1.14) | |
| | RRpc | 1.03 (0.93-1.15) | | 1.03 (0.91-1.17) | |
| | χ^2 | 13.48 n.s. | | 18.21 p< 0.025 | |
| ----- | | | | | |
| χ^2 | | 1.27 n.s. | | 1.12 n.s. | |
| ===== | | | | | |

(Continúa)

TABLA 55: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA POR EDAD Y FECHA DE PUBLICACION (continuación)

| | | META-ANALISIS I | META-ANALISIS III |
|---------------------|------------|------------------|-------------------|
| Edad 51-60 | | | |
| Publicados <1983 | RRp | 1.32 (0.96-1.82) | 1.32 (0.96-1.82) |
| | RRpc | 1.33 (0.92-1.91) | 1.33 (0.92-1.91) |
| | χ^2 | 21.62 p< 0.001 | 21.62 p< 0.001 |
| Publicados >1983 | RRp | 1.09 (0.88-1.33) | 1.08 (0.86-1.37) |
| | RRpc | 1.09 (0.85-1.39) | 1.08 (0.82-1.43) |
| | χ^2 | 1.14 n.s. | 1.14 n.s. |
| $\chi=$ | | 0.99 n.s. | 0.99 n.s. |
| | Edad 61-70 | | |
| Publicados <1983 | RRp | 0.96 (0.20-4.70) | 0.96 (0.20-4.70) |
| | RRpc | 0.96 (0.16-5.90) | 0.96 (0.16-5.90) |
| | χ^2 | (sólo 1 estudio) | (sólo 1 estudio) |
| Publicados >1983 | RRp | - | - |
| | RRpc | - | - |
| | χ^2 | - | - |
| $\chi=$ | | - | - |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza
 RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad
 χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.
 $\chi=$ nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 56: CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES ANTES DE LOS 25 AÑOS DE EDAD Y CANCER DE MAMA

| Autores | Duración en meses | RR | IC 95% | Varianza |
|------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|----------|
| Pike <i>et al</i> | Total | 1.64* | 1.14-2.36* | 0.0346 |
| | < 24 | 1.30 | 0.80-2.00 | 0.0548 |
| | 24-47 | 1.70 | 1.00-2.70 | 0.0645 |
| | 48-72 | 2.00 | 1.10-3.60 | 0.0915 |
| | > 72 | 4.90 | 1.90-13.4 | 0.2485 |
| Olsson <i>et al</i> | Total | 5.76* | 2.76-12.0* | 0.1414 |
| Miller <i>et al</i> | Total | 1.05* | 0.78-1.42* | 0.0237 |
| | < 12 | 1.00 | 0.70-1.60 | 0.0453 |
| | 12-35 | 0.80 | 0.40-1.50 | 0.1140 |
| | 36-59 | 1.00 | 0.60-1.60 | 0.0627 |
| | ≥ 60 | 1.30 | 0.70-2.30 | 0.0922 |
| Paul <i>et al</i> | Total | 1.10 | 0.78-1.55° | 0.0310 |
| | < 24 | 1.20 | 0.85-1.69° | 0.0310 |
| | 4-71 | 0.98 | 0.65-1.47° | 0.0432 |
| | 7-119 | 0.65 | 0.33-1.28° | 0.1197 |
| | ≥ 120 | 0.58 | 0.22-1.52° | 0.2420 |
| McPherson <i>et al</i> | Total | 0.94* | 0.69-1.28* | 0.0247 |
| | < 12 | 0.82* | 0.52-1.29* | 0.0527 |
| | 13-48 | 0.91* | 0.59-1.39* | 0.0474 |
| | > 48 | 1.25* | 0.72-2.18* | 0.0802 |
| CASH: | Total | 0.95 ⁺ | 0.84-1.08 ⁺ | 0.0043 |
| | < 24 | 0.89 ⁺ | 0.74-1.06 ⁺ | 0.0082 |
| | 25-48 | 1.10 ⁺ | 0.80-1.52 ⁺ | 0.0275 |
| | 49-72 | 0.91 ⁺ | 0.45-1.82 ⁺ | 0.1262 |
| | ≥ 73 | 0.19 ⁺ | 0.01-3.63 ⁺ | 2.2263 |

(Continúa)

TABLA 56: CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES ANTES DE LOS 25 AÑOS DE EDAD Y CANCER DE MAMA (continuación)

| Autores | Duración en meses | RR | IC 95% | Varianza |
|-------------------|-------------------|-------|------------|----------|
| Meirik et al | Total | 1.15* | 0.89-1.49* | 0.0175 |
| | < 48 | 1.10 | 0.80-1.50 | 0.0257 |
| | 48-95 | 1.10 | 0.70-1.80 | 0.0582 |
| | ≥ 96 | 2.70 | 0.70-11.0 | 0.4940 |
| UK National Study | Total | 1.22° | 0.87-1.72° | 0.0307 |
| | < 48 | 0.93° | 0.63-1.35° | 0.0370 |
| | 49-96 | 1.27° | 0.87-1.84° | 0.0359 |
| | ≥ 97 | 1.64° | 1.11-2.42° | 0.0396 |

CASH: Cancer and Steroid Hormone

UK: United Kingdom (Reino Unido)

- (*): Estimación propia en base a los datos brutos, ya que los autores no las proporcionan.
- (**): Estimación propia por el método de Woolf-Haldane, ya que los autores ofrecen el consumo por varias edades.
- (°): El intervalo es calculado por la varianza de los datos brutos por no ofrecerlo los autores
- (+): Estimación propia ajustando por el intervalo entre los 25 años y el diagnóstico o entrevista. Los autores ofrecen estimaciones del RR por intervalos desde los 25 años, no comparables a los restantes estudios.
- (•): Estimación propia ajustada por la edad de inicio en el hábito, ya que los autores nos los ofrecen estratificados por la misma. Estas estimaciones fueron posibles al notar que los RR brutos apenas diferían de los ajustados.

TABLA 57: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES ANTES DE LOS 25 AÑOS Y CANCER DE MAMA

| N | META-ANALISIS I | | META-ANALISIS III | |
|---|-----------------|------------------|-------------------|------|
| | 8 | | | |
| Global | RRp | 1.07 (0.98-1.17) | 1.04 (0.95-1.14) | |
| | RRpc | 1.07 (0.97-1.18) | 1.05 (0.95-1.16) | |
| | χ^2 | 30.18 p< 0.001 | 9.82 | n.s. |
| Premenopaúsicas | RRp | 1.40 (1.09-1.80) | 1.40 (1.09-1.80) | |
| | RRpc | 1.39 (1.06-1.82) | 1.39 (1.06-1.82) | |
| | χ^2 | 1.34 n.s. | 1.34 | n.s. |
| Autores no dife- rencian status menopaúsico | RRp | 1.03 (0.93-1.13) | 1.00 (0.90-1.10) | |
| | RRpc | 1.02 (0.92-1.14) | 1.00 (0.90-1.11) | |
| | χ^2 | 23.66 p< 0.001 | 2.27 | n.s. |
| X= | | 2.31 | 2.44 | |
| | | p< 0.05 | p< 0.05 | |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

X= nos indica si las estimaciones de los diferentes estratos son diferentes entre sí o no.

TABLA 58: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES ANTES DE LOS 25 AÑOS Y RIESGO DE CANCER DE MAMA

| META-ANALISIS I = META-ANALISIS III | | | | |
|--|------|-----------|-----------|--------|
| | | β_1 | β_0 | ρ |
| Global | RRp | 0.00373 | -0.0644 | 0.41 |
| | P | p < 0.05 | n.s. | |
| | RRpc | 0.00405 | -0.0714 | 0.45 |
| | P | p < 0.05 | n.s. | |
| Premenopáusicas | RRp | 0.00456 | 0.0897 | 0.47 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0.00459 | 0.0766 | 0.48 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| Autores no dife- rencian status menopáusicos | RRp | 0.00055 | -0.0346 | 0.08 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 0.00087 | -0.0414 | 0.12 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| Comparación entre coeficientes | Zp | 1.68 | 0.92 | 2.02 |
| | P | n.s. | n.s. | <0.05 |
| | Zpc | 1.57 | 0.78 | 1.97 |
| | P | n.s. | n.s. | <0.10 |

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 β_1 : pendiente de la recta; β_0 : ordenada en el origen; ρ : coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 59: CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES ANTES DEL PRIMER EMBARAZO A TERMINO

| Autores | Duración en meses | RR | IC 95% | Varianza |
|---------------------------|-------------------|-------|------------|----------|
| Paffenbarger <i>et al</i> | Total | 2.34 | 1.26-3.78* | 0.0674 |
| | < 18 | 2.57 | 1.23-6.79* | 0.1906 |
| | > 18 | 2.56 | 1.28-4.85* | 0.1151 |
| Trapido <i>et al</i> | Total | 0.27* | 0.11-0.65* | 0.2029 |
| Harris <i>et al</i> | Total | 1.50 | 0.70-3.30 | 0.1565 |
| | < 60 | 1.00 | 0.40-2.60 | 0.2281 |
| | > 60 | 2.50 | 0.70-5.30 | 0.4355 |
| Janerich <i>et al</i> | Total | 0.52 | 0.13-2.15 | 0.5124 |
| Pike <i>et al</i> | Total | 1.16 | 0.79-1.71* | 0.0394 |
| | < 48 | 1.02 | 0.60-1.41* | 0.0483 |
| | 49-96 | 2.25 | 1.03-3.70* | 0.1069 |
| | > 97 | 3.52 | 0.89-11.0* | 0.4126 |
| Vessey <i>et al</i> | Total | 0.93* | 0.70-1.23* | 0.0205 |
| | < 12 | 0.70 | 0.43-1.12 | 0.0597 |
| | 13-48 | 0.81 | 0.47-1.39 | 0.0765 |
| | > 48 | 0.81 | 0.43-1.53 | 0.1048 |
| Hennekens <i>et al</i> | Total | 1.10 | 0.80-1.60 | 0.0315 |
| Lipnick <i>et al</i> | Total | 0.90 | 0.60-1.20 | 0.0322 |
| Miller <i>et al</i> | Total | 1.19* | 0.88-1.62* | 0.0242 |
| | < 12 | 0.70 | 0.40-1.20 | 0.0786 |
| | 12-35 | 1.40 | 0.70-2.60 | 0.1124 |
| | 36-59 | 0.80 | 0.40-1.60 | 0.1251 |
| | 60-83 | 1.50 | 0.60-4.00 | 0.2345 |
| | > 84 | 1.40 | 0.60-3.20 | 0.1824 |
| Paul <i>et al</i> | Total | 0.83 | 0.61-1.14° | 0.0258 |
| | < 24 | 0.89 | 0.61-1.30° | 0.0369 |
| | 24-71 | 0.83 | 0.51-1.36° | 0.0641 |
| | 72-119 | 0.71 | 0.35-1.43° | 0.1282 |
| | > 120 | 0.55 | 0.28-1.10° | 0.1236 |
| McPherson <i>et al</i> | Total | 1.71* | 1.22-2.40* | 0.0293 |
| | < 12 | 1.02 | 0.50-1.90 | 0.1165 |
| | 13-48 | 1.97 | 1.00-3.80 | 0.1160 |
| | > 48 | 2.59 | 1.30-5.40 | 0.1321 |

(Continúa)

TABLA 59: CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES ANTES DEL PRIMER EMBARAZO A TERMINO (continuación)

| Autores | Duración en meses | RR | IC 95% | Varianza |
|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------|----------|
| CASH: | Total | 1.12 ⁺ | 0.98-1.26 ⁺ | 0.0047 |
| | < 24 | 1.10 ⁺ | 0.83-1.44 ⁺ | 0.0194 |
| | 25-48 | 1.19 ⁺ | 0.61-2.35 ⁺ | 0.1192 |
| | 49-72 | 1.03 ⁺ | 0.08-12.8 ⁺ | 1.6520 |
| | > 72 | 0.18 ⁺ | 0.01-5.29 ⁺ | 2.9396 |
| Meirik et al | Total | 1.00 [*] | 0.76-1.31 [*] | 0.0191 |
| | < 48 | 1.20 | 0.80-1.70 | 0.0372 |
| | 49-95 | 1.00 | 0.60-1.70 | 0.0706 |
| | > 96 | 2.00 | 1.80-4.20 | 0.0731 |
| Miller et al | Total | 2.00 | 1.20-3.60 | 0.0789 |
| | < 12 | 1.50 | 0.70-3.70 | 0.1817 |
| | 12-59 | 2.50 | 1.20-5.20 | 0.1399 |
| | > 60 | 1.30 | 0.40-4.00 | 0.3452 |
| UK National Study | Total | 1.02 [*] | 0.81-1.28 [*] | 0.0136 |
| | < 48 | 1.02 | 0.70-1.16 [*] | 0.0164 |
| | 49-96 | 1.51 | 0.96-1.85 [*] | 0.0282 |
| | > 96 | 1.44 | 0.58-2.43 [*] | 0.1333 |

CASH: Cancer and Steroid Hormone

UK: United Kingdom (Reino Unido)

(*): Estimación propia en base a los datos crudos

(°): Estimación propia basada en la varianza de los datos brutos ya que los autores no ofrecen el intervalo de confianza

(+): Estimación propia ajustando por el intervalo entre el 1^{er} embarazo y el diagnóstico, ya que los autores no ofrecen parámetros resumen, sino estratificados por el mencionado intervalo, y no son comparables con otros estudios.

TABLA 60: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES ANTES DEL 1º EMBARAZO A TERMINO Y RIESGO DE CANCER DE MAMA, INDEPENDIENTEMENTE DE LA SITUACION MENOPAUSICA

| | | META-ANALISIS I | META-ANALISIS III |
|----------------------|----------|------------------|-------------------|
| N | | 15 | 13 |
| Global | RRp | 1.17 (1.08-1.26) | 1.17 (1.07-1.27) |
| | RRpc | 1.18 (1.08-1.29) | 1.18 (1.08-1.30) |
| | χ^2 | 44.25 p< 0.001 | 43.74 p< 0.001 |
| Publicados (1983) | RRp | 1.08 (0.89-1.32) | 1.06 (0.86-1.30) |
| | RRpc | 1.11 (0.88-1.40) | 1.09 (0.86-1.38) |
| | χ^2 | 27.24 p< 0.001 | 26.51 p< 0.001 |
| Publicados >1983 | RRp | 1.18 (1.08-1.29) | 1.19 (1.09-1.30) |
| | RRpc | 1.19 (1.08-1.31) | 1.20 (1.08-1.32) |
| | χ^2 | 16.33 p< 0.05 | 16.15 p< 0.025 |
| χ^2 | | 0.80 | 1.01 |
| | | n.s. | n.s. |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

χ^2 nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 61: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES ANTES DEL 1^{er} EMBARAZO A TERMINO Y RIESGO DE CANCER DE MAMA EN PRE-MENOPAUSICAS

| META-ANALISIS I = META-ANALISIS III | | | |
|-------------------------------------|----------|-------|-------------|
| N | | | 5 |
| Global | RRp | 1.18 | (1.06-1.32) |
| | RRpc | 1.20 | (1.07-1.35) |
| | χ^2 | 14.60 | p < 0.005 |
| Publicados <1983 | RRp | 1.13 | (0.82-1.56) |
| | RRpc | 1.19 | (0.83-1.70) |
| | χ^2 | 11.69 | p < 0.001 |
| Publicados >1983 | RRp | 1.19 | (1.06-1.33) |
| | RRpc | 1.20 | (1.06-1.36) |
| | χ^2 | 2.83 | n.s. |
| χ^2 | | 0.30 | |
| | | n.s. | |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

χ^2 nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 62: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES ANTES DEL 1º EMBARAZO A TERMINO Y RIESGO DE CANCER DE MAMA EN ESTUDIOS QUE NO DIFERENCIAN LA SITUACION MENOPAUSICA

| | | META-ANALISIS I | META-ANALISIS III |
|---------------------|----------|------------------|-------------------|
| ===== | | | |
| N | | | |
| ===== | | | |
| Global | RRp | 1.14 (1.01-1.29) | 1.14 (1.00-1.30) |
| | RRpc | 1.16 (1.01-1.33) | 1.15 (0.99-1.34) |
| | χ^2 | 29.46 p< 0.001 | 28.94 p< 0.001 |
| ===== | | | |
| Publicados <1983 | RRp | 1.05 (0.82-1.35) | 1.01 (0.77-1.31) |
| | RRpc | 1.06 (0.79-1.43) | 1.01 (0.74-1.39) |
| | χ^2 | 15.42 p< 0.001 | 14.52 p< 0.001 |
| ----- | | | |
| Publicados >1983 | RRp | 1.17 (1.02-1.35) | 1.19 (1.02-1.38) |
| | RRpc | 1.18 (1.01-1.38) | 1.20 (1.01-1.42) |
| | χ^2 | 13.47 p< 0.025 | 13.32 p< 0.01 |
| ----- | | | |
| X= | | 0.74 | 1.05 |
| | | n.s. | n.s. |
| ===== | | | |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

X= nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 63: RIESGO DE CANCER DE MAMA EN MUJERES QUE TOMAN CONTRA-
CEPTIVOS ORALES Y TENGAN O NO ANTECEDENTES FAMILIARES

| Autores | Antecedentes familiares | RR | IC 95% | Varianza | |
|----------------|-------------------------|-------------------|------------------------|------------|--------|
| Black et al | Sí | 1.35* | 0.82-2.21* | 0.0636 | |
| | Abuela | 2.33* | 0.56-9.37* | 0.5050 | |
| | Tía | 1.38* | 0.60-3.19* | 0.1822 | |
| | Otros | 0.90* | 0.42-1.93* | 0.1532 | |
| | No | 0.73* | 0.52-1.01* | 0.0281 | |
| Brinton et al | Pre- | Sí-madre | 0.93 | 0.40-2.30 | 0.1994 |
| | | No-madre | 1.15 | 0.80-1.60 | 0.0313 |
| | | Sí-hermana | 3.63 | 0.40-31.6 | 1.2426 |
| | | No-hermana | 1.13 | 0.80-1.50 | 0.0260 |
| | Post- | Sí-madre | 0.65 | 0.10-5.20 | 1.0188 |
| | | No-madre | 1.06 | 0.60-1.70 | 0.0712 |
| | | Sí-hermana | 3.38 | 0.40-78.8 | 1.8835 |
| | | No-hermana | 0.94 | 0.60-1.50 | 0.0547 |
| | Total | Sí-madre | 0.88* | 0.39-1.95* | 0.8770 |
| | | No-madre | 1.12* | 0.84-1.50* | 0.0217 |
| | | Sí-hermana | 3.52* | 0.65-19.2* | 0.7487 |
| | | No-hermana | 1.06* | 0.82-1.38* | 0.0176 |
| Vessey et al | Sí | 0.77* | 0.41-1.44* | 0.1051 | |
| Henekens et al | Sí-madre | 1.00 | 0.60-1.70 | 0.0706 | |
| | No-madre | 1.10 | 0.90-1.20 | 0.0062 | |
| | Sí-hermana | 1.40 | 0.70-3.00 | 0.1381 | |
| | No-hermana | 1.10 | 0.90-1.30 | 0.0089 | |
| Lipnick et al | Sí-madre | 0.80 | 0.40-1.60 | 0.1251 | |
| | No-madre | 0.86 [†] | 0.72-1.03 [†] | 0.0081 | |
| | Sí-hermana | 0.90 | 0.50-1.50 | 0.0789 | |
| | No-hermana | 0.84 [†] | 0.71-1.00 [†] | 0.0077 | |

(Continúa)

TABLA 63: RIESGO DE CANCER DE MAMA EN MUJERES QUE TOMAN CONTRA-
CEPTIVOS ORALES Y TENGAN O NO ANTECEDENTES FAMILIARES
(continuación)

| Autores | Antecedentes familiares | RR | IC 95% | Varianza |
|--------------|--------------------------|-------|------------|----------|
| CASH: | Sí-1 ^{er} grado | 1.10 | 0.60-2.30 | 0.1186 |
| | Sí-2 ^o grado | 0.70 | 0.40-1.20 | 0.0786 |
| | Total | 0.84* | 0.55-1.38* | 0.0473 |
| | No | 0.80 | 0.60-1.10 | 0.0786 |
| Miller et al | Sí | 3.4 | 1.09-10.6° | 0.3372 |
| | No | 2.1 | 1.55-2.84° | 0.0236 |

CASH: Cancer and Steroid Hormone; UK: United Kingdom

(*): Estimación propia basada en los datos crudos

(°): Estimación propia corrigiendo los datos crudos por el sesgo según el método de Greenland, en base a la categoría de mujeres con antecedentes familiares.

(°): Estimación propia basada en la varianza de los datos crudos

(**): Estimación propia por combinando por el método de Woolf-Haldane los estratos anteriores

Pre- y Post- hacen referencia al status menopáusico.

TABLA 64: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA EN AUSENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES

| | | META-ANALISIS I | META-ANALISIS III |
|----------------------------|----------|-------------------------|--------------------------|
| N | | 9 | 6 |
| No antecedentes familiares | RRp | 1.21 (0.99-1.49) | 1.68 (1.29-2.19) |
| | RRpc | 1.31 (1.03-1.69) | 1.67 (1.25-2.24) |
| | χ^2 | 24.15 p< 0.001 | 9.11 p< 0.005 |
| No antecedentes maternos | RRp | 1.01 (0.90-1.12) | 0.92 (0.79-1.07) |
| | RRpc | 1.01 (0.89-1.15) | 0.93 (0.78-1.12) |
| | χ^2 | 4.85 n.s. | 2.34 n.s. |
| No antecedentes fraternos | RRp | 0.97 (0.87-1.09) | 0.90 (0.78-1.04) |
| | RRpc | 0.90 (0.86-1.12) | 0.91 (0.76-1.08) |
| | χ^2 | 4.91 n.s. | 2.14 n.s. |
| ANOVA I | | F(2,6)= 5.74 p< 0.10 | F(2,3)= 14.97 p< 0.05 |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

ANOVA I nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de antecedentes son diferentes entre sí o no.

TABLA 65: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA EN MUJERES CON ANTECEDENTES FAMILIARES

| | | META-ANALISIS I | META-ANALISIS III |
|----------------------------|----------|----------------------|----------------------|
| N | | 10 | 7 |
| Si antecedentes familiares | RRp | 1.05 (0.79-1.38) | 0.93 (0.66-1.30) |
| | RRpc | 1.02 (0.73-1.43) | 0.93 (0.64-1.37) |
| | χ^2 | 7.05 n.s. | 5.54 n.s. |
| Antecedentes maternos | RRp | 0.92 (0.61-1.38) | 0.81 (0.42-1.55) |
| | RRpc | 0.93 (0.57-1.50) | 0.81 (0.36-1.80) |
| | χ^2 | 0.26 n.s. | 0.01 n.s. |
| Antecedentes fraternos | RRp | 1.14 (0.75-1.74) | 1.02 (0.61-1.73) |
| | RRpc | 1.17 (0.70-1.95) | 1.05 (0.55-2.00) |
| | χ^2 | 2.71 n.s. | 2.25 n.s. |
| ANOVA I | | F(2,7)= 0.69 n.s. | F(2,4)= 0.25 n.s. |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

ANOVA I nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de antecedentes son diferentes entre sí o no.

TABLA 66: RIESGO DE CANCER DE MAMA POR CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS
SEGUN LA PARIDAD DE LAS MUJERES

| Autores | Paridad | RR | IC 95% | Varianza |
|--------------------|-------------|-------------------|------------------------|----------|
| Paffenbarger et al | Nulíparas | 1.10 | 0.63-1.91* | 0.0799 |
| Clavel et al | Paras | 1.59* | 1.11-2.29* | 0.0345 |
| | Nulíparas | 0.50* | 0.09-2.65* | 0.7277 |
| Trapido et al | Paras | 0.83* | 0.65-1.06* | 0.0159 |
| | 1-2 | 0.78* | 0.53-1.15* | 0.0390 |
| | 3-4 | 0.85* | 0.59-1.22* | 0.0344 |
| | > 5 | 0.89* | 0.45-1.77* | 0.1227 |
| | Nulíparas | 2.10 | 0.90-2.50 | 0.1914 |
| Brinton et al | Pre- Paras | 1.15* | 0.81-1.62* | 0.0309 |
| | 1-2 | 1.28 | 0.80-2.10 | 0.0607 |
| | > 2 | 1.02 | 0.60-1.60 | 0.0630 |
| | Nulíparas | 1.46 | 0.40-5.10 | 0.4218 |
| | Post- Paras | 1.13* | 0.67-1.91* | 0.0701 |
| | 1-2 | 1.03 | 0.50-2.10 | 0.1340 |
| | > 2 | 1.26 | 0.60-2.70 | 0.1472 |
| | Nulíparas | 0.69 | 0.10-3.20 | 0.7919 |
| | Total Paras | 1.14* | 0.86-1.52* | 0.0214 |
| | Nulíparas | 1.13* | 0.40-3.15* | 0.2752 |
| Harris et al | Paras | 0.97 ⁺ | 0.61-1.56 ⁺ | 0.0574 |
| | Nulíparas | 0.80 | 0.20-2.60 | 0.4309 |
| Hennekens et al | Nulíparas | 1.00 | 0.60-1.80 | 0.0789 |
| Miller et al | Paras | 0.99* | 0.74-1.33* | 0.0220 |
| | Nulíparas | 1.00 | 0.20-3.90 | 0.5782 |
| McPherson et al | Paras | 1.71* | 1.22-2.39* | 0.0295 |
| | Nulíparas | 1.15* | 0.67-1.96* | 0.0752 |
| CASH: | Paras | 1.30* | 1.06-1.58* | 0.0103 |
| | Nulíparas | 1.19* | 0.93-1.51* | 0.0150 |
| Miller et al | Paras | 2.56 ⁺ | 1.80-3.65 ⁺ | 0.0327 |
| | Nulíparas | 1.60 | 0.80-3.10 | 0.1195 |
| UK National Study | Paras | 1.24 ⁺ | 0.82-1.88 ⁺ | 0.0443 |
| | Nulíparas | 1.44* | 0.78-2.68* | 0.1000 |

CASH: Cancer and Steroid Hormone; UK: United Kingdom

(*): Estimación propia basada en los datos crudos

(⁺): Estimación propia corrigiendo los datos crudos por el sesgo según el método de Greenland, en base a la categoría de mujeres con antecedentes familiares.

(-): Estimación propia basada en la varianza de los datos crudos

(*) : Estimación propia por el método de Woolf-Haldane y corrigiendo por el método de Greenland

Pre- y Post- hacen referencia al status menopáusico.

TABLA 67: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA POR PARIDAD

| | | META-ANALISIS I | META-ANALISIS III |
|-----------|----------|------------------|-------------------|
| N | | 24 | 19 |
| Global | RRp | 1.23 (1.13-1.33) | 1.23 (1.13-1.34) |
| | RRpc | 1.23 (1.12-1.36) | 1.24 (1.12-1.37) |
| | χ^2 | 40.82 p< 0.025 | 35.85 p< 0.01 |
| Nuliparas | RRp | 1.21 (1.02-1.44) | 1.26 (1.05-1.51) |
| | RRpc | 1.21 (0.99-1.47) | 1.25 (1.02-1.54) |
| | χ^2 | 5.09 n.s. | 2.99 n.s. |
| Paras | RRp | 1.23 (1.12-1.35) | 1.22 (1.11-1.35) |
| | RRpc | 1.24 (1.11-1.39) | 1.24 (1.10-1.39) |
| | χ^2 | 35.69 p< 0.001 | 32.79 p< 0.001 |
| χ^2 | | 0.16 | 0.31 |
| | | n.s. | n.s. |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

χ^2 nos indica si las estimaciones de los diferentes niveles de paridad son diferentes entre sí o no.

TABLA 68: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA POR PARIDAD Y SITUACION MENOPAUSICA

| | | META-ANALISIS I | META-ANALISIS III |
|---|--------------|------------------|-------------------|
| PREMENOPAUSICAS | | | |
| Global | RRp | 1.16 (1.03-1.29) | idem |
| | RRpc | 1.17 (1.03-1.34) | |
| | χ^2 | 10.88 n.s. | |
| Nulíparas | RRp | 1.27 (1.02-1.57) | idem |
| | RRpc | 1.26 (0.99-1.60) | |
| | χ^2 | 1.81 n.s. | |
| Paras | RRp | 1.11 (0.97-1.27) | idem |
| | RRpc | 1.14 (0.98-1.33) | |
| | χ^2 | 8.05 p< 0.05 | |
| χ^2 | 1.04 n.s. | | |
| NO SE DIFERENCIA LA SITUACION MENOPAUSICA | | | |
| Global | RRp | 1.33 (1.17-1.51) | 1.38 (1.19-1.59) |
| | RRpc | 1.33 (1.15-1.54) | 1.38 (1.17-1.64) |
| | χ^2 | 26.74 p< 0.025 | 20.90 p< 0.01 |
| Nulíparas | RRp | 1.12 (0.83-1.50) | 1.26 (0.86-1.84) |
| | RRpc | 1.12 (0.80-1.59) | 1.27 (0.81-1.97) |
| | χ^2 | 2.41 n.s. | 0.72 n.s. |
| Paras | RRp | 1.38 (1.20-1.58) | 1.40 (1.20-1.64) |
| | RRpc | 1.38 (1.17-1.62) | 1.40 (1.17-1.68) |
| | χ^2 | 22.70 p< 0.001 | 19.93 p< 0.001 |
| χ^2 | 1.25 n.s. | 0.50 n.s. | |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

χ^2 nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 69: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA POR PARIDAD Y FECHA DE PUBLICACION

| | | META-ANALISIS I | | META-ANALISIS III | |
|---------------------|----------|------------------|----------|-------------------|----------|
| NULIPARAS | | | | | |
| Publicados <1983 | RRp | 1.22 (0.75-1.99) | | 1.46 (0.84-2.55) | |
| | RRpc | 1.20 (0.67-2.14) | | 1.42 (0.73-2.74) | |
| | χ^2 | 3.56 | n.s. | 1.64 | n.s. |
| Publicados >1983 | RRp | 1.21 (1.00-1.45) | | 1.23 (1.01-1.50) | |
| | RRpc | 1.21 (0.98-1.49) | | 1.24 (0.99-1.54) | |
| | χ^2 | 1.53 | n.s. | 1.03 | n.s. |
| χ^2 | | 0.02 | | 0.57 | |
| | | n.s. | | n.s. | |
| PARAS | | | | | |
| Publicados <1983 | RRp | 1.07 (0.93-1.23) | | 1.00 (0.86-1.17) | |
| | RRpc | 1.07 (0.91-1.27) | | 1.02 (0.85-1.23) | |
| | χ^2 | 9.17 | n.s. | 3.83 | n.s. |
| Publicados >1983 | RRp | 1.40 (1.23-1.59) | | 1.40 (1.23-1.59) | |
| | RRpc | 1.39 (1.21-1.61) | | 1.39 (1.21-1.61) | |
| | χ^2 | 18.82 | p< 0.001 | 18.82 | p< 0.001 |
| χ^2 | | 2.78 | | 3.29 | |
| | | p< 0.01 | | p< 0.001 | |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza
 RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad
 χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.
 χ^2 : nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 70: RIESGO DE CANCER DE MAMA EN MUJERES QUE CONSUMIERON CONTRACEPTIVOS ORALES SEGUN HAYAN PADECIDO O NO ENFERMEDAD BENIGNA DE MAMA

| Autores | Enfermedad benigna (EB) | RR | IC 95% | Varianza |
|---------------------------|-------------------------|-------|------------|----------|
| Paffenbarger <i>et al</i> | Sí (Pre-) | 1.05 | 0.59-2.20* | 0.1135 |
| | Sí (post-) | 1.94 | 0.91-4.13° | 0.1482 |
| | Total | 1.37* | 0.83-2.25* | 0.0643 |
| Janerich <i>et al</i> | Sí | 2.93 | 1.15-7.46 | 0.2275 |
| | Tras EB | 4.21 | 1.94-9.14 | 0.1563 |
| Pike <i>et al</i> | EB<IEC no | 1.12* | 0.78-1.61* | 0.0342 |
| | EB<IEC sí | 2.74* | 1.21-6.19* | 0.1728 |
| CASH: | Sí | 0.80 | 0.50-1.30 | 0.0594 |
| | No | 1.00 | 0.80-1.20 | 0.0108 |
| | Uso < EB | 1.30 | 0.80-2.20 | 0.0667 |
| | Uso > EB | 0.90 | 0.50-1.60 | 0.0881 |
| Miller <i>et al</i> | Sí | 3.70 | 1.29-6.24* | 0.1613 |
| | No | 1.80 | 1.31-2.47° | 0.0262 |
| Dupont <i>et al</i> | Sí | 0.83 | 0.42-1.63 | 0.1175 |

CASH: Cancer and Steroid Hormone

(*): Estimación propia basada en los datos crudos

(°): Estimación propia basada en la varianza de los datos brutos

(**): Estimación propia por el método de Woolf-Haldane y corri-

por el sesgo por el método de Greenland.

