

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CÁNCERES GINECOLÓGICOS Y COLORECTAL: RIESGOS Y BENEFICIOS CON EL USO DE ANTICONCEPTIVOS

Dr. Manuel Parra A.¹, Dr. Nelson Burgos S.², Dra. Rosario Rivadeneira³

RESUMEN

Los cánceres ginecológicos y colorectales se asocian a nivel mundial a importantes tasas de morbilidad y mortalidad. Tanto en estudios de cohorte, como de casos y controles se ha establecido una disminución del riesgo para los cánceres ginecológicos y colorectal asociado al uso de algunos métodos anticonceptivos (MAC), situación que puede ser desconocida por muchos equipos de salud y las pacientes. Los MAC de barrera han demostrado ser eficaces en la disminución de la incidencia del cáncer de cuello uterino, pero el uso de anticonceptivos orales (ACOs) en el tiempo han determinado un aumento del riesgo para éste cáncer. Al analizar la situación del cáncer de endometrio, ovario y colon/recto hay bastante evidencia que demuestra la disminución del riesgo de éstos al usar ACOs. Sin embargo para el cáncer de mama aparentemente no cambiarían su riesgo, independiente del tiempo de uso.

Palabras Claves: Cáncer de ovario, endometrio, cuello uterino mama y colon/recto, métodos anticonceptivos, anticonceptivos orales.

SUMMARY

Gynecological carcinomas and colorectal cancer are associated with significant morbidity and mortality. Cohort and case-control studies have established that several contraceptive methods effectively reduce the risk of gynecological cancer; however, many women and clinicians are not aware of the protection provided by contraceptives. Barrier contraceptives decrease the risk of cervical cancer but there is a positive association between cervical cancer risk and duration of oral contraceptive use. Oral contraceptive use is associated with a decreased risk of endometrial, ovarian,

and colorectal carcinomas. Reports on the association between breast cancer and oral contraceptive are conflicting. However, it seems that there is no increased risk regardless the dose or duration of use.

Key Words: Ovarian endometrial, cervical, breast, colorectal, carcinomas, gynecological cancer, contraceptives, oral contraceptives.

INTRODUCCIÓN

Para el año 2006 las proyecciones en Estados Unidos de América (E.U.A.) indicaban una disminución en el cáncer de cuello de útero, lo que continua con la tendencia observada en las últimas tres décadas, lográndose un descenso en las tasas de incidencia y mortalidad a un 50%. Es importante considerar las diferencias que se presentan por etnias y razas, observando una incidencia mayor en mujeres hispanas y una tasa de mortalidad en las afroamericanas que llega a ser el doble que las mujeres de raza blanca. ¹

En relación al cáncer de endometrio continua siendo el cáncer ginecológico más frecuente en E.U.A. y da cuenta del 6 % de todos los cánceres en mujeres. Durante los últimos 20 años la mortalidad por este cáncer ha disminuido en mujeres de raza blancas pero no ha sido así para otras etnias y razas. Si bien la incidencia de cáncer de endometrio en mujeres afroamericanas es la mitad que para mujeres de raza blanca, la mortalidad alcanza al doble. ¹

Desde comienzos de la década de los 90, la incidencia de cáncer de ovario ha ido en disminución. Sin embargo, éste es frecuentemente diagnosticado en estadios avanzados de la enfermedad, ya que no da síntomas en etapas precoces y no existen pruebas de tamizaje eficaces. Tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de ovario es mayor en mujeres de raza blanca, que en mujeres de cualquier otra raza.

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más frecuente en las mujeres de E.U.A. El uso de métodos de tamizaje y los avances en su tratamiento han llevado a una disminución en su mortalidad. A pesar de esto, las muertes por cáncer de

¹ Unidad de Endocrinología Ginecológica y Climaterio, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Alemana de Santiago. Hospital Clínico Universidad de Chile. Chile.

² Unidad de Mastología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Clínica Indisa de Santiago. Chile.

