

Terapia hormonal combinada por tres o más años aumenta significativamente el riesgo de cáncer lobular y cáncer ductal de mama

Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 43-50.

LI CI, MALONE KE, PORTER PL, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Terapia combinada de estrógenos y progesterona (TEP) usada durante la transición menopáusica por tan poco, en tres años aumentó sustancialmente el riesgo de carcinoma lobular mamario invasivo (ILC) y carcinoma ductal-lobular mamario invasivo (IDLC), encontró este estudio poblacional de casos y controles, de mujeres entre 55 y 74 años de Seattle. El estudio también encontró que la TEP no está asociada con un aumento significativo en carcinoma ductal invasivo (DIC).

Las mujeres diagnosticadas con ILC (n 324), IDL (n 196) o IDC (n 524) entre enero 1 del 2000 y marzo 31 del 2004, se enlistaron en el estudio como casos y se localizaron por medio del Cancer Surveillance System. Las mujeres de igual edad y sin cáncer de mama se reclutaron como controles (n 469). El estudio se diseñó específicamente para evaluar la relación entre TEP e ILC, incluyendo un número relativamente grande de casos ILC y IDLC y una revisión centralizada de patología de todos los especímenes de tejido mamario de casos disponibles (83%). De esta manera, los investigadores fueron capaces de estudiar cómo el tiempo y la duración del uso de TEP están relacionados con el riesgo de ILC e IDLC, como también examinar el riesgo de IDLC en relación con el uso de TH de acuerdo a la proporción del tumor que era lobular.

Se usó regresión logística para comparar ILC, IDLC y casos de IDC controles. Las usuarias actuales de TEP tenían 2.7 más veces (IC 95%, 1.7-4.2) aumento de riesgo de IC y 3.3 más veces (IC 95% 2.0-5.7) riesgo de IDCL.

La elevación en el riesgo sucede entre usuarias actuales de TEP durante tres años o más y

no se incrementa con el aumento de duración de su uso.

Comparadas con las no usuarias, las usuarias de TEP tienen 4.8 veces (IC 95%, 2.1-11.1) de aumento del riesgo de tumores IDCL que fueron $\geq 50\%$ lobulares, pero solamente un aumento no significativo del riesgo de 1.9 (IC 95% 0.9-4.1) de tumores IDLC que fueron $< 50\%$ lobulares. El riesgo estimado de IDC entre las usuarias corrientes de TEP por 10 años o más no alcanza significancia estadística (RR, 1.6; IC 95% 1.0-2.5). Ni la edad a la menopausia ni el índice de masa corporal IMC modificaron la relación entre TH y riesgo de cáncer de mama.

Comentario. Li y colaboradores agregan a los reportes previos de este grupo de epidemiólogos de Seattle enfocándose en la elección entre la TH posmenopáusica y subtipo histológico de cáncer de mama. Las conclusiones principales son un aumento de riesgo de tumores del tipo lobular o con componente lobular, y un aumento en el RR que apareció con tres o más años de uso.

Los autores usan repetidamente la palabra “etiología” para relacionar la TEP con sus hallazgos de un aumento de riesgo de tumores con características lobulares. Sin embargo, al mismo tiempo, ellos formulan la hipótesis de que han visto crecimiento, por estimulación hormonal, de pequeños tumores. Hay una gran diferencia entre TH “como causante” de cáncer de mama y TH asociada con diagnóstico más temprano.

En la introducción, los autores dicen que los resultados del Women’s Health Initiative (WHI) claramente muestran que el uso corriente de TEP aumenta el riesgo de cáncer de mama”. Sin embargo, ellos no anotan el último reporte del

brazo cancelado de TEP en el cual los investigadores del WHI tuvieron que ajustar múltiples factores reconocidos de influir en el riesgo de cáncer de mama y encontraron que el RR de 1.20 no fue estadísticamente significativo (IC 95% , 0.94-1.52)¹. Hay dos hallazgos importantes y misteriosos en el último reporte del WHI: (1) el grupo placebo falló en demostrar un aumento relacionado con la edad de cáncer de mama durante la duración del estudio, y (2) el grupo de tratamiento y el de placebo difieren acerca de los factores de riesgo de cáncer de mama, forzando a los investigadores a realizar múltiples ajustes porque la randomización de grandes números no evitó este problema de confusión.

Una mayor fortaleza del estudio de Liu y colaboradores es el extremo esfuerzo realizado para verificar los subtipos histológicos. Sin embargo, no hubo un 100% de acuerdo entre los hepatólogos que examinaron 869 casos (no se pudo obtener tejido en 175 casos).

Este estudio comparte problemas comunes a todos los estudios casos y controles, incluyendo la inhabilidad de recolectar información de todos los casos y controles elegibles y una preocupación de volver a tener sesgos que influyan en los resultados (puesto que casos dan información más confiable que los controles).

Tan impresionante como parecen los números, hay indicaciones de que el poder del estudio fue limitado. De los factores de riesgo conocidos para cáncer de mama, solamente la historia familiar de primer grado de cáncer de mama tuvo un impacto en el riesgo; otros factores conocidos, tales como la edad de la menopausia y el IMC, no tienen efecto en el análisis: una porción considerable del análisis y la discusión es destinada a los análisis de subgrupos. Sin embargo, los amplios ICs de los análisis indican la falta de precisión. Esto está particularmente agravado cuando los autores enfatizan un aumento de riesgo, un aumento de la proporción de tejido lobular en el tejido de los tumores y convenientemente evitan repetir los amplios ICs. Aquí hay: tumores con 50% o menos de tejido lobular; RR 1.9 (IC 95%, 0.9-4.1); tumores con 50% o más de

tejido lobular: RR 4.8 (IC 95% 2.1-11.1); y tumores con características IDLC: RR 7.4 (IC 95%, 1.7-34.8). Es una conclusión lógica que los resultados reflejan proporciones aumentadas de tejido sensible a las hormonas, pero los ICs no permiten la confianza expresada por los autores cuando ellos llaman a esto una “diferencia impresionante”.