Pre- y Post- hacen referencia al status menopáusico.

TABLA 71: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA SEGUN ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD BENIGNA DE MAMA

| ===== | | | |
|-------------------------------------|----------|-------|-------------|
| META-ANALISIS I = META-ANALISIS III | | | |
| N | | | 11 |
| ===== | | | |
| Global | RRp | 1.23 | (1.08-1.40) |
| | RRpc | 1.23 | (1.07-1.42) |
| | χ^2 | 30.53 | p< 0.001 |
| ===== | | | |
| E. benigna | RRp | 1.37 | (1.09-1.73) |
| | Sí RRpc | 1.39 | (1.07-1.82) |
| | χ^2 | 19.89 | p< 0.01 |
| ----- | | | |
| E. benigna | RRp | 1.17 | (1.01-1.37) |
| | NO RRpc | 1.17 | (0.99-1.39) |
| | χ^2 | 9.42 | p< 0.01 |
| ----- | | | |
| χ^2 | | 1.12 | |
| | | n.s. | |
| ===== | | | |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

χ^2 nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños (o por la fecha de publicación) son diferentes entre sí o no.

TABLA 72: TIPO DE PREPARADO CONSUMIDO Y RIESGO DE CANCER DE MAMA

| Autores | Marca | Composición | Concentración | RR | IC 95% | Varianza | |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---|------------|------------|------------|--------|
| Clavel <i>et al</i> | ?? | Progestágenos | 2,5 mg | 0,99* | 0,44-2,23* | 0,1701 | |
| | | Progestágenos | 0,5-1 mg | 1,38* | 0,89-2,14* | 0,0503 | |
| | | Progestágenos + Estrógenos | 0,15-1 mg | 0,96* | 0,49-1,87* | 0,1174 | |
| Kelsey <i>et al</i> | ?? | Secuenciales | ?? | 0,90 | 0,30-2,60 | 0,3036 | |
| | | Combinados | ?? | 0,90 | 0,60-1,30 | 0,0330 | |
| Brinton <i>et al</i> | ?? | Estrógeno más usado | <60 µg | 0,82 | 0,55-1,26* | 0,0437 | |
| | | | 60-80 µg | 0,86 | 0,52-1,49* | 0,0730 | |
| | | | > 100 µg | 1,38 | 0,91-1,90* | 0,0347 | |
| Harris <i>et al</i> | ?? | Progestágenos | <1,5 mg | 1,10 | 0,50-2,40 | 0,1601 | |
| | | Progestágenos | >1,5 mg | 0,60 | 0,40-1,10 | 0,0692 | |
| | | Estrógenos | < 75 µg | 1,30 | 0,70-3,10 | 0,1482 | |
| | | | > 75 µg | 0,60 | 0,40-1,10 | 0,0692 | |
| Pike <i>et al</i> Vessey <i>et al</i> | | | Progestágenos | > 5 mg | 1,99* | 1,40-2,81* | 0,0314 |
| | | | Estrógenos | > 100 µg | 1,00* | 0,77-1,30* | 0,0175 |
| | | | | 75-80 µg | 2,09* | 1,23-3,54* | 0,0730 |
| | | | | < 50 µg | 1,09* | 0,89-1,33* | 0,0101 |
| Miller <i>et al</i> | Orthonovum1 | Noretindrona + mestranol | 1 mg | 1,75 | 0,70-4,40 | 0,2199 | |
| | | | 50 µg | | | | |
| | Orthonovum2 | Noretindrona + mestranol | 2 mg | 0,80 | 0,30-2,00 | 0,2345 | |
| | | | 100 µg | | | | |
| | Ovral | Norgestrel + etinilestradiol | 0,5 mg | 1,00 | 0,50-2,20 | 0,1434 | |
| | | | 50 µg | | | | |
| | Ovulen | Acet. etinodiol + mestranol | 1 mg | 1,10 | 0,40-3,00 | 0,2642 | |
| | | | 100 µg | | | | |
| | McPherson <i>et al</i> | Ofrecen datos | por marca pero en el consumo antes del 1º embarazo completo | | | | |
| | Ravnihar <i>et al</i> | Steridil | dl-norgestrel + etinilestradiol | 0,5 mg | 1,33* | 1,04-1,71* | 0,0165 |
| 50 µg | | | | | | | |
| Steridil-M | | d-norgestrel + etinilestradiol | 0,15 mg | 2,63* | 1,44-4,81* | 0,0946 | |
| | | | 30 µg | | | | |
| Steridil-D | | d-norgestrel + etinilestradiol | 0,25 mg | 1,72* | 0,95-3,12* | 0,0922 | |
| | 50 µg | | | | | | |
| Anovlar | Acet. noretisterona + etinilestradiol | 4 mg | 1,28* | 0,85-1,94* | 0,0444 | | |

(Continúa)

TABLA 72 (continuación)

| Autores | Marca | Composición | Concentración | RR | IC 95% | Varianza |
|-----------------------|--------------|--------------------|---------------|-----------|------------|----------|
| Ravnihar <i>et al</i> | Eugynon | dl-norgestrel | 0,5 mg | | | |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | 1,62* | 0,91-2,87* | 0,0854 |
| | Lyndiol | linestrenol | 5 mg | | | |
| | | + mestranol | 150 µg | 2,89* | 1,37-6,10* | 0,1455 |
| | Neogynon | d-norgestrel | 0,25 mg | | | |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | 1,44* | 0,76-2,73* | 0,1073 |
| | Anacyclin | linestrenol | 1 mg | | | |
| | | + mestranol | 100 µg | 1,64* | 0,51-4,52* | 0,3533 |
| CASH: | ?? | norgestrel | 3 mg | | | |
| | | + etinilestradiol | 30 µg | 0,70 | 0,40-1,30 | 0,0906 |
| | ?? | noretindrona | 5 mg | | | |
| | | + etinilestradiol | 35 µg | 0,80 | 0,50-1,20 | 0,0501 |
| | ?? | norgestrel | 5 mg | | | |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | 0,90 | 0,70-1,20 | 0,0190 |
| | ?? | Ac. noretindrona | 1 mg | | | |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | 1,60 | 0,90-2,80 | 0,0838 |
| | ?? | noretindrona | 1 mg | | | |
| | | + mestranol | 50 µg | 1,20 | 0,90-1,50 | 0,0173 |
| | ?? | noretindrona | 1 mg | | | |
| | | + mestranol | 80 µg | 1,00 | 0,80-1,30 | 0,0154 |
| | ?? | Diacet, etinodiol | 1 mg | | | |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | 1,00 | 0,60-1,60 | 0,0627 |
| | ?? | Diacet, etinodiol | 1 mg | | | |
| | | + mestranol | 100 µg | 1,10 | 0,90-1,40 | 0,0128 |
| | ?? | noretindrona | 2 mg | | | |
| | | + mestranol | 100 µg | 1,30 | 1,00-1,70 | 0,0183 |
| ?? | noretinodrel | 2,5 mg | | | | |
| | + mestranol | 100 µg | 0,70 | 0,70-0,90 | 0,0230 | |
| ?? | noretinodrel | 5 mg | | | | |
| | + mestranol | 75 µg | 0,80 | 0,50-1,30 | 0,0594 | |
| ?? | noretindrona | 10 mg | | | | |
| | + mestranol | 60 µg | 0,60 | 0,30-1,30 | 0,1403 | |
| | TOTALES | mestranol | | 1,00 | 0,90-1,10 | 0,0026 |
| | | etinilestradiol | | 1,00 | 0,80-1,20 | 0,0108 |
| | | Diacet, etinodiol | | 1,10 | 0,90-1,40 | 0,0128 |
| | | noretindrona | | 1,10 | 1,00-1,30 | 0,0048 |
| | | > 5 mg/d | | 0,90 | 0,60-1,20 | 0,0322 |
| | | Acet. noretindrona | | 1,10 | 0,70-1,60 | 0,0449 |
| | | noretinodrel | | 0,80 | 0,60-0,90 | 0,0126 |
| | | > 5 mg/d | | 0,60 | 0,30-1,10 | 0,1104 |
| | | norgestrel | | 1,00 | 0,80-1,30 | 0,0154 |

TABLA 72 (continuación)

| Autores | Marca | Composición | Concentración | RR | IC 95% | Varianza |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------|-----------|-----------|----------|
| Miller <i>et al</i> | Orthovum1 | noretindrona | 1 mg | 3.30 | 1.50-7.10 | 0.1573 |
| | | + mestranol | 50 µg | | | |
| | Orthovum1 | noretindrona | 1 mg | 0.70 | 0.20-2.60 | 0.4284 |
| | | + mestranol | 80 µg | | | |
| | Orthovum2 | noretindrona | 2 mg | 1.90 | 0.50-7.10 | 0.4581 |
| | | + mestranol | 100 µg | | | |
| | Norlestrin | Acet, noretindrona | 1 mg | 1.00 | 0.20-5.40 | 0.7073 |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | | | |
| | Enovid E | noretinodrel | 2.5 mg | 2.60 | 0.60-11.0 | 0.5506 |
| | | + mestranol | 100 µg | | | |
| | Demulen | Diacet, etinodiol | 1 mg | 1.00 | 0.30-3.60 | 0.4022 |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | | | |
| | Ovulen-1 | Diacet, etinodiol | 1 mg | 1.10 | 0.40-2.90 | 0.2555 |
| | | + mestranol | 100 µg | | | |
| Lo/Ovral | norgestrel | 0.3 mg | 0.80 | 0.30-2.10 | 0.2464 | |
| | + etinilestradiol | 30 µg | | | | |
| Ovral | norgestrel | 0.5 mg | 1.80 | 1.00-3.30 | 0.0928 | |
| | + etinilestradiol | 50 µg | | | | |
| UK Nat. Study | (1) | noretisterona | 2 mg | 1.18 | -- | -- |
| | | + mestranol | 100 µg | | | |
| | Ovulen | Diacet, etinodiol | 1 mg | 0.95 | | |
| | | + mestranol | 100 µg | | | |
| | Lyndiol | linestrenol | 2.5 mg | 0.87 | | |
| | | + mestranol | 75 µg | | | |
| | (2) | noretisterona | 1 mg | 1.10 | | |
| | | + mestranol | 50 µg | | | |
| | TOTAL | Mestranol | | 1.09 | | |
| | Anovlar 21 | Acet, noretisterona | 4 mg | 1.36 | | |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | | | |
| | Gynovlar 21 | Acet, noretisterona | 3 mg | 1.09 | | |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | | | |
| | Norlestrin | Acet, noretisterona | 2.5 mg | 1.21 | | |
| + etinilestradiol | | 50 µg | | | | |
| (3) | Acet, noretisterona | 1 mg | 1.11 | | | |
| | + etinilestradiol | 50 µg | | | | |
| Eugynon 50 | l-norgestrel | 0.25 mg | 1.16 | | | |
| | + etinilestradiol | 50 µg | | | | |
| Ovran | l-norgestrel | 0.25 mg | 1.02 | | | |
| | + etinilestradiol | 50 µg | | | | |

TABLA 72 (continuación)

| Autores | Marca | Composición | Concentración | RR | IC 95% | Varianza |
|---------------------|--------------------|-------------------|---------------|------|--------|----------|
| UK Nat. Study | Minilyn | linestrenol | 2,5 mg | | | |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | 1,13 | | |
| | Ovulen 50 | diacet. etinodiol | 1 mg | | | |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | 1,26 | | |
| | Volidan | Acet. megestrol | 4 mg | | | |
| | | + etinilestradiol | 50 µg | 0,96 | | |
| | TOTAL | etinilestradiol | >50 µg | 1,12 | | |
| | (4) | noretisterona | 0,5 mg | | | |
| | (5) | + etinilestradiol | 35 µg | 1,18 | | |
| | | l-norgestrel | 0,09 mg | | | |
| | (6) | + etinilestradiol | 32 µg | 0,83 | | |
| | | l-norgestrel | 0,25 mg | | | |
| | (7) | + etinilestradiol | 30 µg | 1,00 | | |
| | | l-norgestrel | 0,15 mg | | | |
| | Loestrin 20 | + etinilestradiol | 30 µg | 1,08 | | |
| Acet. noretisterona | | 1 mg | | | | |
| TOTAL | + etinilestradiol | 20 µg | 1,36 | | | |
| | etinilestradiol | <50 µg | 1,04 | | | |
| Femulen | Diacet. etinodiol | 0,5 mg | 1,06 | | | |
| | Noretisterona | 0,35 mg | 0,85 | | | |
| TOTAL | Progestágenos sólo | | 0,84 | | | |

CASH: Cancer and Steroid Hormone; UK: United Kingdom (Reino Unido)

(1): Orthonovin 2, Norynil 2, Orthonovin; (2): Norynil 1, Orthonovin 1/50, Norynil 1/28;

(3): Minovlar, Minovlar Ed, Orlest 21, Orlest 28, Confer; (4): Brevinor y Ovysmen;

(5): Logynon, Trinordiol, Logynon Ed; (6): Eugynon 30 y Ovran 30; (7): Microgynon, Ovranette

(8): Micronor y Noriday

(*): Estimación propia basada en los datos crudos

(^): Intervalo no conocido por no darlo los autores y no ofrecer ninguna distribución de los datos crudos.

(*): Varianza incalculable, por el comentario anterior.

TABLA 73: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA SEGUN EL TIPO DE ESTROGENO, GLOBAL Y ESTRATIFICADA POR EL TIPO DE PROGESTAGENO (META-ANALISIS III)

| | | GLOBAL | ETINILESTRADIOL | MESTRANDOL |
|---------------|----------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|
| N | | 33 | 16 | 17 |
| Global | RRp | 1,14 (1,07-1,22) | 1,19 (1,05-1,34) | 1,09 (0,98-1,21) |
| | RRpc | 1,14 (1,06-1,23) | 1,19 (1,04-1,36) | 1,09 (0,97-1,22) |
| | χ^2 | 81,25 p< 0,001 | 25,15 p< 0,05 | 34,14 p< 0,01 |
| Noretindrona | RRp | 1,14 (1,01-1,30) | 1,04 (0,74-1,45) | 1,16 (1,01-1,33) |
| | RRpc | 1,14 (0,99-1,32) | 1,04 (0,71-1,51) | 1,16 (1,00-1,35) |
| | χ^2 | 18,72 n.s. | 3,59 n.s. | 14,74 n.s. |
| Norgestrel | RRp | 1,23 (1,06-1,41) | 1,23 (1,06-1,41) | - |
| | RRpc | 1,23 (1,05-1,44) | 1,23 (1,05-1,44) | - |
| | χ^2 | 20,07 p< 0,025 | 20,07 p< 0,025 | - |
| Etinodiol | RRp | 1,08 (0,89-1,31) | 1,00 (0,63-1,58) | 1,10 (0,89-1,36) |
| | RRpc | 1,08 (0,87-1,34) | 1,00 (0,60-1,66) | 1,10 (0,87-1,39) |
| | χ^2 | 0,14 n.s. | 0,00 n.s. | 0,00 n.s. |
| Noretisterona | RRp | 1,28 (0,85-1,93) | 1,28 (0,85-1,93) | - |
| | RRpc | 1,28 (0,81-2,02) | 1,28 (0,81-2,02) | - |
| | χ^2 | 0,00 n.s. | 0,00 n.s. | - |
| Linestrenol | RRp | 2,45 (1,31-4,60) | - | 2,45 (1,31-4,60) |
| | RRpc | 2,45 (1,22-4,90) | - | 2,45 (1,22-4,90) |
| | χ^2 | 0,64 n.s. | - | 0,64 n.s. |
| Noretinodrel | RRp | 0,75 (0,59-0,97) | - | 0,75 (0,59-0,97) |
| | RRpc | 0,75 (0,57-0,99) | - | 0,75 (0,57-0,99) |
| | χ^2 | 3,08 n.s. | - | 3,08 n.s. |
| ANOVA I | | F(5,27)= 19,90 p< 0,001 | F(4,11)= 1,72 n.s. | F(4,12)= 15,86 p< 0,001 |

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

ANOVA I nos indica si las estimaciones por los diferentes tipos de progestagenos son diferentes entre sí o no.

TABLA 74: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE CONCENTRACION DE ESTROGENOS DE LOS CONTR. ORALES Y CANCER DE MAMA, ESTRATIFICANDO POR CONCENTRACION DE PROGESTAGENOS

| | | GLOBAL | | | PROGESTAGENOS <2 mg | | | PROGESTAGENOS >2 mg | | |
|----------------------|------|------------------|------------------|-------|---------------------|------------------|-------|---------------------|------------------|-------|
| | | B1 | B0 | p | B1 | B0 | p | B1 | B0 | p |
| | | $\times 10^{-5}$ | $\times 10^{-3}$ | | $\times 10^{-5}$ | $\times 10^{-3}$ | | $\times 10^{-5}$ | $\times 10^{-3}$ | |
| Global | RRp | -123 | 216 | -0,13 | -413 | 511 | -0,40 | -341 | 212 | -0,28 |
| | P | n.s. | n.s. | | <0,05 | <0,05 | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | -131 | 223 | -0,14 | -412 | 513 | -0,40 | -342 | 212 | -0,28 |
| | P | n.s. | n.s. | | <0,05 | <0,05 | | n.s. | n.s. | |
| Etinil- estradiol | RRp | 806 | 207 | 0,18 | -1629 | 1125 | -0,37 | 1644 | -820 | 0,68 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 803 | 205 | 0,18 | -1656 | 1140 | -0,38 | 1644 | -820 | 0,68 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | <0,05 | | n.s. | n.s. | |
| Mestranol | RRp | 11 | 74 | 0,01 | -234 | 349 | -0,23 | 1619 | -1749 | 0,71 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | 20 | 66 | 0,01 | -224 | 340 | -0,22 | 1619 | -1750 | 0,71 |
| | P | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | | n.s. | n.s. | |

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 B1: pendiente de la recta; B0: ordenada en el origen; p: coef. de correlación

TABLA 75: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE CONCENTRACION DE PROGESTAGENOS Y RIESGO DE CANCER DE MAMA, ESTRATIFICANDO POR CONCENTRACION DE ESTROGENOS

| META-ANALISIS III | | | | |
|--------------------------------------|------|-----------|-----------|--------|
| | | β_1 | β_0 | ρ |
| Global | RRp | -0.07854 | 0.2742 | -0.45 |
| | P | < 0.05 | n.s. | |
| | RRpc | -0.07853 | 0.2741 | -0.45 |
| | P | < 0.05 | n.s. | |
| Estrógenos < 50 μ g | RRp | -0.10463 | 0.4002 | -0.63 |
| | P | < 0.01 | n.s. | |
| | RRpc | -0.10472 | 0.4004 | -0.63 |
| | P | < 0.01 | < 0.10 | |
| Estrógenos > 50 μ g | RRp | -0.07225 | 0.1463 | -0.49 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| | RRpc | -0.07230 | 0.1464 | -0.50 |
| | P | n.s. | n.s. | |
| Comparación entre coeficientes | Zp | 0.65 | 0.64 | 0.55 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. |
| | Zpc | 0.66 | 0.71 | 0.56 |
| | P | n.s. | n.s. | n.s. |

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 β_1 : pendiente de la recta; β_0 : ordenada en el origen; ρ : coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

DISCUSION

Conociendo a dónde se debe tender, se determina el objeto a alcanzar. Habiéndolo determinado se puede conseguir la tranquilidad; tras la tranquilidad se puede obtener la paz y, obtenida ésta, la deliberación es posible.

(CONFUCIO, La Gran Enseñanza)

Este apartado se planteará bajo tres epígrafes: de la búsqueda bibliográfica, de la metodología empleada, de los resultados de los meta-análisis realizados.

I. DE LA BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA

La asociación de los contraceptivos orales y las neoplasias de cervix y de mama ha merecido una gran atención en la literatura médica, tanto en estudios originales como de revisión. Weiner et al [641] reflejaba, entre otros hechos, la abrumadora cantidad de información existente hasta el año 1981. Por ejemplo, en la relación hormonas-cáncer de mama, encontraron esos autores más de 700 trabajos publicados.

En la búsqueda bibliográfica, que no ha pretendido ser exhaustiva aparte de los estudios llamados originales, en el formato de «revisiones» se han recogido 39, que fueron citadas con anterioridad en la introducción del presente trabajo. Bajo el epígrafe de editoriales hemos contabilizado 9, y en lo referente a cartas al director un total de 74. La mayoría de los editoriales y cartas encontrados tenían como razón de su publicación el hacer comentarios y críticas a estudios originales publicados con anterioridad.

En lo referente a las revisiones, en 34 de ellas, los comentarios epidemiológicos sobre los estudios originales que las motivaron prácticamente estuvieron ausentes. Estas revisiones clásicas, que fueron publicadas prácticamente en su totalidad en revistas de Ginecología y Obstetricia y cáncer (por ese orden), se han limitado simplemente a relatar los principales hallazgos de los estudios originales. Es lo que podríamos llamar un análisis elemental del principio de consistencia en la búsqueda de una asociación causal, que a lo máximo que llegaba era a un

contaje de resultados a favor o en contra. Por ejemplo, si 7 estudios encontraban alguna relación y 2 no, la asociación se consideraba como bastante probable; si ocurría lo contrario, la asociación era improbable; y si estaban empatados, se concluía que hacían falta más investigaciones.

Cinco revisiones no tienen ese carácter. La primera de ellas es la Swan y Petiti [584], en la que hacen un revisión de los principales tipos de sesgos que suceden en el estudio de la asociación de los anticonceptivos orales con el cáncer de cuello uterino. Los autores ejemplifican los sesgos en algunos de los trabajos que habían sido publicados hasta 1981. Sin ser tan metodológica como la anterior, Piper [478], en 1985, realiza una revisión similar.

La tercera es la Skegg et al [555], que en 1988 realizan un trabajo muy similar al anterior, con la diferencia de que lo aplican al cáncer de mama.

Las otras dos revisiones entran en el terreno del meta-análisis y merecen un comentario más detenido por sentar dos precedentes de nuestro trabajo. La primera de ellas es la del grupo del Instituto Mario Negri de Milán [175], publicada en el año 1986 en la revista *Tumori*, que analizó la relación entre los contraceptivos orales y el cáncer de cervix. Una de las características esenciales de todo meta-análisis es la exhaustividad en la recolección de la información, hecho que no es cumplido por los autores. Comparando nuestra búsqueda con la de ellos, hasta 1985 encontramos que no tienen en cuenta a 16 estudios originales de los utilizados por nosotros.

El segundo de los meta-análisis es el de Prentice -- matemático-- y Thomas --médico epidemiólogo-- [481], que realizan un extenso trabajo en el que meta-analizan en 1987 numerosos

efectos colaterales de los anticonceptivos orales: infarto de miocardio, fenómenos tromboembólicos, accidentes cerebrovasculares, cánceres de mama, cervix, ovario, etc..

En lo referente al cáncer de cervix no mencionan los diferentes estudios de corte realizados sobre este tema (es una información epidemiológica existente que, aunque de pobre calidad, merece algún comentario). Sobre los restantes tipos de diseños, al igual que en el caso de Fraceschi *et al*, su revisión bibliográfica dista de ser exhaustiva. Con anterioridad a 1987, fueron publicados 12 estudios de casos y controles y de cohortes que ellos ignoran.

Con respecto al cáncer de mama nosotros hemos detectado nueve estudios más de los que reflejan Prentice y Thomas: dos de ellos de cohortes y 7 de casos y controles. Además, es curioso notar que el trabajo más polémico de toda la literatura, el de Pike *et al* [473] no lo tienen en cuenta, sino que citan el informe anterior a esa investigación [472].

Hemos recopilado cuarenta y seis estudios originales en el meta-análisis de contraceptivos orales y cáncer de cervix. Dos estudios más fueron localizados y conseguidos pero no incluidos. El primero es el de Tyler [609] que, mientras comentaba la situación de los anticonceptivos orales en 1964 en los Estados Unidos, menciona el número de displasias encontradas en su clínica privada y en el hospital público donde trabajaba en un grupo de mujeres que tomaban contraceptivos orales y en un grupo control. Es el primer autor que proporciona información de ese tipo. Son datos de prevalencia, sin ajustar, los que ofrece. Fue eliminado por ser anterior al año 1965, uno de los criterios de inclusión establecidos *a priori* en el meta-análisis. El segundo es el de Ayre *et al* [17], en 1969. Este estudio no fue incluido por una inconsistencia. Ofrecen datos de un estudio prospectivo

(seguimiento inferior a los 18 meses) sin ajustar. El problema radicó en que después de afirmar que el RR de los contraceptivos orales sobre la displasia y el carcinoma *in situ* era de 1.76, afirman que la administración de Enovid (un anticonceptivo oral combinado) produjo una regresión de las lesiones.

Hay dos estudios que, aunque localizados y solicitados a un centro bibliográfico, no han podido ser incluidos en el meta-análisis. El primero es un estudio de corte, de Andelman *et al*, de 1970. Este estudio no fue encontrado en el Index Medicus, ni en el MEDLINE. Tan solo en una revisión, en la de Moghissi [417], lo encontramos reflejado. El segundo, el de Ory *et al* en 1977, en el capítulo de un libro. Este artículo, que fue un estudio de casos y controles, si está recogido en los meta-análisis de Franceschi *et al* y Prentice y Thomas.

Con respecto al cáncer de mama, las 39 investigaciones que componen la población de nuestro meta-análisis, son la totalidad de investigaciones localizadas en la literatura.

II. DE LA METODOLOGIA EMPLEADA

Se divide en varios apartados: el tipo de diseños que constituyen la unidad de estudio, el tipo de búsqueda bibliográfica, el método de ponderación utilizado, de la utilización de pruebas de heterogeneidad, la utilización de criterios de restricción en el análisis, el poder de la asociación, y la validez del cuestionario empleado en la calidad de cada estudio.

a) Del tipo de diseños que constituyen la unidad de estudio

Podría achacarse a nuestra investigación el que es un meta-análisis de estudios observacionales y no de diseños experimentales. Es cierto que cuando el meta-análisis se aplicó a la medicina, una serie de autores insistieron en que su utilización se focalizara exclusivamente en los estudios de intervención, que tienen muchos menos problemas de sesgo y que aseguran más y mejor la comparabilidad de los dos grupos constituyentes de cualquier investigación [65,88,242,252, 351]. Este hecho no debe ser razón suficiente para aplicar exclusivamente una técnica sólo a un tipo particular de diseños. Uno de los defensores de la aplicación del meta-análisis a los estudios experimentales, Thomas Chalmers [88], publicó al año siguiente de su afirmación un meta-análisis sobre estudios observacionales sobre consumo de alcohol y cáncer de mama [359].

Una búsqueda bibliográfica de los meta-análisis publicados en el último año arrojó las siguientes cifras. De un total de 12 estudios encontrados, sólo tres fueron sobre diseños experimentales: uno sobre preferencia de indometacina [203], otro sobre eficacia de los aminoglucósidos [69] y el restante sobre aplicación de progestágenos en el embarazo [199]. Los 9 meta-análisis restantes se hicieron sobre diseños observacionales [116,121,159,233,359,447,506,550,634]. Esto sustenta el que se pueda aplicar el meta-análisis a diseños observacionales, como el planteado.

b) Del tipo de búsqueda bibliográfica

En lo que se refiere al método de búsqueda de los estudios originales sobre los que se han realizado meta-análisis, los procedimientos que se han empleado son variables. Sólo uno de los

doce comentados con anterioridad no menciona de dónde obtiene la información [69]. Tampoco hacen referencia al método de búsqueda los dos precedentes de nuestro meta-análisis, el de Franceschi et al y el de Prentice y Thomas. La forma más común de realizar la localización de investigaciones originales es similar a la utilizada por nosotros: consulta de un fichero informático o del Index Medicus en base a palabras clave [116,121,199,203,233,359,447,506,550,634]. Unos se centran sólo en el idioma inglés [506], mientras que otros eligen cualquier idioma [203,359]. Los demás no hacen mención del idioma (nosotros nos circunscribimos a seis idiomas).

Lo habitual es que la búsqueda se complemente consultando la bibliografía de los trabajos recopilados, de un modo similar a lo realizado en el presente estudio. Con la finalidad de que la búsqueda sea lo mejor posible, algunos autores contactan con los protagonistas de los estudios originales [203], otros utilizan listados de artículos proporcionados por expertos en el tema [447], o artículos que se encontraban en la etapa de «en prensa» [359]. La solicitud de información a los autores originales plantea problemas y se considera que no es rentable [447]. Además puede introducir un sesgo serio, en tanto en cuanto no todos contestarán a la demanda por diversas razones (fallecimiento del autor, pérdida de la información original, etc.). Los otros dos puntos dependen de la relación de los investigadores con la comunidad científica que investiga o ha investigado sobre el problema. En nuestro caso esa relación es inexistente, por lo que no pudimos utilizarla.

c) Del método de ponderación del riesgo relativo empleado

Dos son los métodos empleados fundamentalmente en la combinación de resultados, el basado en el Mantel-Haenszel y el

de Woolf-Haldane. Cada uno de ellos fue usado por la mitad de los trabajos anteriores (y en los dos precedentes de nuestra investigación). En realidad, los resultados de uno y otro no difieren. La ponderación por criterios de calidad que utilizamos nosotros fue inspirada en Longnecker et al [359]. Ningún otro autor la realiza. *A priori* presenta una ventaja y es que produce estimaciones más conservadoras, en tanto en cuanto el intervalo de confianza es más amplio. Esto es una ventaja porque un hecho criticado [221] a la varianza del RR es que es una sumatoria en el denominador de todas de las varianzas de los RR individuales, sea cual sea el sentido de la asociación ($RR < 1$ ó > 1) de los distintos estudios. Ello hace que si tenemos, por ejemplo, tres estudios con una varianza similar, 0.02, y cuyos valores de RR son 3, 1 y 0.5, resulta que el RR ponderado es de 1.14 y el intervalo de confianza es significativo ya que no incluye al valor nulo (1.00-1.30). Esto es, hemos concluido en base a tres estudios que dan las tres posibilidades de asociación (negativa, positiva y nula) que hay un efecto positivo significativo. La inclusión de la calidad palió este efecto al disminuir el peso asignado a cada investigación ($1/\text{varianza}$) cuando se multiplica éste por un valor que es inferior a la unidad. La inclusión de un coeficiente de calidad en la ponderación de distintos riesgos relativos es lógica, sobre todo cuando todos los investigadores asignan cualitativamente más valor a un estudio no sesgado que a otro que sí lo está.