³ Fellow Ginecología y Obstetricia, Universidad de Chile, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

colon en E.U.A. son mayores que las de los tres cánceres ginecológicos evaluados anteriormente juntos (Figura 1) ¹.

Si observamos la sobrevida a 5 años de los cánceres ginecológicos y colorrectal vemos que, en general, ésta es significativamente mejor para los estadios iniciales que para los casos más avanzados de la enfermedad ². Con una sobrevida a 5 años para el cáncer cervicouterino, considerando todos los estadios de 72%, si éste es localizado la sobrevida aumenta a un 92%. Por otro lado para el cáncer de endometrio, la sobrevida a 5 años es de 93.2% para cualquier estadio y de 83.2% si se encuentra localizado al momento del diagnóstico ². Datos obtenidos en mujeres con cáncer de ovario entre los años 1996 y 2002, muestran que la sobrevida a 5 años es de 45%, si bien, el diagnóstico de enfermedad localizada tiene mucha mejor sobrevida (93% y 92 % para mujeres menores y mayores de 65 años, respectivamente), la alta incidencia de diagnóstico tardío hace caer las tasas de sobrevida global de la enfermedad de forma importante. Estudios recientes, indican que la sobrevida actual del cáncer de ovario a 3 años sería mayor al 60%, lo que sugeriría que la sobrevida global a 5 años podría ser mayor al 50% en un futuro próximo.³ Y por último al revisar la sobrevida del cáncer colorrectal localizado a 5 años esta llega a un 90% y para cualquier estadio se reduce a un 63%. (Figura 2) ².

Al revisar estos datos estadístico creemos de gran importancia el revisar que beneficios o riesgos pueden generar en los cánceres ginecológicos y colorrectal los MAC y especialmente los ACOs.

PREVENCIÓN DE CÁNCERES GINECOLÓGICOS Y COLORRECTAL

Detección precoz de lesiones precursoras:

La detección precoz de lesiones precancerosas es el método más eficaz de prevenir los carcinomas. Un gran número de métodos de detección precoz (PAP, mamografía, test

de hemorragia oculta en deposiciones, entre otros) han sido implementados en E.U.A. y han logrado disminuir la prevalencia de cáncer y especialmente de cánceres ginecológicos. A modo de ejemplo, el uso de Papanicolaou anual ha disminuido la incidencia de cáncer de cuello uterino, la mamografía en mujeres mayores de 40 años a facilitado la detección precoz del cáncer de mama y el uso regular del test de hemorragia oculta en deposiciones y la colonoscopia en pacientes mayores de 50 años ha demostrado ser el método más efectivo para prevenir el cáncer de colon y recto.

Diversos estudios no han logrado demostrar un rol preventivo del auto examen mamario en la detección precoz de cáncer de mama. En 2002, el U.S. Preventive Services Task Force concluyó, en sus recomendaciones de screening de cáncer de mama, que la evidencia a ese momento era insuficiente para recomendar a favor o en contra el auto examen mamario como método aislado de tamizaje de cáncer de mama ⁴.

De la misma manera, el examen pélvico no es útil en la detección de cancer de útero ni ovario. Sin embargo, la inspección visual de la vulva puede mejorar la detección de melanomas vulgares.

Control de hábitos:

El tabaquismo afecta a todos los sistemas del organismo y es responsable de aproximadamente 30% de todas las muertes por cáncer. Un estudio de casos y controles asoció el consumo de tabaco con un aumento al doble en el riesgo de padecer cáncer cervicouterino, pero por otro lado su uso se asoció a una disminución del riesgo de cáncer de endometrio ⁵.

La mantención de un adecuado peso corporal es una medida importante a considerar si se quiere disminuir el riesgo de padecer un cáncer. La obesidad se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de mama, endometrio y colon, entre otros. La Sociedad Americana del Cáncer recomienda una dieta saludable a base de alimentos de origen vegetal. El ejercicio



Figura 1: Cáncer ginecológico y colorrectal. Incidencia y tasa de mortalidad al 2006. En el gráfico se puede apreciar lo que ha sucedido con los cánceres ginecológicos y colon/recto durante el año 2006 en los E.U.A., con una importante incidencia para los cánceres de endometrio y colon/recto y con mortalidad elevada para el cáncer de ovario.

