

2. Un aumento del riesgo en usuarias actuales: solamente las que usan TEP por más de tres años. Porque solamente controles, 15 casos ductales y 28 casos con tejido lobular usaron TEP, los resultados favorecen la interpretación de que el aumento se encontró muy rápido. Recordemos que detectar el crecimiento de cáncer de mama por mamografía toma, en promedio siete años y diez años por examen clínico. Los estudios epidemiológicos encuentran un aumento del riesgo en pocos años de exposición.
3. Las mejores tasas de supervivencia en mujeres cuyos tumores son detectados durante el uso corriente de TH implican menos avance y agresividad de la enfermedad.
4. Un aumento en los tumores RE+ se ve más pronto con TEP, y se observa un riesgo mayor con uso diario continuo de TEP.

Leon Speroff, MD

Professor of Obstetrics and Gynecology
Oregon Health and Science University
Portland, OR

Credentialed NAMS Menopause Practitioner
Member, NAMS Board of Trustees

Referencia

1. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103-115.

Comentario. La evidencia de estudios controlados randomizados y estudios observacionales ha mostrado que mujeres que toman TEP (la variedad más común estudiada son los estrógenos conjugados más acetato de medroxi-progesterona en dosis más altas que las que se usan ahora) para los síntomas relacionados con la menopausia son más propensas a ser diagnosticadas con cáncer de mama. La relación es mayor para TEP que para TE sola. El porqué puede haber diferencias por preparación, dosis, frecuencia de uso, o posiblemente ruta de admi-

nistración, continúa siendo intrigante. La inferencia del WHI es limitada porque solamente una preparación de TEP fue usada.

Liu y colaboradores revisaron la base de datos de Surveillance, Epidemiology and End Results para reportar los factores de riesgo para mujeres más jóvenes (55-74 años) quienes habían desarrollado cánceres de mama. Sus primeros reportes¹ se encontraron en mujeres más viejas (65-79 años). Un más amplio espacio de edades y más información en como la TEP fue administrada mejoró el segundo reporte. Llamadas digitales aleatorias ayudaron a determinar el uso de TH en casos y controles. Aquellas sin teléfonos fijos no se incluyeron. En el reporte previo se usaron cuestionarios enviados por correo. Se hizo adjudicación central del tipo histológico, lo cual es importante porque en el WHI, por ejemplo, la adjudicación central al final clarificó que la TEP no aumenta el riesgo cardiovascular.

Cada diseño de un estudio tiene fallas y fortalezas. La metodología de casos y controles es especialmente apropiada para estudiar enfermedades o eventos raros, para examinar condiciones que se desarrollan en largo periodo de tiempo y para desarrollar hipótesis primarias. De todos los diseños, el de casos y controles tiene el mayor número de sesgos o posibles errores, ellos dependen completamente de la alta calidad de los registros existentes.

Esta investigación no tiene el lujo de verificar la prescripción exacta de los registros farmacéuticos. En contraste, el Million Women Study (MWS) fue una cohorte grande con más de 1.000 casos de ILC. En el MWS, la asociación de TH con cánceres ductales, lobulares y tubulares más invasivos fue generalmente mayor para TEP que para TE, y se atenuó con el aumento del IMC. El diseño de la cohorte, de casos y controles, al contrario, es superior para estudiar la causa, el curso de la enfermedad y el seguimiento a un grupo de sujetos en el tiempo. La causa generalmente no se puede probar porque el estudio es observacional; el investigador no interviene en un diseño randomizado. El WHI no pudo responder la pregunta de si el riesgo de TEP era diferente por tipo histológico. Tenía muy pocos cánceres lobulares.

De interés en el trabajo de Liu y colaboradores fue la asociación de ambos TEP, cíclico (<25 día/mes) y continuo, con más frecuencia ILC y DLC en los tres años de uso.

El problema del sesgo de supervisión tal vez curativo en reportes anteriores en la relación de estrógenos e IDC se vio menos en esta investigación. El uso actual de TE se asoció con menos frecuencia de IDC (el carcinoma más común) pero no con ILC o IDLC (mucho menos común). Sabemos poco acerca de la diferencia de razas porque el 90% de las mujeres eran caucásicas. No hubo casos suficientes para determinar los efectos del IMC. Hubo un pequeño número de controles en ambos regímenes de TEP, y el tamaño de la muestra fue muy pequeño para medir el tiempo desde el último uso en las usuarias anteriores. Los casos de ILC son más a menudo multifocales; pueden ser difusos, bilaterales, difíciles de diagnosticar y menos sensibles a la mamografía.

A través de los estudios, cualquier formulación es examinada; aparentemente el riesgo de cáncer de mama desaparece con la suspensión de la terapia. Los efectos de la TH en el pronóstico de cáncer de mama permanecen poco claros.

Mientras los estudios observacionales sugieren que el pronóstico es mejor en usuarias de TH, el WHI no. El WHI tuvo pocos cánceres

para evaluar la mortalidad específica para cáncer de mama. Se necesita investigación continua dirigida a identificar la relación entre los tipos de TH, cáncer, densidad mamaria y riesgo de cáncer de mama por tipo histológico. La idea es identificar las mujeres que pueden estar a mayor riesgo de exposición a TH. Muchos factores de confusión hacen de esta una tarea difícil (p. ej. obesidad, uso de alcohol, densidad mamaria, tipo histológico y sesgo de las muestras). Claramente el concepto de una clase de droga es inadecuado.

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH
Professor of Reproductive Endocrinology
Adjunct Professor of Biostatistics and Epidemiology
Adjunct Professor of Medicine (Cardiology)
Oklahoma University Health Sciences Center
Oklahoma City, OK
Chair, NAMS Professional Education Committee
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

Referencia

1. Li CL, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-3263.