Recientemente ha aparecido un nuevo método de ponderar riesgos relativos procedentes de diferentes estudios, siempre y cuando el número de ellos oscile entre 5 y 10. Es el *odd man out* [632], que literalmente significa «el hombre distinto fuera». Este método supone la representación gráfica de los distintos RR y de su intervalo de confianza (en un papel semilogarítmico y no como los autores lo hacen). Este método consiste en trazar dos líneas rectas paralelas y horizontales, una que corta a todos

menos a uno de los límites superiores del intervalo de confianza y la otra lo mismo pero en los límites inferiores. Si ambas líneas quedan por encima o debajo del valor nulo se considera que existe un efecto significativo. El *odd man out* podría ser aplicable a varias situaciones de las contempladas en el caso del cáncer de mama de nuestro meta-análisis. Sin embargo, no la utilizamos por una razón. ¿Por qué hemos de eliminar a un estudio? Si todos reúnen las condiciones de calidad establecidas no sería correcto perder esa información. Además, no es predecible el estudio que va a ser eliminado.

d) Del uso de las pruebas de heterogeneidad del riesgo relativo

La heterogeneidad de efecto, sin embargo, no goza de excesivo predicamento en los trabajos consultados. Sólo dos de ellos la aplican --el de Ozminkowski et al [447] y el de Prentice y Thomas [481] sobre contraceptivos orales y varios efectos posibles de los mismos--, y otro discute el porqué no lo hace, el de Romero et al [506], cuyo objetivo fue la valoración de la bacteriuria asintomática en el embarazo sobre la incidencia de prematuridad y/o bajo peso del recién nacido. Tampoco lo realiza el de Franceschi et al [175]. Creemos que con otros autores [242, 351,352] que debe realizarse siempre, para garantizar, al menos estadísticamente, que todas las estimaciones reunidas de los diferentes estudios proceden de un universo común. Sólo si esa heterogeneidad es inexistente podemos estar razonablemente seguros de que el parámetro resumen estimado es aplicable a la población. En caso de que se exista heterogeneidad es preceptivo identificar el porqué antes de cualquier generalización [242].

e) De la utilización de criterios de restricción en el análisis

La utilización de criterios de restricción (o eliminación de las investigaciones con sesgos) a la hora del análisis tampoco es frecuente. Sólo el grupo de Thomas Chalmers, autor de dos meta-análisis [199,359], lo utiliza. Aunque se pueda considerar que todos los autores y sus trabajos son igualmente buenos, y sus resultados comparables, la realidad no es así. Con este objetivo exponemos un ejemplo del meta-análisis de Franceschi *et al* sobre contraceptivos orales y cáncer cervical. Estos autores no eliminan las investigaciones con sesgo en la elaboración de los parámetros resumen. Ello, en nuestra opinión, supone un error. Por ejemplo, elijamos dos trabajos de casos y controles incluidos en su meta-análisis y en el nuestro: el de Vonka *et al* [629] y el de Clarke *et al* [96]. El primero tiene un tamaño muestral que es 10 veces mayor que el del segundo (eso supone que cuando ponderemos por el Mantel-Haenszel, como así lo hacen ellos, este último será 10 veces menos importante). El trabajo de Vonka *et al* no ajusta por ninguna variable, lo que hace al sesgo de confusión muy probable, aparte de ser un estudio general epidemiológico sobre los factores de riesgo del cáncer de cervix. Clarke *et al* analizan una hipótesis definida (interacción tabaco y contraceptivos orales) y ajustan convenientemente sus estimaciones. El trabajo de Vonka *et al* fue rechazado para su inclusión en nuestro meta-análisis III, mientras que el de Clarke *et al* sí fue aceptado. Al no utilizar ningún criterio de restricción, Franceschi *et al* le están dando diez veces más importancia a un trabajo sesgado que obtiene un resultado diametralmente opuesto (RR de 0.83) al de una investigación correcta (RR de 1.7). Las repercusiones de ello sobre el resultado final de la investigación son obvias: el riesgo relativo resumen estará fuertemente sesgado.

El uso de la restricción en la selección en el meta-análisis presenta una ventaja, deducida de nuestros resultados. Al suprimir las investigaciones con sesgo en la combinación de resultados, las variaciones introducidas por los errores sistemáticos en el riesgo relativo de cada investigación original quedan eliminadas, y el resultado final muestra una menor heterogeneidad del efecto, o ausente por completo. Esto se comprueba fácilmente en el meta-análisis de contraceptivos orales y cáncer de cervix y, en menor grado, en el del cáncer de mama.

f) De la validez del cuestionario de calidad

Ya se ha comentado con anterioridad que la inclusión de criterios cuantitativos de calidad proporciona una ventaja estadística. La corrección de esas estimaciones depende de la propia validez del cuestionario. Las preguntas que se encuentran en el cuestionario no fueron diseñadas por nosotros, fue una simbiosis de tres trabajos de la literatura y un libro, el texto de Elwood, recientemente aparecido, que cuando establece sus ejemplos para la valoración de diseños observacionales, éstos son estudios de contraceptivos orales y neoplasia [153]. El primero de ellos es el de Chalmers et al [87] en el que se expone un cuestionario para la valoración de ensayos clínicos. No es aplicable directamente a los estudios observacionales, aunque presenta puntos de contacto con ellos. Podría criticarse el trabajo de Chalmers et al, evidentemente, pero a ello habría que argumentar que ese cuestionario es la herramienta de valoración de ensayos clínicos más difundida en el momento presente. El segundo de los trabajos se basa en un meta-análisis cualitativo realizado por Realini y Goldzieher [493] sobre contraceptivos orales y fenómenos tromboembólicos. Los autores en ese extenso trabajo detallan cuidadosamente los criterios de Alvan Feinstein (médico epidemiólogo que ha trabajado intensamente sobre la

valoración de errores en diseños observacionales) para la crítica a los estudios de cohortes y de casos y controles. Realini y Goldzieher no cuantifican, simplemente valoran los errores como -, ±, ó +. Nosotros cuantificamos esas respuestas como 0, 1 y 2. La tercera fuente en la elaboración de nuestro cuestionario, fue un meta-análisis del grupo de Chalmers [359], que fue el origen del planteamiento de cuantificación de la calidad. Estos últimos autores no detallan su cuestionario, ni lo validan. Sólo mencionan las preguntas que lo constituyeron y como las cuantificaron: de 0 a 5. Consideramos que de 0 a 5 era una variabilidad excesiva y que dificultaría la concordancia y fiabilidad entre los encuestadores, por lo que decidimos valorarlas como 0,1, y 2. La única pregunta que puede valer más de 2 puntos fue la del análisis estadístico y ésta está tomada tal cual aparece en Chalmers et al [87]. Con todo esto intentamos resaltar que las preguntas que contiene nuestro cuestionario de calidad han sido realizadas por otros autores de reconocido prestigio. A pesar de ello, intentamos validar el cuestionario, ya que fue aplicado por dos personas. Los resultados fueron comentados con ocasión del cáncer de cuello uterino. Una concordancia por término medio superior al 90% y una fiabilidad que produjo un error inferior a 3 puntos sobre 100 cualifican al protocolo empleado como útil y reproducible.

Un hecho que podría argumentarse a la aplicación del cuestionario es que se hubiera producido un sesgo del observador, en tanto en cuanto la aplicación del riesgo relativo ponderado por el inverso de la varianza y la calidad produjo rutinariamente estimaciones discretamente superiores a las del riesgo relativo ponderado sólo por la varianza. Ello podría atribuirse a que se han puntuado mejor los trabajos que demostraban una asociación positiva. Este sesgo del observador creemos que es inexistente ya que la valoración del trabajo se hizo sin conocer el sentido de la asociación. Hay un hecho a nivel del análisis de los datos que

corroborar indirectamente esta afirmación: la discreta tendencia a encontrar resultados positivos en épocas más recientes y la mejora de la calidad de la investigación que se produce a lo largo del tiempo. Esta puede ser la causa y no el error del observador. Recordemos que el impulso de la epidemiología teórica se produce en la década de los 70, y es a partir de entonces (y gradualmente) cuando se empieza a aplicar toda la teoría de errores sistemáticos a los estudios epidemiológicos. Ello además justifica las figuras 1 y 9, en las que se confirma este hecho en los dos meta-análisis ejecutados, aunque de una forma más clara para el cáncer de cuello uterino

g) De la investigación del poder de la asociación

Ninguno de los meta-análisis consultados en la literatura, ni en ninguno de los textos que detallan su metodología [242, 294, 352], se menciona el análisis del poder (complementaria del error tipo II) de la asociación que se estudia. Recordemos que este tipo de error adquiere su mayor relevancia cuando no se rechaza la hipótesis nula (ausencia de relación entre los contraceptivos orales y el cáncer). Hemos considerado oportuno su cálculo, como un indicador más de la calidad de una investigación. Los resultados en ese sentido fueron muy sugerentes, sólo una pequeña parte de las asociaciones investigadas, menos de un 10%, tenían un poder aceptable, superior al 80%. Se desprende fácilmente de ello que las futuras investigaciones que se realicen deberían tener en cuenta este hecho, para posibilitar mejor la inferencia de resultados negativos.

Una vez discutida la metodología empleada es el momento de discutir los resultados alcanzados.

III. DE LOS RESULTADOS DEL META-ANALISIS

A) Sobre las características de publicación de los estudios recopilados

En los estudios constituyentes de cada uno de los dos meta-análisis realizados se aprecian diferencias y similitudes que pueden ser explicadas. Como similitudes destaca sobre todo el idioma. En el inglés la lengua predominante, prácticamente exclusiva, en las asociaciones consultadas. ¿Esto es así en la realidad? La respuesta es que no lo sabemos. El sistema de búsqueda utilizó el MEDLINE (que se basa en el Index Medicus) y el propio Index Medicus. Hay que resaltar que la consulta del Medline no arrojó ningún trabajo original aparte de los consignados en los dos meta-análisis, ni tampoco la bibliografía de autores procedentes de países de otra lengua que la inglesa. El Index Medicus es una publicación norteamericana, en la que están sobrerrepresentadas las revistas en lengua inglesa. Ello hace que no podamos estar seguros de que en otros países se hayan llevado a cabo investigaciones sobre los temas analizados.

De los trabajos reunidos, el país en el que se han desarrollado mayor número de investigaciones han sido los Estados Unidos, con un 41.3% de las de cuello uterino y un 56.4% de las de cáncer de mama. El país que les sigue en frecuencia en ambos meta-análisis es el Reino Unido, con un 8.7% y un 15.4%, respectivamente. Es decir, que cuando realizamos un meta-análisis estamos sacando conclusiones en base a poblaciones anglosajonas, casi en exclusividad, por lo que la inferencia a otro tipo de poblaciones se dificulta, tenemos que asumir que la epidemiología de la enfermedad es similar en todos los pueblos.

El patrón de publicación difiere en los casos de cáncer de cervix y de mama. En el caso del cáncer de cervix, predominan las

revistas clínicas (sobre todo con anterioridad a 1979). Estas revistas recibieron la mayor parte de los estudios de corte, con lo que la información que recibió el médico clínico fue de baja calidad en comparación con los artículos publicados en otro tipo de revistas. Esto, en cierto modo, es un contrasentido, ya que la información derivada de la asociación entre contraceptivos orales y cáncer de cervix a quién le interesa esencialmente es al que maneja el fármaco. Este hecho es aún más importante en el caso del cáncer de mama, donde sólo 6 estudios fueron publicados en revistas de Obstetricia y Ginecología. Se podría argumentar que los ginecólogos leen otro tipo de revistas. Weiner et al [641] recoge que sólo un 1.2% de todos los ginecólogos americanos están suscritos a revistas de carácter general (New England Journal of Medicine o Lancet) y menos de un 5% las lee rutinariamente. Sumando los trabajos de los dos meta-análisis realizados, el mayor número de publicaciones se han hecho en este tipo de revistas. Esto supone un alejamiento de los datos primarios de los especialistas, que son los que van a utilizar esta información. Evidentemente, las revisiones que se publican especialmente en revistas clínicas, les aproximan a la realidad. Pero es una información generalmente descriptiva en la que no se analizan los problemas de cada estudio.

Las dificultades anteriores se incrementan en tanto en cuanto es una información suministrada por epidemiólogos. En el caso del cáncer de cervix, tras 1979 el 75% de los estudios eran realizados por epidemiólogos; en el cáncer de mama, prácticamente el 90%. Esto supone que la metodología empleada, las técnicas analíticas utilizadas, la discusión de sesgos, etc., son extraños al clínico en general, que por lo tanto no puede hacer una asimilación correcta de la información (en general).

En definitiva, los patrones de publicación nos indican que un problema clínico está siendo tratado y estudiado por epidemiólogos, realizando estos últimos los trabajos de mejor calidad (ver tablas 17 y 38), en los que la inferencia es más válida.

Todo lo anterior supone que el clínico, que debe ser en teoría el mejor informado en materia de contracepción y sus riesgos, se vea limitado en el conocimiento del tema. La solución no parece difícil: o los clínicos aprenden epidemiología o los epidemiólogos liberan la información en forma más asequible.

Hay diferencias claras en cuanto a la publicación entre los tumores de cervix y de mama, diferencias que tienen una fácil explicación. Tras 1979, por ejemplo, los Estados Unidos produjeron 4 de las 20 investigaciones realizadas (y el mundo anglosajón en total 8) sobre contraceptivos orales y cáncer de cuello uterino. Sin embargo, en el caso del cáncer de mama, y tras esa misma fecha, 17 de 31 fueron norteamericanas (24 en total en los países de habla inglesa). Los estudios de cáncer de mama fueron más frecuentemente becados, trabajaron más los epidemiólogos, no se hicieron estudios de corte, tuvieron una mejor calidad metodológica, etc. Creemos que esto se debe sencillamente a que el cáncer de mama es el primer tumor de la mujer en el mundo occidental y desarrollado y por eso se ha destinado más medios en este tipo de países para su estudio (sólo 2 estudios fueron realizados aparte de occidente: uno en Costa Rica y el otro en Yugoslavia). Sin embargo, el cáncer de cuello uterino es el primer tumor en la mujer en los países en vías de desarrollo, y no es relevante en el mundo industrializado, por lo que los medios destinados han sido menores y los países en los que se ha realizado sean distintos (Panamá, Méjico, Chile, Costa Rica, Haití, RDA, Yugoslavia, etc.).

B) De los resultados del meta-análisis entre contraceptivos orales y cáncer de cervix

1. De los sesgos que afectan fundamentalmente a estas investigaciones

Los principales tipos de sesgos que se plantean en el estudio de la asociación de contraceptivos orales-cáncer de cuello uterino fueron magníficamente descritos por Swan y Petiti [584]. Entre los sesgos de selección tenemos al sesgo de detección, del que adolecen prácticamente todos los estudios de corte, y que puede producir un cambio de sentido en la asociación (*switch-over bias*). Por esta razón todos los estudios de corte fueron eliminados del meta-análisis III, y se impuso como criterio prioritario para que un estudio fuera aceptado el que controlara por el número de citologías vaginales (o Paps) en el análisis. Otro sesgo de selección es la elección de un grupo de comparación protegido. Se produce cuando se elige como referencia a las mujeres que adoptan como medidas anticonceptivas a los métodos de barrera (el diafragma). Prototipo de ellos fueron los estudios del Oxford-Family Planning Association y de Melamed et al en Nueva York.

El sesgo de clasificación también es frecuente. El uso de contraceptivos permite una vida sexual más intensa, con lo que las infecciones por esta vía de transmisión (ETS) son más frecuentes. Las ETS favorecen la aparición de atipias, aumentando la proporción de falsos positivos. Por otra parte, los contraceptivos producen un cervix similar al que se encuentra en el embarazo, con aumento de la erosión y de la eversión del epitelio del endocervix, que se cree por un avance de la unión escamocolumnar [417]. Esta eversión va a favorecer el diagnóstico, disminuyendo los falsos negativos [478,584]. Una forma de disminuir este sesgo es la realización de biopsia en

todos los casos [478,584]. Por ello, en el meta-análisis III no fue aceptado ningún trabajo que no confirma sus hallazgos mediante anatomía patológica.

El tercer gran grupo de sesgos es el de confusión. Este es un problema particularmente importante en la asociación de contraceptivos orales y cáncer de cervix. Ya en el momento de la elección del método contraceptivo existen diferencias entre las consumidoras de contraceptivos orales y las de otros métodos, que justifican un mayor riesgo inicial de afecciones de cervix. Stern et al [575] y Ory et al [442] encuentran ya en el momento de la elección del método que el riesgo relativo de las consumidoras de anticonceptivos orales es significativamente superior a la unidad. En otros estudios se ha encontrado que el consumo de contraceptivos orales se asocia con una edad más precoz al primer coito [340,406], con un nivel de ingresos económicos más bajo [576] o más alto [201], mayor consumo de tabaco [350,576], con el número de compañeros sexuales [350], con la frecuencia de actividades orogenitales y la enfermedad inflamatoria pélvica [350]. Muchas de estas variables son factores de riesgo claros para el cáncer de cervix, como fue descrito en la Introducción del presente trabajo. Si en un estudio no se obviaba en el análisis la influencia de estas variables, la posibilidad de un sesgo de confusión sería altamente probable. Por ello, si un estudio no tuvo en cuenta a las variables relacionadas con la conducta sexual que eran factores de riesgo para la enfermedad, fue eliminado en el meta-análisis III. Este es un defecto del que adolecieron un gran número de trabajos [44,124,273,403,483,629,649,657].

2. De la reproducción en la literatura de los estudios originales

Este es un punto importante, puesto que nos indica en la comunidad científica cuales son las opiniones predominantes acerca de la asociación, que puede condicionar indirectamente la presencia de un sesgo de publicación.

Las representaciones gráficas del RR en función del tamaño muestral, por cada uno de las etapas de la historia natural de la enfermedad, demostraron que no existía tal sesgo de publicación. Adoptaron la forma típica en embudo, descrita por Vandembroucke [613], que descarta tal error.

El trabajo, de los que constituyen el meta-análisis de anticonceptivos orales y cáncer de cuello uterino, que más polémica ha suscitado fue el del Oxford-Family Planning Association, realizado por el Prof. Vessey y su equipo [625,658]. Su publicación en una revista de amplia difusión, como lo es el *Lancet*, junto al polémico de Pike et al [473] --relativo a los contraceptivos orales y cáncer de mama que posteriormente será comentado--, tuvo su influencia. Motivó varias cartas al director, en las que acusaron a los autores de hechos ya comentados, como a los problemas del grupo control [250,486], la falta de información sobre la conducta sexual de las participantes [173,560], o sobre la generalización de sus resultados [126,476]. Los autores replicaron [626], argumentando que la recogida de variables relacionadas con la sexualidad dificultaría extraordinariamente la tasa de participación continuada en un estudio de cohortes. No obstante, los autores en una submuestra de 100 mujeres, valoraron esas cuestiones. No encontraron diferencias entre las consumidoras de contraceptivos orales y las utilizadoras de otros métodos. El problema es que

esas 100 mujeres pueden no ser representativas de toda su cohorte de más de 17000.

Las demás publicaciones originales, aparte de las revisiones publicadas en las revistas de Obstetricia y Ginecología, apenas han merecido comentarios en la literatura.

3. Del riesgo relativo encontrado en el meta-análisis

El riesgo global encontrado fue de 1.38 (RR ponderado por varianza y calidad en el meta-análisis III), claramente significativo. Este resultado no es contrastable con la literatura existente. Para comparar nuestros resultados a los de Franceschi et al [175] hemos de recurrir al meta-análisis I, que no utilizaba ningún criterio de restricción, y separar el análisis por tipo de diseño, utilizando la ponderación del inverso de la varianza. Otro hecho sobre el que no estamos de acuerdo, especialmente tras los resultados obtenidos en nuestra investigación, es que consideran a todos los efectos por igual, como partes de la historia natural y por lo tanto agregables. Esa fue la primera de las hipótesis analizada en nuestro trabajo. Pero aún no ha sido confirmado el que todas las displasias progresen a carcinoma *in situ*, y éste a su vez a cáncer invasivo. Esto, unido a que a que existen diferencias epidemiológicas, que fueron reflejadas en la introducción del presente trabajo, condiciona el que haya de tenerse en cuenta que los tres efectos puedan relacionarse con los contraceptivos orales de forma diferencial. Por ejemplo, el cáncer invasor es *a priori* menos frecuente en las consumidoras de anticonceptivos orales que en las no consumidoras, porque aquéllas son sometidas con más frecuencia citologías vaginales (los contraceptivos han necesitado y necesitan receta y las mujeres han sido controladas con más asiduidad). Ello condiciona una mayor frecuencia de displasia y carcinoma *in situ*, pero menor de cáncer invasor.

porque el diagnóstico condiciona su curación. Por tanto, la relación encontrada entre los contraceptivos orales y la displasia y el carcinoma *in situ* podría ser positiva, mientras que con el cáncer invasor sería negativa (el conocido sesgo de detección). Por todo esto, creemos que Franceschi et al debieron al menos separar en su análisis el cáncer invasor de las otras dos etapas de la historia natural de la enfermedad.

Franceschi et al encuentran un riesgo relativo para los diseños de cohorte 1.4 (IC 95% de 1.2-2.0), que no difiere del nuestro, 1.39 (1.27-1.53). Su intervalo de confianza es sensiblemente más amplio, lo que es explicable por el fenómeno sumatorio y el empequeñecimiento progresivo de la varianza conforme aumenta el número de estudios que se ponderan. Tuvieron en cuenta 5 estudios, mientras que nosotros incorporamos 11. Con respecto a los estudios de casos y controles, el resultado no fue similar. Encuentran un riesgo relativo de 1.1 significativo (IC 95% de 1-1.2), y nosotros 1.04 (0.96-1.12). La diferencia puede deberse al número de investigaciones consideradas: 7 por parte de ellos y 20 por la nuestra. Ellos no investigaron la heterogeneidad de los distintos riesgos relativos utilizados. Nosotros sí y encontramos unas diferencias altamente significativas, que se fueron reduciendo (aunque persistieron) con la aplicación de criterios de restricción a la hora de incorporar estudios en el meta-análisis. También produjo el meta-análisis III estimaciones superiores al I: 1.78 para los estudios de cohortes y 1.24 para los casos controles, ambas significativas.

La disminución de la heterogeneidad supone que el meta-análisis III ha homogeneizado un poco más las diferentes investigaciones. Esta heterogeneidad existente, unida a que estábamos considerando efectos muy distintos (displasia y cáncer invasor conjuntamente), motivó el que se estudiaran separadamente

cada uno de los efectos, de un modo similar a como Prentice y Thomas [481] lo hicieron. Para ello utilizaremos las estimaciones del meta-análisis I, dado que estos autores tampoco aplicaron criterios de restricción.

En las displasias, los autores mencionados encuentran un riesgo relativo de 1.4 (IC 95% de 1.2-1.6) en base a 4 estudios de casos y controles. Nuestra estimación es de 0.93 en base a 5 estudios de casos y controles. Esta diferencia se debe a que ellos incorporan el estudio de Ory et al, no localizado por nosotros, que tiene un RR de 1.4, mientras que nosotros hemos incluido a los estudios de Vonka et al [629] y al de Hren et al [273] con estimaciones claramente inferiores a la unidad. Estos dos estudios fueron suprimidos en el meta-análisis III, y la estimación conseguida fue muy similar a la de esos autores, 1.37, desapareciendo además la heterogeneidad de efecto que habíamos encontrado en el meta-análisis I. Ellos tampoco encontraron la heterogeneidad de los distintos riesgos relativos significativa.

En las displasias analizadas mediante estudios de cohortes, ellos tienen en cuenta a 3 trabajos mientras que nosotros consideramos a 6 en el meta-análisis I. Su estimación de 1.3, significativa, no difiere sensiblemente de nuestro 1.21. La razón de esta diferencia estriba en que ellos asignan unos valores de RR anormalmente elevados al estudio de Peritz et al [461] y no tienen en cuenta que en un informe posterior del mismo estudio de Walnut Creek, se reconoce que sus estimaciones fueron prácticamente de la unidad cuando controlaron por las variables de la conducta sexual.

En el carcinoma *in situ*, los autores consideran los tres mismos estudios de cohortes que en la displasia, mientras que nosotros hemos incluido a 8 estudios. Nuestra estimación es superior a la de ellos, a pesar de que aquí cometen el error de

utilizar las primeras estimaciones del estudio de Walnut Creek, de 1.6 vs. 1.5. La heterogeneidad del efecto está en el límite en su caso, mientras que en el nuestro es claramente significativa. Heterogeneidad que apenas fue reducida en el meta-análisis III, aunque el riesgo relativo fue considerablemente más elevado, de 1.9.

Los estudios de casos y controles, en el caso del carcinoma *in situ*, arrojaron una estimación de 1 en Prentice y Thomas en base a 5 estudios, y 1 en el nuestro en base a 8 estudios. Encuentran una heterogeneidad de efecto significativa, al igual que nosotros, que atribuyen a que no en todos se realizó un control por factores de confusión relacionados con la conducta sexual. En el meta-análisis III, todos los estudios incluidos realizaron ese control, se produjo una elevación del riesgo relativo, a 1.17, y persistió la heterogeneidad, por lo que creemos que esa no es la razón. El sesgo de clasificación tampoco es responsable, puesto que todos los estudios del meta-análisis III utilizaron la anatomía patológica. La respuesta quizás se encuentra en el estudio de Irwing et al [286], en el que tras intentar controlar por el sesgo de detección, no están seguros de haberlo controlado, al no disponer de un número suficiente de consumidoras de contraceptivos orales que no hayan sufrido despistaje rutinario del cáncer genital. Aunque todos los estudios aceptados en el meta-análisis III incluyeron al número de citologías vaginales como una variable más en el análisis, para controlar el sesgo de detección, por la misma razón que en el estudio de Irwing et al, este tipo de sesgo no pudo ser quizás controlado debidamente [83], siendo responsable de la heterogeneidad encontrada. Esta misma razón podría ser aducida para explicar la heterogeneidad entre los estudios de cohortes.

En el caso del cáncer invasivo, Prentice y Thomas utilizaron los mismos estudios de cohortes que nosotros. Las

únicas diferencias fueron que en 1988 se publicó el último informe del estudio del Royal College of General Practitioners y ellos utilizan el primer informe, una carta al director fechada en 1983; y que en los estudios de Andolsek et al [8] y del Oxford-Family Planning Association, como no se produjo ningún caso en los no expuestos, no calculan riesgo relativo. Nosotros aplicamos la corrección de Yule a la tabla tetracórica y lo hicimos. El riesgo relativo ponderado fue significativo claramente, de 2.1.

En el caso de cáncer invasivo y estudios de casos y controles, Prentice y Thomas usan tres artículos, mientras que nosotros nueve. Hay un error en su tabla, ya que asignan un RR al estudio de la OMS de 1.2 y ese fue el parámetro no ajustado. El verdadero riesgo relativo fue de 1.11. Su estimación difiere de la nuestra. Ellos encuentran un RR de 1.3 mientras que el nuestro fue de 1.13 en el meta-análisis I y de 1.17 en el III.

También se analizó el efecto incluyendo en cada una de las etapas de la historia natural aquellos trabajos que analizaban dos efectos contiguos simultáneamente. La heterogeneidad de efecto que vimos en el carcinoma *in situ* persistió y las estimaciones del riesgo relativo, para cada una de las relaciones estudiadas, no sufrieron cambios sustanciales con respecto a las obtenidas cuando se analizaron independientemente las etapas de la historia natural. Se pensó *a priori* también que por la dificultad, a veces existente, en separar la displasia del carcinoma *in situ* [144], la valoración conjunta de ambas etapas de la historia natural podría disminuir la heterogeneidad de efecto encontrada en el carcinoma *in situ*. El hecho de que no se modificara, descarta el sesgo de clasificación y apoya, indirectamente, al sesgo de detección como responsable de la heterogeneidad.

El hecho de que la heterogeneidad encontrada a nivel global desapareciera cuando se analizaron independientemente cada una de las etapas de la historia natural, con excepción del carcinoma *in situ*, aboga, en primer lugar, por el hecho de que los análisis futuros de las neoplasias de cervix han de considerar y matizar cuál es el efecto que analizan; y en segundo lugar, subraya la posibilidad de que la epidemiología de la enfermedad no sea similar en cada una de las etapas de la historia natural de la enfermedad. Evidentemente, los riesgos relativos encontrados (en el meta-análisis III) sugieren que existe una asociación a nivel de los contraceptivos orales y el cáncer de cervix en cada una de las etapas de su historia natural.

En el cáncer de mama, la exposición fue analizada por fecha de publicación, mientras que en el de cervix no. La razón es sencilla. En el meta-análisis III, todos los estudios que fueron aceptados con anterioridad a 1984 fueron de cohortes, con excepción de dos estudios de casos y controles: el de Thomas [594] y el de Swan y Brown [583]. Como la estimación del RR fue diferente para ambos tipos de estudios, el separar por fecha hubiera implicado prácticamente separar los estudios de cohortes de los de casos y controles.

El paso siguiente en el estudio de la asociación de los contraceptivos orales fue la indagación de si el criterio dosis-respuesta se cumplía. Este criterio hay que tomarlo en cuenta en el sentido siguiente. Su ausencia no implica que no exista asociación, mientras que su presencia la sugiere. Podría ser que el efecto producido por los contraceptivos fuera del tipo en el que una dosis umbral y la saturación de efecto se producen simultáneamente. Otra hormona, el dietilestilbestrol o DES, parece ser que produce su efecto de esa manera [499,500].

El criterio de dosis-respuesta se analizó mediante un modelo lineal, dada la forma de la gráfica de la figura 8. Los análisis comprobaron que una relación lineal podría ser aplicable a la relación de los contraceptivos orales y cáncer cervical, de forma global y para cada una de las etapas de la historia natural de la enfermedad. Estos resultados no pueden ser contrastados con los meta-análisis de Prentice y Thomas [481] y de Franceschi et al [175], porque no fue analizado por ellos.

En la relación dosis-respuesta, valorada por años de consumo, hay una variable que enturbia la relación. Es el posible efecto de latencia de la enfermedad. Las mujeres que han consumido contraceptivos orales durante más años pudieron comenzar antes en su vida la exposición (esto en realidad no lo sabemos porque pudiera ser que una mujer consumiera durante 1 año contraceptivos pero muchos antes de la enfermedad). Esto se hubiera obviado si los autores al analizar la dosis-respuesta hubieran tenido en cuenta en el análisis, aparte de la edad a la que se detectó el tumor, la edad de inicio en el consumo, y ninguno la tuvo en cuenta. De todas formas, el período de latencia de la enfermedad sólo ha sido implicado en el cáncer invasivo y no en las otras etapas de la historia natural.

4. Sobre la plausibilidad biológica y coherencia de la asociación

A nivel histológico se ha comprobado que los contraceptivos orales producen una hiperplasia endocervical, para algunos atípica [592], para otros normal [181,417], aunque noting que el número de mitosis es superior al normal, y la presencia frecuente de metaplasia escamosa. El tejido cervical posee receptores para los estrógenos y los progestágenos, que en un gran número de casos, persisten en el tejido neoplásico, tanto en los epitelio- como en los adenocarcinomas [170]. Estos receptores

no han sido estudiados epidemiológicamente en relación con la ingesta de contraceptivos orales.

Recientemente, con la implicación de los papilomavirus como agentes etiológicos de la enfermedad, se ha hipotetizado la necesidad de que exista un/os iniciador/es tumoral/es, y se ha sugerido que los contraceptivos orales, entre otras variables, puedan ejercer ese papel [227,240,318,319,646]. Munroe [citado en 366] afirma que los progestágenos pueden ser inmunosupresores, facilitando así la infección viral. Esto abogaría por la necesidad de un sinergismo entre varios factores. Desgraciadamente, hasta el momento presente lo que se sabe es que el proceso maligno no puede ser iniciado por los papilomavirus.

Los resultados obtenidos sugieren asociación, pero para calificarla de causal hace falta más investigación [455], sobre todo en el terreno de la interacción con otros factores de riesgo, como las infecciones genitales o el tabaco [593].

Otros preparados hormonales han sido implicados en el cáncer cervical: el ya mencionado DES [499,500], que es un derivado estrogénico, y el acetato de medroxiprogesterona depot o DMPA, derivado progestagónico. Sobre la relación entre el DMPA y el cáncer cervical se ha localizado tres estudios. El primero de ellos, realizado en 1974 en Chile [119], estuvo mal diseñado y los autores no ajustan por nada, encontraron un riesgo relativo de 2. Estudios más recientes, fueron el de la O.M.S. [642,643] y el de Oberle et al [434]. En el cáncer invasivo, los primeros encontraron un RR de 1.24 y los segundos 1.4, siendo ambos no significativos. Thomas et al [600], en un reciente informe del estudio de la O.M.S. sobre DMPA y cáncer invasivo, compara los resultados sorprendentes de la serie chilena anterior a 1979, con la mexicana y chilena tras esa fecha. En el primer caso encuentra un riesgo relativo altamente significativo de 9.2, mientras que

en las otras dos es de 1.3 y de 0.7, respectivamente. No encuentra ninguna razón que explique esto. El preparado es diferente a los contraceptivos orales, pero llama la atención el que los riesgos relativos encontrados se encuentren en un rango muy próximo al de ellos. Estos hechos podrían apoyar muy indirectamente que los preparados a base de hormonas femeninas se asocian con una mayor frecuencia de la enfermedad.

Se ha comprobado que en las últimas décadas han aumentado las cifras de cáncer de cervix, en las edades más jóvenes. Esto ha sido atribuido por algunos autores [128,208] a una mayor frecuencia en el consumo de contraceptivos orales. Creemos que hay que ser más cautos en la interpretación de datos ecológicos y coincidimos con Scott [544] cuando afirma, que ello es también posible debido a una mayor frecuencia de la actividad sexual sin la utilización de los métodos de barrera.

5. De las dificultades en la inferencia de los resultados

En la extrapolación de los resultados del meta-análisis se plantean varios problemas. El primero y más grave es el de una valoración correcta de la exposición. Como se ha comprobado, la relación entre los anticonceptivos orales y el cáncer de cervix ha merecido una atención considerable en la literatura epidemiológica. Pero, los anticonceptivos orales han presentado a lo largo del tiempo cambios, tanto en su composición como en su dosificación. Ha habido una tendencia a disminuir la concentración de los preparados que contienen. La mayoría de los estudios epidemiológicos realizados se han hecho en base a preparados ingeridos hace décadas, que hoy ya no se expenden. Ello, obviamente, dificulta la extrapolación de resultados para el futuro [476].