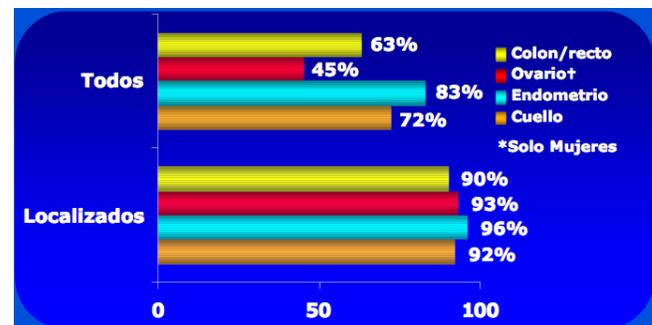


Figura 2: Cáncer ginecológico y colorrectal. Sobrevida a 5 años.

† La tasa de cáncer de ovario para mujeres < de 65 años, para mujeres ≤ a 65 años, la tasa es levemente inferior (92,4%). Los cánceres ginecológicos y de colon/recto tienen buenas sobrevidas si son diagnosticados en etapas precoces, pero si se consideran todos los estadios, disminuyen su sobrevida en especial el cáncer de ovario.

físico también colabora a la mantención de un adecuado peso y a disminuir el riesgo de cáncer. La recomendación es un mínimo de 30 minutos diarios de ejercicios, 5 veces a la semana; aunque pequeños aumentos en la actividad también han mostrado ser beneficiosos ⁶.

Métodos Anticonceptivos:

Los beneficios de los anticonceptivos hormonales en la prevención del cáncer han sido ampliamente estudiados. Grandes estudios poblacionales muestran que su uso disminuye el riesgo de padecer cáncer de endometrio, ovario, colon y recto. Este efecto benéfico se aprecia incluso en mujeres portadoras de mutaciones genéticas de alto riesgo como son BRCA1 o BRCA2. Sin embargo, el uso de ACOs se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de cuello uterino ^{7,8}.

Los métodos de barrera disminuyen el riesgo de cáncer cervicouterino. Este efecto estaría dado principalmente por su capacidad de proteger al cuello del útero de las infecciones de transmisión sexual ⁹.

El uso de dispositivos intrauterinos (DIU), especialmente aquellos con levonogestrel, como MAC se asocia a un menor riesgo de cáncer de endometrio ^{10,11,12}.

Las mujeres deberían recibir información referente a los riesgos y beneficios de los distintos tipos de MAC en relación al cáncer, esto como parte del consejo profesional al momento de elegir un método para su planificación familiar.

ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CARCINOMAS GINECOLÓGICOS

Vessey y Painter analizaron los datos obtenidos por la Oxford Family Association en un estudio que investigó la relación entre los ACO y el riesgo de padecer cánceres ginecológicos. Entre los años 1968 y 1974 se reclutaron de clínicas de planificación familiar 17.032 mujeres entre 25 y 39 años, usuarias de ACOs, diafragma o DIU. Se realizaron seguimientos hasta el año 2004. En el estudio se logró observar una fuerte asociación positiva entre el riesgo de cáncer de cuello uterino y el tiempo del uso de ACOs y un a la vez un efecto protector de los mismos frente al riesgo de cáncer de endometrio y ovario. Este efecto protector persistió por más de 20 años después de suspendido el ACO (Figura 3). El riesgo relativo (RR) combinado para todos los cánceres ginecológicos fue de 0.7 (95% IC, 0.5- 0.8), sugiriendo que el beneficio sería mayor que los riesgos. Se debe considerar, eso si, que estos datos se obtuvieron en mujeres usando preparaciones anticonceptivas antiguas, con altas dosis de hormonas. Un 67% de las participantes en el estudio usaron ACOs con 50 ug. de estrógeno ⁷ (Tabla 1).

