

MENOPAUSIA AL DIA

No hay asociación entre la edad de la menopausia y menarca y el riesgo de cáncer de mama en portadores de BRCA1/2

For the Epidemiological Study of Familial Breast Cancer (EMBRACE), Gene Etude Prospective Sein Ovaire (GENEPSO), Genen Omgeving studie van de werkgroep Hereditair Borstkanker Onderzoek Nederland (GEOHEBON), the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS) collaborators group. Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16: 740-746.

CHANG-CLAUDE J, ANDRIEU N, ROOKUS M, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

No hay asociación entre la edad de la menopausia y menarca y riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de genes BRCA1 o BRCA2, diferentes a mujeres en la población general. El Estudio Internacional BRCA1/2 Carrier Cohort, se inició en 1997 para medir prospectivamente el riesgo de cáncer de mama, ovario y otros cánceres en portadores de mutaciones y medir los factores que pueden modificar sus riesgos en esta fase del estudio. Los datos fueron analizados en una cohorte de 1.601 mujeres (edad promedio, 46.7 años $\pm$ 12.0) con mutaciones probadas de BRCA1 (n 1.187) y BRCA2 (n 4.141) para evaluar los efectos de las edades de la menarca y la menopausia en el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres fueron reclutadas a través de Europa y Québec, Canadá desde 1997 a 2002.

A las mujeres se les administró un cuestionario que requería información detallada de las edades de la menarca y la menopausia, causas de menopausia, historia de los embarazos y anticonceptivos orales (AO) y terapia hormonal menopáusica (TH). Al tiempo de la entrevista, 879 mujeres habían sido afectadas por cáncer de mama; las restantes 748 fueron censadas al ingreso con cáncer de ovario (122) u otro cáncer (20), la edad a las que ellas fueron a mastectomía (31) o edad a la entrevista (579). La edad promedio del diagnóstico fue de 45.5 años.

El análisis con regresión de Cox no encontró evidencia de ningún efecto en los riesgos de cáncer asociado con la edad de la menarca, el tiempo entre la menarca y el primer parto, y el periodo total de la actividad mitótica de la mama. No hubo evidencia de una diferencia en el riesgo por el estado menopáusico (RR, 0.97; IC 95%, 0.68- 1.39). El riesgo no se asoció con la edad de la menopausia, no hubo evidencia de una tendencia en el riesgo con edad a la menopausia. Para menopausia antes de los 35 años, el RR fue de 0.60; 35 a 40 años, 1.15; 45 a 54 años, 1.02; y 55 años o mayor, 1.12 comparado con mujeres premenopáusicas. Hubo, sin embargo, un riesgo reducido asociado con ooforectomía (RR, 0.56; IC 95%, 0.29-1.09), con un efecto protector aumentado visto con el aumento del tiempo desde el procedimiento (= 4 años,

RR, 0.49; IC 95%, 1.21- 1.16 vs. =1 año, RR 0.84, IC 95% 0.23-3.04). El efecto de la ooforectomía en el riesgo de cáncer de mama es de importancia práctica, puesto que las portadoras comúnmente van a cirugía para prevenir el cáncer de mama.

Comentario. Los factores de riesgo de cáncer de mama incluyen historia familiar, estado de portador de mutaciones BRCA1 y BRCA2, aumento de la edad, menarca temprana, menopausia tardía, mayor edad al primer embarazo, uso de TH posmenopáusica, exposición a radiación, aumento de la densidad mamaria, aumento de la ingesta de alcohol, inactividad física e historia de enfermedad benigna de la mama. Todos estos riesgos no tienen el mismo peso, y la historia familiar y estado de portador genético a veces encubre los otros factores cuando se llega a un estimativo de riesgo. El estimado de riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con mutaciones BRCA1 es de aproximadamente del 65% (IC 95% 44%-78%) y con mutaciones BRCA2 es de 45% (IC 95%, 31%-56%). La incidencia de cancer de mama en portadores de BRCA1 se comporta diferente que las de la población general en que el cáncer de mama tiende a presentarse a edad más temprana con un aumento de la incidencia hasta la edad de 40 que luego se mantiene. La incidencia de edad en los portadores BRCA2 es similar que para la población general. Sin embargo, la mayoría de los cánceres de mama que ocurren en las portadoras de BRCA1 son receptor estrogénico negativo (RE-).

La edad de la menarca y la menopausia son usadas como indicadores de la duración de exposición a estrógenos. En contraste con los resultados de análisis previos, este estudio no mostró efecto de la edad de la menarca en el riesgo de cáncer de mama en portadoras de BRCA1. Los hallazgos actuales son consistentes con el bajo porcentaje de cánceres de mama receptor de estrógenos positivo (RE+) en mujeres con BRCA1. Adicionalmente, en el estudio actual, una presentación más temprana de la menopausia en portadoras de BRCA2, pero no en portadoras de BRCA1, se asoció con un riesgo reducido de cáncer de mama aunque la reducción no fue estadísticamente significativa.

