

Disminución marcada del riesgo de cáncer de mama después de suspensión de la TEP

Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med 2009;360:573-587.

CHLEBOWSKI RT, KULLER LH, PRENTICE RL, ET AL, FOR THE WHI INVESTIGATORS.

Nivel de Evidencia I

Antecedentes: después de la liberación del reporte del Women's Health Initiative (WHI) de estrógenos más progestinas, el uso de terapia hormonal posmenopáusica en los EUA disminuyó sustancialmente. Subsecuentemente, la incidencia de cáncer de mama también cayó, sugiriendo una relación causa-efecto entre el tratamiento hormonal y el cáncer de mama. Sin embargo, la causa de la disminución permanece en controversia.

Métodos: analizamos los resultados del estudio clínico randomizado WHI –en el que un grupo recibió 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados, EEC, más 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona, AMP, y diariamente y otro grupo recibió placebo– y examinamos la tendencia temporal en el diagnóstico del cáncer de mama en la cohorte del estudio WHI observacional. Factores de riesgo para cáncer de mama, frecuencia de mamografía e incidencia de tiempo específico para cáncer de mama se estudiaron con relación al uso de la combinación hormonal.

Resultados: en el estudio clínico, hubo menos diagnósticos de cáncer de mama en el grupo que recibía estrógenos más progestinas que en el grupo placebo en los dos años iniciales del estudio, pero el número de diagnósticos aumentó en el curso del periodo de intervención de cinco a seis años; el elevado riesgo disminuyó rápidamente después de que ambos grupos suspendieron la toma de las píldoras, a pesar de una frecuencia similar en las mamografías. En el estudio observacional, la incidencia inicial de cáncer de mama fue cerca de dos veces más alta que en el grupo que estaba recibiendo hormonas menopáusicas como en el grupo placebo, pero la diferencia en incidencia cayó rápidamente en un

periodo de dos años, coincidiendo con las reducciones año por año en el uso de la combinación hormonal. Durante este periodo las diferencias en la frecuencia de mamografías entre los dos grupos no cambiaron.

Conclusiones: el aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de estrógenos más progestina disminuyó marcadamente después de la suspensión de la terapia hormonal combinada y no se relacionó con la frecuencia de las mamografías.

Comentario 1

Este reporte del WHI no es el primero acerca del cambio en la prevalencia del cáncer de mama que ocurrió después de la publicación inicial del WHI en el 2002, pero es de valor porque documenta que el cambio no se atribuyó solamente al uso de mamografía.

Permanecen algunas preguntas: ¿Por qué no se observó un cambio similar en la prevalencia en algunos países que experimentaron la misma disminución en el uso de la TEP después del 2002?, y ¿por qué la disminución de la prevalencia del cáncer de mama actual comenzó antes del 2002? Desde mi punto de vista, la falla de encontrar una disminución en algunas poblaciones es probablemente secundaria a problemas de métodos, y la disminución que comenzó antes del 2002 se correlaciona con una disminución en el uso de mamografía. La disminución después del 2002 ha sido observada en mujeres en quienes el tamizaje de mamografía no se cambió, y hay suficiente número de reportes consistentes que concluyen que la prevalencia de cáncer de mama disminuyó desde el 2002, reflejando principalmente una disminución en los tumores con receptores de estrógenos positivos, y reflejando la disminución de uso de TEP. En la más reciente actualización de los datos del Surveillance Epidemiology and End

Result, una disminución significativa del 3% de tasa de cáncer de mama ocurrió en el periodo del 2001 al 2005¹.

La discusión en este informe del WHI es balanceada y termina con una conclusión razonable. Lo mismo no se puede decir acerca de los artículos que aparecieron en los periódicos de US basados en los comunicados de prensa del WHI que siguieron a la presentación oral de los datos en el Breast Cancer Symposium de diciembre 13 de 2008. Los artículos anunciaron que el uso de hormonas por cinco años doblaba el riesgo de cáncer de mama, y subrayaban los “peligros” de este tratamiento. El autor mayor, Ronald Chlebowski, fue interrogado acerca de si comenzar o no un tratamiento con TEP y dijo: “eso cambia el balance”. No se trata de trasladar los números en casos actuales, el riesgo atribuible, y la implicación fue firme: TEP causa cáncer de mama.

Pero esos datos no prueban la causalidad. No hay nada nuevo en este reporte que pudiera cambiar la práctica clínica. Una interpretación adecuada que conviene al paciente es que la TEP no aumenta o disminuye la incidencia de cáncer de mama; mejor, los rápidos cambios en la incidencia pueden ser debidos a los cambios en la prevalencia del diagnóstico.

La pregunta sin resolver permanece: ¿La TEP causa un aumento en el cáncer de mama o los datos epidemiológicos reflejan un impacto de la TEP en un tumor preexistente? El hecho más notable de esos reportes recientes es el corto periodo latente entre la suspensión de la TEP y la reducción de la prevalencia. Esto es consistente con los hallazgos uniformes en todos los estudios de un aumento del riesgo de cáncer de mama sólo en usuarias actuales, con una rápida disminución después de la suspensión del tratamiento. Estos efectos de la TEP están en consonancia con los múltiples reportes de mejor pronóstico en usuarias de TEP diagnosticadas con cáncer de mama debido a tumores más diferenciados, explicado como un impacto en tumores preexistentes.