Otros estudios sugieren que el riesgo de cáncer de cuello uterino está asociado a usos prolongados (mayores a 5 años) de ACOs y ligado principalmente a la falta de uso de métodos

de barrera asociados. Se debe considerar que los estudios que evalúan riesgo de padecer cáncer cervicouterino tienen variables confundentes como la historia sexual, la presencia de infección por virus papiloma humano y la frecuencia de estudios citológicos. ^{13,14,15}

El riesgo de cáncer de endometrio disminuye significativamente a medida que el tiempo de uso de los anticonceptivos aumenta. Un meta análisis de Schlesselman que evaluó el RR de cáncer de endometrio mostró una reducción de este riesgo del 60% con 4 años de uso de ACOs. El beneficio aumentaba a un 70% luego de 12 años de uso del método ¹⁶.

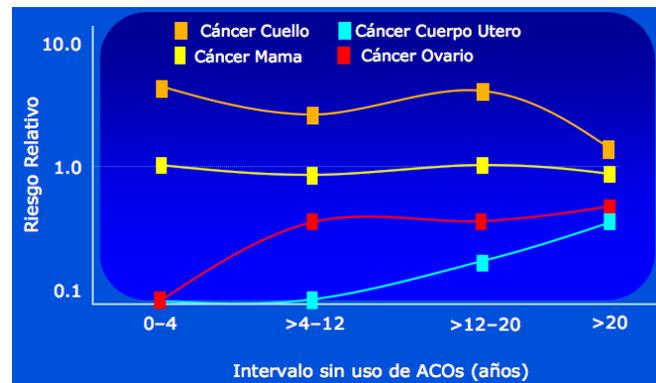


Figura 3: Riesgo de cáncer ginecológico y tiempo post suspensión ACO. En el gráfico se puede apreciar que al suspender los ACOs, se produce una disminución en el riesgo del cáncer de cuello y un aumento en los cánceres de ovario y cuerpo uterino, para el cáncer de mama éste se mantiene estable. Adaptado de Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. findings in a large cohort study, 1968–2004. British Journal of Cancer. 2006;95:385–389

Sitio del Cáncer	Rate Ratio (95% Intervalo Confianza)
Cuello	6.1 (95% CI, 2.5–17.9)*
Cuerpo Uterino	0.1 (95% CI, 0.0–0.4)*
Ovario	0.3 (95% CI, 0.1–0.5)*
Sitios combinados	0.7 (95% CI, 0.5–0.8)†

Tabla 1: Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer ginecológico.*Comparación para > 97 meses de uso con no uso. †Comparación de mujeres que aun usan ACO con las que nunca usaron. En la tabla se puede apreciar el alto riesgo para cáncer de cuello al ser usuaria de ACOs y el factor protector que se demuestra para cáncer de cuerpo uterino y ovario, e incluso para sitios combinado de los cánceres. Adaptado de Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. findings in a large cohort study, 1968–2004. British Journal of Cancer. 2006;95:385–389

A mayor tiempo de uso de los ACOs, mayor parece ser su efecto protector sobre el cáncer de ovario. Esto ha sido evaluado por varios estudios, incluido el Cancer and Steroid Hormone Study realizado por el centro de control de enfermedades del National Institute of Health ¹⁷. El efecto protector se hace evidente con sólo 3 a 6 meses de uso de ACOs y la reducción en el RR de cáncer se aprecia con el uso de todas las formulaciones ACOs, independiente del contenido de etinilestradiol, tipo de progestina o dosis de la formulación. La disminución del RR se ha traducido en una disminución de la mortalidad por cáncer de ovario.¹⁸ En Inglaterra y Escocia la mortalidad por cáncer de ovario ha disminuido constantemente en mujeres menores de 55 años. Este descenso es concordante en tiempo y magnitud con la exposición de esta población a los ACO y no es resultado de los tratamientos o de cambios en las tasas de ooforectomías realizadas ^{17,18,19,20,21,22,23}.