Las limitaciones de este estudio son que el 76.7% de todos los sujetos fueron premenopáusicas y 41.5% de todos los

sujetos desarrollaron cáncer premenopáusicamente, 26.2% de todas las mujeres fueron a ooforectomía y un número sustancial de mujeres no tenían estado menopáusico conocido, por lo tanto, una gran cantidad de mujeres no pudieron ser incluidas en el análisis de menopausia natural. Este estudio usa un amplio barrido para cubrir el supuesto de la exposición de estrógenos y/o la actividad ovárica y su impacto en el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones genéticas conocidas como que incrementan el riesgo de cáncer de mama. Puesto que el comportamiento del cáncer de mama en las portadoras de BRCA1 es tan diferente del de la

población general, nosotros necesitamos de investigación básica más que estudios epidemiológicos que nos den respuestas sobre los factores biológicos asociados a las mutaciones genéticas que afectan el riesgo de cáncer de mama.

Esther Eisenberg, MD, MPH
Professor of Obstetrics and Gynecology
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, TN

MENOPAUSIA AL DÍA

La infusión de bisfosfonato de ácido zoledrónico una vez al año reduce el riesgo de fractura
For the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809-1822.

BLACK DM, DELMAS PD, EASTELL R, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

La infusión anual de 5 mg de ácido zoledrónico reduce significativamente el riesgo de fractura en mujeres menopáusicas con osteoporosis en sitios claves de fracturas, reporta el estudio Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial. El estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo midió el efecto de la infusión anual de ácido zoledrónico en fracturas en un período de tres años. Un total de 3.889 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (edad promedio 73 años, rango 65- 89 años) se asignaron aleatoriamente a recibir una infusión simple de 5 mg en 15 minutos de la droga basalmente, a los 12 y 24 meses. Un total de 3.876 mujeres recibieron placebo.

Aproximadamente la mitad de las mujeres fueron de Europa y la otra mitad de Suramérica y Asia. Todas las mujeres recibieron oralmente calcio (1.000- 1.500 mg) y vitamina D (400-1.200 IU), y todas fueron monitoreadas por 36 meses. Además, las mujeres se estratificaron en dos grupos –aquellas que no usan otra medicación para osteoporosis (estrato 1), y pacientes que usan una medicación permitida (estrato 2). Las medicaciones permitidas concomitantemente fueron terapia hormonal, raloxifeno, calcitonina, tibolona, tamoxifen, dehidroepiandrosterona, ipriflavona y medroxiprogesterona.

El uso previo de bisfosfonatos se permitió si hubo un adecuado período de lavado (p. ej. Uso previo de 48 semanas requirió un periodo de lavado de dos años). Los objetivos primarios fueron nuevas fracturas vertebrales en estrato 1 y fracturas de cadera en ambos estratos. Los objetivos secundarios incluyeron cualquier fractura no vertebral; cualquier fractura clínica; fractura clínica vertebral; cambios en la densidad mineral ósea de la cadera, cuello femoral y espina lumbar;

y cambios en los marcadores de resorción y formación ósea. Un total de 6.260 mujeres recibieron las tres infusiones.

El riesgo de fractura vertebral se redujo en el grupo de tratamiento en el 70% en los tres años, comparado con el grupo placebo. El riesgo de fractura de cadera se redujo en 41% (1.4% o 52 mujeres en el grupo de ácido zoledrónico y 2.5% de 88 mujeres en el grupo placebo). Las fracturas clínicas no vertebrales y las fracturas clínicas vertebrales se redujeron en el 25%, 33%, y 77% respectivamente ($p < 0.001$ para todas las comparaciones). En el grupo de ácido zoledrónico, la densidad ósea se mejora significativamente en la cadera, la columna lumbar y cuello femoral comparado con el grupo placebo ($p < 0.001$ para todas las comparaciones de tres marcadores separados de metabolismo óseo) (telopéptido C colágeno tipo I, fosfatasa alcalina específica del hueso, propéptido N Terminal de colágeno tipo I) se redujeron significativamente en el grupo de tratamiento también, comparado con las que tomaban placebo ($p < 0.001$ para todas las comparaciones).

Comentario. El estudio de Black y sus colegas documenta la efectividad del ácido zoledrónico endovenoso, un bifosfonato potente, en reducir los índices de metabolismo óseo, y el riesgo fracturas importantes clínicamente en mujeres con osteoporosis menopáusica. Si se aprueba para uso clínico, este régimen será atractivo como alternativa para pacientes con (o que se crea tener) intolerancia gastrointestinal alta a los bifosfonatos orales y para pacientes con regímenes médicos complejos en quienes la logística de bisfosfonatos orales es difícil (p. ej. pacientes en ancianos). La adherencia a la terapia se mejorará al menos durante el primer año.

La relevancia clínica de la observación de eventos adversos serios relacionados con fibrilación atrial con la terapia de ácido zoledrónico no es clara. No hubo diferencia en la