



Terapia de remplazo hormonal y cáncer mamario

MARIO ARTURO GONZÁLEZ MARIÑO, MD*

Palabras clave: cáncer de mama, terapia de remplazo de hormonas, causalidad.

Resumen

Ha sido difícil establecer la asociación entre el cáncer mamario y las hormonas usadas para tratar las manifestaciones de la menopausia. Sin embargo, estudios recientes permiten dilucidar un mayor riesgo en las pacientes tratadas; esta relación es más evidente cuando la combinación es de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona. Cuando se evalúa la terapia de remplazo hormonal dentro del concepto de causalidad, se encuentra que cumple con varios de los parámetros para incluirlo como un factor causal en el desarrollo del carcinoma mamario.

Introducción

La asociación entre el cáncer del seno y las hormonas usadas para la terapia de remplazo hormonal, estrógenos solos o asociados con progestágenos, ha tenido dificultad para demostrar estadísticamente una relación clínica conocida desde el siglo XIX⁽¹⁾; por otro lado, varios

estudios aleatorizados han mostrado que tiene características de asociación causal.

Dentro del enfoque epidemiológico para asignar un factor como causal se han aceptado varios parámetros^(2,3), que han sido evaluados en este trabajo desde la perspectiva de la asociación entre este factor de riesgo y un aumento en la incidencia del cáncer mamario.

El conocimiento de la relación entre la terapia de remplazo hormonal y el cáncer mamario es importante para el cirujano, dada la frecuencia con que dicha terapia se realiza en los grupos etarios de mayor riesgo para cáncer mamario, y el hecho práctico de corresponder con frecuencia a éste el enfoque de la patología mamaria.

Enfoque causal

Relación con el conocimiento

Los datos experimentales sugieren que los estrógenos están comprometidos en el desarrollo y crecimiento del cáncer mamario. También en la clínica se evidencia esta relación, con estudios que respaldan la asociación entre la medición directa de niveles altos de estrógenos séricos y un mayor riesgo de cáncer en la mujer postmenopáusica, o de manera indirecta, la asociación entre estos niveles con una mayor densidad en la mamografía, cambio considerado como factor de riesgo para cáncer de seno; además del hecho de que las

* Miembro de los Grupos de Seno de la Clínica San Pedro Claver, Hospital Central de la Policía y COMPENSAR EPS, Bogotá, Colombia.

Fecha de recibo: Enero 22 de 2004
Fecha de aprobación: Septiembre 15 de 2004

mujeres con mayor densidad mineral ósea (un marcador de exposición a estrógenos) tengan también un mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia ⁽⁴⁾.

Coherencia de los hallazgos

Varios de los factores analizados y aceptados como de riesgo para el desarrollo del cáncer de seno están relacionados con eventos ginecológicos o endocrinológicos. Así, la edad de la menarquia y la edad de la menopausia están asociadas con el riesgo de una mujer de presentar cáncer de seno ^(5,6), lo cual se explica por el número de ciclos menstruales ovulatorios que puedan tener estas mujeres; esta asociación es directa. Edades más tempranas de menarquia o más tardías de menopausia conllevan mayor riesgo y lo opuesto también se prueba como cierto, dado que la menarquia tardía y la menopausia temprana disminuyen el riesgo de cáncer de seno en una magnitud semejante ⁽⁶⁾.

Relación dosis respuesta

Dentro del enfoque causal, uno de los componentes es la relación dosis-respuesta entre factor de riesgo y enfermedad, cuando disminuye o aumenta dicho factor.

a. Inhibición del factor de riesgo o reversibilidad

Se trata del enfoque que adoptó accidentalmente George Thomas Beatson, cuando en el año de 1895 trató una mujer de 33 años con cáncer avanzado del seno, a quien se le había descartado la reintervención; en junio de ese mismo año le practicó una anexectomía bilateral y observó la desaparición gradual del proceso. Posteriormente publicó su experiencia acumulada con el nuevo método, la ooforectomía en cáncer avanzado ⁽¹⁾. Beatson había suprimido la principal fuente de estrógenos y progestágenos en la premenopausia, el ovario, con respuestas que hasta entonces no se conocían. Este precedente, se confirmó en años más recientes.

En un metaanálisis realizado por el Grupo Colaborativo de Pruebas en Cáncer Temprano de Seno (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG) se evaluaron los estudios aleatorizados so-

bre la ablación ovárica iniciados antes de 1990, concluyendo que hay mejoría de la supervivencia y del tiempo libre de enfermedad en ausencia de quimioterapia, en mujeres menores de 50 años con cáncer temprano de seno ⁽⁷⁾; el éxito alcanzado es similar al obtenido cuando se da tratamiento con CMF ⁽⁸⁾. Este esquema de quimioterapia así como otros tratamientos adyuvantes pueden ejercer su acción (cuando el tumor posee receptores hormonales) por el efecto citotóxico que causa supresión ovárica ⁽⁹⁾ y lleva a la aparición de amenorrea, útil como factor predictor de mejoría en la supervivencia ⁽¹⁰⁾.

