

Terapia Hormonal Posmenopáusica y Riesgo de Cáncer de Mama: la Cohorte Multiétnica

SULGGI LEE*, LAURENCE KOLONEL**, LYNNE WILKENS**, PEGGY WAN*, BRIAHENDER-SON* AND MALCOLM PIKE*

RESUMEN

Estudios epidemiológicos diversos indican que la terapia menopáusica estrógenos-progestágenos (TEP) se asocia con un aumento del cáncer de mama. No obstante, se hacen necesarios estudios adicionales para establecer si esta asociación varía según factores pronósticos específicos, y con la etnicidad. Realizamos un estudio de cohorte en un grupo de 55.371 mujeres afroamericanas, hawaianas nativas, japonesas-americanas, latinas y blancas, posmenopáusicas, entre 45 y 75 años de edad, en el Estudio de Cohorte Multiétnico (ECM). Después de un promedio de 7.3 años, se identificaron 1.615 casos incidentes de cáncer invasivo de mama. Los riesgos relativos ajustados (RRs) fueron analizados según las diversas formas de terapia hormonal (TH). Asumiendo que las usuarias actuales continuaran el uso de TH hasta el final del seguimiento, el uso actual de TEP se asoció con un 29 % de aumento del riesgo de cáncer de mama por cinco años de uso (IC95% = 23-35%), y en los casos del uso actual de Terapia Estrogénica (TE), con un aumento del 10% en el riesgo, por cinco años de uso (IC95% = 5-16%). Tales datos aumentaron sólo en forma muy poco importante cuando ajustamos para el estimado -3% de aquellas mujeres quienes suspendieron la TH, por año de seguimiento. La TEP y la TE se asociaron con riesgos mayores en las mujeres más delgadas, pero el aumento en el riesgo con TEP fue aún más evidente en mujeres con Índice de Masa Corporal (IMC) > 30 kg/m². El uso actual de TEP se asoció con mayor riesgo para tumores ER+/PR+, ER+/PR- y ER-/PR-. Hubo escasa diferencia en el riesgo, según el estado de la enfermedad o el subtipo histológico. El aumento con TEP fue visto muy claramente en todos los cinco grupos étnicos, y el aumento con TE, en cuatro de los cinco grupos.

Palabras clave: cáncer de mama; terapia de reemplazo hormonal.

SUMMARY

Epidemiological studies indicate that menopausal estrogen-progestin therapy (EPT) use is associated with an increase in breast cancer risk. Further data are needed on whether this association varies by specific prognostic factors and ethnicity. We conducted a cohort study among 55,371 African-American, Native Hawaiian, Japanese-American, Latina and White postmenopausal women aged 45-75 years old in the Multiethnic Cohort Study (MEC). A total of 1,615 incident invasive breast cancer cases were identified over an average of 7.3 years. Adjusted relative risks (RRs) were computed for the various forms of hormone therapy (HT). Assuming current users continued HT use to the end of followup, current EPT use was associated with a 29% increased risk of breast cancer per 5 years of use (95% confidence interval (CI) = 23-35%), and current estrogen therapy (ET) use with a 10% increase in risk per 5 years of use (95% CI = 5-16%). These figures increased to only a very small extent when we adjusted for the estimated -3% of such women who stop HT use, per year of follow-up. EPT and ET use were associated with greater risk among leaner women, but the increase in risk with EPT use was still very evident in women with BMI >30 kg/m². Current EPT use was associated with increased risk for ER+/PR+, ER+/PR- and ER-/PR- tumors. There was little difference in risk by stage of disease or histology subtype. The increase with EPT use was clearly seen in all 5 ethnic groups; and the increase with ET in 4 of the 5 groups.

Key words: breast cancer; hormone replacement therapy.

Desde los años 1960, la terapia hormonal posmenopáusica, inicialmente en forma de TE y desde la mitad y al final de 1970, en forma de terapia combinada estrógeno-progestágeno (TEP), ha sido ampliamente usada. El Grupo Colaborador sobre Factores Hormonales en Cáncer de Mama (CGHFBC), condujo un análisis con datos de 51 estudios epidemiológicos sobre el efecto de TH en el aumento del cáncer de mama. En esta revisión, el RR de cáncer de mama se consideró aumentado en 2.3% (IC 95% = 1.1- 3.6%) por año de TH y 5.8% (IC 95% = 20.4- 12.4%) por año de TEP, en estudios para evaluar el riesgo de TEP2-5. Desde entonces, diversos estudios con poder estadístico6-15 y dos estudios aleatorizados16-17 han reportado mayor aumento de riesgo con TE que con TEP. En un meta análisis reciente de todos los estudios publicados para evaluar la duración de TEP y aumento de riesgo de cáncer de mama, hemos calculado que el aumento en el riesgo fue del 5.2% por año de uso (29%/5 años de uso) en estudios realizados en los EE. UU., y 7.9% por año de uso en los estudios europeos, en los cuales diversas dosis y compuestos son usados18.

