



Asociación de la terapia hormonal menopáusica con incidencia y mortalidad por cáncer de mama durante el seguimiento a largo plazo de los ensayos clínicos aleatorizados de la Iniciativa de salud de la mujer

Rowan T. Chlebowski, MD, PhD; Garnet L. Anderson, PhD; Aaron K. Aragaki, MS; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; et al

COMENTARIOS FLASCYM

HOOVER ORLANDO CANAVAL ERAZO

Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia
Profesor del Departamento de Medicina Familiar y Geriatria
Facultad de Salud - Universidad del Valle - Colombia
Primer Vicepresidente FLASCYM



Año 2. N°9. Septiembre 2020

Objetivo: evaluar la asociación del uso de estrógeno más progestina o de solo estrógeno, en la incidencia del cáncer de mama y su mortalidad para los ensayos clínicos del WHI.

Diseño, ajuste y participantes: seguimiento a largo plazo de 2 ensayos clínicos randomizados controlados con placebo en los que participaron 27347 mujeres posmenopáusicas sin historia de cáncer de mama y con mamografía negativa. **Intervenciones:** en el ensayo que involucró a 16608 mujeres con útero, 8506 fueron asignadas al azar para recibir 0,625 mg/día de estrógenos conjugados equinos (EC) más 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona (AMP) y 8102, placebo. En 10739 mujeres con histerectomía previa, 5310 fueron asignadas para recibir 0,625 mg/día de solo EC y 5429 placebo. El estudio con ECE más AMP se interrumpió en el 2002 tras una duración media de 5,6 años y el estudio con solo ECE se interrumpió en el 2004 tras 7,2 años. **Resultados:** entre 27347 mujeres asignadas en ambos ensayos (la media de edad: 63,4 años [7,2 años]), después de más de 20 años de seguimiento acumulativo, se disponía de información sobre la mortalidad en más del 98%. El EC solo comparado con placebo en 10739 mujeres se asoció con una incidencia de cáncer de mama estadísticamente significativa más baja con 238 casos (tasa anualizada 0,30%) frente a 296

casos (tasa anualizada 0,37%; cociente de riesgo [CRI] 0,78; IC del 95%, 0,65-0,93; P= 0,005) y se asoció con una mortalidad por cáncer de mama estadísticamente significativa más baja, con 30 muertes (tasa de mortalidad anual: 0,031%) frente a 46 muertes (tasa de mortalidad anual: 0,046%; CRI: 0,60; IC del 95%, 0,37-0,97; P= 0,04). Por el contrario el EC más AMP comparado contra el placebo en 16608 mujeres con útero se asoció con una incidencia de cáncer de mama más alta con 584 casos (tasa anual: 0,45%) vs 447 casos (tasa anual: 0,36%; CRI: 1,28; IC del 95%, 1,13-1,45; P< 0,001) y con ninguna diferencia significativa en la mortalidad por cáncer de mama con 71 muertes (tasa de mortalidad anual: 0,045%) frente a 53 muertes (tasa de mortalidad: 0,035%; CRI: 1,35; IC del 95%, 0,94-1,95; P= 0,11). **Conclusiones y pertinencia:** en este estudio de seguimiento a largo plazo de 2 ensayos randomizados, el uso aleatorio de solo ECE en comparación con placebo, entre mujeres con histerectomía previa, se asoció significativamente a una menor incidencia de cáncer de mama y a menor mortalidad por cáncer de mama, mientras que el uso aleatorizado de ECE más AMP en comparación con placebo, en mujeres con útero, se asoció significativamente a mayor incidencia de cáncer de mama, pero no hubo diferencia significativa en la mortalidad por cáncer de mama.



Dos ensayos del WHI, con 20,3 años de seguimiento, revelaron que la terapia hormonal en la menopausia (THM) tiene efecto diferente respecto a incidencia y mortalidad del cáncer de mama (CM):

- Mujeres histerectomizadas recibiendo solo EC vs placebo: presentan menor incidencia y menor mortalidad de CM.
- Mujeres recibiendo EC más AMP vs placebo: presentan mayor incidencia de CM, pero sin diferencia en mortalidad por este tipo de cáncer.

Los hallazgos del grupo con THM combinada son consistentes con estudios observacionales, donde la incidencia y mortalidad por cáncer de mama para usuarias de solo ECE van a contrastar con estudios observacionales prospectivos.

No sólo los EC solos reducen el riesgo de cáncer de mama. Otras intervenciones han mostrado reducir la incidencia del cáncer de mama (tamoxifeno, raloxifeno, inhibidores de aromatasa), pero sólo 2 estudios con tamoxifeno reportando datos sobre mortalidad por cáncer de mama, fueron a largo plazo, mostrando 201 cánceres menos, pero 6 muertes más derivadas del tumor en las mujeres que recibieron tamoxifeno, cuestionando que estas intervenciones reduzcan realmente la mortalidad por cáncer de mama.

Un meta-análisis con estudios observacionales evaluando THM con estrógeno más progestina o solo estrógeno, en incidencia de cáncer de mama y el Estudio del Millón de Mujeres examinando mortalidad por cáncer de mama muestran sólo diferencias cuantitativas entre los dos esquemas terapéuticos; sin embargo las mujeres del WHI eran de mayor edad, con más tiempo en menopausia, también tenían mamografía, un factor de confusión en algunos estudios observacionales.

El grupo colaborativo del meta-análisis de estudios observacionales plantea que la reducción del CM en el grupo de solo ECE deriva del azar, aunado a reducción en sensibilidad mamográfica y aunque el EC por sí solo aumenta densidad mamaria, no generó influencia negativa en detección del cáncer de mama; contrario a este estudio, ligando hipótesis biológicas plausibles en relación al EC y crecimiento tumoral mamario, considerando apoptosis dependiente de estrógeno, efectos antiproliferativos y efectos post-suspensión.

El menor riesgo de muerte por cáncer de mama con uso de solo EC, muestra una reducción modesta en términos absolutos 2 muertes menos por cada 10000 mujeres/año y 2 muertes menos posteriores a desarrollar cáncer de mama, análisis valioso al considerar países muy poblados.

El incremento en el riesgo para cáncer de mama con THM combinada tiene fundamento biológico inducido por AMP sobre células madre del epitelio mamario, dejando un incremento sostenido del riesgo a largo plazo, sin descartarse efectos antiinflamatorios de esa progestina neutralizando el efecto apoptótico inducido por EC, generándose efecto negativo en la relación riesgo-beneficio, pero debemos considerar que estos ensayos clínicos evaluaron sólo una dosis, esquema y vía de administración, resultados no necesariamente aplicables a otras combinaciones.

Aquellos que manejamos mujeres en menopausia debemos analizar los riesgos y beneficios, igualmente de manera informada y consensuada con las pacientes. tomar decisiones de manejo individualizando factores como edad, intervalo en menopausia, antecedente de histerectomía, ooforectomía, alertando que algunos efectos disminuyen y otros se sostienen después de suspender la terapia farmacológica.

Referencias

1. Chlebowski RT. Ther Adv Drug Saf 2015; 6(2): 45–56.
2. Shieh Y, JAMA 2020;324(3):291-292.
3. Manson JE. JAMA 2013;310(13):1353-1368.
4. Fisher B. J Natl Cancer Inst 2005;97:1652-62.
5. Anderson GL, et al. Lancet Oncol 2012;13 (5): 476-486