Los autores puntualizan que sus datos indicaron un impacto sobre ILC independiente del tamaño y el estado del tumor, interpretando esto como que el uso de TEP “está relacionado en la etiología de los tumores lobulares” (allí está la palabra de nuevo). Este es otro subgrupo de análisis, y otra vez, los ICs son estrechos; desafortunadamente, los autores no dan los números de casos y controles en los subgrupos.

Los autores comparan los hallazgos de riesgos reducidos de IDC con la terapia de solo estrógenos (TE) a los hallazgos similares en el WHI. Yo creo fuertemente que debemos resistir a comparar los dos brazos de tratamiento del WHI y sacar conclusiones clínicas porque los participantes en los dos brazos difieren considerablemente, especialmente en términos de riesgo de cáncer de mama y uso previo de hormonas. Una posible explicación de las diferencias en el actual reporte comparando IDC e ILC es que el ILC es característicamente receptor estrogénico positivo (RE+) y más sensible a la hormona. Si la TH menopáusica está afectando tumores preexistentes, uno esperaría que los ILC hormonalmente sensibles se detecten más temprano.

Aquí está la pregunta fundamental no contestada: esos datos epidemiológicos indican (como otros reportes en la literatura) un aumento etiológico en el riesgo de cáncer de mama o ellos reflejan un impacto en la TH menopáusica sobre los tumores preexistentes, un impacto que es mayor con la TEP? Al momento la pregunta permanece sin respuesta, pero hay observaciones a favor de la detección más temprana de tumores preexistentes:

1. Un aumento de riesgo en tumores ILC más sensibles hormonalmente.

2. Un aumento del riesgo en usuarias actuales: solamente las que usan TEP por más de tres años. Porque solamente controles, 15 casos ductales y 28 casos con tejido lobular usaron TEP, los resultados favorecen la interpretación de que el aumento se encontró muy rápido. Recordemos que detectar el crecimiento de cáncer de mama por mamografía toma, en promedio siete años y diez años por examen clínico. Los estudios epidemiológicos encuentran un aumento del riesgo en pocos años de exposición.
3. Las mejores tasas de supervivencia en mujeres cuyos tumores son detectados durante el uso corriente de TH implican menos avance y agresividad de la enfermedad.
4. Un aumento en los tumores RE+ se ve más pronto con TEP, y se observa un riesgo mayor con uso diario continuo de TEP.

Leon Speroff, MD

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

Credentialed NAMS Menopause Practitioner
Member, NAMS Board of Trustees

Referencia

1. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103-115.

Comentario. La evidencia de estudios controlados randomizados y estudios observacionales ha mostrado que mujeres que toman TEP (la variedad más común estudiada son los estrógenos conjugados más acetato de medroxi-progesterona en dosis más altas que las que se usan ahora) para los síntomas relacionados con la menopausia son más propensas a ser diagnosticadas con cáncer de mama. La relación es mayor para TEP que para TE sola. El porqué puede haber diferencias por preparación, dosis, frecuencia de uso, o posiblemente ruta de admi-

nistración, continúa siendo intrigante. La inferencia del WHI es limitada porque solamente una preparación de TEP fue usada.

Liu y colaboradores revisaron la base de datos de Surveillance, Epidemiology and End Results para reportar los factores de riesgo para mujeres más jóvenes (55-74 años) quienes habían desarrollado cánceres de mama. Sus primeros reportes¹ se encontraron en mujeres más viejas (65-79 años). Un más amplio espacio de edades y más información en como la TEP fue administrada mejoró el segundo reporte. Llamadas digitales aleatorias ayudaron a determinar el uso de TH en casos y controles. Aquellas sin teléfonos fijos no se incluyeron. En el reporte previo se usaron cuestionarios enviados por correo. Se hizo adjudicación central del tipo histológico, lo cual es importante porque en el WHI, por ejemplo, la adjudicación central al final clarificó que la TEP no aumenta el riesgo cardiovascular.

Cada diseño de un estudio tiene fallas y fortalezas. La metodología de casos y controles es especialmente apropiada para estudiar enfermedades o eventos raros, para examinar condiciones que se desarrollan en largo periodo de tiempo y para desarrollar hipótesis primarias. De todos los diseños, el de casos y controles tiene el mayor número de sesgos o posibles errores, ellos dependen completamente de la alta calidad de los registros existentes.

Esta investigación no tiene el lujo de verificar la prescripción exacta de los registros farmacéuticos. En contraste, el Million Women Study (MWS) fue una cohorte grande con más de 1.000 casos de ILC. En el MWS, la asociación de TH con cánceres ductales, lobulares y tubulares más invasivos fue generalmente mayor para TEP que para TE, y se atenuó con el aumento del IMC. El diseño de la cohorte, de casos y controles, al contrario, es superior para estudiar la causa, el curso de la enfermedad y el seguimiento a un grupo de sujetos en el tiempo. La causa generalmente no se puede probar porque el estudio es observacional; el investigador no interviene en un diseño randomizado. El WHI no pudo responder la pregunta de si el riesgo de TEP era diferente por tipo histológico. Tenía muy pocos cánceres lobulares.