Pese a que el uso de TEP está claramente asociado con un aumento global en el riesgo de cáncer de mama, hacen falta más datos para demostrar si la TEP y el aumento del riesgo de cáncer de mama varían según factores específicos pronósticos (IMC, estado de la enfermedad, subtipo histológico y estado de los receptores hormonales) o por diversas fórmulas de TEP (por ejemplo esquema secuencial versus continuo-combinado del progestágeno). Más significativo aún, estudios previos han evaluado el riesgo de cáncer de mama y uso de TH, principalmente en mujeres blancas. En este estudio, presentamos nuestro análisis de la relación entre duración de la TH y riesgo de cáncer de mama en la cohorte multiétnica Hawai-Los Ángeles (CME), estudio de mujeres afro-americanas (AA), nativas hawaianas (NH), japonesas-americanas (JA), latinas (L), y mujeres blancas (WW). También evaluamos el uso de TEP y riesgo de cáncer de mama por IMC, estado de la enfermedad, subtipo histológico y estado de los receptores hormonales.

Material y métodos

Población para estudio

El CME es un estudio prospectivo, en desarrollo, sobre factores dietarios, ambientales y genéticos, en relación con el cáncer y otras enfermedades crónicas. La cohorte incluye 215.251 hombres y mujeres, edades 45 a 75 años en 1993, captados entre 1993 y 1996 en Hawai y California (principalmente en el condado de Los Ángeles). Los aspirantes llenaron un formulario de 26 páginas, autodiligenciado, por correo, el cual incluyó aspectos sobre dieta, factores demográficos, hábitos personales, condición médica previa, medicamentos usados, historia familiar de cánceres comunes, y para las mujeres, historia reproductiva y uso de anticoncepción hormonal y TH. El estudio fue aprobado por el Consejo Institucional

de Revisión de la Universidad de California del Sur y de la Universidad de Hawai.

La fuente primaria para la captación de pacientes fueron los archivos de licencias de conducción del Departamento de Vehículos Automotores de Hawai y Los Ángeles. Una fuente adicional de afro-americanas en California fueron los archivos de la Administración de Cuidado Médico, y en Hawai, se usaron los archivos de registro de votantes para identificar otras hawaianas nativas y Japonesas-americanas. Otras informaciones sobre el diseño del estudio y características de la cohorte, han sido publicadas en otro trabajo19.

Para este análisis, hemos clasificado los miembros de la cohorte en cinco grupos "étnicos": AA, NH, JA, LA y WH, basados en la autoinformación. Las personas de ancestro mixto se asignaron a una de las dichas categorías, según la prioridad en la clasificación siguiente: AA, NH, LA, JA y WH. La cohorte también incluyó un número relativamente escaso de chinas, filipinas y otras etnias, no incluidas en este trabajo.

Vigilancia

Los casos de cáncer incidente en California fueron identificados pareando individuos del Programa de Vigilancia de Cáncer en el condado de Los Ángeles y del Registro de Cáncer del Estado de California (RCC). Los casos incidentes de cáncer en sujetos reclutados en Hawai fueron identificados a través del Registro Total de Tumores de Hawai y del RCC (para identificar casos que se habían trasladado a California). Todos tres registros de tumores participaron en la Vigilancia del Instituto Nacional de Cáncer, Epidemiología, y el Programa de Resultados Finales del Registro de Cáncer (SEER)20.

La mortalidad por cáncer y por otras causas se determinó mediante cruce anual con los archivos de mortalidad del Estado de California y de Hawai, y periódicamente con Índice Nacional de Mortalidad. El seguimiento comenzó cuando la mujer ingresó a la cohorte, al tiempo de completar el cuestionario.