La rapidez de los efectos hormonales documentados en los datos epidemiológicos sólo tiene sentido, me parece, por la relación de la

TEP con tumores preexistentes. Si la TEP afecta tumores preexistentes uno podría esperar tumores pequeños e indetectables que dejan de avanzar (al menos temporalmente) cuando la mujer suspende la TEP (y así estar debajo del límite de detección). Si este es el caso, aparece una pregunta importante de gran preocupación: ¿Cuántos de esos tumores preexistentes dejan de crecer? ¿Cuántos de ellos se pueden curar por mecanismos de defensa? ¿Cuántos de ellos pueden emerger más tarde en un estado mayor y un grado de enfermedad con peor pronóstico? Sólo el tiempo lo dirá, pero es posible que la demora en el diagnóstico pueda cambiar a otro posible efecto dañino de la publicidad asociada al WHI.

Leon Speroff, MD

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

Member, NAMS Board of Trustees
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

Referencias

1. Surveillance Epidemiology and End Results. Trends in Breast Cancer Rates. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed February 5, 2009.

Comentario 2

El WHI recientemente actualizó los datos de resultados del riesgo del cáncer de mama después de la suspensión del brazo de TEP. Resultados totales fueron publicados después de la fase de intervención en el 2008¹. Con un seguimiento promedio de 2.4 años en esta fase, todavía se veía un aumento no significativo de riesgo de cáncer de mama (RR, 1.27; IC 95%, 0.91-1.78) con posible disminución de la tendencia en el riesgo de cáncer en el seguimiento. En contraste, la mayoría de otros estudios epidemiológicos grandes no han mostrado un aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso anterior de terapia hormonal, TH, aunque no todos esos estudios reportaron resultados separados para usuarios anteriores de estrógenos solos y TEP^{2,3}.

Este nuevo reporte es un análisis más detallado del resultado de cáncer de mama y tam-

bién saca datos de la cohorte observacional del WHI. Los RRs para intervalos de seis meses se calcularon para la fase de intervención y de no intervención del estudio clínico. En un análisis de intención de tratar, no hubo diferencias en las curvas de los RR en el tiempo, comparando las fases de intervención y no intervención ($p = 0.28$). Sin embargo, después de ajustar por adherencia contando los no adherentes, hubo una diferencia estadísticamente significativa en las curvas con RR aumentando en el tiempo para mujeres que usan TEP, pero disminuyen después de la suspensión ($p = 0.005$).

Aunque los cánceres de mama parecieron disminuir más en el brazo de intervención comparado con el placebo, las tasas de mamografía fueron similares en ambos brazos. Durante la fase postintervención, tanto las biopsias de mama como las mamografías con anomalías fueron más comunes en el brazo de TEP comparado con placebo. Resultados similares para las tasas de incidencia de cáncer de mama se vieron usando los datos observacionales, aunque las tasas de mamografías fueron mayores entre las mujeres que usaron TH comparadas con las que no la usaron.

Después de que los resultados del WHI fueran liberados en el 2002, hubo una gran disminución del uso de TH en los EUA⁴. Varios investigadores han reportado una disminución de las tasas de cáncer de mama en EUA correlacionado con los reportes de los resultados del estudio clínico WHI⁵. Dada la asociación temporal, se especuló que esta disminución en la incidencia de cáncer de mama puede ser debida a la amplia suspensión de la TH, aunque otros investigadores notaron que hubo concomitantemente una disminución de la utilización de la mamografía, lo cual podría explicar los cambios⁶. Sin embargo, las tasas de mamografías fueron similares en los brazos de intervención del estudio WHI y fueron estables en el tiempo para las mujeres en el estudio observacional, por lo que parece improbable que los solos cambios en la utilización de mamografía puedan explicar la reciente disminución de las tasas de cáncer de mama. Otros también han comentado que la rápida tasa de disminución en las tasas de cáncer de mama con la suspensión no tienen una explicación

biológicamente plausible, debido a que el cáncer de mama normalmente tiene varios años para desarrollarse y el aumento de la incidencia de cáncer de mama sólo se ve en periodos largos de uso. Es posible, sin embargo, que la suspensión de la TEP pueda influir rápidamente en el crecimiento de tumores sensibles a la hormona en la misma manera que el tamoxifen y los inhibidores de aromatasas pueden causar regresión del tumor en mujeres con metástasis de cáncer de mama después de sólo unos pocos meses de tratamiento.

Desde la fase postintervención del brazo del WHI se tienen sólo 2.4 años de seguimiento; los resultados aún son demasiado preliminares para saber la verdad del tiempo del curso para cambios en el riesgo de cáncer de mama. Además, cambios en la tendencia en el tiempo sólo fueron estadísticamente significantes después del ajuste de la adherencia. El ajuste para adherencia no se hace rutinariamente en estudios randomizados, pues esto puede violar el esquema de randomización original y es contrario a la rutina de análisis de intención de tratar. Finalmente, se debería anotar que estos resultados se podrían aplicar sólo a las mujeres que estén tomando TEP. El WHI no vio un aumento del riesgo de cáncer de mama en el brazo de estrógenos solos después de un seguimiento de 6.8 años⁷.

Wendy Y. Chen, MD, MPH
Breast Oncology Center, Dana Farber Cancer Institute
Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital
Assistant Professor, Department of Medicine
Harvard Medical School
Boston, MA

Referencias

1. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al, for the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036-1045.
2. 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. [Erratum in: *Lancet* 1997; 350: 1484]
3. Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the 4 Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
 4. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
 5. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-1674.
 6. Ponti A, Rosso S, Zanetti R, Ricceri F, Tomatis M, Segnan N. Re: Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1817-1818; author reply 1819.
 7. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al, for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.