El segundo problema es el tipo histológico tumoral. La mayoría de los tumores son de origen epitelial, pero no todos. ¿Son los resultados aplicables al adenocarcinoma? No todos los autores detallan el tipo histológico de los tumores que se detectan en su estudio, aunque la mayoría, creemos, son de origen escamoso. Tan solo dos estudios han comparado el consumo de contraceptivos orales en mujeres con cáncer escamoso frente a las que desarrollaron un adenocarcinoma [298,462]. No hubo diferencias entre ambos tipos de tumores en uno de ellos [462], mientras que el otro se encontró menor proporción de consumidoras de contraceptivos orales en las que tenían adenocarcinoma [298]. Este último hecho los autores lo interpretan como en contra de la asociación entre contraceptivos orales y adenocarcinoma. Es necesario aclarar que fueron 18 casos de cada tipo, una muestra muy pequeña, y que a través de la comparación entre tipos de tumores no se puede elucidar en modo alguno la etiología de uno de ellos, especialmente cuando la probable asociación está más que cuestionada en el grupo de comparación.

Sea o no una asociación causal, parece lógico deducir a la vista de los resultados alcanzados en nuestro análisis que se recomiende a las mujeres que consumen contraceptivos orales se hagan despistajes de cáncer genital con más frecuencia, como otros han sugerido [70,145]; independientemente de que el riesgo atribuible sea muy pequeño, aunque Fortney et al [171], con motivo del estudio de la O.M.S. sobre cáncer invasivo, argumentaron que la pérdida en la expectativa de la vida estaría entre 7 y 11 días. No mencionan en su análisis que la asociación era irrelevante, porque en el país donde se realizó su estudio (Gran Bretaña) a una alta proporción de mujeres se les practica diagnóstico precoz del cáncer genital, con lo que se evita pérdida de vida.

C) Del meta-análisis entre contraceptivos orales y cáncer de mama

1. De los sesgos que afectan a este tipo de estudios

Los errores principales a evitar en los trabajos entre contraceptivos orales y cáncer de mama fueron descritos por Skegg et al [555]. El sesgo de selección es similar al descrito en el caso del cáncer de cervix. El sesgo por detección puede condicionar un riesgo relativo de 1.2 si se diagnostica el cáncer un año antes en las consumidoras de anticonceptivos orales. Se ha constatado que las mujeres que realizan la autoexploración mamaria son más jóvenes, educadas, premenopáusicas, blancas y casadas, que las que no la practican [280]. Con alguna de estas variables se relaciona el consumo de contraceptivos orales, aparte de que el propio consumo condiciona en muchas ocasiones una mayor vigilancia médica.

El sesgo anamnésico que, evidentemente también podría existir en los casos de cáncer de cervix, es una posibilidad a tener en cuenta. El problema surge cuando el sesgo es no diferencial. Si el sesgo fuera no diferencial, produciría una estimación sesgada con tendencia uniforme hacia el nulo, con lo que el verdadero riesgo relativo sería mayor aún. Coulter et al [114] encuentran que hay una tendencia a sobreestimar la duración total de uso, y en sólo 2/3 de los casos reconocían la marca comercial correctamente. Hay una mejor capacidad de recuerdo en las mujeres más educadas y de mejor clase social [114]. Otros autores encuentran una mayor concordancia, del 90% en la duración, pero hay diferencias entre la capacidad de recuerdo entre casos de cáncer de mama y controles, 94 vs. 87% [510], ajustando por variables educativas. Otros autores dudan de que la estimación de la exposición a través de muestras hospitalarias respondan a la de las poblaciones generales [246]. Todo esto

supone una dificultad adicional en la interpretación de los resultados.

Dos trabajos fueron acusados de sesgo atómico: el de Olsson et al [437] y el de Meirik et al [397], ambos suecos. El primero porque fueron los médicos investigadores los que entrevistaron a los casos, mientras que los controles fueron encuestados por otro tipo de personal (su RR anormalmente elevado apoyaría este hecho). En el segundo, por la publicidad dada al primero, los autores se vieron obligados a comunicar a las participantes la hipótesis en estudio. Estudios posteriores confirmaron que el nivel de conocimiento previo sobre la asociación de los contraceptivos orales con el cáncer de mama en los casos y controles era similar. Sin embargo, no es seguro que el sesgo fuera eliminado, a menos que se validara con los informes médicos que recetaron los contraceptivos.

El problema de confusión ofrece menos problemas, al disponer de técnicas analíticas que lo disminuye. El consumo de contraceptivos orales se ha asociado con una edad de menarquia precoz y con la clase social [350]. Son variables que habrán de ser controladas en el resultado final. Todos los artículos que no proporcionaron estimaciones ajustadas del RR por los principales factores de confusión fueron suprimidos del meta-análisis final.

2. De la repercusión en la literatura que han tenido estos estudios

Treinta y nueve investigaciones fueron recopiladas en la asociación entre contraceptivos orales y cáncer de mama. Esta asociación ha provocado gran cantidad de comentarios en la literatura médica, especialmente en los últimos años, algunos de ellos con excesivo apasionamiento. El trabajo más polémico publicado en la literatura ha sido, con mucho, el de Pike et al

[473], que curiosamente fue el primero en notar una asociación positiva significativa. El hecho más criticado en el trabajo ha sido su sistema de clasificación de la potencia de los progestágenos [6,12,133,196,292,315,554,580,586,587,588,656], basado en el retraso de la regla y no en su propia actividad sobre la mama; que hay un sesgo de selección [565]; que en los resultados hay confusión por los antecedentes de enfermedad benigna [656] o confusión por antecedentes familiares [376]; que las tendencias de cáncer de mama están en contra de su asociación [653,654]; que el análisis es inadecuado, porque hay confusión por la edad [209]; y que existe sesgo anamnésico al realizarse la encuesta telefónicamente [133]. Otros sustentan la hipótesis de Pike et al numéricamente [387] o teóricamente [227]. Los autores replicaron adecuadamente a estas críticas [474,475], con excepción de su sistema de clasificación de la potencia de los progestágenos.

Otro de los trabajos que suscitó correspondencia en la literatura científica fue el estudio Cancer and Steroid Hormone, patrocinado por los CDC. Este estudio es con mucho el más grande de todos los diseños de casos y controles realizados. Se le ha criticado su baja potencia para detectar asociación entre el consumo precoz y el cáncer [489]; que haya un sesgo de selección por las pérdidas [490] o por un sesgo de detección [494]. Críticas que fueron adecuadamente rebatidas por los autores [531]. Tras la lectura de todos los artículos del CASH, de Bruce Stadel o de James Schlesselman, se tiene la impresión de que hacen un esfuerzo por encontrar resultados negativos. El Prof. Peto [464], en una carta al director, reanaliza algunos de sus resultados por el método de Woolf, y afirma que no son tan negativos (ver tabla 66 donde hemos aplicado el mismo procedimiento)

Al igual que en el caso de Pike et al, Meirik et al, autores del estudio nacional de casos y controles sueco-noruego, encontraron en algunos estratos cifras significativas, por lo que volvieron a promover un intenso debate, a veces ácido, en las revistas. Fueron acusados de que no incorporaron en su razonamiento las ideas de latencia de la enfermedad [487], que no separaran los resultados noruegos de los suecos [2,566,568], de sesgo anamnésico [488]. En el turno de réplica, Meirik et al [396,398] defendieron bien sus resultados.

Otro estudio que ha encontrado resultados positivos ha sido el último publicado, el nacional de casos y controles del Reino Unido. Se les argumentó ecológicamente que el cáncer de mama no había aumentado, a pesar de que el consumo de contraceptivos orales ha aumentado [80]. El Comité de Seguridad de Fármacos dijo que no había necesidad de cambiar la práctica anticonceptiva, comentario que fue censurado [228,343] al parecer, según los autores, el Comité el departamento de relaciones públicas de una compañía farmacéutica. También se sugirió que los resultados fueran analizados por antecedentes familiares [100].

Otros estudios nacionales, como el de Paul et al [458], no merecieron ningún comentario adicional. En este caso, los autores no alcanzaron ningún resultado significativo.

De todos estos hechos parece desprenderse que un sector de la comunidad científica quiere reasegurarse de que los contraceptivos orales no tienen ningún efecto sobre el cáncer de mama. Este hecho fue puesto de manifiesto por Scott [545] cuando afirmó que "...la actitud positiva es discutir el problema, ... y no intentar negar el debate..."

A pesar de las críticas aplicadas a los trabajos comentados con anterioridad, todos fueron aceptados para el meta-análisis III.

3. Del riesgo relativo ponderado obtenido

a) *Análisis global de la exposición, por edad, tipo de menopausia, y edad de consumo*

Los resultados de nuestro análisis únicamente pueden ser contrastados con el trabajo de Prentice y Thomas [481], de 1987. Los autores mencionados no diferenciaron por el status menopáusico. La estimación que obtienen en los estudios de cohortes es de 1, que no difiere de la nuestra, 0.98, pesar de que ellos no incorporan a 2 estudios. Al igual que en su caso, nosotros tampoco encontramos una heterogeneidad de efecto significativa. Sin embargo, nuestros resultados teniendo en cuenta a los estudios de casos y controles difieren de los suyos. Ellos calculan un riesgo relativo de 1, sin heterogeneidad de efecto significativa. Nosotros encontramos un riesgo relativo de 1.06, significativo, con una clarísima heterogeneidad de efecto. Los 15 estudios que incorporaron ellos fueron incluidos en el nuestro, aparte de 18 más. La investigación identificó a tres estudios como los responsables de la heterogeneidad, el de Olsson *et al* [437], el de Ravnihar *et al* [492] y el de Miller *et al* [415]. En el meta-análisis III, el de Olsson *et al* fue suprimido, pero no encontramos razones para eliminar a los otros dos. Fueron estudios de casos y controles en todo comparables a otros realizados con anterioridad y posterioridad a la fecha en que se publicaron.

Otro de los resultados que podemos contrastar es el del consumo con anterioridad al primer embarazo que llegó a su término. Ellos no hallaron el riesgo global, cuando los datos lo posibilitaban. Tan solo comentan el riesgo para la categoría de consumo «más prolongada». Así introducen en la misma categoría, los siguientes grupos: >18, >36, >49, >72, y >96 meses. Esto no es correcto en nuestra opinión. Cuando, por ejemplo, Paffenbarger et al [448,449,450] no estratifica más allá de >18 meses es por que no lo admite su tamaño muestral. Encuentran un riesgo relativo significativo para esa categoría de 1.4, con un alto valor de significación en la heterogeneidad del efecto. A *grosso modo* sus resultados coinciden con los nuestros, en los que observamos un riesgo relativo 1.17 significativo, con una clara heterogeneidad de efecto, sobre todo en los estudios anteriores a 1984.

El resto de nuestros resultados no pueden ser contrastados con el meta-análisis de Prentice y Thomas [481].

En este meta-análisis, a diferencia del anterior, las estimaciones de un tipo de diseño u otro no fueron muy distintas, por lo que decidimos combinarlas.

Un hecho importante a descartar, dado el sesgo aparente de los comentarios en la literatura, es que hubiera un sesgo de publicación. La forma más fácil de analizar esto es mediante una representación gráfica de los resultados en función del tamaño muestral. La forma que adoptó fue la típica «en embudo», descrita por Vandembroucke [613], y que descarta la existencia de tal error.

Uno de los hechos que llamó la atención fue el incremento en el valor del riesgo relativo en los estudios aparecidos tras 1983. Podría argumentarse que hubiera sido preferible realizar

ese tipo de análisis, pero teniendo en cuenta a la fecha de ejecución del trabajo. No se hizo, porque en algunas investigaciones no se pudo conocer cuando terminó el estudio. Igualmente sucedió con la fecha de aceptación de la publicación en la revista, no era conocida para todos.

El aumento de riesgo tras 1983 podría encontrar su respuesta en el fenómeno de latencia de la propia enfermedad. Otros compuestos hormonales han manifestado su efecto pernicioso tras un un período prolongado de 20 ó más años, como es el caso del dietilstilbestrol. Hoy se asume que el DES produce cáncer de mama en las mujeres que lo consumieron como terapéutica antiabortiva durante el embarazo [32,211,231], aunque algún estudio no haya encontrado esa asociación [47], quizás por falta de tiempo en el seguimiento. Otro hecho que ejerce su efecto nocivo durante décadas es la edad precoz de la menarquia, que parece intervenir en la epidemiología de la enfermedad a través de un efecto hormonal

El período de latencia ha sido y es la preocupación ante los reiterados resultados negativos de distintas investigaciones [146,148,150,346,388-390,392,438], aunque algún que otro no esté de acuerdo [459] en que la latencia podría explicar algunas de las discrepancias aparecidas tras 1983. El efecto que la latencia podría producir en el riesgo relativo hallado en los distintos estudios que se publiquen entre los años 1975 y el 2000 queda explicado en dos artículos (uno continuación del otro) de McPherson et al [389,390]. Los autores se refieren al uso precoz de los contraceptivos orales, pero su idea puede ser aplicable a cualquier uso del fármaco. Ellos demuestran numéricamente como conforme más largo es el período de latencia, mayor es el tiempo que ha de transcurrir para que el riesgo relativo obtenido en un estudio sea superior a la unidad. Así, por ejemplo, los autores, asumiendo que existe un riesgo relativo verdadero de 3 y que

tarda el efecto en manifestarse 20±4 años, estiman que un estudio realizado en el quinquenio 1985-9 encontrará un RR de 1.1, no significativo.

Al periodo de latencia hay que añadirle otra variable relacionada con el tiempo: la accesibilidad al fármaco [149,290, 346,438]. Aunque los contraceptivos orales fueron introducidos al principio de los 60, no es hasta el final de la década o principios de la siguiente, cuando se alcanza una difusión amplia de la exposición. Esta baja frecuencia inicial de la exposición condiciona de alguna manera la potencia $(1-\beta)$ de la investigación, que según se ha afirmado [149] y nosotros hemos comprobado, es pobre en los estudios anteriores a 1980.

Estos dos hechos son suficientes para explicar razonablemente que es de esperar el que conforme se vayan publicando más estudios en el tiempo futuro, el efecto vaya siendo más claro. Podría argumentarse que el valor del riesgo relativo tras 1983 es de escaso valor, sólo 1.09 (nótese que es muy parecido a la estimación calculada por McPherson *et al* cuando tuvieron en cuenta los efectos teóricos de latencia). Pero también es cierto, a través de la literatura, que los riesgos relativos por debajo de la unidad --efecto protector-- han sido muy escasos, por lo que ese efecto protector puede ser descartado con razonable seguridad, aunque algún autor no lo crea [494]. Este efecto de latencia es especialmente claro en las premenopaúsicas, en las que se alcanza un RR de 1.34 (RRpc en el meta-análisis III). El análisis por duración del hábito respalda estos resultados, el criterio dosis-respuesta se aprecia con mayor claridad tras 1983 y en las premenopaúsicas. Igualmente, el efecto de latencia se aprecia en el consumo antes del primer embarazo completo y antes de los 25 años (en las premenopaúsicas), y en los tumores detectados antes de la quinta década de la vida. Estos últimos hechos sugieren que sea la

exposición en edades tempranas de la vida la responsable del exceso de riesgo de la enfermedad, y que hayan sido necesarios de 10 a 20 años tras la generalización del uso de los contraceptivos para la demostración de algún efecto de ellos sobre el cáncer de mama.

Dada la trascendencia de los resultados anteriores nos planteamos si se verían alterados por un sesgo de clasificación diferencial (el no diferencial produce siempre estimaciones menores del riesgo relativo que la realidad), motivado por un sesgo anamnésico (los sesgos de confusión y de selección fueron muy probablemente eliminados por los autores originales). No hemos encontrado datos acerca de la sensibilidad y especificidad que tiene la memoria de las participantes, tanto en casos como en controles. En cambio, si se han localizado datos de concordancia entre la memoria y los historiales médicos [310]. Asumamos que sus datos de concordancia son los valores de la sensibilidad (S) y de la especificidad (E), tanto en casos (E=S=94%) como en controles (E=S=87%). Esos serían valores obtenidos mediante entrevista personal, con calendario de eventos reproductivos y fotografías de los preparados. Para las entrevistas telefónicas (estudio CASH, Paul et al, Pike et al, etc.), con un sentido lógico, esos valores serían inferiores. Asumamos que son, por ejemplo, del 90% (S y E) en los casos y del 83% (S y E) en los controles. La repercusión de este sesgo de clasificación diferencial se puede ver en la tabla 76 (página siguiente). Se aprecia que conforme disminuye la proporción de casos expuestos el valor del RR «real» es mayor, independientemente del valor observado del riesgo relativo. La proporción media de expuestos encontrada en los diferentes estudios es cercana al 50% (exactamente el 50.6%), lo que supone que, si las condiciones anteriores de sensibilidad y especificidad fueran reales, el verdadero valor del riesgo relativo sería mayor del observado.

TABLA 76: REPERCUSION DEL SESGO DE CLASIFICACION DIFERENCIAL EN
LOS VALORES DEL RR OBSERVADO

| RR observado | pc | RR «real»* | RR «real»** |
|--------------|-----|------------|-------------|
| 1.2 | 80% | 0.83 | 0.71 |
| | 60% | 1.17 | 1.19 |
| | 50% | 1.28 | 1.32 |
| | 40% | 1.42 | 1.52 |
| 1.1 | 80% | 0.69 | 0.52 |
| | 60% | 1.04 | 1.04 |
| | 50% | 1.14 | 1.16 |
| | 40% | 1.25 | 1.31 |
| 1.0 | 80% | 0.55 | 0.33 |
| | 60% | 0.91 | 0.89 |
| | 50% | 1.00 | 1.00 |
| | 40% | 1.10 | 1.12 |

pc: proporción de casos que están expuestos

* Estimación obtenida asumiendo que la sensibilidad y especificidad de la exposición en los casos es del 94% y del 87% en controles

**Idem pero siendo del 90% en casos y del 83% en controles

Esta elevación rutinaria en el riesgo tras 1983 no se produce en las menopáusicas y de una forma razonablemente consistente, tampoco en las décadas tras los 40 años de edad. Aquí se observa justamente el fenómeno contrario. Esto está en aparente contradicción con lo afirmado en el párrafo anterior.

La reciente teoría de Simpson et al [552] afirma que todos los tumores de mama se originan en la premenopausia, por lo que los tumores aparecidos en la postmenopausia se diferencian de los premenopáusicos por un período más prolongado de latencia. Los dos estudios que nos ofrecen el riesgo relativo en menopáusicas antes de 1983 recogieron la información a comienzos de la década de los 70 (Paffenbarger et al [448-450] en 1970-1977 y Brinton et al [50,54] en 1973-1977). Con bastante seguridad, los casos menopáusicos que consumieron la píldora lo hicieron (en una alta proporción) cuando tenían ya su cáncer en fase de latencia. Esto podría significar que el riesgo encontrado (superior a 1 aunque no significativo) podría deberse no ya a un efecto iniciador de la tumoración, sino promotor de la misma.

Para analizar este último hecho se examinaron nuevamente los datos de la tabla 36, pero en este caso los concernientes a consumo actual de contraceptivos. Cinco estudios nos proporcionaron esa información (Paffenbarger et al, Jick et al, el RCGP, Brinton et al y Lipnick et al). El riesgo relativo ponderado por el inverso de la varianza fue de 1.37 (IC 95% 1.10-1.72). Este hecho podría justificar el exceso de riesgo relativo en postmenopáusicas en estudios anteriores a 1983, ya que sugiere un efecto promotor. Vessey et al [624] sugieren un efecto similar de promoción tumoral por parte de los contraceptivos orales cuando notan que la edad de diagnóstico es inferior en los casos expuestos que en los no expuestos, pero el estadio en el que se diagnostican los cánceres es similar en ambos grupos (descartaba de paso el sesgo de detección).

Los trabajos posteriores a 1983 (el CASH y Miller et al [415]) recogieron su información en 1980-1982 y 1983-1986, respectivamente. Las postmenopáusicas en estos estudios eran recientes, por el margen de edad de la población participante (<54 en el CASH y <45 años en Miller et al), por lo que no se

puede estar tan seguro de que el consumo de contraceptivos orales lo hicieran exclusivamente cuando tenían ya la neoplasia. Tampoco se puede descartar el que los contraceptivos orales tengan un efecto diferencial según la situación menopaúsica en que se encuentre la mujer cuando es diagnosticada.

Por la discordancia aparente entre cánceres en pre- y postmenopaúsicas y el que la mayoría de los estudios no hayan diferenciado en el análisis la situación menopaúsica de la mujer se podría recomendar el que los estudios futuros sí tuvieran en cuenta ese hecho.

Lo comentado con anterioridad justificaría la discordancia aparente entre los resultados de pre- y postmenopaúsicas. Comentarios similares pueden ser argumentados para el descenso de riesgo relativo en edades posteriores a los 40 años en los trabajos aparecidos tras 1983. La posibilidad de que haya un error de clasificación no se puede descartar. Los autores ofrecen sus riesgos relativos por intervalos, que a su vez nosotros hemos agrupado en otros intervalos, que en muchos casos no coincidían con los originales (especialmente en los intervalos abiertos). Un análisis más detallado, sobre intervalos de 5 años, y centrándose exclusivamente en los intervalos cerrados confirmó el mismo hecho, por lo que consideramos que de existir error en la estimación, éste es pequeño y no es el responsable de la tendencia observada.

A simple vista se aprecia en la tabla 53, que en las investigaciones anteriores a 1984, varias de ellas obtienen riesgos relativos superiores a la unidad en edades superiores a los 40 años y más elevados que a edades menores (Jick *et al* -- estos datos proceden de su estudio de cohortes y por consumo actual--, Rancharam *et al* y Vessey *et al*), mientras que eso no se produce tras 1983. La edad y la menopausia son variables ligadas

por fuerza, por lo que los mismos argumentos que se utilizaron para hacer coincidir los datos entre pre- y postmenopáusicas, pueden ser aplicados aquí.

Esto podría incitar a la duda de si los contraceptivos orales influyen sólo en los tumores premenopáusicos y en los acaecidos a edades tempranas de la vida y no en los restantes. Teniendo en cuenta a las ideas del período de latencia enunciadas con anterioridad, creemos que es demasiado pronto para responder a ello. Si creemos que a partir de ahora pueden ser demostrables los efectos en los tumores de latencia más corta, los premenopáusicos, aún no ha transcurrido el suficiente tiempo para comprobar el efecto, si existe, de los contraceptivos orales sobre los cánceres de mama de periodo más prolongado, los de postmenopáusicos (siguiendo la teoría de Simpson et al [552]). Lo que sí se ha comprobado es que la epidemiología de los tumores pre- y postmenopáusicos no es la misma. En los premenopáusicos existe una influencia de los factores reproductivos mucho mayor que en los postmenopáusicos: edad de la menarquia, nuliparidad y edad al término del primer embarazo completo [450]. Recordemos, que estos hechos, entre otros, son los que han dado origen a la teoría hormonal del cáncer de mama [313,597]. Nuestros resultados sugieren también que los tumores pre- y postmenopáusicos no son similares en cuanto al riesgo de los contraceptivos orales. Posteriormente, se volverá sobre este punto.

b) *Del análisis de la exposición en función de la presencia o ausencia de enfermedad benigna*

Se ha estudiado la interacción que presentan los contraceptivos orales con otros factores de riesgo del cáncer de mama. La enfermedad benigna fue uno de ellos. El análisis global de los estudios que publicaron datos sobre enfermedad benigna de mama y consumo de contraceptivos orales reveló un riesgo relativo

global de 1.23, que difiere sensiblemente del 1.06 encontrado en la tabla 39, que iniciaba el meta-análisis. Esto ya nos sugiere que los estudios que han publicado datos sobre esta asociación están sesgados, en el sentido de que han obtenido más frecuentemente un RR superior a la unidad en el análisis global de la asociación entre contraceptivos orales y cáncer de mama. Precisamente por ello, esos estudios han buscado una explicación del riesgo elevado que supone la contracepción hormonal oral, entre otras variables, en la enfermedad benigna. Si a este hecho le añadimos el que la mayoría de ellos no han estudiado la asociación de enfermedad benigna y contraceptivos orales en el cáncer de mama señalando que la enfermedad benigna fuera anterior al consumo del fármaco, el sesgo es aún mayor. Stadel y Schlesselman [567], en un magnífico trabajo teórico, han puesto de manifiesto el sesgo que puede resultar la consideración de que la enfermedad benigna exista antes del cáncer, sin detallar si fue posterior o anterior al consumo. El riesgo relativo se eleva artefactualmente en la situación anterior. Dado que sólo tres trabajos reúnen el requisito propuesto por los mencionados autores (Janerich et al, el estudio CASH y Dupont et al), los resultados de la tabla 70 son difícilmente interpretables.

c) *Del análisis de la exposición en función de los antecedentes familiares de cáncer de mama*

El segundo de los factores de riesgo que ha sido estudiado, quizás el más claro de todos los factores de riesgo, es los antecedentes familiares de cáncer de mama. Su relación con los anticonceptivos orales es un hecho que ha preocupado a algunos autores. El análisis de este factor se dificulta por la heterogeneidad existente en la valoración de la exposición a lo largo de la literatura: como antecedentes maternos, fraternos o en general, lo que ha diversificado demasiado el cálculo. Con la información existente, el consumo de contraceptivos orales en las

mujeres con antecedentes de cualquier tipo no eleva el riesgo del cáncer. En cambio, la conclusión en base al consumo en ausencia de antecedentes familiares es más difícil. El riesgo no se eleva ni por la ausencia de antecedentes maternos ni fraternos, pero sí cuando se consideran todos los antecedentes en su conjunto. En este último caso existe una heterogeneidad clara del riesgo relativo. Los estudios que proporcionan esta información no son una muestra representativa de todos los que han estudiado la asociación entre contraceptivos orales y cáncer de mama. Cuatro de ellos ofrecen un valor del riesgo relativo de 1. Si calculamos el RR ponderado de la asociación global entre contraceptivos orales y cáncer de mama teniendo en cuenta los estudios que facilitan detalles sobre los antecedentes familiares, éste es de 1.02, diferente del 1.06 teniendo en cuenta a todas las investigaciones. Por ello, creemos que no se puede establecer ninguna conclusión en base a la presencia o ausencia de antecedentes familiares y el consumo de los contraceptivos orales. Este hecho también es sustentado por un reanálisis de los datos del estudio CASH [423] que buscaban confirmar esta hipótesis (este trabajo no fue incluido en el meta-análisis porque la búsqueda de bibliografía del mismo se había cerrado con anterioridad).

d) *Del análisis de la exposición en función de la paridad*

El tercero de los factores estudiados ha sido la paridad. Nuevamente hemos de advertir aquí que el riesgo relativo global obtenido en base a los estudios que constituyen este análisis no es similar al global de la tabla 39. Del análisis global de este factor, la paridad, se desprende que el riesgo producido por los contraceptivos orales es similar en las mujeres que han dado a luz que en las nulíparas. Cuando repetimos el análisis estratificando por situación menopáusica, se aprecian algunas

diferencias. En las premenopáusicas el riesgo es mayor en las nulíparas, mientras que cuando las investigaciones no diferencian por el status menopáusico (pre- y menopáusicas son incluidas en el mismo grupo) el riesgo de las mujeres que han dado a luz se eleva. En esta último caso el RR de las nulíparas es prácticamente idéntico al de las premenopáusicas. Diferentes hechos podrían explicar esta discordancia aparente. El primero es que podría ser un artefacto ya que las mujeres que han dado a luz incorporan en sí dos factores independientes del cáncer de mama: la edad al primer embarazo completo y el número de embarazos completos. Este hecho parece poco probable, en tanto en cuanto los estudios del meta-análisis III ajustaron por la edad al término del primer embarazo completo (siempre es posible un ajuste incompleto). La segunda explicación se puede hallar aplicando la teoría de Simpson *et al* [552]. El efecto beneficioso de la paridad haría que los tumores tuvieran un mayor período de latencia, siendo diagnosticados, por lo tanto, tras la menopausia, y que esto no se viera alterado por el consumo de contraceptivos orales (aunque fueran un factor de riesgo). Esto encuentra su apoyo cuando el análisis de la paridad se estratifica por el año de publicación. Si antes hemos asumido que las nulíparas sufren cánceres de menor período de latencia, las diferencias entre las estimaciones del RR por fecha de publicación habrían de ser menores que en el caso de las mujeres que han dado a luz, en las que asumimos cánceres de mayor latencia. Esto se corroboró en la tabla 69: apenas hubo diferencias por fecha de publicación en las nulíparas, mientras que si las hubo (y claramente significativas) en el caso de las que habían parido (RRpc de 1.02 vs. 1.39). Esto se vería confirmado con más investigaciones que hubieran detallado el consumo de contraceptivos por paridad y status menopáusico. Desgraciadamente, sólo hubo una, la de Brinton *et al* [54] y no reafirma lo anteriormente explicado: ellos encuentran que el exceso de riesgo producido por los contraceptivos orales en las

que habían parido fue similar en las pre- que en las postmenopáusicas. En cambio si observan en las premenopáusicas un hecho coherente con la explicación anterior: en las premenopáusicas el riesgo es mayor en las nulíparas.

e) *Del análisis de la exposición en función del preparado contenido en los contraceptivos orales*

El riesgo relativo global de los estudios que han proporcionado datos sobre el tipo de preparado consumido es mayor al que se obtiene cuando se consideran todos los estudios (RRpc de 1.14 vs. 1.06). Ello ya nos indica un sesgo a ofrecer datos por otras variables cuando el resultado global es significativo. Según los datos, la asociación de mestranol con linestrenol es la única que claramente es perniciosa. Sin embargo, el riesgo relativo calculado, de 2.45, sólo está basada en dos estudios. La noretindrona junto al mestranol y el norgestrel con el etinilestradiol también tienen un efecto negativo, aunque considerablemente menor que el anterior. Quizás sea más interesante analizar los preparados en función de la concentración de los mismos. Es interesante el que los progestágenos, independientemente de la dosis de estrógenos, mantuvieron una correlación negativa con el riesgo de cáncer de mama. Esto es, a menor dosis de progestágenos en la píldora, mayor es el riesgo de cáncer de mama. Por su parte, los estrógenos mantuvieron esa misma relación (aunque no significativa), pero para concentraciones de progestágenos inferiores a 2 mg. En niveles superiores de progestágenos, la relación fue positiva e igualmente no significativa (tanto para el etinilestradiol como para el mestranol). Estos resultados son aparentemente contradictorios. En su interpretación hemos de considerar al tiempo. Desde su introducción, los contraceptivos orales han sufrido una reducción paulatina en la concentración de los estrógenos y/o progestágenos que contienen. De los 10 mg de

noretinodrel y 150 µg de mestranol hemos pasado a los 0.09 mg de l-norgestrel y 30 µg de etinilestradiol de algunos preparados. Por el efecto de latencia de la enfermedad, los primeros riesgos relativos significativamente superiores a la unidad se han empezado a detectar recientemente. Si unimos estas dos últimas afirmaciones podemos justificar el que los progestágenos mantengan una relación negativa (a mayor concentración menor riesgo) con el cáncer de mama. Para comprender los resultados de los estrógenos necesitaríamos conocer la fecha de introducción y difusión de cada preparado.

Dificultades adicionales en la interpretación de los resultados anteriores vienen dadas por el diseño. Todos los estudios fueron de casos y controles y, por lo tanto, basados en la memoria de las participantes. A pesar de la utilización de fotografías en color de los preparados y un calendario de sucesos reproductivos, la memoria será siempre mejor para el último preparado consumido y en segundo lugar para el consumido durante más tiempo. Dado que una gran parte de las mujeres habrán utilizado más de un preparado, esto complica aún más la inferencia. Ellas mismas, a lo largo del tiempo, sin querer, habrán reducido la dosis de contraceptivos orales consumida diariamente. Por todo ello, el análisis por tipo de preparado está sujeto a tremendos errores de muy difícil solución. Además, por el efecto de latencia, quizás detectemos ahora tumores producidos por preparados consumidos hace 15 ó 20 años, que difieren sensiblemente en su concentración de los actuales [225].