Abreviaturas: AA, Afro-Americanas; IMC, Índice de Masa Corporal; CCR, Registro de Cáncer de California; CGHFBC, Grupo Colaborador sobre Factores Hormonales en Cáncer de Mama; IC, Intervalo de Confianza; ICD-O, Clasificación Internacional de Enfermedad para Oncología; TEP, Terapia Estrógenos-Progestágenos; RE, Receptor Estrogénico; TE, Terapia Estrogénica; TH, Terapia Hormonal; JA, Japonesa-Americana; LA, Latina-Americana; MEC, Estudio Multiétnico de Soporte; NH, Nativa-Hawaiana; RP, Receptor progestacional; TP, Terapia Progestacional; RR, Riesgo Relativo; SEER, Programa de Vigilancia, Epidemiología y Programas de Resultados Finales del Instituto Nacional de Cáncer; WH, Blanca.

Colaborador financiero: Instituto Nacional de Cáncer de los EE. UU.; Grant No. CA14089, CA54281.

Correspondencia: Departamento de Medicina Preventiva, USC/Norris Comprehensive Cancer Center, 1441 Eastlake Avenue, Room 4436, Los Angeles, CA 90033-0800 E-mail: mcpike@usc.edu

Recibido: mayo 23 de 2005; aceptado posrevisión: julio 12 de 2005. Publicación de la Unión Internacional de Lucha Contra el Cáncer.

Este estudio incluye la conexión completa al registro de cáncer de Hawai hasta diciembre 31 de 2001 y al registro de cáncer de los Ángeles hasta diciembre 31 de 2002. La relación con el registro de California está completa hasta diciembre 31 de 2001. Las mujeres reclutadas en el condado de los Ángeles se consideraron haber sido seguidas hasta diciembre 31 de 2002; otros sujetos a diciembre 31 de 2001. Los sujetos fueron censados en estas fechas de unión, a menos que se haya hecho un diagnóstico de cáncer incidente o de muerte ocurrida antes de esta fecha.

Criterios de exclusión: cualquier cáncer prevalente (incluyendo carcinoma in situ de mama) identificado por cuestionario o de un registro de cáncer; antes del tiempo de vinculación, estado premenopáusico e histerectomía simple premenopáusica, con conservación de ovarios.

Lo anterior resultó en datos de 55.371 casos adecuados para análisis.

Sólo casos de cáncer invasivo de mama fueron considerados como cáncer de mama en el análisis; se encontraron 1.615 de tales casos. Los datos sobre características de los tumores se obtuvieron del registro de información SEER. Los tumores invasivos se definieron según La Clasificación Internacional de Enfermedad para Oncología (ICDO); clasificación de histología: Carcinoma Dúctal (ICD-O código 8500; n = 1.168), carcinoma lobular puro (ICD-O código 8520; n = 129) y Carcinoma Mixto lóbulo-dúctal (ICD-O código 8522; n = 95). En el análisis, el Carcinoma Lobular fue definido como carcinoma lobular puro o como carcinoma lobular mixto; sin embargo, se realizó un sub-análisis sólo de los casos de carcinoma lobular puro. Otros subtipos excluidos del análisis histopatológico fueron: papilar (ICD-O códigos 8050, 8260, y 8503; n = 18), tubular (ICD-O código 8211; n = 46), mucinoso (ICD-O códigos 8480, 8481; n = 58), medular (ICD-O códigos 8510, 8512; n = 6) y otros (n = 95). El estadio del cáncer mamario fue establecido según el sistema de clasificación SEER, como localizado o no localizado ("avanzado")²⁰. El estado de los receptores estrogénicos (RE) y progestacionales (RP) fueron obtenidos de los registros.

Tipo y edad a la menopausia

Edad a la menopausia se definió como la edad a la última menstruación. Menopausia Natural se definió como el

cese de la menstruación sin uso de anticonceptivos orales o TH. En usuarias de anticonceptivos orales se definió edad a la menopausia como el final del periodo de uso de anticonceptivos orales, si no ocurrió menstruación natural subsiguiente. Para mujeres con TH, edad a la menopausia se definió como el año de iniciación de TH, en la suposición de que la TH se prescribió para síntomas climatéricos. Si una mujer reinició la menstruación normal después de que la TH fue suspendida, se ignoró este periodo de uso de TH. Este es el mismo esquema para aproximar la edad a la menopausia, el cual fue usado en estudios previos sobre TH y cáncer endometrial y de mama^{7, 21, 22}.

