

Richard H. Karas, MD, PhD
Professor of Medicine
Director, Women's Heart Center
Co-Director, Molecular Cardiology Research Center
Tufts University School of Medicine
Tufts-New England Medical Center
Boston, MA

Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. Hsia J, Langer R.D., Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1006; 166: 356-357.
3. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
4. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003; 348: 645-650.
5. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003; 10: 8-12.
6. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308: 1583-1587.
7. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
8. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 5: 35-44.

MENOPAUSIA AL DÍA

La incidencia de cáncer de mama cayó verticalmente en el 2003 en mujeres de EUA mayores de 50 años

The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007; 356: 1670-1674.
RAVDIN PM, CRONIN KA, HOWLADER N, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

La incidencia de cáncer de mama ajustada por la edad en los USA cayó en 6.7% en el 2003, comparado con el 2002, de acuerdo al análisis de datos tomados de los registros del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). El reporte fue usado por analistas del M.D. Anderson Cancer Center in Houston, the National Institutes of Health, y los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA. La disminución ocurrió principalmente de la mitad del 2002 a la mitad del 2003, el cual el reporte anota, está temporalmente relacionado con el primer reporte del Women's Health Initiative (WHI), que resultó en una dramática caída de el uso de terapia hormonal (TH) en los EUA.

La disminución fue evidente solo en mujeres de 50 años o mayores y principalmente en cánceres

con receptores estrogénicos positivos. La disminución en la incidencia anual ajustada para la edad en 2004 comparada con 2001 fue del 8.6% (IC 95%, 6.8-10.4) (Esto contrasta con la década de 1990 en que había un aumento en la incidencia anual de cáncer de mama ajustada para la edad, de cerca del 0.5% anual, principalmente en mujeres por encima de 50 años). Durante el período 2001 a 2004, hubo un aumento en el cáncer de mama de 1.3% en mujeres por debajo de los 50 años (IC, -3.1-5.8), una disminución de 11.8% para mujeres entre 50 y 69 años (IC 95%, 9.2-14.5), y una disminución del 11.1% para mujeres por encima de 70 años (IC 95%, 7.9-4.2).

En la mitad del 2002, el WHI reportó un aumento significativo de riesgo de cáncer de mama asociado con la combinación de estrógenos-progestinas. Al final del 2002 el uso de TH había decrecido en el 38% en los EUA. Un total de 47

millones de prescripciones se habían hecho para Premarin y Prempro en el 2001, 27 millones en el 2003, 21 millones en el 2004 y 18 millones en el 2005. La suspensión de la TH podría haber causado la disminución por la reducción de los efectos hormonales sobre cáncer de mama estrógenos positivos que estaban ocultos, dice el artículo. La rapidez de la disminución de los cánceres de mama sugiere que los cánceres pararon de progresar o incluso regresaron.

Esto está en concordancia con estudios que encontraron una reducción del índice de proliferación de células de cáncer de mama con la suspensión de la TH en mujeres con cánceres con receptores estrogénicos positivos, también con el Breast Cancer Prevention Trial donde las tasas de cáncer invasivo de mama en el grupo de tamoxifeno divergen de las del placebo en pocos meses después de iniciar la droga.

El reporte establece además que los cambios en la tasa de mamografía de tamizaje parecen ser insuficientes para explicar esta observación. Si la hipótesis de los autores es correcta, que los datos puedan ser explicados por el efecto directo de la TH sobre la enfermedad preclínica, entonces los cambios en el nivel hormonal pueden solo haber disminuido o demorar el crecimiento de los tumores, y se esperaría que la incidencia de cáncer de mama se vuelva a incrementar de nuevo.

Las mujeres participantes en el WHI continúan siendo estudiadas y con mamografías anuales. Un reporte de sus resultados y seguimiento en el estudio examinado de estrógenos-progestinas puede elucidar en el futuro los resultados de este reporte, concluye el artículo.

Comentario. Este reporte especial de Ravdin y col. siguió el tan publicitado reporte de diciembre 16 de 2006, del 29th San Antonio Breast cancer symposium. Ahora tenemos el artículo final en nuestras manos, se pueden hacer más comentarios, aunque muchos de los comentarios previos son aún relevantes y no los vamos a repetir aquí.

La disminución “aguda” en las tasas de cáncer de mama (6.7%) entre el 2002 y 2003, pero no en el 2004, es claramente notable. Sin embargo, un escrutinio más cercano de los datos que sugieren que ha habido una disminución gradual en las tasas de cáncer de mama comenzó en 1999. Los

autores mismos son cautelosos acerca de la interpretación de los hallazgos como que están directamente relacionados con los cambios en los patrones de uso de TH; es imposible determinar una causa directa y la relación con el efecto en este aspecto. Yo comentaré ese aspecto de dos maneras. Primero, que si esto puede ser relacionado directamente con el uso de TH, y luego, si hay otros factores que puedan explicar estas observaciones.

Si esta dramática disminución en un año en cáncer de mama está temporalmente relacionada a una reducción en el uso de TH, la cual comenzó con una publicidad alrededor del reporte de los resultados del WHI, esto sugeriría que: a) hay un efecto promocional directo de la TH sobre el crecimiento de cáncer mamario estrógenos sensible oculto y b) el efecto de la suspensión del uso de la TH muy rápido influye en la tasa de detección del cáncer de mama.

Las tasas han comenzado a bajar desde mediados del 2003. El soporte de esta afirmación es que el descenso ocurrió principalmente en mujeres jóvenes (que eran candidatas a TH) y en mujeres con tumores con receptores de estrógenos positivos, aunque hubo una pequeña disminución también, en tumores con receptores negativos para estrógenos. Esta hipótesis general debe correlacionarse con la pequeña caída en las tasas de cáncer de mama que ocurre con la menopausia natural (con una disminución de los estrógenos endógenos) y que se aumenta posteriormente en función de la edad.

Por qué estas observaciones no pueden ser relacionadas exclusivamente a la disminución del uso de TH, incluyen las siguientes posibilidades:

- Ha habido una disminución en el uso de la mamografía como en el examen de las mamas^{1, 2}.
- ¿Puede esta tasa del 6.7% solamente ser una indicación visual estadística de una mayor que la esperada disminución anual observada al principio de 1999?
- La disminución del uso de TH, que fue dramática en el 2002, continuó bajando más allá del 2004³. ¿Por qué las tasas continúan disminuyendo en la misma magnitud en lugar de estabilizarse?

- En lugar de una disminución inmediata en las tasas de cáncer mama con la suspensión del uso de TH, datos observacionales iniciales han sugerido que las tasas de cáncer de mama retornan a la línea de base en dos años⁴.
- Cuando se observa la disminución del uso de TH en el tiempo³, la reducción mayor es con estrógenos solos, más que la combinación estrógenos-progestinas. De acuerdo a nuestro entendimiento actual acerca de la relación entre el uso de hormonas y el cáncer de mama, es que el riesgo es predominante en usuarias de los productos combinados más que las de estrógenos solos, excepto para usuarias de estrógenos solos por largo tiempo, o con el uso de dosis más altas que las estándar.
- La magnitud de la disminución en un año parece estar en desacuerdo con el relativamente pequeño aumento en el riesgo con la combinación estrógenos-progestágenos en los datos del WHI, la cual no fue significativa al final después de los ajustes⁵, y particularmente no fue significativa para más de cinco años en mujeres quienes no habían usado TH en el pasado. La mayoría de las mujeres no son usuarias a largo plazo de hormonas.
- En países como el Reino Unido, que también vio la dramática disminución del uso de TH, no hubo esa reducción vertical del cáncer de mama⁶.
- El uso o no de otros agentes que pueden disminuir las tasas de cáncer de mama (SERMs, calcio, vitamina D, NSADs) puede tener efecto en estas observaciones y permanece como un interrogante.
- Podría ser importante conocer qué productos usaban las mujeres cuando suspendieron las hormonas, y cómo ha sido su control sobre las mamas desde que las suspendieron. Sería extremadamente interesante ver cómo son las tasas de cáncer de mama para el año que viene.

Referencias

1. Health, United States 2006, with chart book on trends in the health of Americans, Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, November 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hsr/hsr06acc.pdf>. Accessed May 4, 2007. pp. 313-314.
2. Chagpar AB, McMasters KM. Trends in mammography and clinical breast exams: a population based study. *J Surg Res* 2007 April 6 (Epub ahead of publication).
3. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of post-menopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
4. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
5. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risks in the Women's Health Initiative trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2007; 55: 103-115.
6. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser M. IMS reaction to recent breast cancer data. *Climacteric* 2007; 10: 9-10.

Rogelio A. Lobo, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Columbia University New York, NY