4. De la plausibilidad biológica y coherencia de la asociación

El hecho teórico que fundamentalmente ha impulsado la hipótesis de que los contraceptivos orales sean factores de riesgo para el cáncer de mama es que aumentan el crecimiento de

la mama [202], que son capaces de inducir una hiperplasia lobular y acinar, que en muchos casos no se diferencia anatómicopatológicamente de otras hiperplasia hormonales [161,328,482].

a) *Estudios a nivel experimental*

Algunos hechos experimentales que confirman o niegan el papel de los contraceptivos orales fueron comentados en la Introducción del presente trabajo. En el ratón macho si se comprobó que el noretinodrel y el diacetato de etinodiol producían cáncer de mama en las cepas de elevada incidencia tumoral, pero no en las de baja incidencia [Rudali, recogido en 135]. Gorins [202] recoge unas experiencias de Welsh y Meites de difícil interpretación sobre ratas hembras. La administración de un cancerígeno demostrado, el dimetilbenzantraceno, tras Enovid [®] (noretinodrel y mestranol) producía una incidencia de cáncer de mama inferior a la esperada. Si la administración ocurría en el orden inverso la incidencia aumentaba (sugiriendo en este caso un efecto promotor de los contraceptivos orales), pero volvía a disminuir cuando el Enovid se administraba a concentraciones elevadas. Algo similar encontró Huggins [recogido en 650] cuando en la cepa Sprague-Dawley de rata consiguió remitir cánceres inducidos por derivados antracénicos mediante la administración de estradiol a 10 mg más 4 mg de progesterona al día durante un mes. Los experimentos sobre cobayas y hamster no han conducido a nada [135]. En las perras se ha comprobado que la administración crónica de acetato de megestrol o acetato de clormadinona favorecen la aparición de adenocarcinoma mamario [135]. En el mono, animal más comparable al hombre, se anotó que los estrógenos inducían hiperplasia ductal, metaplasia y dilatación acinar, pero no cáncer. La adición de noretinodrel o acetato de etinodiol no indujo, sin embargo, ningún efecto [135].

A nivel de cultivos celulares, en el pasado se comprobó que el estradiol a dosis de 20 µg/c.c. redujo el crecimiento de las células HeLa [650], que recordemos, derivan de cáncer de cuello uterino. Experiencias recientes sobre otras líneas tumorales ofrecen resultados contradictorios que, en parte, pueden ser explicados por su diferente origen. Harrison et al [238] en líneas tumorales de cáncer colorrectal y gástrico comprobaron el efecto estimulante (promotor) del crecimiento del estradiol a dosis fisiológicas. Utsumi et al [611] estudiaron una línea tumoral con receptores estrogénicos derivada de carcinoma esofágico, observando que el estradiol a 50 µg/kg inhibía el crecimiento. Sobre cultivos celulares humanos [140] se ha comprobado que los contraceptivos orales pueden inducir un mayor intercambio de cromátidas y formación de micronúcleos, aunque otros autores [284] afirman que la tasa de intercambio fue similar en consumidoras y no consumidoras de anticonceptivos orales (aunque no sabemos si los grupos a comparar eran verdaderamente comparables o no).

b) *Estudios observacionales*

El segundo pilar en el que podría apoyarse un posible efecto nocivo son los estudios epidemiológicos de carácter observacional.

Los estudios de mortalidad, comentados con ocasión de la introducción, no apoyan la asociación entre contraceptivos orales y cáncer [480,519,520,619,621]. Aparte del diagnóstico precoz, que puede condicionar una mayor supervivencia, hay que tener en cuenta a los avances en el tratamiento de la enfermedad cancerosa, que gradualmente aumenta la expectativa de vida de las mujeres afectadas. Ello ha motivado la inquisitoria de algunos autores por datos de incidencia y no de mortalidad [206].

Dentro de los estudios epidemiológicos, los realizados sobre otros preparados hormonales pueden arrojar luz sobre la relación entre los contraceptivos orales y el cáncer de mama.

El dietilestilbestrol (DES), derivado estrógeno administrado durante el embarazo como medida antiabortiva ha sido asociado con un incremento del 40% de riesgo de cáncer de mama, tras un largo período de latencia [32,211,231], como fue comentado con anterioridad. Otros autores, con menores períodos de seguimiento, no lo han confirmado [47]. Un punto de disimilitud con los contraceptivos orales es que, en el único estudio que hemos detectado en la literatura, el DES favorece la enfermedad benigna de mama, tanto la mastopatía fibroquística, como el fibroadenoma [430]. Esto sustenta su potencial carcinogénico ya que, como se mencionó en la introducción, los antecedentes de enfermedad benigna de mama se comportan como un claro de factor de riesgo para el cáncer de mama.

Otros preparados hormonales anticonceptivos, como la medroxiprogesterona, han sido estudiados también con respecto al cáncer de mama. Tres estudios han confirmado la ausencia de riesgo para este derivado progesterónico, con riesgos relativos por debajo de la unidad, aunque no significativos [224,349,644]. Esto apoyaría indirectamente lo observado en el análisis de regresión ponderada entre la concentración de progestágenos y el riesgo de cáncer de mama, en el que se apreció que conforme aquella era mayor, menor era el riesgo de cáncer. Otro progestágeno ha sido relacionado a nivel ecológico con las cifras de cáncer de mama, el acetato de clormadinona [428]. Este estudio fue realizado en la República Democrática Alemana. Encontraron una relación positiva entre ambos datos, que persistieron tras el ajuste por la edad. Estos resultados se oponen a los de la medroxiprogesterona, pero no podemos perder de vista que pertenecen a un diseño ecológico. La difusión de este tipo

decontracepción hormonal y las mayores cifras de cáncer de mama pueden deberse a otras variables comunes a las dos anteriores, siendo debidos a una falacia ecológica. Un ejemplo de ella sería la elevación del nivel de vida: (Alemania Oriental es el país más rico y con diferencia de todos los de la órbita soviética), aproximándose así a las cifras occidentales.

La **terapéutica hormonal substitutiva** podría ofrecernos algunos datos que clarificaran la relación de los contraceptivos orales con el cáncer de mama. Cuando en la mujer disminuye la producción de las hormonas que le dan ese carácter, una serie de calamidades se ciernen sobre ella: su riesgo cardiovascular se aproxima al del hombre, aumentan sus cifras tensionales, sus huesos se decalcifican, etc. [152]. La lucha contra esa serie enfermedades parece obvia: suplementar la producción hormonal. A pesar de que en los transexuales se había detectado un mayor riesgo de cáncer de mama [589] --tras la administración masiva de estrógenos por todas las vías--, los primeros estudios se cercioraban de que no existía un riesgo adicional en las mujeres, lo que en cierto modo negaba la existencia de un potencial carcinogénico por parte de los estrógenos o establecía diferencias entre el cáncer de mama premenopaúsico y el postmenopaúsico. Varios estudios confirmaban en sus series de mujeres tratadas que no se producía un exceso de cáncer de mama, lo que contribuyó a una mayor difusión de la terapéutica. Ejemplos de ellos, fueron las 297 mujeres tratadas durante una media de 5.1 años por Wallach y Henneman [633], en las que no observaron ningún caso de cáncer; el de Leis [347] en el que tampoco se diagnosticó ningún caso de neoplasia de mama en 158 mujeres tratadas durante más de 10 años; o el de Wilson [650] con 304 mujeres tratadas y seguidas durante 7-8 años y en las que, al igual que en los estudios anteriores, no se produjo ningún caso de cáncer de mama.

Con el fin de elucidar la hipótesis hormonal del cáncer de mama y ayudar a aclarar los resultados del meta-análisis entre contraceptivos orales y cáncer de mama, anticipamos aquí los resultados de un tercer meta-análisis, realizado también por nuestro equipo, cuyo objetivo era analizar los estudios entre terapia hormonal substitutiva (aparte del embarazo) y riesgo de cáncer de mama. Todo lo expuesto en el material y métodos es aplicable a este meta-análisis. La principal diferencia estribó en la aplicación de los criterios para detectar el sesgo de confusión. Siguiendo los criterios de Bergkvist *et al* [27], se consideró que no existía confusión cuando fueron controladas en el análisis la edad, la edad en la que se produjo la menopausia, el tipo de menopausia, y la clase social o educación de la mujer.

Los resultados de la búsqueda, con los valores del riesgo relativo, su varianza, la potencia de la asociación y la calidad de la investigación figuran en la tabla 77 (páginas siguientes). Solamente se ofrecerá el análisis global de la asociación que figura en la tabla 78.

De los resultados de la tabla 78, se deduce que hay una diferencia amplia entre las premenopáusicas y las menopáusicas. En las premenopáusicas el riesgo relativo fue claramente superior a la unidad, de 1.46, aunque no significativo. No hay riesgo a través de los estudios de casos y controles en la menopausia, mientras que los estudios de cohortes si demuestran un riesgo relativo elevado y significativo de 1.32. Estos resultados apoyarían un efecto promotor de las hormonas si aceptamos la teoría de Simpson y cols., de que todos los tumores se originan en la premenopausia (en base sólo a los estudios de cohortes). Cuando estratificamos por el tipo de menopausia, el riesgo relativo desciende considerablemente, sugiriendo que la confusión motivada por el tipo de menopausia no fue eliminada completamente en los estudios que proporcionaron datos

TABLA 77: META-ANÁLISIS DE TERAPIA HORMONAL SUBSTITUTIVA Y CÁNCER DE MAMA

| Autores | Tipo de población | RR | IC 95% | Varianza | Potencia | % de calidad |
|---------------------------------|--|-------|------------|----------|----------|--------------|
| BCDSP [40] | Menopáusicas | 1.11* | 0.38-3.19* | 0.2920 | 0.052 | 66.0 |
| Craig <i>et al</i> [115] | ?? | 0.97* | 0.49-1.92* | 0.1224 | 0.030 | 68.1 |
| =Henderson <i>et al</i> [249] | Menopausia natural | 0.75 | 0.34-1.66* | 0.1649 | 0.387 | 68.1 |
| =Casagrande <i>et al</i> [78] | Menopausia natural | 2.15 | 0.71-6.49* | 0.3184 | 0.193 | 66.7 |
| Hoover <i>et al</i> [263] | Menopausia natural | 1.10 | 0.53-2.28* | 0.1385 | 0.038 | 62.8 |
| | Doble ooforectomía | 1.30 | 0.88-1.92* | 0.3961 | 0.108 | |
| | Total | 1.30 | 1.00-1.70 | 0.0183 | 0.152 | |
| Byrd <i>et al</i> [66,67,73,74] | Menopáusicas | 1.38* | 0.81-2.33* | 0.0720 | 0.475 | 51.1 |
| Sartwell <i>et al</i> [531] | ?? | 0.82 | 0.60-1.20 | 0.0316 | 0.512 | 72.3 |
| Hammond <i>et al</i> [234] | Hipoestrogénicas | 1.97* | 0.50-7.88* | 0.5000 | 0.121 | 57.8 |
| =Nachtigall <i>et al</i> [424] | Menopausia natural | 0.00 | | | 0.296 | 80.0 |
| Bland <i>et al</i> [37] | Menopáusicas con EB | 0.38* | 0.16-0.88* | 0.1855 | 0.567 | 60.0 |
| =Ross <i>et al</i> [368,514] | Menopausia natural | 1.40 | 0.70-2.40 | 0.1003 | 0.115 | 84.4 |
| | Doble ooforectomía | 0.80 | 0.50-3.50 | 0.3123 | 0.038 | |
| | Total | 1.10 | 0.80-1.90 | 0.0521 | 0.051 | |
| =Hoover <i>et al</i> [264] | Pre-menopáusicas | 1.70 | 0.70-4.00 | 0.1978 | NC | 77.8 |
| | Menopausia natural | 1.30 | 0.80-2.10 | 0.0606 | NC | |
| | Doble ooforectomía | 1.50 | 0.30-6.60 | 0.6228 | NC | |
| | Total | 1.30 | 1.00-1.70 | 0.0313 | 0.278 | 74.5 |
| =Kelsey <i>et al</i> [311] | Menopausia natural o simple ooforectomía | 0.81* | 0.59-1.11* | 0.0267 | 0.227 | 75.6 |
| | Doble ooforectomía | 0.83* | 0.43-1.63* | 0.1161 | 0.051 | |
| | Total | 0.77* | 0.58-1.02* | 0.0204 | 0.418 | |
| Lawson <i>et al</i> [339] | Menopáusicas | 2.50 | 1.60-4.00 | 0.0547 | 0.813 | 77.8 |
| =Jick <i>et al</i> [297] | Menopausia natural | 1.38* | 0.70-2.71* | 0.1189 | 0.113 | 77.8 |
| | Histerectomía | 0.87* | 0.36-2.11* | 0.2021 | 0.038 | |
| | Menopáusicas | 1.17* | 0.68-1.99* | 0.0748 | 0.037 | |
| =Hulka <i>et al</i> [281] | Menopausia natural | 1.80 | 1.07-2.45* | 0.0448 | 0.574 | 80.0 |
| | Menop. quirúrgica | 1.30 | 0.51-3.35* | 0.2286 | 0.040 | |
| | Total | 1.58* | 1.09-2.28† | 0.0351 | 0.439 | |
| Thomas <i>et al</i> [596] | Pre y Menop. con EB | 1.38 | 0.72-2.65 | 0.1105 | 0.578 | 62.2 |

(Continúa)

TABLA 77 (continuación)

| Autores | Tipo de población | RR | IC 95% | Varianza | Potencia | % de calidad |
|----------------------------------|---------------------|-------|------------|----------|----------|--------------|
| Gambrell <i>et al</i> [185-188] | Menopáusicas | 0,32* | 0,18-0,57* | 0,0889 | 0,904 | 44,2 |
| =Sherman <i>et al</i> [549] | Menopáusicas | 0,55 | 0,32-0,94* | 0,0756 | 0,158 | 70,2 |
| =Hiatt <i>et al</i> [258] | Doble ooforectomía | 0,70 | 0,30-1,60 | 0,1824 | 0,080 | 82,2 |
| Horwitz y Stewart [267] | Menopáusicas (1) | 3,30 | 2,20-5,00 | 0,0439 | 1,000 | 53,3 |
| | (2) | 0,90 | 0,50-1,70 | 0,0976 | | |
| =Kaufman <i>et al</i> [306] | Menopausia natural | 0,91* | 0,66-1,26* | 0,0275 | 0,071 | 72,3 |
| | Histerectomía | 1,06* | 0,64-1,78* | 0,0687 | 0,053 | |
| | Doble ooforectomía | 0,76* | 0,48-1,20* | 0,0544 | 0,730 | |
| | Total | 0,73* | 0,58-0,90* | 0,0125 | 1,000 | |
| Persson [453] | ?? | 0,86* | 0,55-1,36* | 0,0533 | NC | 55,6 |
| =Talamini <i>et al</i> [601] | Pre- y Menopáusicas | 0,90 | 0,50-1,30 | 0,0626 | 0,074 | 68,1 |
| =Brinton <i>et al</i> [50,53,58] | Menopausia natural | 1,05 | 0,90-1,20 | 0,0054 | 0,060 | 83,0 |
| | Histerectomía | 1,01 | 0,80-1,30 | 0,0154 | 0,032 | |
| | Doble ooforectomía | 1,14 | 0,80-1,60 | 0,0313 | 0,093 | |
| | Total | 1,03 | 0,90-1,20 | 0,0054 | 0,048 | |
| =La Vecchia <i>et al</i> [336] | Pre- y Menopáusicas | 1,84 | 1,27-2,68 | 0,0363 | 0,867 | 80,0 |
| =McDonald <i>et al</i> [384] | Menopausia natural | 0,76 | 0,46-1,26 | 0,0661 | 0,163 | 80,9 |
| | Histerectomía | 0,54 | 0,27-1,08 | 0,1251 | 0,365 | |
| | Doble ooforectomía | 1,28 | 0,43-3,80 | 0,3090 | 0,040 | |
| | Total | 0,74 | 0,51-1,08 | 0,0366 | 0,255 | |
| =Nomura <i>et al</i> [431] | Pre- y menopáusicas | 1,02* | 0,75-1,38* | 0,0238 | 0,032 | 66,1 |
| =Buring <i>et al</i> [68] | Menopausia natural | 1,10 | 0,80-1,70 | 0,0379 | 0,090 | 81,4 |
| | Simple ooforectomía | 1,10 | 0,50-2,50 | 0,1686 | 0,031 | |
| | Doble ooforectomía | 1,00 | 0,60-1,70 | 0,0706 | 0,178 | |
| | Total | 1,10 | 0,80-1,40 | 0,0208 | 0,198 | |
| Hunt <i>et al</i> [283] | Pre- y menopáusicas | 1,59 | 1,18-2,10 | 0,0216 | 0,523 | 48,8 |
| | Utero intacto | 1,19 | 0,76-1,77 | 0,0467 | NC | |
| | Ooforectomía simple | 3,08 | 1,76-5,01 | 0,0716 | NC | |
| | Doble ooforectomía | 1,66 | 0,80-3,06 | 0,1180 | NC | |

(Continúa)

TABLA 77 (continuación)

| Autores | Tipo de población | RR | IC 95% | Varianza | Potencia | % de calidad |
|-----------------------------|--|-------------------|------------------------|----------|----------|--------------|
| =Wingo <i>et al</i> [651] | Menopausia natural | 0,90 | 0,60-1,10 | 0,0240 | 0,185 | 80,9 |
| | Doble ooforectomía | 1,30 | 0,90-1,90 | 0,0363 | 0,208 | |
| | Histerectomía con al menos 1 ovario | 1,10 | 0,80-1,50 | 0,0257 | 0,051 | |
| | Total | 1,00 | 0,90-1,20 | 0,0058 | 0,070 | |
| =Brownson <i>et al</i> [62] | Menopáusicas | 0,96 | 0,75-1,22 | 0,0154 | 0,576 | 72,3 |
| =Ewertz [157] | Premenopáusicas | 1,40 | 0,74-1,46 | 0,0531 | 0,301 | 80,9 |
| | Menopausia natural | 1,24* | 0,97-1,59* | 0,0160 | 0,438 | |
| | Menopausia artificial | 1,04 | 0,69-1,57 | 0,0440 | 0,044 | |
| | Total menopáusicas | 1,20* | 0,98-1,47* | 0,0110 | 0,426 | |
| | Total | 1,21* | 1,02-1,42* | 0,0073 | 0,505 | |
| Dupont <i>et al</i> [139] | Mujeres con EB | 0,59 ^a | 0,38-0,83 ^a | 0,0404 | 0,805 | 58,1 |

= : Investigación aceptada en el meta-análisis III

BCDSP; Boston Collaborative Drug Surveillance Program

EB; Enfermedad benigna

??; Se desconoce el status menopáusico de la población

NC; No calculable por que los autores no ofrecen la distribución de sus resultados.

* Estimación propia ajustando por edad según el método de Mantel-Haenszel

* Estimación propia basada en los datos crudos

* Estimación propia corrigiendo por el sesgo de confusión según el método de Greenland [221]

* Estimación propia ajustando por el tipo de menopausia (Mantel-Haenszel)

* Estimación propia ajustando por etnia, ya que Nomura y cols. nos ofrecen el RR para japonesas y caucásicas.

* Estimación propia basada en el nivel de significación

* Los autores consideraron como expuestos a las que no tomaron estrógenos y así calcularon el RR. Nosotros invertimos su cálculo.

(1); Estimación de los autores si incluyen a todos los casos en los que se desconocía la exposición como si no hubieran tomado nunca estrógenos

(2); Estimación de los autores si incluyen a todos los casos en los que se desconocía la exposición como si hubieran tomado alguna vez estrógenos

TABLA 78: RESULTADOS DEL META-ANALISIS ENTRE TERAPIA HORMONAL SUBSTITUTIVA Y CANCER DE MAMA (META-ANALISIS III)

| | Global | E. cohortes | E. c. y controles |
|---------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Premenopausia | 1.46 (0.93-2.28) | | 1.46 (0.93-2.28) |
| n | 3 | | 3 |
| Menopausia | 0.99 (0.91-1.07) | 1.32 (1.04-1.70) | 0.95 (0.87-1.04) |
| n | 12 | 3 | 9 |
| Natural | 1.05 (0.95-1.16) | 1.11 (0.77-1.61) | 1.05 (0.94-1.16) |
| n | 14 | 3 | 11 |
| H(SO) | 1.01 (0.85-1.19) | 1.10 (0.45-2.68) | 1.00 (0.83-1.22) |
| n | 5 | 1 | 4 |
| Quirúrgica | 1.04 (0.88-1.25) | 0.96 (0.59-1.60) | 1.05 (0.87-1.28) |
| n | 12 | 2 | 10 |

n= número de estudios

Estimaciones basadas en el RR ponderado por varianza y calidad

H(SO): histerectomía con ooforectomía unilateral opcional

globalmente en las menopáusicas. Es cierto que el riesgo relativo es superior a 1 en la menopausia natural y en las histerectomizadas con o sin ooforectomía unilateral, y que en el margen de esa magnitud hemos aceptado un riesgo relativo significativo en el caso de los contraceptivos orales. Sin embargo, aquí el número de estudios es muy inferior y los estudios de casos y controles no respaldan lo sugerido por los estudios de cohortes. Los resultados de la tabla 78 no se modificaron cuando se tuvo en cuenta la fecha de publicación. La terapéutica estrogénica fue instaurada con bastante anterioridad al uso de los contraceptivos orales. A partir de 1950 su uso fue frecuente, por lo que el fenómeno de latencia apreciado en los contraceptivos orales no tiene porqué manifestarse en este caso, tanto más si todos los estudios recopilados fueron publicados tras 1970.

Schlesselman [542], muy recientemente, atribuye a las hormonas un papel promotor, y no iniciador, del cáncer. Si así fuera y si aceptamos la teoría de Simpson *et al*, del origen premenopáusico de todos los cánceres de mama, la administración de hormonas, como lo son los estrógenos en la menopausia, se traduciría en un riesgo relativo elevado por encima de la unidad. Nuestros resultados, sin embargo, no corroboran ese efecto promotor, si aceptamos la teoría de Simpson y cols. Esto estaría en contradicción con la explicación buscada para converger las diferencias observadas por fecha de publicación en las menopáusicas y mujeres de edad avanzada en los anticonceptivos orales. La diferencia puede estribar en el hecho de que los contraceptivos orales incorporan una combinación de estrógenos y progestágenos en su mayoría, mientras que en las mujeres que son tratadas en la menopausia lo son o han sido en base a estrógenos exclusivamente en gran parte. La mezcla de estrógenos y progestágenos pudiera ejercer un efecto más negativo (promotor)

del tumor que los estrógenos en solitario. Un hecho consistente, sin embargo, con los resultados observados en los contraceptivos orales es que el riesgo es mayor en las premenopáusicas.

La inconsistencia anterior nos obligó a repasar los estudios en que se hubieran valorado la adición de progestágenos a los estrógenos en el tratamiento de la menopausia. Cuatro estudios han tenido en cuenta ese hecho. Los dos primeros, norteamericanos, encontraron que ejercían un efecto protector. El segundo de ellos, publicado en 1983 [185-188], es una serie de mujeres tratadas, con comparación externa (en base a los resultados del tercer estudio de incidencia nacional americano), por lo que su valor epidemiológico es menor. El primero, publicado en 1979 [424], es el único ensayo clínico publicado sobre terapia hormonal substitutiva y cáncer de mama, en el que 168 mujeres recibieron 2.5 mg de estrógenos conjugados y 10 mg de medroxiprogesterona diariamente o un placebo. El seguimiento fue de 10 años, estando todo el tiempo las mujeres hospitalizadas. Se detectaron 4 casos de cáncer de mama en las no tratadas y ninguno en las tratadas. El dato es sugerente, aunque el tamaño muestral es pequeño (puede ser que la aleatorización no fuera buena, recordemos que es dependiente del tamaño muestral). Por el contrario, otros dos estudios han comprobado un efecto negativo [157,29]. El primero de ellos, danés, fue un estudio de casos y controles nacional y poblacional con 1428 casos y 1289 controles [157] publicado en 1988. Observaron un RR de 1.38, que fue de 0.97 cuando sólo se emplearon los estrógenos). El segundo, sueco, publicado en el pasado mes de agosto, es una cohorte de 23,244 mujeres tratadas con un período de seguimiento de 5.7 años [29]. Este seguimiento no descarta, por la latencia del tumor, que todas las mujeres constituyentes al inicio del estudio estuvieran libres de la enfermedad. Por lo que su RR de 4.4 pudiera ser debido a un efecto promotor y no iniciador del cáncer. Observaron

un RR global de 1.1 para los estrógenos, que aumentó discretamente con la duración del consumo.

Las dos últimas investigaciones reseñadas apoyarían la explicación aducida para justificar los resultados diferentes entre menopáusicas y premenopáusicas en los contraceptivos orales. Además, sostendrían el razonamiento seguido para conciliar los resultados del meta-análisis de contraceptivos orales con los del de terapia substitutiva.

Los estudios cuyo objetivo son la valoración de los anticonceptivos orales como factor pronóstico del cáncer de mama pueden ayudar a solventar la contradicción entre los estrógenos y los contraceptivos orales. Varios estudios han sido publicados al respecto y la inconsistencia es la norma.

Los tres primeros realizados en el tiempo [380,443,561], en 1981, 1983 y 1978, respectivamente, encontraron que las consumidoras de anticonceptivos orales tenían un mejor pronóstico, una mayor supervivencia, aunque no fue significativa (Esto llevó a algún autor a utilizar esta información como argumento en contra de la relación entre contraceptivos orales y cáncer de mama [125]). Dos estudios posteriores [511-512,612] no encontraron diferencias entre las cancerosas que habían consumido contraceptivos orales y las que no, ni por factores de riesgo para la enfermedad, ni en la proporción de receptores en los tumores, ni en la histología, ni en el grado de invasividad, ni, por supuesto, en la supervivencia. En los dos estudios últimos publicados la situación ha cambiado. Las cancerosas que habían consumido contraceptivos orales tenían un peor pronóstico. En uno de ellos las diferencias no fueron significativas [412], mientras que en el otro, realizado exclusivamente en premenopáusicas, sí [439], siendo el efecto particularmente notorio en las que los consumieron antes de los 20 años de edad. Un estudio reciente

valoró el efecto de la terapéutica substitutiva hormonal en el pronóstico del cáncer de mama [28]. Los autores encuentran una mayor supervivencia en las mujeres de más de 50 años y en las que aún estaban siendo tratadas cuando fueron diagnosticadas. El pronóstico fue mayor en el caso de los tratamientos que utilizaban sólo estrógenos que en los que combinaban estrógenos y progestágenos. Es el único estudio que hemos podido localizar en la literatura que analice esa relación. Los hechos comprobados por Bergkvist et al [28], aunque pueden estar sujetos a error como los mismos autores reconocen, sustentan la penúltima afirmación realizada dos párrafos arriba: la adición de progesterona (como en los contraceptivos orales) tienen una influencia más negativa sobre el desarrollo (efecto promotor) de la enfermedad que los estrógenos individualmente considerados. Evidentemente, hacen falta más investigaciones sobre el papel pronóstico que pueden jugar los preparados hormonales sobre el pronóstico de la enfermedad, porque nos ayudarán a comprender su relación causal con el cáncer de mama.

Relacionado con el hecho anterior (efecto pronóstico) se encuentra la **asociación entre contraceptivos orales y receptores estrógenicos en los tumores de mama**. Varios estudios han examinado este hecho.

La presencia de receptores estrógenicos se asocia con un mejor pronóstico de la enfermedad [522,571]. Sin embargo, su asociación con el consumo de contraceptivos orales permanece un poco en nebulosa. Hulka et al [282] y Olsson et al [439] hallaron que las consumidoras recientes de contraceptivos orales tenían una disminución significativa de la concentración de receptores estrógenicos. Osborne et al [443] encontraron algo similar, pero sólo en las mujeres que tenían antecedentes familiares. Pero al igual que los factores de riesgo más importantes para el cáncer de mama, con excepción de la edad, los contraceptivos orales

muestran una relación poco clara con los receptores estrógenicos [19,92,511-513,571]. Como sucedió con los estudios que valoraron el pronóstico de la enfermedad, éstos tampoco han ayudado a clarificar la influencia de los contraceptivos sobre la enfermedad ya constituida.

A nivel de estrógenos endógenos se ha constatado que la ooforectomía terapéutica en el cáncer de mama metastásico va acompañada de una mejora del pronóstico y un aumento de la supervivencia [107]. Esto apoyaría el efecto promotor de la tumoración por parte de los estrógenos, pero no se han hecho análisis por status menopáusico por lo que no contribuye a esclarecer las contradicciones entre pre- y postmenopáusicas.

Por último, y para finalizar esta discusión, intentaremos justificar nuestros hallazgos a la luz de las teorías hormonales del cáncer de mama. En la introducción del presente trabajo se hizo mención de los diferentes hechos reproductivos que motivaron la hipótesis de Cole y MacMahon [104] del papel del cociente $\text{estriol}/(\text{estradiol}+\text{estrone})$ en el cáncer de mama. Esto llevó a MacMahon *et al* [369] a postular que el cáncer de mama se debería originar de 10 a 15 años tras la menarquia. Nuestros resultados sugieren que el mayor riesgo de cáncer de mama se produce cuando el consumo de los contraceptivos orales se realiza a edades tempranas de la vida, apoyando indirectamente la afirmación anterior.

Key y Pike [313] han simplificado las tres hipótesis existentes para explicar el trasfondo biológico y hormonal del cáncer de mama. La primera de ellas es la de que se necesitan los dos para la inducción del cáncer. Esta teoría asume que son necesarios los estrógenos y la progesterona para la producción del cáncer de mama. Para que se produzca ello, ambas substancias deben producir más mitosis en la mama que cada una por separado.

Los estudios de Anderson [5-7] están en contra de ello, ya que la administración de contraceptivos orales no induce alteraciones ni en la mitosis ni en la deleción celular (apoptosis). La segunda de la teorías supone la intervención de los estrógenos exclusivamente, sin influencia de los progestágenos, ni positiva ni negativa. Y la tercera afirma que son los estrógenos en ausencia de la progesterona los causantes de la enfermedad.

La tercera hipótesis es la responsable del cáncer de endometrio y es inadmisibile en el de mama, por el hecho sencillo de que toda la epidemiología de los factores reproductivos está en contra de ello.

Por el hecho de que la terapéutica hormonal substitutiva produce un aumento del cáncer de mama en premenopaúsicas (que necesita más investigación) nos inclinariamos a pensar que la teoría que más cuadra es la de los estrógenos solos, sin influencia de la progesterona. Esta teoría es, en realidad, la anteriormente enunciada por Cole y MacMahon, que justificaria algunos de los factores reproductivos, como la edad de la menarquia (una menarquia precoz ocasiona unos niveles de estradiol más elevados [10]) y la menopausia tardía.

El problema que presenta el razonamiento anterior es que bajo la hipótesis de los estrógenos solos, la progesterona y sus derivados no deberían mostrar ningún efecto y antes hemos comprobado que el acetato de medroxiprogesterona, en los estudios publicados, ha producido una disminucón del riesgo de cáncer de mama, no significativa, pero consistente.

Si tenemos en cuenta el efecto de latencia, es esperable que en un futuro cercano aparezcan estudios con valores de riesgo relativo más elevados en la asociación de contraceptivos orales y cáncer de mama. Y si esos valores son superiores a los observados

en la aplicación de estrógenos en la terapia (en premenopaúsicas), se podría apoyar la teoría de que son necesarios los estrógenos y la progesterona para la producción de la enfermedad. La menarquia precoz quedaría también explicada porque la exposición de la mama a la progesterona y el estradiol cíclicos aumenta [313]. Los trabajos de Ewertz [157] y de Bergkvist et al [29], que valoraron el tratamiento con estrógenos y progesterona en la menopausia, comentados con anterioridad, también esta hipótesis [22].

Para el análisis de muchos de los factores relacionados con el consumo de los contraceptivos orales se ha recurrido a las subpoblaciones que cada uno de los estudios originales han originado. Esto fue motivo de crítica por parte de Schlesselman et al [540] que afirmaron que la búsqueda de poblaciones seleccionadas dentro de una población global para investigar la asociación de contraceptivos orales y cáncer de mama no era aceptable, por poner en riesgo el principio de plausibilidad. Los autores mencionados sostuvieron el principio de "uno para todos y todos para uno", esto es, que los contraceptivos orales manifestaban un riesgo global para todo tipo de mujeres o no existía tal riesgo. Esta afirmación no es sostenible. Desde un punto de vista teórico la epidemiología tiene entre sus fines más clásicos la identificación de poblaciones a riesgo, donde se interviene sanitariamente. El presente estudio ha conducido a la identificación de un grupo particular de mujeres de desarrollar cáncer de mama como consecuencia de un consumo de contraceptivos orales: las premenopaúsicas que los tomaron en una época temprana de su vida.

Esta asociación, de confirmarse en un futuro próximo, puede plantear problemas serios de publicidad [127,498] y judiciales por demandas [383,547], especialmente a los comités de seguridad de medicamentos [197,198], por la amplia difusión que

han alcanzado los contraceptivos orales. Se necesita por ello una valoración en conjunto, de los beneficios y perjuicios, de los contraceptivos orales.