Fueron excluidas de todo análisis mujeres con histerectomía simple previa a la menopausia, puesto que se ha demostrado que no hay forma de asignarles una edad a la menopausia en estas mujeres, lo cual llevaría a estimados no ecuánimes de los efectos de TH sobre el riesgo de cáncer de mama^{23, 24}.

Duración de TH según el cuestionario de base

Se preguntó a las participantes en el estudio acerca de TE y TP por separado en el cuestionario. El uso de TEP se calculó con base en la sobre posición entre los periodos reportados de uso de TE y TP. La edad al inicio de TH (TE, TP) se registró como una variable categórica (< 40, 40- 44, 45- 49, 50-54, 55-59, y 60 o más), al igual que la duración del uso de TH (<1, 1-2, 3-5, 6-9, 10-14, 15-19, y 20 o más). Después de que un análisis inicial mostró que la edad al comienzo y años de uso de TH fueron compatibles con la edad de la mujer a la línea basal, se crearon nuevas variables usando tales valores promedio para cada categoría de edad al comienzo y años de uso de TH. Con base en estos valores promedio, la sobre posición del uso de TE y TP fue usada para calcular la edad al comienzo y años de uso de TEP, TE, y TP como variables continuas. Usuarias previas sin información sobre edad al inicio o años de uso de TH, fueron excluidas. Usuarias actuales sin información sobre la edad al inicio y años de uso de TH, fueron excluidas, pero se asumió que eran usuarias continuas si los datos faltantes lo eran sólo en una de tales variables.

Los promedios de riesgo relativo para incidencia de cáncer de mama, los cuales son referidos aquí como riesgos relativos (RR), fueron calculados por medio de modelos de riesgos proporcionales de registros lineales, estratificados por edades al ingreso (en grupos de edades de un año), año de ingreso (años individuales), y ajustados para siete factores de riesgo conocidos de cáncer de mama: edad a la menarca (más o menos 12, >12 a < 15, 15+), edad al primer parto de término (nunca, hasta más o menos 20, >20 a <31, 31+), número de niños (0-1, 2-3, 4+), edad y tipo de menopausia (natural: edad <45, 45-<50, 50-<55, 55+; ooforectomía: edad <45, 45-<50, 50+), IMC (kg/m²) al ingreso (<25, 25-<30, 30+), consumo de alcohol (ninguno, <1 trago/día, un trago al día) y uso de TH. La variable subyacente tiempo en el análisis fue

tiempo desde el día de inscripción hasta el día del diagnóstico de cáncer de mama, muerte o empadronamiento.

Duración del uso de terapia hormonal de reemplazo, actual, ajustada para tiempo en el estudio

El uso actual de TH al ingreso al estudio para la mayoría de las mujeres, continúa por lo menos un periodo más hasta el tiempo del censo, por lo cual el tiempo preciso de la duración del uso de TH es subestimado. En estudios previos nuestros, realizados aproximadamente a cuatro y siete años posreclutamiento, la proporción restante en TH fue 87% y 81%, respectivamente. Nosotros hemos incluido por lo tanto, análisis según los cuales, se asigna una duración de uso adicional para usuarias actuales de TH, basados en la suposición conservadora (es decir, la suposición tendiente a un mayor subestimado de riesgo), de que las usuarias actuales continúan usando TH hasta el día de su censo. Este análisis fue hecho mediante el uso de los métodos antes descritos, con la única modificación de que la duración de uso de TH en usuarias actuales a la línea de base, fue manejada como una covariante tiempo dependiente.

En los resultados ajustados para etnicidad, esta variable fue usada como una variable de estratificación y los riesgos relativos asociados con las variables de exposición fueron asumidos como iguales para los cinco grupos étnicos. Realizamos también análisis estratificados por IMC al ingreso (<25, 25- <30, 30+), estado de la enfermedad (localizado vs. avanzado), subtipo histológico (lobular vs. ductal) y estado de RE y RP. Todos los niveles de significancia estadística (valores de p) mencionados son bidireccionales. Los datos fueron analizados con paquetes de software SAS (Instituto SAS, Cary, Carolina del Norte) y STATA (Stata Corporation, College Station, Texas).

Resultados

Después de todas las exclusiones, se incluyeron en el análisis 55.371 mujeres posmenopáusicas. Después de un periodo de seguimiento de 7.3 años se diagnosticaron 1.615 casos de carcinoma incidente, invasivo, de mama. La edad promedio al ingreso fue 61.1 años. Las mujeres latinas tuvieron una mayor tendencia a presentar una menopausia natural (81.7%) y las afroamericanas a haber tenido ooforectomía bilateral (29.1%) más frecuentemente que los otros grupos étnicos. Las hawaianas tuvieron la menarca a una edad menor (56.6%, más o menos 12 años de edad) que los otros grupos étnicos. Las blancas tuvieron mayor tendencia a ser nulíparas (16.9%), en tanto que las japonesas americanas tuvieron la edad mas tardía para el primer parto. Las japonesas-americanas fueron también las más livianas, con el 7.51% (con IMC<25 kg/m²), en tanto que las afroamericanas fueron las más pesadas, con el 35.6% de ellas con IMC de más o menos 30 kg/ m², seguidas de cerca por las hawaianas nativas. Las mujeres blancas tuvieron mayor tendencia a consumir alcohol, con el 22.2%

de ellas informando el consumo diario de uno o más tragos de licor, mientras la mayoría de las japonesas-americanas nunca tomaron alcohol (78.8%). Las japonesas- americanas (43.7%) y las blancas (45.4%) fueron usuarias mayores de TH y las afroamericanas (55.9%) y las latinas (55.3%) fueron menos propensas a usar TH.

El uso actual de TEP (ajustada por el tiempo en estudio) se asoció con un riesgo aumentado de cáncer de mama para todas las duraciones de uso; el riesgo se consideró aumentado en 29% por cinco años de uso (RR 1.29; IC 95%, 1.23- .35). El uso actual de TE (ajustado por tiempo en el estudio) se asoció con un aumento del 10% en el riesgo de cáncer de mama por cinco años de uso (RR 1.10; IC 95%, 1.05-1.16). El uso previo de TEP se asoció también con un aumento en el riesgo de cáncer de mama por cinco años de uso (RR 1.12; IC 95%, 0.92-1.38), pero este aumento no fue estadísticamente significativo. El uso previo de TE no se asoció con aumento del cáncer de mama (RR 0.99; IC 95%, 0.88-1.11).

Como se esperaba, ajustando para tiempo en el estudio en usuarias actuales de TH, disminuyen los estimados de riesgo para uso actual de TEP y TE, de RR 1.39 a RR 1.29 y de RR 1.13 a RR 1.10, respectivamente.

El aumento del riesgo asociado con el uso actual de TEP se observó en todos los grupos étnicos. El uso actual de TEP se asoció con aumento de riesgo estadísticamente significativo entre afroamericanas (RR 1.19, IC 95% = 1.01-1.41), japonesas-americanas (RR 1.33, IC 95%, 1.24-1.43), latinas (RR= 1.36, IC 95%, 1.20-1.54) y en blancas (RR 1.26, IC 95%, 1-17-1.37). Hubo aumento de riesgo en usuarias actuales de TE en todos los grupos excepto en afroamericanas, este aumento fue estadísticamente significativo para las hawaianas (RR 1.28, IC 95%, 1.05-1.55) y en japonesas americanas (RR 1.18, IC 95%, 1.08-1.30). Esas diferencias por etnicidad para TEP actual (heterogeneidad = 0.272), o TE actual (heterogeneidad = 0.117) o el uso de terapia actual, no fueron estadísticamente significantes. Observamos un aumento significativo en el riesgo entre afro-americanas con uso de TEP previa (RR 1.82, IC 95%, 1.30-2.55). El uso previo de TE no estuvo asociado con un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de cáncer de mama en ninguno de los grupos étnicos.

Los riesgos relativos para uso actual de TEP y TE fueron mayores con IMC < de 25 kg/m². No hubo tendencia con IMC para uso previo de TEP. El uso previo de TE no se asoció con riesgo en ningún grupo de IMC. En la relación entre el uso de TH y riesgo de cáncer de mama por estado de la enfermedad e histología, los riesgos fueron algo mayores para la enfermedad localizada que para la enfermedad avanzada, pero en particular, el uso de TPE se asoció con un aumento claro en el riesgo para enfermedad avanzada (RR 1.23, IC95%, 1.11- 1.36). El riesgo para carcinoma ductal no fue menor que el riesgo para carcinoma lobular. Una comparación de tumor lobular puro versus carcinoma ductal no cambió los resultados.

El uso actual de TEP estuvo asociado significativamente con tumores ER+/PR+ tumores (RR, 1.34; IC 95%, 1.26-1.43). El uso actual de TEP estuvo también asociado con tumores ER+/PR-, pero el riesgo estimado fue considerablemente menor (RR 1.15) y fue no-significante estadísticamente. a TE actual se asoció con ER+/PR+ y ER+/PR- en grado similar, pero el último resultado no fue estadísticamente significativo.

Nosotros realizamos también análisis estratificados en mujeres cuya edad a la menopausia fue definida por su comienzo de uso de TH y mujeres cuya edad a la menopausia fue definida por el cese de la menstruación. Sin embargo, ni las diferencias en riesgo por tipo específico de uso de TH ni la diferencia general en el riesgo entre los dos grupos, fueron estadísticamente significantes (datos no incluidos).

Discusión

Los hallazgos de nuestro estudio son consistentes con la literatura previa de una asociación entre el uso de TH y cáncer de mama, particularmente un aumento en el riesgo asociado con el uso de TEP actual¹⁸ Nosotros observamos un aumento del 29% en riesgo de cáncer de mama por cinco años de uso actual de TEP y un aumento del 10% en el riesgo de uso actual de TE. Estos aumentos en el riesgo se observaron en todos los grupos étnicos. Observamos un aumento significativo en el riesgo entre afroamericanas con uso previo de TEP, pero este efecto fue basado solo en 25 casos y puede por lo tanto ser debido al azar.

El riesgo relativo asociado con uso actual de EP fue más pronunciado entre las mujeres delgadas (IMC<25 kg/m²). Sin embargo, se observó un aumento claro en el riesgo en mujeres más pesadas. El uso de TE, sin embargo, ha sido encontrado generalmente relacionado con un efecto mayor en mujeres delgadas¹⁸. Datos sobre este aspecto de la relación del uso de TEP y el riesgo, son escasos^{8, 25} y es aún muy temprano para tener una conclusión final.

Se encontró un efecto mayor del uso actual de TEP en la enfermedad localizada (RR5 = 1.32) que sobre la enfermedad avanzada (RR5 = 1.32).

Estos hallazgos están de acuerdo con los de la mayoría de otros estudios^{1, 8, 16, 18}. El uso actual de TEP aumentó el riesgo de carcinoma lobular y ductal, con un aumento mayor, pero no significativo, en el carcinoma ductal. Reduciendo el análisis solo a los subtipos de lobular puros, no cambió estos resultados. Dos estudios previos encontraron la posibilidad de un efecto mayor sobre el cáncer lobular^{25, 26}, pero no se encontró ninguna diferencia en los otros dos estudios que dieron resultados por la histología^{8, 10}.

El uso actual de TEP se asoció estadísticamente significativo solo con tumores ER+/PR+, pero el riesgo aumentó

también tanto en tumores ER+/PR como ER-/PR+. La TE se asoció con ambos tumores ER+/PR+ y ER+/PR-. Esos hallazgos son generalmente consistentes con estudios previos²⁵⁻³⁰.

Al interpretar estos resultados es importante considerar ciertos aspectos metodológicos. Primero, existe la posibilidad de seguimiento diferencial, es decir, la magnitud de los pacientes perdidos para el control, según el tipo de estado hormonal. No tenemos datos acerca de esta posibilidad pero la migración externa es muy baja desde California y Hawai y esta posibilidad parece poco probable.

Existe, también, la posibilidad de que los resultados puedan haber sido sesgados hacia arriba ya que las usuarias de TH están más propensas a ser (o son más frecuentemente) tamizadas para cáncer de mama, que las nunca usuarias. En la Cohorte Multiétnica, 96% de usuarias de TH y 83% de nunca usuarias informaron haber tenido una mamografía de base, y 65% y 43% dijeron haber tenido una mamografía durante el último año. Sin embargo, cuando ajustamos por la frecuencia de mamografías en el análisis general, los resultados fueron esencialmente los mismos (Datos no incluidos).

En estudios de cohorte, como lo mencionamos atrás, la duración cierta del uso de TH es subestimada en usuarias actuales, puesto que el uso de la TH se establece en la línea de base pero continúa para alguna proporción desconocida de tales individuos por los menos por un periodo mayor hasta el tiempo del empadronamiento. Por lo tanto, en este estudio establecemos el riesgo tanto en la línea de base y ajustado por tiempo en el estudio, asumiendo que las usuarias actuales continuaron con la TH hasta el fin del período de seguimiento, usando métodos descritos previamente¹⁸. Este periodo de ajuste al estudio redujo el estimado del efecto de TEP después de cinco años de uso, de 39% a 29%. Si ajustamos la cifra de tiempo en el estudio de 29% aceptando que algunas de esas mujeres podrían haber suspendido el uso de TH antes del fin del seguimiento (estimado ser de alrededor del 3% por año de seguimiento), esta cifra se aumenta aproximadamente al 30%. Esta reducción de 39% a 29% (o 30%) es un cambio alrededor del 25% en nuestro estimativo del riesgo y muestra el valor de hacer tales ajustes en análisis de estudios de cohorte.

Nuestro estudio proporciona algunos de los primeros resultados que comparan el riesgo de cáncer de mama entre grupos étnicos diferentes en relación con el uso de TH. Los resultados sugieren que el riesgo entre mujeres de otras razas es similar al riesgo previamente reportado entre blancas.

Agradecimientos

Especial agradecimiento para las mujeres quienes voluntariamente hicieron parte del MEC; a ellas les debemos una gratitud especial.

Referencias

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
2. Bergkvist L, Adami HO, 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.
3. Schairer C, Byrne C, Keyl PM, Brinton LA, Sturgeon SR, Hoover RN. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (US). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 491-500.
4. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
5. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274: 137-142.
6. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast cancer risk following long-term oestrogen and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339-344.
7. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328-332.
8. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-491.
9. Kirsh V, Kreiger N. Estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer in Canada. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 583-590.
10. Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Egan KM, Trentham-Dietz A, Baron JA, Storer BE, Willett WC, Stampfer MJ. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 593-600.
11. Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Burin JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the women's health study (US). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 847-854.
12. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, Voigt LF, Simon MS, Daling JR, Norman SA, Bernstein L, Ursin G, Marchbanks PA, Strom BL, Berlin JA, et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1148-1158.
13. Million Women Study. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
14. Stahlberg C, Pedersen AT, Lyng E, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA, Obel EB, Ottesen B. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 2004; 109: 721-727.
15. Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, Rosner BA, Holmes MD, Colditz GA. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1490-1500.
16. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253.
17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
18. Lee SA, Ross RK, Pike MC. An overview of postmenopausal estrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 92: 2049-2058.
19. Kolonel LC, Henderson BE, Hankin JH, Nomura AMY, Wilkens LR, Pike MC, Stram DO, Monroe KR, Earle ME, Nagamine FS. A multiethnic cohort in Hawaii and Los Angeles:

- baseline characteristics. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 346-357.
20. Summary Staging Guide for the Cancer Surveillance Epidemiology and End Results Reporting Program (SEER). National Institutes of Health, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, April, 1977.
21. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC, Mack TM. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1110-1116.
22. Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, Wilkens LR, Hankin JH, Feigelson HS, Wan PC, Stram DO, Nomura AM. Breast cancer in a multiethnic cohort in Hawaii and Los Angeles: risk factor-adjusted incidence in Japanese equals and in Hawaiians exceeds that in whites. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002; 11: 795-800.
23. Pike MC, Ross RK, Spicer DV. Problems involved in including women with simple hysterectomy in epidemiologic studies measuring the effects of hormone replacement therapy on breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 718-21.
24. Rockhill B, Colditz GA, Rosner B. Bias in breast cancer analyses due to error in age at menopause. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 404-408.
25. Ursin G, Tseng CC, Paganini-Hill A, Enger S, Wan PC, Formenti S, Pike MC, Ross RK. Does menopausal hormone replacement therapy interact with known factors to increase risk of breast cancer? *J Clin Oncol* 2002; 20: 699-706.
26. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Voigt LF, Bernstein L, Coates RJ, Marchbanks PA, Norman SA, Weiss LK, Ursin G, Berlin JA, Burkman RT, et al. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2455-2464.
27. Gajdos C, Tartter PI, Babinszki A. Breast cancer diagnosed during hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 513-518.
28. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287: 734-741.
29. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, Weaver DL, Buist DS, Barlow WE, Cutter G, Geller BM, Yankaskas B, Taplin SH, Carney PA. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4314-4321.
30. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-3263.