Dentro de este mismo concepto de reversibilidad se sitúa el uso de medicamentos antiestrógenicos, de los cuales el tamoxifeno ha sido aceptado ampliamente en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas con receptores estrogénicos positivos. Asimismo, se ha documentado la utilidad de los inhibidores de la aromatasa en la postmenopausia cuando los ovarios ya no producen cantidades significativas de estrógenos, pero los tejidos periféricos como el músculo, la grasa, la piel, al hígado y al cerebro producen estrógenos mediante la conversión de los andrógenos adrenales. La enzima aromatasa cataliza la conversión de androstenediona a estrona y de testosterona a estradiol. Por lo tanto la inhibición de esta enzima, disminuye los niveles estrogénicos y la estimulación tumoral por estrógenos en las mujeres postmenopáusicas, reforzando la denominada plausibilidad biológica de la asociación entre estrógenos y cáncer de mama ⁽¹¹⁾.

En el factor protector se puede probar una asociación en el mismo sentido. Cuando se hace ooforectomía antes de la menopausia, en especial en menores de 40 años, se disminuye el riesgo de cáncer de seno aproximadamente en dos tercios ^(5,6).

b. Aporte del factor de riesgo

La aparición de varios estudios que indican un mayor riesgo de desarrollar cáncer de seno con el uso de la terapia de remplazo hormonal y otros en los cuales no se evidenció este resultado, crearon un prolongado debate sobre el beneficio o daño con el uso de estos medicamentos.

Estudios con mayor soporte estadístico, han aclarado el panorama. En un metaanálisis publicado en 1987,

en el que se revisaron 51 estudios con datos de 52.705 mujeres con cáncer de seno y 108.411 sin carcinoma, se concluye que el uso de estrógenos (la mayoría solos) aumenta el riesgo de cáncer de seno en relación directa con el tiempo de empleo. Según este estudio, las mujeres que inician la terapia de remplazo hormonal a la edad de 50 años y la continúan durante cinco años tienen un riesgo acumulado de dos si lo hacen durante diez años, el valor del riesgo acumulado en exceso se eleva a seis y a los 15 años es de 12 (IC, 95%: 1-3, 3-9 y 5-20, respectivamente) ⁽¹²⁾.

En el Estudio de Salud de las Enfermeras ⁽¹³⁾, (Nurses Health Study), de tipo cohorte que incluyó más de 69.000 mujeres menopáusicas, se encontró un aumento en el riesgo de cáncer de seno entre quienes usan estrógenos solos con respecto a las que no los reciben (RR 1,46, por 5 a 9 años de uso y 1,46 por 10 ó más años de uso).

Además, la aparición de estudios, ya no de tipo observacional sino experimental han permitido valorar el papel de las hormonas y su asociación causal con la patología mamaria.

En una revisión sobre el estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions), primer estudio aleatorizado que evalúa los efectos a largo plazo de los estrógenos conjugados equinos solos y combinados con tres esquemas de progestágenos sobre la densidad mamográfica en las mujeres postmenopáusicas, se evidencia un incremento en la densidad desde el primer año de uso; este incremento a los tres años es del 8% en las usuarias de estrógenos y del 19 al 24% con la terapia combinada. Este aumento en la densidad se considera como un factor de riesgo independiente para cáncer mamario ⁽¹⁴⁾.

En un estudio aleatorizado de 16.608 mujeres con útero en la postmenopausia y edades entre 50 y 79 años, el llamado estudio WHI (Women's Health Initiative) ⁽¹⁵⁾, planeado para 8,5 años, cuyo grupo de tratamiento (8.506 mujeres) fue estrógeno equino conjugado (0,625 mg/día) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/día), se comparó con el grupo placebo (8.102 mujeres); como objetivo primario de medición se tuvo el desarrollo de carcinoma mamario invasivo. Durante el seguimiento, se suspendió el estudio por haber superado el límite estadístico esperado de cáncer mamario y mostrar ma-

yor riesgo que beneficio en el índice estadístico global, propuesto en el estudio para evaluar esta relación. El exceso de carcinoma mamario fue del 26% en un tiempo de seguimiento promedio de 5,2 años. Este es el primer estudio aleatorizado que confirma y cuantifica el riesgo de la combinación estrógeno-progesterona en el aumento del cáncer de seno. En una revisión de estas pacientes se encuentra que las anomalías mamográficas aumentan desde el primer año y el diagnóstico de cáncer es en estados más tardíos que en el grupo placebo, lo cual que la combinación hormonal evaluada puede estimular el crecimiento del cáncer mamario y dificultar su diagnóstico ⁽¹⁶⁾.

En un estudio observacional de tipo cohorte publicado posteriormente, con 1.084.110 mujeres, el estudio Million, se presentan resultados que confirman que el uso actual o reciente de la terapia de remplazo hormonal aumenta el riesgo de cáncer de mama y analiza diferentes esquemas de terapia de remplazo hormonal. A pesar de que es mayor el riesgo con la combinación estrógeno-progestágeno, también se observa aumento con esquemas de estrógenos solos y por diferentes vías ⁽¹⁷⁾.

Tiempo-respuesta

Entre la exposición al factor de riesgo y la aparición de la enfermedad debe transcurrir un tiempo ^(2,3). Para el estudio WHI ya mencionado, en promedio el seguimiento fue de 5,2 años, siendo significativo el incremento en el riesgo desde el cuarto año del estudio ⁽¹⁵⁾.

En el estudio Million, el período promedio de seguimiento fue de 2,6 años para el análisis de la incidencia de cáncer y de 4,1 para el análisis de mortalidad. Durante el período de seguimiento se hallaron 9.364 nuevos cánceres invasivos de seno y 637 muertes por esta causa. Los cánceres se diagnostican en promedio a 1,2 años del reclutamiento y las muertes a los 1,7 años ⁽¹⁷⁾.

Consistencia

Entendida como la repetición de la asociación en varios estudios efectuados en el mismo sentido. La presencia de mayor riesgo con los estrógenos solos o en combinación con progestágeno son hallazgos reiterativos en varios estudios observacionales y en el estudio WHI, de diseño experimental ⁽¹⁵⁾.

Analogía

Los estrógenos usados solos en la terapia de reemplazo hormonal están asociados con un aumento del riesgo de cuatro a ocho veces en el desarrollo de cáncer endometrial ⁽¹⁸⁾.

Conclusiones

La terapia de reemplazo hormonal y en particular la combinación estrógeno-progestágeno, posee varios atributos para ser incluida como un factor causal en el

desarrollo del carcinoma mamario. Esta asociación está enmarcada dentro de lo que se conoce como complejo causal, en el cual la terapia de reemplazo hormonal y principalmente la combinación de estrógeno y acetato de medroxiprogesterona se conjuga con otros factores para el desarrollo del cáncer mamario. Como este es un factor prevenible se deben buscar alternativas terapéuticas para los casos en que se hace necesaria una intervención farmacológica en la menopausia, y en el caso de estar indicada la terapia de reemplazo hormonal con la combinación de estrógeno y progestágeno, se sugiere obtener un consentimiento informado en el cual se precise el aumento en el riesgo de cáncer mamario existente con su uso.

Hormonal replacement therapy and breast cancer

Abstract

It has been difficult to establish the association between mammary cancer and hormones utilized to control menopausal symptoms. However, recent studies allow us to dilucidate a higher risk in patients so treated. This relationship appears more evident with the combination of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate. In evaluating therapy of hormonal replacement within the concept of causality, one finds that it fulfills several parameters, so as to include it as a causal factor in the development of mammary cancer.

Key words: breast cancer, estrogen replacement therapy, causality.

Referencias

1. MONTERO RJ, PRATS EM. Diccionario ilustrado de senología y patología mamaria. Barcelona, España. Ediciones Doyma 2001;16.
2. FLÓREZ JA, MAZUERA DEL H MARÍA E. Proceso causal. En: Curso modular de Epidemiología. Flórez JA, Mazuera del H María E (editores). Medellín Facultad Nacional de Salud Pública, segunda edición, 1994;99-102.
3. LONDOÑO FJL. La investigación epidemiológica. En: Metodología de la investigación epidemiológica. Editorial Universidad de Antioquia, 1996;19-23.
4. CLEMONS M, GOSS P. Estrogen and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2001;344:276-284.
5. ABAÚNZA H. Cáncer mamario: factores de riesgo. Rev Colomb Cir 1993; 8: 2-6.
6. VOGEL VG. Management of the high- risk patient. Surg Clin North Am 2003;733-751.
7. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. Lancet 1996;348:1189-1196.
8. Scottish Cancer Trials Breast group, Guy's Hospital. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: The Scottish Trial. Lancet 1993;341:1293-1298.
9. COLEMAN RE. Current and future status of adjuvant therapy for breast cancer. Cancer 2003;97:880-886.
10. POWLES T. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy. Eur J Cancer 1998;34:603-605.
11. BUZDAR AU. Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. Semin Oncol 2001;28:291-304.
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705

- women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-1059.
13. COLDITZ GA, ROSNER B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status. Data from the Nurses's health Study: *Am J Epidemiol* 2000;152:950-964.
 14. GREENDALE GA, REBOUSSIN BA, SIE A, et al. Effects of estrogen-progestin on mammographic parenchimal density. *Ann Intern Med* 1999;130:262-268.
 15. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-333.
 16. CHLEBOWSKI RT, HENDRIX SL, LANGER RD, et al. Influence of estrogen plus progestina on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:3243-3253.
 17. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427.
 18. BAKARAT RR. Contemporary issues in the management of endometrial cancer. *CA Cancer J Clin* 1998;48:299-314.

Correspondencia:
MARIO ARTURO GONZÁLEZ MARIÑO, MD
marioar90@hotmail.com
Bogotá, Colombia