CONCLUSIONES

*La deliberación es seguida por
la consecución del objeto a
alcanzar.*

(CONFUCIO, La Gran Enseñanza)

1. Del estudio de la bibliografía consultada se detecta que la calidad de la metodología de investigación de los estudios originales no queda reflejada en las revisiones clásicas.
2. La aplicación de criterios de restricción en la incorporación de los estudios en el meta-análisis cuantitativo y la inclusión de la calidad en la ponderación del riesgo relativo mejora la inferencia obtenida en el meta-análisis.
3. Los autores de los distintos estudios originales tienen en cuenta el error α o tipo I, pero no el β o tipo II. Por ello, las futuras investigaciones deberían incluir un cálculo del poder antes de la ejecución del estudio.
4. Los artículos de contraceptivos orales y cánceres de mama y de cuello uterino publicados en las revistas clínicas son escasos y no reúnen la calidad epidemiológica adecuada, por lo que la información que proporcionan no es correcta. Para corregir esto es necesario que estas publicaciones sean incluidas en las revistas clínicas y con un lenguaje epidemiológico asequible.
5. La calidad de las diferentes investigaciones que han compuesto los dos meta-análisis de nuestro estudio ha mejorado con el paso de los años. Se ha comprobado como el control de factores de confusión, los problemas por sesgo de inclusión en los distintos estudios, el sesgo de detección, etc. han sido cada vez más considerados en los estudios conforme éstos han sido más recientes. Esto ha supuesto el abandono de los estudios de corte en la

investigación de los contraceptivos orales y el cáncer de cuello uterino.

6. La calidad de la investigación fue mayor en los estudios que estuvieron financiados económicamente, en los diseños de casos y controles, en los que colaboraron epidemiólogos/estadísticos, en los realizados por la Universidad y en los que fueron publicados en revistas sanitarias o generales de medicina.
7. De nuestros resultados se deduce que en el análisis de los contraceptivos orales y cáncer de cuello uterino ha de tenerse en cuenta de manera independiente cada una de las etapas de la historia natural de la enfermedad -- displasia, carcinoma *in situ* y cáncer invasivo.
8. Los contraceptivos orales favorecen el desarrollo de displasia y carcinoma invasivo de cervix. El meta-análisis también detecta una relación no concluyente con el carcinoma *in situ*. Mediante un modelo lineal se ha comprobado que esta asociación cumple el criterio de causalidad de dosis-respuesta: a un consumo más prolongado en el tiempo se asocia un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.
9. El estudio de los contraceptivos orales con el cáncer de mama debe hacerse en función de la situación pre- o postmenopáusica en el momento del diagnóstico de la neoplasia. No basta con ajustar por esta variable en el análisis. Los estudios futuros deberían ofrecer sus resultados en premenopáusicas y en postmenopáusicas separadamente.

10. Nuestro análisis nos hace concluir que existe una relación entre el consumo de contraceptivos orales y el cáncer de mama. Este exceso de riesgo se debe fundamentalmente al consumo en edades tempranas de la vida (antes de los 25 años de edad y antes del primer embarazo que llegó a término) y en los tumores premenopaúsicos. Por el contrario, en los tumores aparecidos tras la menopausia el efecto de los contraceptivos orales parece ser de promoción tumoral.

11. Nuestro análisis indica fuertemente que existe una tendencia a encontrar cada vez más resultados positivos en la asociación de los contraceptivos orales y el cáncer de mama. La latencia de la enfermedad parece ser la responsable de ello.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Abramson L. Survey Methods in Community Medicine. An Introduction to Epidemiologic and Evaluative Studies. 3rd ed., Londres: Churchill Livingstone, 1984
- 2 Ahlbom A, Norell SE. Oral contraception and breast cancer (letter). *Lancet* 1986; 2: 923
- 3 Alexander FE, Roberts MM, Huggins A. Risk factors for breast cancer with applications to selection for the prevalence screen. *J Epidemiol Commun Health* 1987; 41: 101-106
- 4 Anderson DE, Badzioch MD. Combined effect of family history and reproductive factors on breast cancer risk. *Cancer* 1989; 63: 349-353
- 5 Anderson TJ, Ferguson DJP, Raab GM. Cell turnover in the "resting" human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Br J Cancer* 1982; 46: 376-382
- 6 Anderson TJ. Mitotic and apoptotic response of breast tissue to oral contraceptives (letter). *Lancet* 1984; 1: 99-100
- 7 Anderson TJ. Effects on breast tissue of exogenous oestrogens and progestogens. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986; 134: 9-13
- 8 Andolsek L, Kovacic J, Kozuh M, Litt B. Influence of oral contraceptives on the incidence of premalignant and malignant lesions of the cervix. *Contraception* 1983; 28: 505-519
- 9 Andolsek L, Kovacic J, Kozuh M, Litt B. Oral contraceptives and cervical cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1310
- 10 Apter D, Vihko R. Breast cancer and oral contraceptives (letter). *Lancet* 1983; 2: 1146
- 11 Armstrong B. A simple estimator of minimum detectable relative risk, sample size, or power in cohort studies. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 356-358
- 12 Armstrong BK. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1986; 1: 552-553
- 13 Arthes FG, Sartwell PE, Lewison EF. The pill, estrogens, and the breast. *Cancer* 1971; 28: 1391-1394
- 14 Attwood ME. Cytology and the contraceptive pill. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1966; 73: 662-665
- 15 Austin MA, Criqui MH, Barrett-Connor E, Holdbrook MJ. The effect of response bias on the odds ratio. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 137-143
- 16 Axelson D. Aspects of confounding and effect modification in the assessment of occupational cancer risk. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6: 1127-1131

- 17 Ayre JE, Reyner FC, Fagundes WB, LeGuerrier M. Oral progestins and regression of carcinoma in situ and cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 1969; 34: 545-560
- 18 Bailey KR. Interstudy differences. How should they influence the interpretation and analysis of results. *Stat Med* 1987; 6: 351-358
- 19 Ballard-Barbash R, Griffin MR, Fischer LD, Covalciuc MA, Jiang N-S. Estrogen receptors in breast cancer: association with epidemiologic risk factors. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 77-84
- 20 Baron JA. Smoking and estrogen-related disease. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 9-22
- 21 Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Urth A. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987; 317: 916-923
- 22 Barrett-Connor E. Postmenopausal replacement and breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 321: 319-320
- 23 Bedoya JM, Bedoya C, Mellado J. Mortalidad por cáncer de cuello uterino en Andalucía (España). *Toko-Gin Práct* 1987; 46: 279
- 24 Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *JNCI* 1989; 81: 107-115
- 25 Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1988; 2: 1331-1335
- 26 Berget A, Weber T. Influence of oral contraception on cytology and histology of the cervix uteri. *Dan Med Bull* 1974; 21: 172-176
- 27 Bergkvist L, Persson I, Adami H-O, Schairer C. Risk factors for breast cancer in a cohort of women treated with menopausal oestrogens. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 732-737
- 28 Bergkvist L, Adami H-O, Persson I, Bergström R, Krusemo UB. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 221-228
- 29 Bergkvist L, Adami H-O, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-297
- 30 Berkowitz GS, Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR, Merino MJ, Ort S, O'Connor TZ, Goldenberg IS, White C. Oral contraceptive use and fibrocystic breast disease among pre- and postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 87-96
- 31 Bibbo M, Keebler CM, Wied GL. Prevalence and incidence rates of cervical atypia. *J Reprod Med* 1971; 6: 79-83

- 32 Bibbo M, Haenszel WM, Wied GL, Hubby M, Herbst AL. A twenty-five-year follow-up study of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy. *N Engl J Med* 1978; 298: 763-767
- 33 Bistoletti P, Zellbi A, Moreno-López J, Hjerpe A. Genital papillomavirus infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III. *Cancer* 1988; 62: 2056-2059
- 34 Black MM, Barclay THC, Cutler SJ, Hankey BF, Asire AJ. Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancer. *Cancer* 1972; 29: 338-343
- 35 Black MM, Kwon CS, Leis HP, Barclay THC. Family history and oral contraceptives. Unique relationships in breast cancer patients. *Cancer* 1980; 46: 2747-2751
- 36 Black MM, Modan B, Lubin F, Triffleman E, Cuckle H, Rosen N, Kwon S, Peretz M, Alfandary E. A nationwide study of breast disease. *Cancer* 1988; 61: 2547-2551
- 37 Bland KI, Buchanan JB, Weisberg BF, Hagan TA, Gray LA. The effects of exogenous estrogen replacement therapy of the breast: breast cancer risk and mammographic parenchymal patterns. *Cancer* 1980; 45: 3027-3033
- 38 Boivin J-F, Wacholder S. Conditions for confounding of the risk ratio and of the odds ratio. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 152-157
- 39 Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours. *Lancet* 1973; 1: 1399-1404
- 40 Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumours in relation to postmenopausal estrogen therapy. *N Engl J Med* 1974; 290: 15-19
- 41 Boston Collaborative Drug Surveillance Program and Boston University Medical Center. Reserpine and breast cancer. *Lancet* 1974; 2: 669-671
- 42 Botella Llusia J. Contraceptivos, carencia de folatos y displasia cervical uterina. *Acta Ginecol* 1987; 44: 343-348
- 43 Boyce JG, Lu T, Nelson JH, Joyce D. Cervical carcinoma and oral contraception. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 139-146
- 44 Boyce JG, Lu T, Nelson JH, Fruchter RG. Oral contraceptives and cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 761-766
- 45 Breart G. Enquêtes cas-témoins à visée d'évaluation et «biais d'indication». *Rév Epidém Santé Publ* 1987; 35: 170-172

- 46 Breslow, N. y Day, N.E. Statistical Methods in Cancer Research. Vol. 1: The Analysis of Case-Control Studies. Lyon: I.A.R.C. Scientific Publications n^o 32, 1980
- 47 Brian DD, Tilley BC, Laberthe DR, D'Fallon WM, Noller KL, Kurland LT. Breast cancer in DES-exposed mothers. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 89-93
- 48 Briggs RM, Holmes KK, Kiviat J. High prevalence of cervical dysplasia in STD clinic patients warrants routine cytologic screening. *Am J Publ Health* 1980; 70: 1212-1214
- 49 Brignone G, Cusimano R, Dardanoni G, Gugliuzza M, Lanzarone F, Scibilia V, Dardanoni L. A case-control study of breast cancer risk factors in a Southern European population. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 356-361
- 50 Brinton LA, Williams RR, Hoover RN, Stegens NL, Feinleib M, Fraumeni JF Jr. Breast cancer risk factors among screening program participants. *JNCI* 1979; 52: 37-43
- 51 Brinton LA, Harris R, Skegg P. Epidemiology of cervical dysplasia and neoplasia (abstract). *Am J Epidemiol* 1980; 112: 430
- 52 Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 203-214
- 53 Brinton LA, Hoover RN, Szklo M, Fraumeni JF. Menopausal estrogen use and risk of breast cancer. *Cancer* 1981; 47: 2517-2522
- 54 Brinton LA, Hoover R, Szklo M, Fraumeni JF Jr. Oral contraceptives and breast cancer. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 316-322
- 55 Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Epidemiology of minimal breast cancer. *JAMA* 1983; 249: 483-487
- 56 Brinton LA, Huggins GR, Lehman HF, Mallin K, Savitz DA, Trapido E, Rosenthal J, Hoover R. Long-term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1986; 38: 339-344
- 57 Brinton LA, Schairer C, Stanford JL, Hoover RN. Cigarette smoking and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 614-622
- 58 Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Menopausal oestrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986; 54: 825-832
- 59 Brisson J, Roy M, Fortier M, Bouchard C, Meisels A. Condyloma and intraepithelial neoplasia of the uterine cervix: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 337-342
- 60 Brock KE, Berry G, Mock PA, MacLennan R, Truswell AS, Brinton LA. Nutrients in diet and plasma and risk of in situ cervical cancer. *JNCI* 1988; 80: 580-585

- 61 Brown KH, Hammond CB. The risks and benefits of oral contraceptives. *Adv Intern Med* 1989; 34: 285-306
- 62 Brownson RC, Blackwell CW, Pearson DK, Reynolds RD, Richens JW, Papermaster BW. Risk of breast cancer in relation to cigarette smoking. *Arch Intern Med* 1988; 148: 140-144
- 63 Bruning PF, Bonfrère JMG, Hart AAM. Non-protein bound oestradiol, sex hormone binding globulin, breast cancer and breast cancer risk. *Br J Cancer* 1985; 51: 479-484
- 64 Brux J de. Les lésions du col utérin au cours de la contraception orale. *Sem Hôsp Paris* 1974; 50: 1491-1495
- 65 Bulpitt CJ. Meta-analysis. *Lancet* 1988; 2:93-94
- 66 Burch JC, Byrd BF Jr. Effects of long-term administration of estrogen on the occurrence of mammary cancer in women. *Ann Surg* 1971; 174: 414-418
- 67 Burch JC, Byrd BF, Vaughn WK. The effects of long-term estrogen on hysterectomized women. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 778-782
- 68 Buring JE, Hennekens CH, Lipnick RJ, Willett W, Stampfer MJ, Rosner B, Peto R, Speizer FE. A prospective cohort study of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer in US women. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 939-947
- 69 Buring JE, Evans DA, Mayrent SL, Rosner B, Colton T, Hennekens CH. Randomized Trials of aminoglycoside antibiotics: quantitative overview. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 951-957
- 70 Burslem RW. Cervical cytological screening for users of oral contraceptives (letter). *Lancet* 1983; 2: 968
- 71 Byers T, Graham S, Rzepka T, Marshall J. Lactation and breast cancer: evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 664-674
- 72 Byers T. Diet and cancer. Any progress in the interim. *Cancer* 1988; 62: 1713-1724
- 73 Byrd BF, Burch JC, Vaughn WK. Significance of postoperative estrogen therapy on the occurrence and clinical course of cancer. *Ann Surg* 1973; 177: 626-631
- 74 Byrd BF, Burch JC, Vaughn WK. The impact of long term estrogen support after hysterectomy. A report of 1016 cases. *Ann Surg* 1977; 185: 574-580
- 75 Canny PF, Berkowitz GS, Kelsey JL, LiVolsi VA. Fibroadenoma and the use of exogenous hormones: A case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 454-461
- 76 Carmichael JA, Maskens PD. Cervical dysplasia and human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 916-918

- 77 Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 467-477
- 78 Casagrande J, Gerkins V, Henderson BE, Mack T, Pike MC. Brief communication: Exogenous estrogens and breast cancer in women with natural menopause. *JNCI* 1976; 56: 839-841
- 79 Cassidy LJ, Chudleigh A, Kennedy JH, Macnab JCM. Human papillomavirus in paired normal and abnormal cervical biopsies --implications for treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1092-1095
- 80 Caygill CPJ, Hill MJ. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1989; 1: 1258
- 81 Cecco L de, Ragni N, Boccardo E, Viglino S. Effetti della contraccezione ormonale sulle alterazioni benigne della mammella. *Minerva Ginecol* 1982; 34: 889-894
- 82 Celentano DD, Klassen AC, Weisman CS, Rosenshein NB. The role of contraceptive use in cervical cancer: the Maryland cervical cancer case-control study. *Am J Epidemiol* 1987 126: 592-604
- 83 Celentano DD. Oral contraceptives and cervical cancer (letter). *JAMA* 1988 259: 2696
- 84 The Centers for Disease Control and The National Institute of Child Health and Human Development. Long-term oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *JAMA* 1983; 249: 1591-1595
- 85 The Centers for Disease Control and The National Institute of Child Health and Human Development. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study. *N Engl J Med* 1986; 315: 405-411
- 86 Chai MS, Johnson WD, Tricomi V. Five years' experience with contraceptive pills. Cervical epithelial changes. *N Y State J Med* 1970; 70: 2663-2666
- 87 Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981; 2: 31-49
- 88 Chalmers TC, Levin H, Sacks HS, Reitman D, Berrier J, Nagalingam R. Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline. I: Control of bias and comparison with large co-operative trials. *Stat Med* 1987; 6: 315-325
- 89 Chamberlain J. Gynaecological cancers. En DL Miller y RDT Farmer eds. *Epidemiology of Diseases*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1982, pp 273-288

- 90 Chamberlain J. Cancer of the Female Breast. En DL Miller y RDT Farmer eds. Epidemiology of Diseases. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1982, pp 289-301
- 91 Check WA. Folate for oral contraceptive users may reduce cervical cancer risk. *JAMA* 1980; 244: 633-634
- 92 Chevallier B, Heintzmann F, Mosseri V, Dauce JP, Bastit P, Graic Y, Bruneile P, Basuyau JP, Comoz M, Asselain B. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in operable breast cancer. Results of a univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1988; 62: 2517-2524
- 93 Christenson B. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity to Herpes simplex virus-transformed cells in the course of cervical carcinoma. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 556-568
- 94 Christopherson WM, Parker JM. Study of relative frequency of carcinoma in situ of the cervix in negros. *Cancer* 1960; 13: 711-713
- 95 Clarke EA, Morgan RW, Newman AM. Smoking as a risk factor in cancer of the cervix: additional evidence from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 59-66
- 96 Clarke EA, Hatcher J, McKeown GE, Lickrisch GM. Cervical dysplasia: Association with sexual behavior, smoking, and oral contraceptive use? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 612-616
- 97 Clavel F, Lè M, Laplanche A. étude de la liaison entre le cancer du sein et la prise des médicaments hypotenseurs et contraceptifs oraux: résultats d'une étude cas-témoins. *Bull Cancer* 1981; 68: 449-455
- 98 Clavel F, Benhamou E, Sitruk-Ware R, Mauvais-Jarvis P, Flamant R. Breast cancer and oral contraceptives: a review. *Contraception* 1985; 32: 553-569
- 99 Clavero-Núñez JA. Aspectos epidemiológicos del cáncer de cuello y de endometrio. *Acta Ginecol* 1984; 41: 394-409
- 100 Clayton P. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1989; 1: 1258
- 101 Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Stason WB, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Reproducibility and validity of self-reported menopausal status in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 319-325
- 102 Cole P, MacMahon B. Oestrogen fractions during early reproductive life in the aetiology of breast cancer. *Lancet* 1969; 1: 604-606
- 103 Cole P, Cramer D. Diet and cancer of the endocrine target organs. *Cancer* 1977; 40: 434-437
- 104 Cole PT. Oral contraceptives and breast neoplasia. *Cancer* 1977; 39: 1906-1908
- 105 Cole P. The evolving case-control study. *J Chron Dis* 1979; 32: 15-27

- 106 Collete HJA, Linthorst G, Waard F de. Cervical carcinoma and the pill (letter). *Lancet* 1978; 1: 441-442
- 107 Collins R, Gray R, Godwin J, Peto R. Avoidance of large biases and large random errors in the assessment of moderate treatment effects: the need for systematic overviews. *Stat Med* 1987; 6: 245-250
- 108 Connett J, Ejigou A, McHugh R, Breslow N. The precision of the Mantel-Haenszel estimator in case-control studies with multiple matching. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 875-877
- 109 Conte CC, Nemoto T, Rosner D, Dao TL. Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 150-153
- 110 Cook EF, Goldman L. Asymmetric stratification: an outline for an efficient method for controlling confounding in cohort studies. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 626-639
- 111 Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, Holbrook RH. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 488-495
- 112 Copleson LW, Brown B. Observations on a model of the biology of carcinoma of the cervix: A poor fit between observations and theory. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 127-36
- 113 Copleson LW, Brown B. The prevention of carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 153-9
- 114 Coulter A, Vessey M, McPherson K. The ability of women to recall their oral contraceptive histories. *Contraception* 1986; 33: 127-137
- 115 Craig TJ, Comstock GW, Geiser PB. Epidemiologic comparison of breast cancer patients with early and late onset of malignancy and general population controls. *JNCI* 1974; 53: 1577-1581
- 116 Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J* 1989; 298: 784-788
- 117 Cramer DW. Uterine cervix. En D Schottenfeld y JF Fraumeni eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Saunders, 1982, pp 881-900
- 118 Cueto Espinar A, Delgado Rodríguez M. Cancer. En G Piédrola Gil, M Domínguez Carmona, P Cortina Crasus y cols. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 8ª ed. Barcelona: Salvat, 1988, pp 716-729
- 119 Dabancens A, Prado R, Larraguibel R, Zafartu J. Intraepithelial cervical neoplasia in women using intrauterine devices and long-acting injectable progestogens as contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 1052-1056

- 120 Day NE, Byar DP, Green SB. Overadjustment in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 696-706
- 121 Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 275-280
- 122 Delgado Rodríguez M, Sillero Arenas M, Rodríguez-Contreras R, Gálvez Vargas R. Meta-análisis de terapéutica hormonal substitutiva y cáncer de mama. (*manuscrito en preparación*)
- 123 DeMets DL. Methods for combining randomized clinical trials: Strengths and limitations. *Stat Med* 1987; 6: 341-348
- 124 Diddle AW, Gardner WMH, Williamson PJ, Johnson JR, Hemphill JL, Godwin CW. Oral contraceptive steroids and dysplasia and carcinoma of the cervix uteri. *J Tenn Med Assoc* 1978; 71: 725-740
- 125 Diggory PLC. Breast cancer and the pill (letter). *Lancet* 1981; 1: 995
- 126 Diggory P. Oral contraceptives and cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1019
- 127 Diggory P. Cancer and the pill (letter). *Lancet* 1984; 2: 166
- 128 Doll R. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives (letter). *Br Med J* 1985; 290: 1210
- 129 Donnan SPB, Wong FWS, Ho SC, Lau EMC, Takashi K, Esteve J. Reproductive and sexual risk factors and human papilloma virus infection in cervical cancer among Hong-Kong chinese. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 32-36
- 130 Donnelly PK, Baker KW, Carney JA, O'Fallon WM. Benign breast lesions and subsequent breast carcinoma in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 650-656
- 131 Dougherty CM. Cervical cytology and sequential birth control pills. *Obstet Gynecol* 1970; 36: 741-744
- 132 Drife JD. Breast cancer, pregnancy, and the pill. *Br Med J* 1981; 283: 778-779
- 133 Drife JD. Which pill? *Br Med J* 1983; 287: 1397-1399
- 134 Drill VA. Oral contraceptives: relation to mammary cancer, benign breast lesions, and cervical cancer. *Ann Rev Pharmacol* 1975; 15: 367-385
- 135 Drill VA. An overview of studies on estrogens, oral contraceptives and breast cancer. *Prog Drug Res* 1981; 25: 159-187
- 136 Dunn JE Jr. Preliminary findings of the Memphis Shelby County uterine cancer study and their interpretation. *Am J Publ Health* 1958; 48: 861-78

- 137 Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-151
- 138 Dupont WD, Page DL. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 769-779
- 139 Dupont WD, Page DL, Rogers LW, Parl FF. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease, and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989; 63: 948-957
- 140 Dutkowski RT, Kevin MJ, Jenkins EC. The effect of oral contraceptive on sister chromatid exchange, blast transformation, mitotic index, and micronuclei formation. *Exp Cell Biol* 1983; 51: 115-120
- 141 Ebbs SR, Bates T. Breast cyst type does not predict the natural history of cyst disease or breast cancer risk. *Br J Surg* 1988; 75: 702-704
- 142 Ebeling K, Nischan P, Schindler C. Use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer in previously screened women. *Int J Cancer* 1987; 39: 427-430
- 143 Eby NL, Boice JD Jr, Gold EB, Hoover RN, Loriaux DL. Estrogen and androgen levels in women treated with radiation for cervical cancer --Possible influence on breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 527-532
- 144 Editorial. Cervical epithelial dysplasia. *Br Med J* 1975; 1: 294-295
- 145 Editorial. Cervical neoplasia and the pill. *Lancet* 1977; 2: 644
- 146 Editorial. Breast cancer and the pill--a muted reassurance. *Br Med J* 1981; 282: 2075-2076
- 147 Editorial. Oral contraceptives and neoplasia. *Lancet* 1983; 2: 947-948
- 148 Editorial. Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* 1984; 2: 145-146
- 149 Editorial. Another look at the pill and breast cancer. *Lancet* 1985; 2: 985-987
- 150 Editorial. Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* 1986; 2: 665-666
- 151 Editorial. Cancer risks of oral contraception. *Lancet* 1989; 1: 21-22
- 152 Editorial. Hormone replacement treatment. *Br Med J* 1989; 298: 1467-1468
- 153 Elwood JM. Causal relationships in Medicine. A practical system for critical appraisal. Oxford: Oxford University Press, 1988.
- 154 Ernster VL. Epidemiology of benign breast disease. *Epidemiol Rev* 1981; 3: 184-202

- 155 European Organization for Cooperation in Cancer Prevention Studies. Workshop on 'optimization of influence of ovarian steroid consumption on cancer risk'. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 1-6
- 156 Ewertz M, Carstensen B. Trends in breast cancer incidence and mortality in Denmark, 1943-1982. *Int J Cancer* 1988; 41: 46-51
- 157 Ewertz M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988; 42: 832-838
- 158 Fasal E, Paffenbarger RS. Oral contraceptives as related to cancer and benign lesions of the breast. *JNCI* 1975; 55: 767-773
- 159 Fasoli M, Parazzini F, Cecchetti G, La Vecchia C. Post-coital contraception: an overview of published studies. *Contraception* 1989; 39: 459-468
- 160 Fechner RE. Fibrocystic disease in women receiving oral contraceptive hormones. *Cancer* 1970; 25: 1332-1339
- 161 Fechner RE. Influence of oral contraceptives on breast diseases. *Cancer* 1977; 39: 2764-2771
- 162 Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause: A cohort study. *JNCI* 1968; 41: 315-329
- 163 Feinstein AR. Methodologic problems and standards in case-control research. *J Chron Dis* 1979; 32: 35-41
- 164 Feinstein AR, Horwitz RI. An algebraic analysis of biases due to exclusion, susceptibility, and protopathic prescription in case-control research. *J Chron Dis* 1981; 34: 393-403
- 165 Feinstein AR. The bias caused by high values of incidence for p_1 in the odds ratio assumption that $1-p_1 \approx 1$. *J Chron Dis* 1986; 39: 485-487
- 166 Feinstein AR, Walter SD, Horwitz RI. An analysis of Berkson's bias in case-control studies. *J Chron Dis* 1986; 39: 495-504
- 167 Flanders WD, Austin H. Possibility of selection bias in matched case-control studies using friend controls. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 150-153
- 168 Flegal KM, Brownie C, Haas JD. The effects of exposure misclassification on estimates of relative risk. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 736-751
- 169 Fleiss, JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2nd ed., New York: Wiley, 1981
- 170 Ford LC, Berek JS, Lagasse LD, Hacker NF, Heins YL, DeLange RJ. Estrogen and progesterone receptor sites in malignancies of the uterine cervix, vagina, and vulva. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 27-31

- 171 Fortney JA, Potts M, Bonhomme M. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives (letter). *Br Med J* 1985; 290: 1587
- 172 Fox AJ, Collier PF. Low mortality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in the industry. *Br J Prev Soc Med* 1976; 30: 225-230
- 173 Fox H. Oral contraceptives and cervical cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1147
- 174 Franceschi S, La Vecchia C, Parazzini F, Fasoli M, Regallo M, Decarli A, Gallus G, Tognoni G. Oral contraceptives and benign breast disease: A case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 602-606
- 175 Franceschi S, La Vecchia C, Talamini R. Oral contraceptives and cervical neoplasia: pooled information from retrospective and prospective epidemiologic studies. *Tumori* 1986; 72: 21-30
- 176 Fraser I. A health perspective of hormonal contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986; 134: 33-43
- 177 Freeman J, Hutchison GB. Duration of disease, duration indicators, and estimation of the risk ratio. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 134-149
- 178 Fruchter RE, Boyce J, Hunt M. Missed opportunities for early diagnosis of cancer of the cervix. *Am J Publ Health* 1980; 70: 418-420
- 179 Fuchs PG, Girardi F, Pfister H. Human papillomavirus DNA in normal, metaplastic, preneoplastic and neoplastic epithelia of the cervix uteri. *Int J Cancer* 1988; 41: 41-45
- 180 Furberg CD, Morgan TM. Lessons from overviews of cardiovascular trials. *Stat Med* 1987; 6: 295-303
- 181 Gall SA, Bourgeois CH, Maguire R. The morphologic effects of oral contraceptive agents on the cervix. *JAMA* 1969; 207: 2243-2247
- 182 Gálvez Vargas R, Delgado Rodríguez M. Estudios de cohortes. En G Piédrola Gil y cols. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 8ª ed. Barcelona: Salvat, 1988, pp 105-114
- 183 Gálvez Vargas R, Delgado Rodríguez M. Estudios de casos y controles. En G Piédrola Gil y cols. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 8ª ed. Barcelona: Salvat, 1988, pp 115-124
- 184 Gambrell RD Jr, Massey FM, Castaneda TA, Boddie AW. Breast cancer and oral contraceptive therapy in premenopausal women. *J Reprod Med* 1979; 23: 265-271
- 185 Gambrell RD. The role of hormones in the etiology of breast and endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1979; 88: 73-81
- 186 Gambrell RD, Massey FM, Castaneda TA, Boddie AW. Estrogen therapy and breast cancer in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 1980; 28: 251-257

- 187 Gambrell RD Jr. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1201-1202
- 188 Gambrell RD Jr, Maier RC, Sanders BI. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 435-443
- 189 Gambrell RD Jr. Commentary: Oral contraception and breast cancer risk. *J Reprod Med* 1986; 31: 543-545
- 190 García-Valdecasas R, Pérez Mellado A, Marín Helinger R, Valenzuela M, Casaus A, Collantes A, de los Santos F, Abehsera M, Domínguez J. Estudio epidemiológico en el cáncer de mama. *Toko-Gin Práct* 1987; 46: 397-403
- 191 Gardner JW, Lyon JL. Cancer in mormon men and women by level of church activity (abstract). *Am J Epidemiol* 1980; 112: 422
- 192 Gardner JW, Lyon JL. Cancer in Utah mormon women by church activity level. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 258-265
- 193 Gaißler VU. Morphologische Veränderungen am Epithel der Cervix uteri bei Langzeiteinnahme der 19-norsteroidhaltigen oralen hormonalen Kontrazeptiva Non-Ovlon und Gravistat. *Zentralbl Gynäkol* 1988; 110: 267-276
- 194 Gelber RD, Goldhirsh A. Interpretation of results from subset analyses within overviews of randomized clinical trials. *Stat Med* 1987; 6: 371-378
- 195 Gerber M, Cavallo F, Marubini E, Richardson S, Barbieri A, Capitelli E, Costa A, Crastes de Paulet A, Crastes de Paulet P, Decarli A, Pastorino U, Pujol H. Liposoluble vitamins and lipids parameters in breast cancer. A joint Study in Northern Italy and Southern France. *Int J Cancer* 1988; 42: 489-494
- 196 Gilmer MOG. Breast cancer and oral contraceptives (letter). *Lancet* 1983; 2: 1145
- 197 Goldberg A. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Br Med J* 1986; 293: 760
- 198 Goldberg A. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1986; 2: 692
- 199 Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers T. A meta-analysis of randomized control trials of progestation agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 265-274
- 200 González Gómez F, Delgado Rodríguez M. Epidemiología del cáncer de cuello uterino. *Clin Ginecol* 1987; 11: 45-55
- 201 González-Olguin A, Romero-Gutiérrez G, Malacara JM, Díaz de León-Medina J. Personality profiles and socioeconomic factors in contraceptive use. *Contraception* 1988; 38: 551-559

- 202 Gorins A. Cancer du sein. Influence de la contraception hormonale. *Press Méd* 1984; 14: 1207-1210
- 203 Göttsche PC. Patients' preference in indomethacin trials: an overview. *Lancet* 1989; i: 88-91
- 204 Graham S, Rawls W, Swanson M, McCurtis J. Sex partners and Herpes simplex virus type 2 in the epidemiology of cancer of the cervix. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 729-735
- 205 Grail A, Norval M. Significance of smoking and detection of serum antibodies to cytomegalovirus in cervical dysplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1103-1110
- 206 Grant ECG, Robinson J. The R.C.G.P. Oral Contraception Study (letter). *Lancet* 1981; i: 1206
- 207 Grant E. Oral contraceptive steroids and malignancies. *Clin Oncol* 1982; 8: 97-102
- 208 Grant ECG. Cervical cancer and oral contraceptives (letter). *Lancet* 1983; 1: 528
- 209 Gray RH. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1202
- 210 Grayson DA. Confounding confounding. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 546-553
- 211 Greenberg ER, Barnes AB, Resseguie L, Barrett JA, Burnside S, Lanza LL, Neff RK, Stevens M, Young RH, Colton T. Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. *N Engl J Med* 1984; 311: 1393-1398
- 212 Greenland S. Response and follow-up bias in cohort studies. *Am J Epidemiol* 1977; 106: 184-187
- 213 Greenland S. The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 564-569
- 214 Greenland S, Criqui MH. Are case-control studies more vulnerable to response bias? *Am J Epidemiol* 1981; 114: 175-177
- 215 Greenland S, Morgenstern H, Thomas DC. Considerations in determining matching criteria and stratum sizes for case-control studies. *Int J Epidemiol* 1981; 10: 389-392
- 216 Greenland S. The effect of misclassification in matched-pair case-control studies. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 402-406
- 217 Greenland S, Thomas DC. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 547-553
- 218 Greenland S, Kleinbaum DG. Correcting for misclassification in two-way tables and matched pair studies. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 93-97

- 219 Greenland S, Robins JM. Confounding and misclassification. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 495-506
- 220 Greenland S, Schlesselman JJ, Criqui MH. The fallacy of employing standardized regression coefficients and correlations as measures of effect. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 203-208
- 221 Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 1-30
- 222 Greenland S. Variance estimation for epidemiologic effect estimates under misclassification. *Stat Med* 1988; 7: 745-757
- 223 Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding and effect modification. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 269-274
- 224 Greenspan AR, Hatcher RA, Moore M, Rosenberg MJ, Or HW. The association of depo-medroxyprogesterone acetate and breast cancer. *Contraception* 1980; 21: 563-569
- 225 Griffin M, McEwan J. Oral contraceptives and cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1018
- 226 Grubb GS. Human papillomavirus and cervical neoplasia: epidemiological considerations. *Int J Epidemiol* 1986; 15: i-7
- 227 Guillebaud J. Which pill? (letter). *Br Med J* 1983; 287: 1625
- 228 Guillebaud J. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1989; 1: 1258-1259
- 229 Gullino PM. Natural history of breast cancer. Progression from hyperplasia to neoplasia as predicted by angiogenesis. *Cancer* 1977; 39: 2697-2703
- 230 Guzick DS. Efficacy of screening for cervical cancer: a review. *Am J Publ Health* 1978; 68: 125-134
- 231 Hadjimichael OC, Meigs JW, Faicier FW, Thompson WD, Flannery JT. Cancer risk among women exposed to exogenous estrogens during pregnancy. *JNCI* 1984; 73: 831-834
- 232 Hakama M, Hakulinen T, Pukkala E, Saxén E, Teppo L. Risk indicators of breast and cervical cancer on ecologic and individual levels. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 990-1000
- 233 Hall JA, Dornan MC. Meta-analysis of satisfaction with medical care: description of research domain and analysis of overall satisfaction levels. *Soc Sci Med* 1988; 27: 637-644
- 234 Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT. Effects of long-term estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 537-547

- 235 Hanson M, Hatcher RA, Mishell DR Jr, Notelovitz M, Spellacy WN. Update on oral contraceptives. *J Reprod Med* 1985; 30: 691-713
- 236 Harris NV, Weiss NS, Francis AM, Polissar L. Breast cancer in relation to patterns of oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 643-651
- 237 Harris RWC, Brinton LA, Cowdell RH, Skegg DCG, Smith PG, Vessey MP, Doll R. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1980; 42: 359-369
- 238 Harrison JD, Watson S, Morris DL. The effect of sex hormones and tamoxifen on the growth of human gastric and colorectal cancer cell lines. *Cancer* 1989; 63: 2148-2151
- 239 Hastings RC, Jacobson RR. Oral contraceptives and cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1019-1020
- 240 Hausen H zur. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 1982; 2: 1370-1372
- 241 Hausen H zur. Papillomaviruses in human cancer. *Cancer* 1987; 59: 1692-1696
- 242 Hedges LV, Olkin I. *Statistical Methods for Meta-Analysis*. Orlando: Academic Press, 1985.
- 243 Hellberg D, Valentin J, Nilsson S. Long-term use of oral contraceptives and cervical neoplasia: an association confounded by other risk factors? *Contraception* 1985; 32: 337-346
- 244 Hellberg D, Nilsson S. Genital cancer among wives of men with penile cancer. A study between 1958 and 1982. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 221-225
- 245 Helmrich SP, Shapiro S, Rosenberg L, Kaufman DW, Slone D, Bain C, Miettinen OS, Stolley PD, Rosenshein NB, Knapp RC, Leavitt T Jr, Schottenfeld D, Engle RL, Levy M. Risk factors for breast cancer. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 35-45
- 246 Hendershot GE, Mosher WD. Variance and reliability in estimates of OC use (letter). *Am J Pub Health* 1981; 71: 316-317
- 247 Hendershot GE. Screening for cervical cancer. *Am J Publ Health* 1981; 71: 851-852
- 248 Hendershot GE. Coitus-related cervical cancer risk factors: trends and differential in racial and religious groups. *Am J Publ Health* 1983; 73: 299-301
- 249 Henderson BE, Powell D, Rosario I, Keys C, Hanish R, Young M, Casagrande J, Gerkins V, Pike MC. An epidemiologic study of breast cancer. *JNCI* 1974; 53: 609-614
- 250 Hendrie CA. Oral contraceptives and cervical cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1147

- 251 Hennekens CH, Speizer FE, Lipnick RJ, Rosner B, Bain C, Belanger C, Stampfer MJ, Willett W, Peto R. A case-control study of oral contraceptive use and breast cancer. *JNCI* 1984; 72: 39-42
- 252 Hennekens CH, Buring JE, Hebert PR. Implications of overviews of randomized trials. *Stat Med* 1987; 6: 397-402
- 253 Henson D, Tarone R. An epidemiologic study of cancer of the cervix, vagina and vulva based on the Third National Cancer Survey in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 525-32
- 254 Hernberg S. Negative results in cohort studies --How to recognize fallacies. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7(suppl. 4): 121-126
- 255 Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, Britton RC de, Gaitan E, Garcia M, Rwals WE. Invasive cervical cancer and smoking in Latin America. *JNCI* 1989; 81: 205-211
- 256 Hertz R. The problem of possible effects of oral contraceptives on cancer of the breast. *Cancer* 1969; 24: 1140-1145
- 257 Hiatt RA, Bawol RD. Alcoholic beverage consumption and breast cancer incidence. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 676-683
- 258 Hiatt RA, Bawol R, Friedman GD, Hoover R. Exogenous estrogen and breast cancer after bilateral oophorectomy. *Cancer* 1984; 54: 139-144
- 259 Hill AB. The environment and disease: association or causation. *Proc Royal Soc Med* 1965; 58: 295-300
- 260 Hill MJ, Goddard F, Williams RED. Gut bacteria and aetiology of cancer of the breast. *Lancet* 1971; 2: 472-473
- 261 Hislop TG, Threlfall WJ. Oral contraceptives and benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 273-280
- 262 Hislop TG, Coldman AJ, Elwood JM, Skippen DH, Kan L. Relationship between risk factors for breast cancer and hormonal status. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 469-476
- 263 Hoover R, Gray LA, Cole P, MacMahon B. Menopausal estrogens and breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 295: 401-405
- 264 Hoover R, Glass A, Finkle WD, Azevedo D, Milne K. Conjugated estrogens and breast cancer risk in women. *JNCI* 1981; 67: 815-820
- 265 Horowitz IR, Jacobson LP, Zucker PK, Currie JL, Rosenshein NB. Epidemiology of adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 25-31
- 266 Horton AW. Indoor tobacco smoke pollution. A major risk factor for both breast and lung cancer. *Cancer* 1988; 62: 6-14

- 267 Horwitz RI, Stewart KR. Effect of clinical features on the association of estrogens and breast cancer. *Am J Med* 1984; 76: 192-198
- 268 Horwitz RI, McFarlane MJ, Brennan TA, Feinstein AR. The role of susceptibility bias in epidemiologic research. *Arch Intern Med* 1985; 145: 909-912
- 269 Horwitz RI, Feinstein AR. Exclusion bias and the false relationship of reserpine and breast cancer. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1873-1875
- 270 Howe HL, Senie RT, BZduch H, Herzfeld P. Early abortion and breast cancer risk among women under age 40. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 300-304
- 271 Howe GR, Choi BCK. Methodological issues in case-control studies: validity and power of various design/analysis strategies. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 238-245
- 272 Howe GR. The use of polytomous dual response data to increase power in case-control studies: an application to the association between dietary fat and breast cancer. *J Chron Dis* 1985; 38: 663-670
- 273 Hren M, Kovacic J, Andolsek L. Influence of oral contraceptives on the development of cervical dysplasia and carcinoma in situ. *Quaderni di Clin Obstet e Ginecol* 1978; 33: 1-12
- 274 Hrubec Z, Boice JD, Monson RR, Rosenstein M. Breast cancer after multiple chest fluoroscopies: second follow-up of Massachusetts women with tuberculosis. *Cancer Res* 1989; 49: 229-234
- 275 Hsieh C, Crosson AW, Walker AM, Trapido EJ, MacMahon B. Oral contraceptive use and fibrocystic breast disease of different histologic classifications. *JNCI* 1984; 72: 285-290
- 276 Hsieh C-C, Walter SD. The effect of non-differential exposure misclassification on estimates of the attributable and prevented fractions. *Stat Med* 1988; 7: 1073-1085
- 277 Huggins GR, Giuntoli RL. Oral contraceptives and neoplasia. *Fertil Steril* 1979; 32: 1-23
- 278 Huggins GR. Neoplasia and hormonal contraception. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24: 903-925
- 279 Huggins GR, Zucker PK. Oral contraceptives and neoplasia: 1987 update. *Fertil Steril* 1987; 47: 733-761
- 280 Huguley CM, Brown RL, Greenberg RS, Clark WS. Breast self-examination and survival from breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 1389-1396
- 281 Hulka BS, Chambless LE, Deubner DC, Wilkinson WE. Breast cancer and estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 638-644

- 282 Hulka BS, Chambless LE, Wilkinson WE, Deubner DC, McCarty KS, McCarty KS Jr. Hormonal and personal effects on estrogen receptors in breast cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 692-704
- 283 Hunt K, Vessey M, McPherson K, Coleman M. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 620-635
- 284 Husum B, Wulf HC, Neibuhr E. Normal sister chromatid exchanges in oral contraceptive users. *Mutat Res* 1982; 103: 161-164
- 285 Hutchinson WB, Thomas DB, Hamlin WB, Roth GJ, Peterson AV, Williams B. Risk of breast cancer in women with benign breast disease. *JNCI* 1980; 65: 13-20
- 286 Irwing KL, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Lee NC, Whatley AS, Fortney JA, Bonhomme MS. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica. Detection bias or causal association? *JAMA* 1988; 259: 59-64
- 287 Jacobson B. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives (letter). *Br Med J* 1985; 290: 1434
- 288 Jacobson HI, Thompson WD, Janerich DT. Multiple births and maternal risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 865-873
- 289 Janerich DT, Glebatis DM, Dugan JM. Benign breast disease and oral contraceptive use. *JAMA* 1977; 237: 2199-2201
- 290 Janerich DT, Glebatis D, Flink E, Hoff MB. Case-control studies on the effect of sex steroids on women and their offspring. *J Chron Dis* 1979; 32: 83-88
- 291 Janerich DT, Polednak AP, Glebatis DM, Lawrence CE. Breast cancer and oral contraceptive use: a case-control study. *J Chron Dis* 1983; 36: 639-646
- 292 Jefferson WL, Wood PF. Which pill? (letter). *Br Med J* 1983; 287: 1796
- 293 Jenicek M, Cl  roux R. *Epid  miologie. Principes, Techniques, Applications*. Qu  bec: Edisem-Maloine, 1982
- 294 Jenicek M. *M  ta-Analyse en M  decine,   valuation et Synth  se de l'Information Clinique et   pid  miologique*. Qu  bec: Edisem-Maloine, 1987.
- 295 Jewell NP. Small-sample bias of point estimators for the odds ratio from matched sets. *Biometrics* 1984; 40: 421-435
- 296 Jick H, Walker AM, Watkins RN, D'Ewart DC, Hunter JR, Danford A, Madsen S, Dinan BJ, Rothman KJ. Oral contraceptives and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 577-585
- 297 Jick H, Walker AM, Watkins RN, D'Ewart DC, Hunter JR, Danford A, Madsen S, Dinan BJ, Rothman KJ. Replacement estrogens and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 586-594

- 298 Jones MW, Sirverberg SG. Cervical adenocarcinoma in young women: possible relationship to microglandular hyperplasia and use of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 984-989
- 299 Kahn, H.A. An Introduction to Epidemiologic Methods. New York: Oxford University Press, 1983
- 300 Kalache A, McPherson K, Barltrop K, Vessey MP. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Hosp Med* 1983; 30: 278-283
- 301 Kalish LA. Matching on a non-risk factor in the design of case-control studies does not always result in an efficiency loss. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 551-554
- 302 Kampert JB, Whitmore AS, Paffenbarger RS Jr. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988 128: 962-979
- 303 Kanarek MS, Conforti PM, Jackson LA. Asbestos in drinking water and cancer incidence in the San Francisco bay area. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 54-72
- 304 Kashgarian M, Dunn JE Jr. The duration of intraepithelial and peclinical squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Epidemiol* 1970; 92: 211-22
- 305 Katsouyanni K, Willett W, Trichopoulos D, Boyle P, Trichopoulou A, Vasilaros S, Papadiamantis J, MacMahon B. Risk of breast cancer among Greek women in relation to nutrient intake. *Cancer* 1988; 61: 181-185
- 306 Kaufman DW, Miller DR, Rosenberg L, Helmrich SP, Stolley P, Schottenfeld D, Shapiro S. Noncontraceptive estrogen use and the risk of breast cancer. *JAMA* 1984; 252: 63-67
- 307 Kay CR. Oral contraceptives and cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1018
- 308 Kelséy JL, Lindfors KK, White C. A case-control study of the epidemiology of benign breast diseases with reference to oral contraceptive users. *Int J Epidemiol* 1974; 3: 333-340
- 309 Kelsey JL, Holford TR, White C, Mayer ES, Kilty SE, Acheson RM. Oral contraceptives and breast disease. An epidemiological study. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 236-244
- 310 Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1979; 1: 74-109
- 311 Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVolsi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, White C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *JNCI* 1981; 67: 327-333
- 312 Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. Methods in Observational Epidemiology. New York: Oxford University Press, 1986

- 313 Key TJA, Pike MC. The role of oestrogens and progestogens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29-43
- 314 King LA, Tase T, Twiggs LB, Okagaki T, Savage JE, Adcock LL, Prem KA, Carson LF. Prognostic significance of the presence of human papillomavirus DNA in patients with invasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1989; 63: 897-900
- 315 King RJB, Whitehead MI. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1202
- 316 Kirkland JA, Stanley MA. Oral contraceptives and cervical neoplasia. *Canad Cytol* 1970; 10: 9 y 17.
- 317 Kirschner MA. The role of hormones in the etiology of human breast cancer. *Cancer* 1977; 39: 2716-2726
- 318 Kitchener HC. Does HPV cause cervical cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1089-1091
- 319 Kitchener HC. Genital virus infection and cervical neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 182-191
- 320 Kjaer SK, de Villiers E-M, Haugaard BJ, Christensen RB, Teisen C, Møller KA, Poll P, Jensen H, Vestergaard BF, Lyng E, Jensen OM. Human papillomavirus, herpes simplex virus and cervical cancer incidence in Greenland and Denmark. A population-based cross sectional study. *Int J Cancer* 1988; 41: 518-524
- 321 Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research*. Belmont: Lifetime Learning Publications, 1982
- 322 Kleinbaum DG, Morgenstern H, Kupper LL. Selection bias in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 452-463
- 323 Kleinman JC, Kopstein A. Who is being screened for cervical cancer? *Am J Publ Health* 1981; 71: 73-76
- 324 Kline TS, Holland M, Wemple D. Atypical cytology with contraceptive hormone medication. *Am J Clin Pathol* 1970; 53: 215-222
- 325 Kochar MS. The peer review of manuscripts-- in need for improvement. *J Chron Dis* 1986; 39: 147-149
- 326 Kodlin D, Winger EE, Morgenstern NL, Chen U. Chronic mastopathy and breast cancer. A follow-up study. *Cancer* 1977; 39: 2603-2607
- 327 Korenman SG. Oestrogen window hypothesis of the aetiology of breast cancer. *Lancet* 1980; 1: 700-701
- 328 Kovi J, Viola MV. Oral contraceptives and breast histology (letter). *JAMA* 1973; 223: 802

- 329 Kupper LL, Karon JM, Kleinbaum DG, Morgenstern H, Lewis DK. Matching in epidemiologic studies: validity and efficiency considerations. *Biometrics* 1981; 37: 271-291
- 330 Kvale G, Heuch I, Eide GE. A prospective study of reproductive factors and breast cancer. I. Parity. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 831-841
- 331 Kvale G, Heuch I. A prospective study of reproductive factors and breast cancer. II. Age at first and last birth. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 842-50
- 332 Kvale G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 1988; 62: 1625-1631
- 333 Lansac J, Dargent D, Le Floch D, Gerbaulet A, Grangeponde MC, Magnin G. Cancer du col utérin. En *Encycl. Méd. Chir.* Paris: S.G.I.M., 6-1979, pp 600 A10-610
- 334 La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Fasoli M, Gentile A, Tognoni G. Cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 22-29
- 335 La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, Franceschi S, Gentile A, Negri E, Parazzini F, Tognoni G. Oral contraceptives and cancers of the breast and the genital tract. Interim results from a case-control study. *Br J Cancer* 1986; 54: 311-317
- 336 La Vecchia C, Decarli A, Parazzini F, Gentile A, Liberati C, Franceschi S. Non-contraceptive oestrogens and the risk of breast cancer in women. *Int J Cancer* 1986; 38: 853-858
- 337 La Vecchia C, Decarli A, Parazzini F, Gentile A, Negri E, Cecchitti G, Franceschi S. General epidemiology of breast cancer in Northern Italy. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 347-355
- 338 La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, Parazzini F, Franceschi S, Gentile A, Negri E. Dietary vitamin A and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 187-195
- 339 Lawson DH, Jick H, Hunter JR, Madsen S. Exogenous estrogens and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 710-713
- 340 Lè M, Flamant R, Clavel F, Hill C. Contraceptifs oraux et cancer du sein: résultats préliminaires d'une enquête française. *Edit INSERM* 1979; 83: 169-180
- 341 Lè MG, Hill C, Kramar A, Flamant R. Alcoholic beverage consumption and breast cancer in a French case-control study. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 350-357
- 342 Lè MG, Hill C, Kramar A, Moulton LH. Possible cohort effects in studies on oral contraceptive use and breast cancer (letter). *Br J Cancer* 1985; 52: 805-806
- 343 Le Fanu J. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1989; 1: 1258

- 344 Le Marchand L, Kolonel LN, Earle ME, Mi M-P. Body size at different periods of life and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 137-152
- 345 Lee NC, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Grimaldo C, Whatley AS, Rovira EZ. A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa Rica. *JNCI* 1987; 79: 1247-1254
- 346 Lees AW, Burns PE, Grace M. Oral contraceptives and breast disease in premenopausal northern Albertan women. *Int J Cancer* 1978; 22: 700-707
- 347 Leis HP Jr. Endocrine prophylaxis of breast cancer with cyclic estrogen and progesterone. *Int Surg* 1966; 45: 496-503
- 348 Leon DA. A prospective study of the independent effects of parity and age at first birth on breast cancer incidence in England and Wales. *Int J Cancer* 1989; 43: 986-991
- 349 Liang AP, Levenson AG, Layde PM, Shelton JD, Hatcher RA, Potts M, Michelson MJ. Risk of breast, uterine corpus, and ovarian cancer in women receiving medroxyprogesterone injections. *JAMA* 1983; 249: 2909-2912
- 350 Lidgard Ø, Helm P. Sexual and reproductive life events in relation to duration of oral contraceptive use. *Contraception* 1988; 38: 69-77
- 351 Light RJ, Pillemer DB. *Summing Up. The Science of Reviewing Research.* Cambridge (MA): Harvard University Press, 1984.
- 352 Light RJ. Accumulating evidence from independent studies: What we can win and what we can lose. *Stat Med* 1987; 6: 221-228.
- 353 Lilienfeld DE, Lilienfeld AM. Epidemiology: a retrospective study. *Am J Epidemiol* 1977; 106: 445-459
- 354 Lincoln R. The pill, breast and cervical cancer, and the role of progestogens in arterial disease. *Fam Plann Perspect* 1984; 16: 55-63
- 355 Lipnick RJ, Buring JE, Hennekens CH, Rosner B, Willett W, Bain C, Stampfer MJ, Colditz GA, Peto R, Speizer FE. Oral contraceptives and breast cancer. A prospective cohort study. *JAMA* 1986; 255: 58-61
- 356 Liu W, Koebel L, Shipp J, Prisby H. Cytologic changes following the use of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1967; 30: 228-232
- 357 LiVolsi VA, Stadel BV, Kelsey JL, Holford TR, White C. Fibrocystic breast disease in oral contraceptive users. A histopathological evaluation of epithelial atypia. *N Engl J Med* 1978; 299: 381-385
- 358 LiVolsi VA, Stadel BV, Kelsey JL, Holford TR. Fibroadenoma in oral contraceptive users. A histopathologic evaluation of epithelial atypia. *Cancer* 1979; 44: 1778-1781

- 359 Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A Meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988; 260: 652-656
- 360 Louis TA, Fineberg HV, Mosteller F. Findings for Public Health from Meta-analysis. *Ann Rev Pub Health* 1985; 6: 1-20
- 361 Lubin JH, Hartge P. Excluding controls: misapplications in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 791-793
- 362 Lubin F, Ruder AM, Wax Y, Modan B. Overweight and changes in weight throughout adult life in breast cancer etiology: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 579-588
- 363 Lyle KC. Female breast cancer: distribution, risk factors, and effect of steroid contraception. *Obstet Gynecol Surv* 1980; 35: 413-427
- 364 Lyon JL, Klauber MR, Gardner JW, Smart CR. Cancer incidence in mormons and non-mormons in Utah, 1966-1970. *N Engl J Med* 1976; 294: 129-133
- 365 Lyon JL, Gardner JW, West DW. Smoking and carcinoma in situ of the uterine cervix. *Am J Publ Health* 1983; 73: 588-562
- 366 Macdonald HN. Smoking and oral contraception in cancer of the cervix. *Lancet* 1982; 2: 989
- 367 MacGregor JE, Teper S. Mortality from carcinoma of cervix uteri in Britain. *Lancet* 1978; 2: 774-776
- 368 Mack TM, Henderson BE, Gerkins VR, Arthur M, Baptista J, Pike MC. Reserpine and breast cancer in a retirement community. *N Engl J Med* 1975; 292: 1366-1371
- 369 MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human cancer breast: a review. *JNCI* 1973; 50: 21-42
- 370 Maqueo M, Chavez Azuela J, Calderón JJ, Goldzieher JW. Morphology of the cervix in women treated with synthetic progestins. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 994-998
- 371 Marshall JR, Priore R, Graham S, Brasure J. On the distortion of risk estimates in multiple exposure level case-control studies. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 464-473
- 372 Martin CE II. Marital and coital factors in cervical cancer. *Am J Publ Health* 1967; 57: 803-814
- 373 Martínez-Pereda M, Roasas F, Caballero M, Solano F, Jiménez MP, Ortega L, Arbúes J. Factores de riesgo en la patología mamaria. *Toko-Gin Práct* 1986; 45: 191-200

- 374 Marubini E, Decarli A, Costa A, Mazzoleni C, Andreoli C, Barbieri A, Capitelli E, Carlucci M, Cavallo F, Monterrioni N, Pastorino U, Salvini S. The relationship of dietary intake and serum levels of retinol and beta-carotene with breast cancer. *Cancer* 1988; 61: 173-180
- 375 Marx JL. Estrogens drugs: do they increase the risk of cancer? *Science* 1976; 191: 838-840, 882
- 376 Mason M. Breast cancer and oral contraceptives (letter). *Lancet* 1983; 2: 1146
- 377 Matorras R, Gómez-Crespo A, Casado R, Montoya L, Tubio J, Sánchez E, Rubio JM. Carcinoma cervical «in situ» e invasor: epidemiología comparativa. *Acta Ginecol* 1987; 44: 416-422
- 378 Matorras R, Tubio J, Montoya L, Sánchez E, Rubio JM. Menarquia, menopausia y cáncer de mama inflamatorio. *Acta Ginecol* 1988; 45: 45-49
- 379 Matorras R, Gómez-Crespo A, Montoya L, Casado R, Sánchez E, Tubio J, Rubio JM. Factores de riesgo en el cáncer de cuello uterino. *Toko-Gin Práct* 1988; 47: 248-252
- 380 Matthews PN, Millis RR, Hayward JL. Breast cancer in women who have taken contraceptive steroids. *Br Med J* 1981; 282: 774-776
- 381 Mausner JS, Kramer S. Mausner & Bahn Epidemiology, An Introductory Text. Philadelphia: Saunders, 1985
- 382 Mayberry R, Winkelstein W Jr, Schachter J. Smoking and Herpes simplex virus type 2 infection; effects on cervical dysplasia (abstract). *Am J Epidemiol* 1984; 119: 448
- 383 McCann MF. Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1987; 316: 163
- 384 McDonald JA, Weiss NS, Daling JR, Francis AM, Polissar L. Menopausal estrogen use and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 7: 193-199
- 385 McLaughlin JK, Blot WJ, Mehl ES, Mandel JS. Problems in the use of dead controls in case-control studies. I. General results. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 131-139
- 386 McLaughlin JK, Blot WJ, Mehl ES, Mandel JS. Problems in the use of dead controls in case-control studies. II. Effect of excluding certain causes of death. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 485-494
- 387 McPherson K, Neil A, Vessey MP, Doll R. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1414-1415
- 388 McPherson K, Drife JD. The pill and breast cancer: why the uncertainty? *Br Med J* 1986; 293: 709-710

- 389 McPherson K, Coope PA. Early oral contraceptives and breast cancer risk (letter). *Lancet* 1986; 1: 685-686
- 390 McPherson K, Coope PA, Vessey MP. Early oral contraceptive use and breast cancer. *J Epidemiol Commun Health* 1986; 40: 289-294
- 391 McPherson K, Vessey MP, Neil A, Doll R, Jones L, Roberts M. Early oral contraceptive use and breast cancer: results of another case-control study. *Br J Cancer* 1987; 56: 653-660
- 392 McPherson K. Latent effect of oral contraceptives on breast cancer. (letter). *JAMA* 1988; 260: 1240-1241
- 393 McTiernan A, Thomas DB. Evidence for a protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women; results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 353-358
- 394 Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, Roginski C, Woodman C, Griffiths R, Blackledge G. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10022 cases. *Br Med J* 1988; 296: 386-391
- 395 Meirik D. Oral contraceptives and breast cancer in young women. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986; 134: 5-7
- 396 Meirik D, Lund E, Adami HO, Bergström R, Bergsjö P. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1987; 1: 384
- 397 Meirik D, Lund E, Adami HO, Bergström R, Christoffersen T, Bergsjö P. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. A Joint National Case-Control Study in Sweden and Norway. *Lancet* 1986; 2: 650-654
- 398 Meirik D, Lund E, Adami HO, Bergström R, Christoffersen T, Bergsjö P. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1986; 2: 1272-1273
- 399 Meirik D, Lund E, Adami HO, Bergström R, Christoffersen T, Bergsjö P. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1987; 1: 1042
- 400 Meirik D, Farley TMM, Lund E, Adami H-O, Christoffersen T, Bergsjö P. Breast cancer and oral contraceptives: patterns of risk among parous and nulliparous women --Further analysis of the Swedish-Norwegian material. *Contraception* 1989; 39: 471-475
- 401 Meisels A, Bégin R, Schneider V. Dysplasias of uterine cervix. Epidemiological aspects: role of age at first coitus and use of oral contraceptives. *Cancer* 1977; 40: 3076-3081
- 402 Melamed MR, Koss LG, Flehinger BJ, Kelisky RP, Dubrow H. Prevalence rates of uterine cervical carcinoma in situ for women using the diaphragm or contraceptive oral steroids. *Br Med J* 1969; 3: 195-200
- 403 Melamed MR, Flehinger BJ. Early incidence rates of precancerous cervical lesions in women using contraceptives. *Gynecol Oncol* 1973; 1: 290-293

- 404 Merritt CG, Rosenberg SH, Edington B, LoSciuto LA. Age at first coitus and choice of contraceptive method; preliminary report on a study of factors related to cervical neoplasia. *Soc Biol* 1975; 22: 255-260
- 405 Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 125-137
- 406 Miettinen OS. Matching and design efficiency in retrospective studies. *Am J Epidemiol* 1970; 91: 111-118
- 407 Miettinen OS. Confounding and effect modification. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 350-353
- 408 Miettinen OS. Stratification by a multivariate confounder score. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 609-620
- 409 Miettinen OS, Cook F. Confounding: essence and detection. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 593-603
- 410 Miettinen OS. Theoretical Epidemiology. Principles of Occurrence Research in Medicine. Nueva York: Wiley, 1985
- 411 Miettinen OS. The «case-control» study: valid selection of subjects. *J Chron Dis* 1986; 38: 543-548
- 412 Millard FC, Bliss JM, Chilvers CED, Gazet J-C. Oral contraceptives and survival in breast cancer. *Br Med J* 1987; 56: 377-378
- 413 Miller DF. The impact of contraceptive therapy on a community and effects on cytopathology of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 978-982
- 414 Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Schottenfeld D, Stolley PD, Shapiro S. Breast cancer risk in relation to early oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 863-868
- 415 Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Stolley P, Warshauer ME, Shapiro S. Breast cancer before age 45 and oral contraceptive use: new findings. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 269-280
- 416 Mishell DR Jr. Contraception. *N Engl J Med* 1989; 320: 777-787
- 417 Moghissi KS. Oral contraceptives and endometrial and cervical cancer. *J Toxicol Environ Health* 1977; 3: 243-265
- 418 Molina R, Thomas DB, Mancens A, López J, Ray RM, Martínez L, Salas O. Oral contraceptives and cervical carcinoma in situ in Chile. *Cancer Res* 1988; 48: 1011-1015
- 419 Monson RR, Yen S, MacMahon B. Chronic mastitis and carcinoma of the breast. *Lancet* 1976; 2: 224-226

- 420 Moolgavkar SH, Day NE, Stevens RG. Two-stage model for carcinogenesis; epidemiology of breast cancer in females. *JNCI* 1980; 65: 559-569
- 421 Morgenstern H. Uses of ecological analysis in epidemiologic research. *Am J Pub Health* 1982; 72: 1336-1344
- 422 Morrison AS. The effects of early treatment, lead time and length bias on the mortality experienced by cases detected by screening. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 261-267
- 423 Murray PP, Stadel BV, Schlesselman JJ. Oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 977-983
- 424 Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: prospective study of the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 14-19
- 425 Muhs JM, D'shaun AF. A program to calculate sample size, power, and least detectable relative risk using a programmable calculator. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 205-211
- 426 Negri E, La Vecchia C, Bruzzi P, Dardanoni G, Decarli A, Palli D, Parazzini F, Roselli del Turco M. Risk factors for breast cancer: pooled results from three Italian case-control studies. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1207-1215
- 427 Newman SC, Miller AB, Howe G. A study of the effect of weight and dietary fat on breast cancer survival time. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 767-774
- 428 Nischan P, Ebeling K. Oral contraceptives containing chlormadinone acetate and cancer incidence at selected sites in the German Democratic Republic -- A correlation analysis. *Int J Cancer* 1984; 34: 671-674
- 429 Nischan P, Ebeling K, Schindler C. Smoking and invasive cervical cancer risk: results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 74-77
- 430 Nomura A, Constock GW. Benign breast tumor and estrogen hormones: a population-based retrospective study. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 39-444
- 431 Nomura AMY, Kolonel LN, Hirohata T, Lee J. The association of replacement estrogens with breast cancer. *Int J Cancer* 1986; 37: 49-53
- 432 Norton L. Commentary. *Stat Med* 1987; 6: 333-335
- 433 Nurminen M. Some remarks on the operation of biases. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9: 377-383
- 434 Oberle MW, Rosero-Bixby L, Irwin KL, Fortney JA, Lee NL, Whatley AS, Bonhomme MG. Cervical cancer risk and use of depot-medroxyprogesterone acetate in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 718-725

- 435 Odenheimer DJ, Zunzunegui MV, King MC, Shipler CP, Friedman GD. Risk factors for benign breast disease: A case-control study of discordant twins. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 565-561
- 436 Oliphant TH, McHugh RB. Least significant relative risk determination in the case of unequal sample sizes. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 711-715
- 437 Olsson H, Olsson ML, Möller TR, Ranstam J, Holm P. Oral contraceptive use and breast cancer in young women in Sweden (letter). *Lancet* 1985; 1: 748-749
- 438 Olsson H, Ranstam J, Möller TR. On cohort effects in studies on oral contraceptive use and breast cancer. *Br J Cancer* 1986; 53: 579
- 439 Olsson H, Möller TR, Ranstam J, Borg A, Fernö M. Early oral contraceptive use as a prognostic factor in breast cancer. *Anticancer Res* 1988; 8: 29-32
- 440 Ortega Calvo M, Martínez Manzanares C, Manzanares Torné ML, Pérez Torres I, Sánchez Bursón JM, López Montes M, Pino Mejías R. Epidemiología analítica del cervix neoplásico en el sur de España. *Rev Clin Esp* 1987; 181: 534-538
- 441 Dry H, Cole P, MacMahon B, Hoover R. Oral contraceptives and reduced risk of benign breast diseases. *N Engl J Med* 1976; 294: 419-422
- 442 Dry H, Naib Z, Conger SB, Hatcher RA, Tyler CW. Contraceptive choice and prevalence of cervical dysplasia and carcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 573-577
- 443 Osborne MP, Rosen PP, Lesser ML, Schwartz MK, Menéndez-Botet CJ, Fishman JH, Kinne DW, Beattie E. The relationship between family history, exposure to exogenous hormones, and estrogen receptor protein in breast cancer. *Cancer* 1983; 51: 2134-2138
- 444 Osmond C, Gardner MJ. Age, period, and cohort models: non-overlapping cohorts don't resolve the identification problem. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 31-35
- 445 Ostrander LD, Lamphier DE, Block WD, Williams GW, Carmen WJ. Oral contraceptives and physiological variables. *JAMA* 1980; 244: 677-679
- 446 Ottman R, Pike MC, King M-C, Casagrande JT, Henderson BE. Familial breast cancer in a population-based series. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 15-21
- 447 Ozminkowski RJ, Koloff DW. Inborn/outborn status and neonatal survival: a meta-analysis of non-randomized studies. *Stat Med* 1988; 7: 1207-1221
- 448 Paffenbarger RS, Fasal E, Simmons ME, Kampert JB. Cancer risk as related to use of oral contraceptives during fertile years. *Cancer* 1977; 39: 1887-1891
- 449 Paffenbarger RS, Kampert JB, Chang H-G. Oral contraceptives and breast cancer risk. *Edit INSERM* 1979; 83: 93-114
- 450 Paffenbarger RS, Kampert JB, Chang H-G. Characteristics that predict risk of breast cancer before and after the menopause. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 258-268

- 451 Paganini-Hill A, Krailo MD, Pike MC. Age at natural menopause and breast cancer risk: the effect of errors in recall. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 81-85
- 452 Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55: 2698-2708
- 453 Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Regallo M, Liberati A, Tognoni G. Risk factors for pathologically confirmed benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 115-122
- 454 Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184-197
- 455 Parkin JV. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives (letter). *Br Med J* 1985; 290: 1433-1434
- 456 Pasternack BS, Shore RE. Sample sizes for individually matched case-control studies. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 778-784
- 457 Pastides H, Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR, Fischer DB, Goldenberg S. Oral contraceptive use and fibrocystic breast disease with special reference to its histopathology. *JNCI* 1983; 71: 5-9
- 458 Paul C, Skegg DCG, Spears GFS, Kaldor JM. Oral contraceptives and breast cancer: a national study. *Br Med J* 1986; 293: 723-726
- 459 Paul C, Skegg DCG, Spears GFS, Kaldor JM. The pill and breast cancer: why the uncertainty? (letter). *Br Med J* 1986; 293: 1433-1434
- 460 Pérez CA, Knapp RC, Young RC. Tumores ginecológicos. En VI DeVita, S Hellman, SA Rosenberg eds. *Cáncer: Principios y Práctica de Oncología*. Barcelona: Salvat, 1984, pp 760 y ss.
- 461 Peritz E, Ramcharan S, Frank J, Brown WL, Huang S, Ray R. The incidence of cervical cancer and duration of oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1977; 106: 462-469
- 462 Persson E, Einhorn N, Pettersson F. A case-control study of oral contraceptive use in women with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 85-90
- 463 Persson I. The risk of endometrial and breast cancer after estrogen treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand Supp* 1985; 130: 59-66
- 464 Peto J. Oral contraceptives and breast cancer: is the CASH study really negative? *Lancet* 1989; 1: 552
- 465 Peto R. Why do we need systematic overviews of randomized trials. *Stat Med* 1987; 6: 233-240
- 466 Petrakis NL. Genetic factors in the etiology of breast cancer. *Cancer* 1977; 39: 2709-2715

- 467 Petrakis NL, Ernster VL, King M-C. Breast. En D Schottenfeld y JF Fraumeni Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*, Philadelphia: Saunders, 1982, pp 855-870
- 468 Phelps HM, Phelps CE. Caffeine ingestion and breast cancer. A negative correlation. *Cancer* 1988; 61: 1051-1054
- 469 Piantadosi S, Byar DP, Green SB. The ecological fallacy. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 893-904
- 470 Pickle LW, Brown LW, Blot WJ. Information available from surrogate respondents in case-control interview studies. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 99-108
- 471 Pike MC, Hill AP, Smith PG. Bias and efficiency in logistic analyses of stratified case-control studies. *Int J Epidemiol* 1980; 9: 89-95
- 472 Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, Rosario I, Gray GE. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1981; 43: 72-76
- 473 Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, Duke A, Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: Possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983; 2: 926-930
- 474 Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, Duke A, Roy S. Breast cancer and oral contraceptives. Reply to critics (letter). *Lancet* 1983; 2: 1414
- 475 Pike MC, Wynn V, Chilvers CED, McPherson K. Oral contraceptives and breast cancer rates. *Lancet* 1984; 1: 389
- 476 Pilkington P. Oral contraceptives and cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1018
- 477 Pincus G, Garcia CR. Studies on vaginal, cervical and uterine histology. *Metabolism* 1965; 14: 344-347
- 478 Piper JM. Oral contraceptives and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 1-14
- 479 Polissar L, Severson RK, Boatman ES, Thomas DB. Cancer incidence in relation to asbestos in drinking water in the south region. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 314-328
- 480 Porter JB, Jick H, Walker AM. Mortality among oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 29-32
- 481 Prentice RL, Thomas DB. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res* 1987; 49: 285-401
- 482 Ragni N, Boccardo E, Viglino S, Larosa E. Oral contraception and breast pathology. *Acta Eur Fertil* 1981; 12: 141-163

- 483 Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray RM, Hsu J-P. The Walnut Creek Contraceptive drug study. A prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III, an interim report: A comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. *J Reprod Med* 1980; 25 (Suppl.): 346-372
- 484 Ramcharan S, Pellegrin FA, Roy R, Hsu JP. The Walnut Creek contraceptive drug study --a prospective study of the side effects of oral contraceptives. Bethesda: Center for Population Research Monograph, NIH NQ 81-564, 1981.
- 485 Ramirez AJ, Craig TKJ, Watson JP, Fentiman IS, North WRS, Rubens RD. Stress and relapse of breast cancer. *Br Med J* 1989; 298: 291-293
- 486 Randall KJ. Oral contraceptives and cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1018
- 487 Ranstam J, Möller TR, Olsson H. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1986; 2: 923
- 488 Ranstam J, Olsson H. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1987; 1: 636
- 489 Ranstam J, Olsson H, Möller TR. Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1987; 316: 162
- 490 Ratner H. Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1987; 316: 162-163
- 491 Ravnihar B, Seigel DG, Lindtner J. An epidemiologic study of breast cancer and benign breast neoplasias in relation to the oral contraceptive and estrogen use. *Eur J Cancer* 1979; 15: 395-405
- 492 Ravnihar B, Zakelj MP, Kosmelj K, Stare J. A case-control study of breast cancer in relation to oral contraceptive use in Slovenia. *Neoplasma* 1988; 35: 109-121
- 493 Realini JP, Goldzieher JW. Oral contraceptive and cardiovascular disease: a critique of the epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 729-798
- 494 Realini JP. Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1987; 316: 163
- 495 Reeves WC, Brinton LA, Brenes MM, Quiroz E, Rawls WE, De Britton RC. Case-control study of cervical cancer in Herrera province, Republic of Panama. *Int J Cancer* 1985; 35: 55-60
- 496 Reeves WC, Brinton LA, García M, Brenes MM, Herrero R, Gaitán E, Tenorio F, Britton RC de, Rawls WE. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *N Engl J Med* 1989; 320: 1437-1441
- 497 Reid BL, French PW, Singer A. Sperm basic proteins in cervical carcinogenesis: correlations with socioeconomic class. *Lancet* 1978; 2: 60-62

- 498 Rivers D. Oral contraceptives and cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1018-1019
- 499 Robboy SJ, Truslow GY, Anton J, Richart RM. Role of hormones including diethylstilbestrol (DES) in the pathogenesis of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1981; 12: 898-9-110
- 500 Robboy SJ, Noller KL, O'Brien P, Kaufman RH, Townsend D, Barnes AB, Gundersen J, Lawrence D, Bergstrahl E, McGorray S, Tilley BC, Anton J, Chazen G. Increased incidence of cervical and vaginal dysplasia in 3980 women diethylstilbestrol-exposed young women. *JAMA* 1984; 252: 2979-2983
- 501 Roberts RS, Spitzer WO, Delmore T, Sackett DL. An empirical demonstration of Berkson's bias. *J Chron Dis* 1978; 31: 119-128
- 502 Robins JM, Greenland S. The role of model selection in causal inference from nonexperimental data. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 392-402
- 503 Rohan TE, McMichael AJ. Methylxanthines and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1988; 41: 390-393
- 504 Rohan TE, McMichael AJ. Alcohol consumption and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1988; 41: 695-699
- 505 Rohan TE, Baron JA. Cigarette smoking and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 36-42
- 506 Romero R, Dyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 576-582
- 507 Rose G, Barker DJP. Observer variation. *Br Med J* 1978; 2: 1006-1007
- 508 Rosenberg L, Miller DR, Kaufman LW, Helmrich SP, Stolley PD, Schottenfeld D, Shapiro S. Breast cancer and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 167-176
- 509 Rosenberg L, Miller DR, Helmrich SP, Kaufman DW, Stolley PD, Schottenfeld D, Stolley PD, Shapiro S. Breast cancer and the consumption of coffee. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 391-399
- 510 Rosenberg MJ, Layde PM, Dry HW, Strauss LT, Rooks JB, Rubin GL. Agreement between women's histories of oral contraceptive use and physician records. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 84-87
- 511 Rosner DH, Joy JV, Lane WW. Oral contraceptives and prognosis of breast cancer in women aged 35 to 50. *J Surg Oncol* 1985; 30: 52-59
- 512 Rosner D, Lane WW, Pérez-Brett R. Influence of oral contraceptives on the prognosis of breast cancer in young women. *Cancer* 1985; 55: 1556-1562
- 513 Rosner D, Lane WW. Oral contraceptive use has no adverse effect on the prognosis of breast cancer. *Cancer* 1986; 57: 591-596

- 514 Ross RK, Paganini-Hill A, Gerkins VR, Mack TM, Pfeffer R, Arthur M, Henderson BE. A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast disease. *JAMA* 1980; 243: 1635-1639
- 515 Rothman K. *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown & Co., 1986
- 516 Rotkin ID. Epidemiology of cancer of the cervix. III. Sexual characteristics of a cervical cancer population. *Am J Publ Health* 1967; 57: 815-829
- 517 Royal College of General Practitioners. Oral contraceptives and Health. An interim report from the Oral Contraception Study of the Royal College of General Practitioners. Londres: Pitman, 1974.
- 518 Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Effect on hypertension and benign breast disease of progestagen component in combined oral contraceptives. *Lancet* 1977; 1: 624
- 519 Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Mortality among oral-contraceptive users. *Lancet* 1977; 2: 727-731
- 520 Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. *Lancet* 1981; 1: 541-546
- 521 Royal College of General Practitioners. Breast cancer and oral contraceptives: findings in Royal College of General Practitioners' study. *Br Med J* 1981; 282: 2089-2093
- 522 Ruder AM, Lubin F, Wax Y, Geier A, Alfundary E, Chetrit A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. Epidemiologic characteristics and survival differences. *Cancer* 1989; 64: 195-202
- 523 Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979; 32: 51-63
- 524 Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*. Boston: Little, Brown & Co., 1985
- 525 Saftlas AF, Wolfe JN, Hoover RN, Brinton LA, Schairer C, Salane M, Szklo M. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 518-526
- 526 Sandmire HF, Austin SD, Bechtel RC. Carcinoma of the cervix in oral contraceptive steroid and IUD users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 339-345
- 527 Sarrel PM. Estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 29-55
- 528 Sartwell PE, Arthes FG, Tonascia JA. Epidemiology of benign breast lesions: lack of association with oral contraceptive use. *N Engl J Med* 1973; 288: 551-554
- 529 Sartwell PE, Arthes FG, Tonascia JA. Exogenous hormones, reproductive history, and breast cancer. *JNCI* 1977; 59: 1589-1592

- 530 Satariano WA, Swanson GM. Racial differences in cancer incidence: the significance of age-specific patterns. *Cancer* 1988; 62: 2640-2653
- 531 Sattin RW, Wingo PA, Lee NC. Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1987; 316: 163-164
- 532 Savitz DA, Pearce N. Control selection with incomplete case ascertainment. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 1109-1117
- 533 Schatzkin A, Carter CL, Green SB, Kreger BE, Splansky GL, Anderson KM, Helsel WE, Kannel WB. Is alcohol consumption related to breast cancer? Results from the Framingham Heart Study. *JNCI* 1989; 81: 31-35
- 534 Schatzkin A, Piantadosi S, Micozzi M, Bartee D. Alcohol consumption and breast cancer: a cross national correlation study. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 28-31
- 535 Schechter MT, Miller AB, Howe GR. Cigarette smoking and breast cancer: a case-control study of screening program participants. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 479-487
- 536 Schechter MT, Miller AB, Howe GR, Baines CJ, Craib KJP, Wall C. Cigarette smoking and breast cancer: Case-control studies of prevalent and incident cancer in the Canadian National Breast Screening Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 213-220
- 537 Schlesselman JJ. Assessing effects of confounding variables. *Am J Epidemiol* 1978; 108: 3-8
- 538 Schlesselman JJ. *Case-Control Studies. Design, Conduct, Analysis.* New York: Oxford University Press, 1982
- 539 Schlesselman JJ, Stadel BV, Murray P, Lai S. Breast cancer risk in relation to type of estrogen contained in oral contraceptives. *Contraception* 1987; 36: 595-613
- 540 Schlesselman JJ, Stadel BV, Murray P, Wingo PA, Rubin GL. Consistency and plausibility in epidemiologic analysis: application to breast cancer in relation to use of oral contraceptives. *J Chron Dis* 1987; 40: 1033-1039
- 541 Schlesselman JJ, Stadel BV, Murray P, Lai S. Breast cancer in relation to early use of oral contraceptives. No evidence of a latent effect. *JAMA* 1988; 259: 1828-1833
- 542 Schlesselman JJ. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives. *Contraception* 1989; 40: 1-38
- 543 Schwartz FW, Brecht JG. Evaluation of German cancer screening by cross sectional data. *Int J Epidemiol* 1984; 13: 283-286
- 544 Scott JS. Sex hormones and gynaecological cancer. *Br Med J* 1982; 284: 1657-1658

- 545 Scott JS. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1987; 2: 1526
- 546 Secreto G, Toniolo P, Pisani P, Recchione C, Cavalleri A, Fariselli G, Totis A, Di Pietro S, Berrino F. Androgens and breast cancer in premenopausal women. *Cancer Res* 1989; 49: 471-476
- 547 Shapiro S. Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1987; 316: 164
- 548 Shaw RW. Adverse long-term effects of oral contraceptives: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 724-730
- 549 Sherman B, Wallace R, Bean J. Estrogen use and breast cancer. Interaction with body mass. *Cancer* 1983; 51: 1527-1531
- 550 Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between smoking and stroke. *Br Med J* 1989; 298: 789-794
- 551 Simon R. Length biased sampling in etiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 444-452
- 552 Simpson HW, Candlish W, Pauson AW, McArdle CS, Griffiths K, Small RG. Genesis of breast cancer is in the premenopause. *Lancet* 1988; 2: 74-76
- 553 Siskind V, Schofield F, Rice D, Bain C. Breast cancer and breastfeeding: Results from an Australian case-control study. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 229-236
- 554 Sitruk-Ware R, Mauvais-Jarvis P. Breast cancer and oral contraceptives (letter). *Lancet* 1983; 2: 1145-1146
- 555 Skegg DCG. Potential for bias in case-control studies of oral contraceptives and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 205-212
- 556 Slattery ML, Robison LM, Schuman KL, French TK, Abbott TM, Overall JC, Gardner JW. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *JAMA* 1989; 261: 1593-1598
- 557 Slattery ML, Overall JC Jr, Abbott TM, French TK, Robison LM, Gardner J. Sexual activity, contraception, genital infections, and cervical cancer: Support for a sexually transmitted disease hypothesis. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 248-258
- 558 Smith JW, Torres JE, Holmquist ND. Association of Herpes simplex virus (HSV) with cervical cancer by lymphocyte reactivity with HSV-1 and HSV-2 antigens. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 141-147
- 559 Soost H-J. Atypical changes in cervical epithelium following application of ovulation inhibitors. *Acta Cytol* 1968; 12: 294-297
- 560 Sparks RA. Oral contraceptives and cervical cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1147

- 561 Spencer JD, Millis RR, Hayward JL. Contraceptive steroids and breast cancer. *Br Med J* 1978; 1: 1024-1026
- 562 Spitzer M, Krumholz BA, Seltzer VL. The multicentric nature of disease related to human papillomavirus infection of the female lower genital tract. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 303-307
- 563 Stadel BV. Dietary iodine and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer. *Lancet* 1976; 1: 890-891
- 564 Stadel BV, Rubin GL, Webster LA, Schlesselman JJ, Wingo PA. Oral contraceptives and breast cancer in young women. *Lancet* 1985; 2: 970-973
- 565 Stadel BV, Rubin GL, Wingo PA, Schlesselman JJ. Oral contraceptives and breast cancer in young women (letter). *Lancet* 1986; 1: 436
- 566 Stadel BV, Schlesselman JJ. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1986; 2: 922-923
- 567 Stadel BV, Schlesselman JJ. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer in women with a prior history of benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 373-382
- 568 Stadel BV, Schlesselman JJ. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1987; 1: 383
- 569 Stadel BV, Lai S, Schlesselman JJ, Murray P. Oral contraceptives and premenopausal breast cancer in nulliparous women. *Contraception* 1988; 38: 287-299
- 570 Stadel BV, Schlesselman JJ, Murray PA. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1989; 1: 1257-1258
- 571 Stanford JL, Moyses Szklo, Brinton LA. Estrogen receptors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 42-59
- 572 Starreveld A, Romanowski B, Koch M, Hill G. Trends in the incidence of gonorrhoea and in situ cancer of the cervix in Alberta (abstract). *Am J Epidemiol* 1984; 119: 448
- 573 Stavray K, Emmons S. Breast cancer in premenopausal and postmenopausal women. *JNCI* 1974; 53: 647-654
- 574 Stellman SD, Austin H, Wynder EL. Cervix cancer and cigarette smoking: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 383-388
- 575 Stern E, Clark VA, Coffelt CF. Contraceptives and dysplasia: higher rate for pill choosers. *Science* 1970; 169: 497-498
- 576 Stern E, Clark VA, Coffelt CF. Contraceptive methods: selective factors in a study of dysplasia of the cervix. *Am J Publ Health* 1971; 61: 553-558

- 577 Stern E, Forsythe AB, Youkeles L, Coffelt CF. Steroid contraceptive use and cervical dysplasia: increased risk of progression. *Science* 1977; 196: 1460-1462
- 578 Stevens RG. Electric power and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 556-561
- 579 Stubblefield PG. Oral contraceptives and neoplasia. *J Reprod Med* 1984; 29: 524-529
- 580 Sturtevant FM. Breast cancer and oral contraceptives (letter). *Lancet* 1983; 2: 1145
- 581 Susser M. Period effects, generation effects and age effects in peptic ulcer mortality. *J Chron Dis* 1982; 35: 29-40
- 582 Swan SH, Brown WL. Vasectomy and cancer of the cervix. *N Engl J Med* 1979; 301: 46
- 583 Swan SH, Brown WL. Oral contraceptive use, sexual activity, and cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 52-57
- 584 Swan SH, Petiti DB. A review of problems of bias and confounding in epidemiologic studies of cervical neoplasia and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 10-18
- 585 Swanson CA, Jones DY, Schatzkin A, Brinton LA, Ziegler RG. Breast cancer risk assessed by anthropometry in the NHANES I epidemiological follow-up study. *Cancer Res* 1988; 48: 5363-5367
- 586 Swyer GIM. Progestagen «potency» and breast cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1416
- 587 Swyer GIM. Oral contraceptives and cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1019
- 588 Swyer GIM. Determination of progestational potency: a review. *J Royal Soc Med* 1984; 77: 406-409
- 589 Symmers WSC. Carcinoma of breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sex characteristics. *Br Med J* 1968; 2: 83-85
- 590 Syrjänen K, Mäntyjärvi R, Saarikoski S, Väyrynen M, Syejänen S, Parkkinen S, Ylikoski M, Saastamoinen J, Castren O. Factors associated with progression of cervical human papillomavirus (HPV) infections into carcinoma *in situ* during a long-term prospective follow-up. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1096-1112
- 591 Talamini R, La Vecchia C, Franceschi S, Colombo F, Decarli A, Grattoni E, Grigoletto E, Tognoni G. Reproductive and hormonal factors and breast cancer in a northern Italian population. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 70-74
- 592 Taylor HB, Irey NS, Norris HJ. Atypical endocervical hyperplasia in women taking oral contraceptives. *JAMA* 1967; 202: 185-187

- 593 Terris M, Wilson F, Nelson JH. Comparative epidemiology of invasive carcinoma of the cervix, carcinoma in situ, and cervical dysplasia. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 253-257
- 594 Thomas DB. Relationship of oral contraceptives to cervical carcinogenesis. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 508-518
- 595 Thomas DB. Role of exogenous female hormones in altering the risk of benign and malignant neoplasms in humans. *Cancer Res* 1978; 38: 3991-4000
- 596 Thomas DB, Persing JP, Hutchinson WB. Exogenous estrogens and other risk factors for breast cancer in women with benign breast diseases. *JNCI* 1982; 69: 1017-1025
- 597 Thomas DB. Do hormones cause breast cancer? *Cancer* 1984; 53: 595-604
- 598 Thomas DB. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives (letter). *Br Med J* 1985; 290: 1434
- 599 Thomas DB. Steroid hormones and medications that alter cancer risks. *Cancer* 1988; 62: 1755-1767
- 600 Thomas DB, Molina R, Rodríguez Cuevas H, Ray RM, Riotton G, Dabancens A, Benavides S, Martínez L, Salas O, Pallet JA, López J. Monthly injectable steroid contraceptives and cervical carcinoma. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 237-247
- 601 Thomas DC, Greenland S. The relative efficiencies of matched and independent sample designs for case-control studies. *J Chron Dis* 1983; 36: 685-697
- 602 Thomas DC, Greenland S. The efficiency of matching in case-control studies of risk factor interactions. *J Chron Dis* 1985; 38: 569-574
- 603 Tidy JA, Vousden KH, Farrel PJ. Relation between infection with a subtype of HPV16 and cervical neoplasia. *Lancet* 1989; 1: 1225-1227
- 604 Trapido EJ. A prospective cohort study of oral contraceptives and breast cancer. *JNCI* 1981; 67: 1011-1015
- 605 Trapido EJ, Brinton LA, Schairer C, Hoover R. Estrogen replacement therapy and benign breast disease. *JNCI* 1984; 73: 1101-1105
- 606 Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *JNCI* 1972; 48: 605-613
- 607 Trichopoulos D, MacMahon B, Brown J. Socioeconomic status, urine estrogens, and breast cancer risk. *JNCI* 1980; 64: 753-755
- 608 Tryggvadottir L, Tulinius H, Robertson JM. Familial and sporadic breast cancer cases in Iceland: a comparison related to ABO blood groups and risk of bilateral breast cancer. *Int J Cancer* 1988; 42: 499-501
- 609 Tyler ET. Current status of oral contraception. *JAMA* 1964; 187: 562-565

- 610 UK National Case-control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1989; 1: 973-982
- 611 Utsumi Y, Nakamura T, Nagasue N, Kubota H, Morikawa S. Role of estrogen receptors in the growth of human esophageal carcinoma. *Cancer* 1989; 64: 88-93
- 612 Valente PT, Hanjani P. Endocervical neoplasia in long-term users of oral contraceptives: clinical and pathologic observations. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 695-704
- 613 Vandenbroucke JP. Passive smoking and lung cancer: a publication bias? *Br Med J* 1988; 296: 391-392
- 614 Verreault R, Chu J, Mandelson M, Shy K. A case-control study of diet and invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1989; 43: 1050-1054
- 615 Vessey MP, Doll R, Sutton PM. Investigation of the possible relationship between oral contraceptives and benign and malignant breast disease. *Cancer* 1971; 26: 1395-1399
- 616 Vessey MP, Doll R, Sutton PM. Oral contraceptives and breast neoplasia: a retrospective study. *Br Med J* 1972; 3: 719-724
- 617 Vessey MP, Doll R, Jones K. Oral contraceptives and breast cancer. Progress report of an epidemiological study. *Lancet* 1975; 1: 941-944
- 618 Vessey MP, Doll R, Peto R, Johnson B, Wiggins P. A long-term follow-up study of women using different methods of contraception --an interim report. *J Biosoc Sci* 1976; 8: 373-427
- 619 Vessey MP, McPherson K, Johnson B. Mortality among women participating in the Oxford/family planning association contraceptive study. *Lancet* 1977; 2: 731-733
- 620 Vessey MP, Doll R, Jones K, McPherson K, Yeates D. An epidemiological study of oral contraceptives and breast cancer. *Br Med J* 1979; 1: 1755-1758
- 621 Vessey MP, McPherson K, Yeates D. Mortality in oral contraceptive users (letter). *Lancet* 1981; 1: 549-550
- 622 Vessey MP, McPherson K, Doll R. Breast cancer and oral contraceptives: findings in Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Br Med J* 1981; 282: 2093-2094
- 623 Vessey MP, McPherson K, Yeates D, Doll R. Oral contraceptive use and abortion before first term pregnancy in relation to breast cancer risk. *Br J Cancer* 1982; 45: 327-331
- 624 Vessey MP, Baron J, Doll R, McPherson K, Yeates D. Oral contraceptives and breast cancer: final report of an epidemiologic study. *Br J Cancer* 1983; 47: 455-462

- 625 Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D. Neoplasia of the cervix uteri and contraception: A possible adverse effect of the pill. *Lancet* 1983; 2: 930-934
- 626 Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D. Oral contraceptives and cervical cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1358-1359
- 627 Villa LL, Franco ELF, Ludwig Institute for Cancer Research Human Papillomavirus Study Group. Epidemiological correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *JNCI* 1989; 81: 332-340
- 628 Vliet HCAM van, Hofman A. Trends in the use of oral contraceptives among dutch young women 1975-1981. *Contraception* 1982; 26: 205-208
- 629 Vonka V, Kanka J, Jelínek J, Suchánek A, Havránková A, Váchal M, Hirsch I, Domorázková E, Zavadová H, Richterová V, Náprstková J, Dvoráková V, Svoboda B. Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2 virus. I. Epidemiological characteristics. *Int J Cancer* 1984; 33: 49-60
- 630 Wacholder S, Weinberg CR. Selecting subpopulations for intervention. *J Chron Dis* 1986; 35: 513-519
- 631 Wakefield J, Yule R, Smith A, Adelstein A. Relation of abnormal cytological smears and carcinoma of the cervix uteri to husbands occupation. *Br Med J* 1973; 2: 142-143
- 632 Walker AM, Martín Moreno JM, Rodríguez Artalejo F. Odd man out: a graphical approach to meta-analysis. *Am J Pub Health* 1988; 78: 961-966
- 633 Wallach S, Henneman PH. Prolonged estrogen therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1959; 171: 1637-1642
- 634 Waller PC, Bhopal RS. Is snoring a cause of vascular disease? An epidemiological review. *Lancet* 1989; 1: 143-146
- 635 Walter SD. Determination of significant relative risks and optimal sampling procedures in prospective and retrospective comparative studies of various sizes. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 387-397
- 636 Walter SD. Berkson's bias and its control in epidemiologic studies. *J Chron Dis* 1980; 33: 721-725
- 637 Walter SD. Effects of interaction, confounding and observational error on attributable risk estimation. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 598-604
- 638 Wangsuphachart V, Thomas DB, Koetsawang A, Rietton G. Risk factors for invasive cervical cancer and reduction of risk by 'Pap' smears in Thai women. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 362-365
- 639 Wassertheil-Smoller S, Romney SL, White-Rosett J, Slagle S, Miller G, Lucido D, Dutttagupta C, Palan PR. Dietary vitamin C and uterine cervical dysplasia. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 714-724

- 640 Webster L. Epidemiology of oral contraceptives and the risk of breast cancer. *J Reprod Med* 1986; 31 (suppl. 6): 540-545
- 641 Weiner JM, Shirley S, Gilman NJ, Stowe SM, Wolf RM. Access to data and the information explosion; oral contraceptives and risk of cancer. *Contraception* 1981; 24: 301-313
- 642 WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid contraceptives. Breast cancer cervical cancer and depot medroxyprogesterone acetate (letter). *Lancet* 1984; 2: 1207-1208
- 643 WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid contraceptives. Invasive cervical cancer and depot-medroxyprogesterone acetate. *P. I WHO* 1985; 62: 505-511
- 644 WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid contraceptives. Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate. *Bull WHO* 1985; 63: 513-519
- 645 WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid contraceptives. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. *Br Med J* 1985; 290: 961-965
- 646 WHO Meeting. Genital human papillomavirus infections and cancer; Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1987; 65: 817-827
- 647 Wied GL, Davis ME, Frank R, Segal PB, Meier P, Rosenthal E. Statistical evaluation of the effect of hormonal contraceptives on the cytologic smear pattern. *Obstet Gynecol* 1966; 27: 327-334
- 648 Wilczek SP, Walker J, Liao S-Y, Bergen S, Berman M. Adenocarcinoma of the cervix associated with human papillomavirus. *Cancer* 1988; 62: 1331-1336
- 649 Willis RA, Sohier KB, Morgan PM, Leavitt JK. An investigation of the association between cervical cancer and oral contraceptive use. *Okla Stat Med Assoc J* 1974; 74: 98-103
- 650 Wilson RA. The roles of estrogen and progesterone in breast and genital cancer. *JAMA* 1962; 182: 327-331
- Wingo PA, Layde PM, Lee NC, Rubin G, Dry H. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987; 257: 203-215
- 652 Winkelstein W Jr, Shillitoe EJ, Brand R, Johnson KK. Further comments on cancer of the uterine cervix, smoking, and Herpesvirus infection. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 1-8
- 653 Wiseman RA. Oral contraceptives and breast cancer rates (letter). *Lancet* 1983; 1: 1415-1416
- 654 Wiseman RA. Oral contraceptives and breast cancer rates (letter). *Lancet* 1984; 1: 791

- 655 Wittes RE. Problems in the medical interpretation of overviews. *Stat Med* 1987; 6: 269-276
- 656 Woods KL. Oral contraceptives and breast cancer (letter). *Lancet* 1983; 2: 1202
- 657 Worth AJ, Boyes DA. A case-control study into the possible effects of birth control pills on preclinical carcinoma of the cervix. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 673-679
- 658 Wright NH, Vessey MP, Kenward B, McPherson K, Doll R. Neoplasia and dysplasia of the cervix uteri and contraception; a possible protective effect of the diaphragm. *Br J Cancer* 1978; 38: 273-279
- 659 Wysowski DK, Comstock GW, Helsing KJ, Lau HL. Sex hormone levels in serum in relation to the development of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 791-799
- 660 Yusuf S. Obtaining medically meaningful answers from an overview of randomized clinical trials. *Stat Med* 1987; 6: 281-286
- 661 Zaninetti P, Franceschi S, Baccolo M, Bonazzi B, Gottardi G, Cerraino D. Characteristics of women under 20 with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 477-482
- 662 Zarkovic G. Alterations of cervical cytology and steroid contraceptive use. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 369-377
- 663 Zunzunegui MV, King M-C, Coria CF, Charlet J. Male influences on cervical cancer risk. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 304-307

Figura 12
RR de los CO en el C. de Mama
de mama por año de publicación

43 libros
4 cuadernos