Los meta-análisis que buscan relación entre cáncer de endometrio y uso de ACOs, muestran que el uso de ACO combinados se asocia a una disminución del riesgo de padecer cáncer de endometrio. También existiría un efecto residual protector, que persiste por largo tiempo después de la suspensión de los ACOs. Sin embargo, el valor absoluto de disminución del riesgo ocurre a nivel individual en cada paciente. Así, la probabilidad de una mujer de 74 años de permanecer libre de cáncer de endometrio aumenta de 97.6%, sin uso de ACOs a 98.6% después de 12 años de uso de los mismos ¹⁶.

La reducción del riesgo de cáncer de ovario asociada al uso de ACOs persiste por más de 10 años después de suspendidos. En cuatro estudios de casos y controles publicados en la década de los 80 muestran que el uso de ACOs se mantiene bajo el RR de 1,0. Las mujeres con un largo uso de ACOs tienen un 40% menos riesgo de desarrollar cáncer de ovario luego de discontinuar el tratamiento. Los anterior sugiere que el uso de ACOs provee de protección a largo plazo contra el cáncer de ovario ^{14,17,20,21}.

El uso de ACOs también reduce el riesgo de cáncer de ovario en mujeres de alto riesgo. Aproximadamente un 10% de todos los cánceres de ovario son hereditarios. Mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de ovario, de un 45% y 25% respectivamente. Dos estudios de casos y controles han demostrado que el uso de ACOs reduce el riesgo de cáncer de ovario hasta en un 15% en estas mujeres, luego de a lo menos un año de uso de ACOs. Y el uso a largo plazo (mayor a 6 años) se asoció a una disminución del riesgo de un 60% ^{22,23}.

CONTRACEPTIVOS DE BARRERA: disminución del riesgo de neoplasia intraepitelial (NIE):

La mucosa del cuello del útero está compuesta por una mono

capa relativamente frágil de células epiteliales columnares. Esto hace que sea un epitelio bastante friable, quedando demostrado por el fácil sagrado que presenta después de cualquier contacto. Se ha postulado que el cuello uterino sería el lugar de entrada del virus de la inmunodeficiencia humana y de otras enfermedades de transmisión sexual como el virus papiloma humano, cuya infección se asocia a cáncer cervicouterino y a alteraciones en el examen citológico de Papanicolaou ²⁴.

La Tabla 2 muestra los resultados del estudio de casos y controles que incorpora 103 mujeres con NIE de alto grado y 259 controles. Las mujeres portadoras del NIE, habían utilizado un MAC de barrera la mitad de las ocasiones que las pacientes del grupo control. Al analizar por separado el uso de preservativos y diafragmas se demostró un menor riesgo de neoplasia. También se analizó el uso de espermicidas, el cual no se asoció a disminución del riesgo de cáncer cervicouterino al ser analizado en forma independiente ⁹.

Una revisión sistemática de 28 estudios publicados, realizada por Smith y otros en 2003, encontró que el RR de cáncer cervicouterino aumenta a mayor tiempo de uso de los ACOs ²⁴. Esto se debería al menor uso de métodos de barrera en esa población. Se debe hacer notar que los estudios de factores de riesgo para cáncer de cuello uterino tienen posibles variables confundentes como la historia sexual, el estado de portador de infección por virus papiloma humano (VPH) y la frecuencia de estudios citológicos cervicales realizados. El diseño de los estudios, los métodos de análisis utilizados y las técnicas usadas para medir el estado de portador de VPH varían en cada estudio. Por lo anterior, existe una gran heterogeneidad estadística entre los mismos y los resultados de RRs deben ser analizados con cautela. En la mayoría de los estudios la evaluación de las variables de comportamiento (número de parejas sexuales, uso de preservativo, etc.) y los datos de las citologías cervicales fue incompleta y, por lo tanto, los

Anticonceptivo Barrera	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza
Algunos Métodos de Barrera (Condón, Espermicidas o Diafragma)	0.5	0.2–0.9
Uso solo Condón	0.5	0.2–1.0
Uso solo Diafragma	0.3	0.1–0.9

Tabla 2. Riesgo de Neoplasia Intrepitelial Cervical y uso de anticonceptivos de barrera. En la tabla queda demostrado el efectoprotector en el riesgo de neoplasia intraepitelial con el uso de MAC de barrera, con un promedio de riesgo de 0,5.

