

Usuaris a largo plazo de estrógenos sin oposición están en riesgo aumentado de cáncer invasivo de mama

Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. Arch Intern Med 2006; 166: 1027-1032.
CHEN WY, MANSON JE, HANKINSON SE, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Las mujeres que usan estrógenos sin oposición están en un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo, pero solamente después de largo tiempo de uso, de acuerdo a este estudio prospectivo de datos del Nurses' Health Study (NHS). El estudio examinó los datos dados por las mismas pacientes obtenidos a través de cuestionarios bianuales. De base (1980), 11.508 mujeres posmenopáusicas que tenían histerectomía y reportaron información de uso de estrógenos se incluyeron en el análisis. La población se expandió cada dos años para incluir otras mujeres postmenopáusicas quienes tenían histerectomía. Por el 2000-2002, 28.835 mujeres se incluyeron para el análisis. Usando 1990 como un punto representativo, la edad promedio de inclusión de las participantes fue de 61.7 años de edad. La ocurrencia de cáncer de mama se analizó en aquellas mujeres que nunca usaron estrógenos y las que habían usado estrógenos menos de 5 años, de 5 a 9.9 años, de 10 a 14.9 años, de 15 a 19.9 años y más de 20 años.

Un total de 934 cánceres invasivos de mama se incluyeron en el análisis. El riesgo se incrementó con el aumento de los años de uso de estrógenos, especialmente para cánceres con receptores positivos para estrógenos y progesterona. El riesgo para estos tipos de cánceres de mama fue estadísticamente significativo después de 15 años de uso actual (RR 1.48, IC 95% 1.05-2.07). Para uso de estrógenos sin oposición por menos de 5 años, el RR fue de 0.96 (IC 95%, 0.75-1.22); de 5 a 9.9 años, 0.90 (IC 0.73-1.12); 10 a 14.9 años, 1.06 (0.87-1.30); 15 a 19.9 años, 1.18 (0.95-1.48); más de 20 años, 1.42 (1.134-1.77).

Un aumento del riesgo de cáncer de mama se presentó en las usuarias a largo plazo y fue mayor en mujeres más delgadas y en mujeres con cánceres con receptores positivos para estrógenos y

progesterona. Aunque el estudio encontró que el riesgo no aumentó en mujeres que tomaban estrógenos por corto tiempo, los autores anotan que el uso de estrógenos para prevención o tratamiento de osteoporosis requiere uso por largo tiempo. Otras opciones deben explorarse para llenar esta necesidad, —concluyeron.

Comentario. En un informe anterior de la NHS, se reportó un riesgo aumentado de cáncer de mama con el empleo de estrógenos solos y estrógenos más progestágenos con uso corriente de cinco años¹.

Este aumento se limitó a los tumores RE+/RP+ y solo en mujeres delgadas. Este reporte actualizado ahora limita el aumento a las usuarias corrientes de estrógenos solos por más de 15 años, y aún solo se observa en mujeres delgadas. Se arguye que el aumento es solamente en mujeres delgadas porque la terapia hormonal no agrega un aumento asociado con la obesidad.

Las usuarias a largo plazo de terapia hormonal (por más de 10 años) son relativamente pocas en los estudios epidemiológicos; sin embargo, las usuarias por largo tiempo en el estudio NHS difieren de las no usuarias en varias categorías importantes: ellas fueron más propensas a ser delgadas y a haber experimentado más ooforectomía bilateral, nuliparidad, enfermedad benigna del seno, consumo de alcohol, examen de los senos y mamografías.

¿Qué tan confidente puede ser que la manipulación matemática pueda influir en esas diferencias?

Es tentador concluir que el uso relativamente corto de estrógenos solos no lleva riesgos de cáncer de mama, y que esos resultados y los reportes publicados sobre cáncer de mama del WHI indican que la exposición a las progestinas es la responsable de un aumento del riesgo de cáncer de mama.

Pero otra explicación es posible: tal vez la exposición a estrógenos-progestágenos tienen un mayor efecto diferencial en tumores preexistentes, siendo la causa de la detección temprana de una lesión menos agresiva. Por ejemplo, en un estudio de cohorte de Southern California, se observó una disminución del riesgo de morir de cáncer de mama solamente en usuarias de estrógenos más progestinas, no con los estrógenos solos².

Desde mi punto de vista, la pregunta crítica no contestada es si los datos epidemiológicos indican un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama asociado con terapia hormonal posmenopáusica o si hay un impacto importante sobre tumores pre-existentes. Ojalá los epidemiólogos puedan sacar el diseño de un estudio para contestar esta pregunta.

MENOPAUSIA AL DÍA

Respuesta al *First to Know* de abril 17 de 2006: el anticuerpo monoclonal humano denosumab es efectivo para la osteoporosis

For the AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2006; 354: 821-831.

MCCLUNG MR, LEWIECKI EM, COHEN SB, ET AL.

Nivel de Evidencia I

El anticuerpo monoclonal humano denosumab (llamado anteriormente AMG 162) aumenta la densidad ósea y disminuye la resorción mineral, de acuerdo a este estudio financiado por el fabricante, randomizado, controlado con placebo de 12 meses para un total de 412 mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea (DMO), definida como un T score -1.8 a -4.0 en la columna lumbar o -1.8 a -3.5 en el fémur proximal. Ellas recibieron denosumab subcutáneo a de una a tres dosis cada tres meses (6, 14 o 30 mg) o seis meses (14, 60, 100 o 200 mg); alendronato oral 70 mg semanal; o placebo. La edad promedio de las participantes fue de 63 años; 85% eran blancas, 11% hispanas, y 3% negras. El objetivo primario fue el porcentaje de cambio en la DMO en la columna lumbar a los 12 meses.

El recambio óseo se valoró por mediciones en suero y orina de telopéptidos y fosfatasa alcalina

Referencias

1. Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, et al. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1490-1500.
2. Chen W, Petitti DB, Geiger AM. Mortality following development of breast cancer while using oestrogen or oestrogen plus progestin: a computer record-linkage study. *Br J Cancer* 2005; 93: 392-398.

Leon Speroff, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Oregon Health and Science University
Portland, OR
Member, NAMS Board of Trustees

específica para el hueso. Las inyecciones de denosumab aumentaron la DMO de la columna de 3.0% a 6.7% mientras el alendronato y el placebo se asociaron con un aumento del 4.6% y una pérdida del 0.8%, respectivamente. La DMO de la cadera total aumentó de 1.9% a 3.6% con denosumab, comparada con un aumento de 2.1% con alendronato y un 0.6% de pérdida con placebo. La DMO del tercio distal del radio aumentó de 0.4% a 1.3% con denosumab, comparado con una pérdida de 0.5% con alendronato y 2.0% con placebo.

Los marcadores óseos de suero y orina indicaron que la supresión de la resorción ósea ocurría dentro de los tres días de la inyección de denosumab, y que la duración de la supresión fue dependiente de la dosis.

Con relación a los efectos adversos, denosumab parece ser bien tolerado. La observación más notoria fue la mayor ocurrencia de dispepsia con alendronato que con denosumab o placebo.