Coker AL, Hulka BS, McCann MF, Walton LA. Barrier methods of contraception and cervical intraepithelial neoplasia. *Contraception*. 1992;45:1-10.

resultados no se ajustaron en relación a estas variables. En particular, las pacientes no usuarias de ACOs tienden a usar más preservativo, por lo que estarían más protegidas contra el cáncer cervicouterino ²⁴.

ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CÁNCER DE MAMA: resultados conflictivos.

La asociación entre el uso de ACOs y cáncer de mama no es clara. Estudios que han evaluado esta asociación están influenciado por un gran número de variables como son la dosis de estrógeno del ACO usado, la aparición de las nuevas progestinas, aumento del uso de métodos de tamizaje para cáncer de mama, inicio del uso de ACOs a edades menores y mayor tiempo de uso.

En 1996, el Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, realizó un reanálisis de 54 estudios, con un total de 53.297 mujeres con cáncer de mama y 100.239 controles. Reportó un aumento en el riesgo de cáncer de mama que disminuye con el tiempo. Con edad promedio al diagnóstico del cáncer mama fue 49 años. Las mujeres que en ese momento estaban usando un ACO tenían un leve aumento del RR de cáncer (RR 1.24 con 95% de IC, 1.15-1.33) Este riesgo disminuía con el tiempo, pero persistía aumentado hasta 10 años después de suspendido el ACO (RR 1.07 con 95% de IC, 1.02- 1.13). El riesgo era mayor para mujeres que habían iniciado el uso de ACOs antes de su primer embarazo de término (RR 1.33), al ser comparadas con las mujeres que iniciaron su uso después de su primer embarazo (RR 1.21). La hipótesis de los investigadores fue que las diferencias observadas se debían a la diferenciación el tejido mamario asociada al embarazo ²⁵.

Varios factores han cambiado desde el estudio del Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer en 1996, incluyendo una reducción en las dosis de estrógeno de los ACOs, el desarrollo de nuevas progestinas y el aumento del uso de métodos de tamizaje para cáncer de mama. Esto llevó a Kahlenborn y otros a realizar un meta-análisis el 2006 que incluyó solo estudios realizados en mujeres durante o después de 1980 y que, al momento del diagnóstico del cáncer de mama fueran premenopáusicas (menores a 50 años). Se incluyeron 34 estudios y se concluyó que existía un aumento del riesgo de cáncer de mama premenopáusicas en mujeres usuarias de ACOs. El riesgo era mayor para las mujeres que habían iniciado su uso antes del primer embarazo de término.

²⁶

Marchbanks y otros realizaron un estudio de casos y controles en varias ciudades de E.U.A. y no encontraron mayor riesgo de cáncer de mama asociado al uso de ACOs, independiente de la dosis o del tiempo de uso ²⁷.

El estudio CARE (Women's Contraceptive and Reproductive Experiences), un estudio poblacional de casos y controles,

no mostró aumento en el riesgo de cáncer de mama in situ ni invasor en mujeres usuarias actuales o con historia de uso de ACOs, al compararlas con pacientes que nunca habían usado ACOs. Este estudio incluye un análisis que se limitó a mujeres que iniciaron su uso en su cuarta década de la vida. El estudio CARE tampoco logró encontrar una asociación entre el uso de Medroxiprogesterona inyectable de depósito o anticonceptivos implantables y riesgo de cáncer de mama ²⁸.

ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CÁNCER COLORECTAL

Estudios epidemiológicos realizados en monjas y mujeres menopáusicas usuarias de terapia hormonal de reemplazo sugieren una asociación entre las hormonas reproductivas y el cáncer colorrectal. Los resultados de estudios de casos y controles y estudios de cohortes que evalúan el uso de ACOs y el riesgo de cáncer colorrectal muestran que el haber usado alguna vez un ACO provee de protección contra el cáncer de colon y recto. El Odds Ratio combinado de los estudios de cohorte es de 0.8, lo que sugiere una relación inversa entre el uso de ACOs y el cáncer colorrectal. El tiempo de uso no se correlacionó con un menor riesgo. La hipótesis planteada según estudios in vitro es que el estrógeno actuaría como un supresor de tumor en la patogénesis de este cáncer.⁷

CONCLUSIÓN

Los cánceres ginecológicos y colorrectal están entre las diez primeras causas de mortalidad por cáncer en mujeres. Cada día la planificación familiar cobra más importancia considerando que hoy en día el inicio de la vida sexual es más precoz y la tasa de nacimientos ha disminuido significativamente en las últimas décadas.

Diversas campañas gubernamentales y los medios de comunicación han llevado a que las pacientes estén más informadas acerca de los MAC disponibles y que soliciten más información acerca de los mismos. Los ACOs son uno de los MAC más usados por las mujeres actualmente. Muchos profesionales de la salud desconocen la disminución del riesgo de algunos cánceres ginecológicos y colorrectal que proveen los ACOs. Esta información debiera ser entregada a las pacientes porque puede ser un factor a considerar a la hora de elegir su MAC. Por último, es de vital importancia recalcar que el uso de ACOs para prevención de embarazo no excluye la obligación de utilizar preservativo para la prevención en enfermedades de transmisión sexual entre ellas el cáncer de cuello uterino.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures—2006. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2006PWSecured.pdf>. Accessed February 5, 2007.
2. Ries L, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2003. SEER Cancer Statistics

- Review. November 2005; http://seer.cancer.gov/cgi-bin/csr/1975_2003/search.pl#results. Accessed December 20, 2006.
3. Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol.* 2006;108:521-528.
 4. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer recommendation. Available at: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/brcanrr.htm>. Accessed March 16, 2007.
 5. Baron JA, Byers T, Greenberg ER, Cummings KM, Swanson M. Cigarette smoking in women with cancers of the breast and reproductive organs. *J Natl Cancer Inst.* 1986;77:677-680.
 6. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gancler T, Andrews KS, Thun MJ. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2007 Jan-Feb;57(1):66.
 7. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer.* 2006;95:385-389.
 8. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A. Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Saf.* 2001;24:741-754.
 9. Coker AL, Hulka BS, McCann MF, Walton LA. Barrier methods of contraception and cervical intraepithelial neoplasia. *Contraception.* 1992;45:1-10.
 10. Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57:120-128.
 11. Lassi DL, Savitz DA, Hamman RF, Baron AE, Brinton LA, Levines RS. Invasive cervical cancer and intrauterine device use. *Int J Epidemiol.* 1992;21:1030-1031.
 12. Castellsague X, Thompson WD, Dubrow R. Intra-uterine contraception and the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer.* 1993;54:911-916.
 13. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results of the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Lancet.* 1988;2:1331-1335.
 14. La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, et al. Oral contraceptives and cancers of the breast and of the female genital tract: interim results from a case-control study. *Br J Cancer.* 1986;54:311-317.
 15. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-67
 16. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives: a practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997;12:1851-1863.
 17. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med.* 1987;316:650-655.
 18. Wu ML, Whittemore AS, Paffenbarger RS, et al. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. I. Reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol.* 1988;128:1216-1227.
 19. Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Jones L. The effects of oral contraceptives and parity on ovarian cancer trends in women under 55 years of age. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:783-788.
 20. Stanford JL. Oral contraceptives and neoplasia of the ovary. *Contraception.* 1991;43:543-556.
 21. Rosenberg L, Shapiro S, Slone S, et al. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA.* 1982;247:3210-3212.
 22. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer.* 2004;91:1911-1915.
 23. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1998;339:424-428.
 24. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-67
 25. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347:1713-1727.
 26. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1290-1302.
 27. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:2025-2032.
 28. National Institute of Child Health and Human Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences