

Cáncer de mama y THS

Mercedes Muelas

Unidad de Menopausia. Instituto Ginecológico Cinca. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Nadie duda de los beneficios de la THS en la salud de la mujer; sin embargo, los numerosos estudios publicados hasta el momento, como los de cohortes, casos y controles, meta-análisis, etc., no aclaran completamente la inferencia de la terapia hormonal sobre la mama. En el espacio de 2 o 3 meses, pueden surgir grandes estudios epidemiológicos correctamente realizados y cuyos resultados son contradictorios.

Para comprender la inferencia hormonal sobre la mama, tendremos que considerar que ésta comienza a desarrollarse algunos años antes de la menarquia y se completa después de la pubertad, llegando a su desarrollo total durante el embarazo, y su posterior involución a partir de la menopausia. Tanto la pubertad como el embarazo son dos etapas de la vida en que aumenta considerablemente la producción de numerosas hormonas.

En estudios experimentales se ha podido demostrar que para el desarrollo de la mama es necesario, además de estrógenos y progesterona, la prolactina, hormona de crecimiento, andrógenos, insulina, ACTH, hormona tiroidea, aldosterona, corticoides, etc. Haciendo referencia a las más importantes tenemos:

Estrógenos

Inducen división celular (mitogénesis), y una elevada división celular puede incrementar la incidencia de cambios genómicos (mutagénesis), pero el cáncer de mama tiene su origen, según parece, en mutaciones del ADN en las células madre "indiferenciadas", es decir, el cáncer de mama se produce por errores de replicación del ADN que no son eliminados por la enzima nucleasa y posteriormente reparados por la polimerasa.

Las hormonas ováricas no parecen tener capacidad para alterar los ácidos nucleicos, pero al favorecer la proliferación y el crecimiento de estas células permiten el desarrollo de un cáncer.

El Instituto Nacional del Cáncer afirmó en 1991 que los estrógenos no eran carcinógenos directos para las células mamarias.

Correspondencia: Dra. M. Muelas.
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital 12 de Octubre.
Carretera de Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid.

SEMERGEN 2000; 26: 142-144.

Progesterona

Interviene en el desarrollo lobuloadveolar y en la preparación para la secreción. La influencia de los progestágenos sobre la actividad mitótica epitelial de la mama es controvertida; sin embargo, parece que la corta exposición a progestágenos incrementa la mitosis, mientras la exposición prolongada reduce la misma.

Prolactina

Es necesaria para el completo desarrollo de la mama, potencia la acción de los estrógenos sobre las células mamarias en casos de déficit de progesterona.

Diversos tejidos, tanto normales como malignos, son capaces de sintetizar hormonas polipeptídicas de acción local, que se han denominado *factores de crecimiento*, que pueden actuar como moduladores positivos o negativos de la proliferación celular, así como inductores de su diferenciación.

Del otro grupo de factores son menos conocidas sus acciones; sin embargo, sabemos que los *andrógenos* sintetizan estrógenos y progesterona por un proceso de aromatización en los adipocitos del tejido graso, y además disminuyen la globulina transportadora de hormonas esteroideas (SHBG), por lo cual el nivel circulante de estrógenos es más bajo.

Hormona tiroidea

El hipotiroidismo disminuye el nivel de SHBG, aumentando así el nivel de estrógenos circulantes.

Glucocorticoides

Inducen la actividad de la aromatasas en el tejido adiposo, dando lugar a un aumento en la producción de estrógenos y progesterona.

MAMA Y POSMENOPAUSIA

Al declinar la función ovárica se produce la involución de la mama; el proceso comienza antes del cese de las menstruaciones, alrededor de los 40 años, disminuyendo el tejido glandular junto a una involución progresiva del tejido acinar y lobular.

En la fase posclimática se produce una aceleración de este proceso, con una disminución importante del tejido glandular que puede quedar reducido a un 5%, siendo

sustituido por tejido graso y tejido conectivo. Este proceso no es uniforme; una parte de la mama puede haber perdido todos sus lóbulos, mientras otra parte conserva un patrón lobular normal. La presencia de lóbulos persistentes bien formados puede ir asociada a mayor riesgo de cáncer de mama.

Por otra parte, parénquima, estroma y tejido adiposo de la mama posmenopáusica son capaces de metabolizar hormonas esteroides como estrógenos y gestágenos a partir de precursores androgénicos. Todo esto hace que en el interior de la mama se mantenga un clima estrogénico igual que en la mama premenopáusica.

En las condiciones antes descritas, la aplicación de estrógenos por cualquier vía (oral, transdérmica, percutánea, etc.) puede aumentar el índice de riesgo de cáncer de mama.

Se han realizado muchos trabajos teniendo en cuenta diferentes parámetros:

A) Analizando el tipo de tratamiento

Asociación de estrógenos más gestágenos

- Golditz¹ (1995): RR-1,41.
- Wrenb (1995): RR-0,9.
- Stanford (1995): RR-0,9.

Estrógenos solos

- Golditz¹ (1995): RR-1,32.
- Stanford (1995): RR-1.

Gestágenos solos

- Golditz¹ (1995): RR-2,24.
- Stanford (1995): RR-0,5.

Como se puede comprobar, las diferencias son notorias.

Utilización de estrógenos y andrógenos si aumenta claramente el riesgo

- Delgado (1994): RR-1,69.
- Golditz¹ (1995): RR-1,64.

B) Respecto a la duración del tratamiento

- Golditz¹ (1995): < 5 años, RR-1,36.
- 5-9 años, RR-1,46.
- > 10 años, RR-1,46.
- Newcomb (1995): > 15 años, RR-1,41.
- Stanford (1995): > 20 años, RR-1.

La Conferencia de Consenso de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, en Sitges (1994), declaró que la aplicación de estrógenos por un período de tiempo superior a 10 años incrementaba el RR de presentar cáncer de mama. Así mismo, la Conferencia de Consenso Europeo sobre Menopausia, en Montreux (1995), afirmaba que hay un ligero incremento del riesgo no significativo de presentar cáncer de mama, y que después de 10 años este riesgo parece variar en 1,06-1,30. Más recientemente, Ettinger², en 1997, en un estudio de cohortes, afirmaba que el uso de THS durante más de 17 años aumentaba el RR de presentar cáncer de mama a 2.

Valerie Beral³, en octubre de 1997, agrupó el 90% de los trabajos existentes con un total de 161.116 mujeres, con las siguientes conclusiones:

- Para mujeres que usaron THS en un promedio de 11 años, el RR es de 1,35.
- Igual RR para mujeres con menopausia tardía sin usar THS.
- La suspensión del THS anula el riesgo de cáncer de mama a los 5 años.
- A menor índice de masa corporal, mayor riesgo de cáncer de mama.
- No influye el tipo o dosis de estrógenos y si éstos van asociados a progesterona.

En 1998, FL. Lucas⁴ relacionó DMO y mama en mujeres con antecedentes de cáncer de mama familiar y en aquellas sin antecedentes, demostrando:

1. Alta DMO y sin historia familiar de cáncer de mama: RR, 1,48.
2. Alta DMO e historia familiar de cáncer de mama: RR, 3,4.

En 1997, A. Fitzpatrick⁵ comprobó que mujeres hipertensas en la menopausia consumen bloqueadores del calcio de acción rápida, y tienen un RR de 2,57 de presentar cáncer de mama; si se asociaba THS, el RR aumentaba.

Podemos afirmar que continúa siendo una asignatura pendiente, nada clara, pero que en el momento actual el uso de THS durante más de 10 años incrementa discretamente el riesgo de presentar cáncer de mama. Sin embargo, habrá que esperar al año 2007 para ver los resultados del estudio del Women's Health Initiative en Estados Unidos⁶ sobre 167.000 mujeres de 50-79 años, seguidas durante 9 años en un estudio aleatorizado de 67.000 mujeres y en estudio observacional de 100.000.

Pronóstico de los cánceres de mama durante la THS⁷

- La mortalidad no se afecta o es menor.
- Los tumores son menos agresivos, de menor estadio, hay más formas *in situ* y menor afectación ganglionar.

THS en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama

En la actualidad, hay en el mundo varios millones de mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama.

Una tercera parte de los cánceres mamarios se presentan en mujeres menores de 45 años, de las que al aplicar el tratamiento con quimioterapia un 75% aproximadamente presentan síndrome climatérico. El 50% de estas pacientes solicita un THS, aun a sabiendas de los posibles riesgos, debido a las alteraciones que presentan en su calidad de vida y sin olvidar además que estas mujeres que sobreviven al cáncer de mama pueden morir por enfermedad cardiovascular o como consecuencia de una fractura de cadera, o presentar la enfermedad de Alzheimer.

En 1990, la Sociedad Alemana de Senología dictó unas normas para el empleo del THS en pacientes con cáncer de

mama, según los receptores hormonales, los ganglios axilares y el intervalo libre de enfermedad.

Los primeros estudios clínicos se publicaron en 1988, pero eran estudios con pocos casos y escasos meses de seguimiento.

La Conferencia de Consenso Europeo sobre Menopausia en 1995 en Montreux también dictó unas pautas, basándose en los receptores hormonales, para el uso de THS en mujeres que habían presentado cáncer de mama. En 1998 el Grupo de Consenso Americano publicó las conclusiones sobre THS después de un cáncer de mama⁸, y son las siguientes:

1. Individualizar el tratamiento con estrógenos para cada paciente, según las necesidades y los posibles beneficios.
2. Realizar estudios de investigación para el uso de estrógenos o alternativas en grupos seleccionados de mujeres.
3. Valorar otro tipo de tratamiento como los SERM o fitoestrógenos.
4. Promover asociaciones entre los profesionales y el colectivo de pacientes, para facilitar la búsqueda de la mejor opción de tratamiento.
5. Estudio de otras alternativas para el tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica, enfermedad cardiovascular o prevención de la osteoporosis.

Hay una serie de trabajos en marcha, realizados unos con THS solamente y otros con THS y tamoxifeno; así, tenemos el Royal Marsden de Londres dirigido por Powles con 100 mujeres; el Habits, un estudio multicéntrico europeo en 1.300 mujeres controlado por Holmberg, ambos con THS y tamoxifeno; el estudio Tibolona (tamoxifeno y tibolona) en 32 mujeres, y el estudio STAR (tamoxifeno y raloxifeno) en 22.000 mujeres.

Hay que tener en cuenta que el tamoxifeno disminuye las recidivas y la mortalidad en un 30%.

La tibolona inhibe la proliferación en líneas celulares del cáncer de mama, estimula la diferenciación de células mamarias epiteliales e incrementa la apoptosis de células mamarias normales y cancerígenas.

Con raloxifeno⁹, en el estudio MORE se comprueba en 7.705 mujeres durante 40 meses que existe una disminución del riesgo de cáncer de mama invasivo del 76%, y si son receptores estrogénicos positivos del 90%.

Los fitoestrógenos son estrógenos naturales procedentes, fundamentalmente, de las isoflavonas. Tienen una acción antiproliferativa, incrementan los niveles de SHBG, disminuyen el cáncer de mama y aumentan la supervivencia.

CONCLUSIÓN

Como conclusión, en mujeres que han presentado cáncer de mama:

1. Se utilizan estrógenos y gestágenos en mujeres que presentan sintomatología climatérica importante.
2. Antes de aplicar el THS se tendrá en cuenta que los tumores sean poco agresivos:
 - Tamaño pequeño.
 - Ganglios axilares negativos.
 - Bien diferenciados.
 - Receptores hormonales mejor negativos.
 - Intervalo prudente libre de enfermedad.
3. Se utilizan otros tratamientos como boltin, raloxifeno, fitoestrógenos, estrógenos vaginales, veralipride, hipolipemiantes y bifosfonatos.
4. Alimentación sana, ejercicio, eliminación de hábitos tóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Golditz SE, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Hanson JE, Stampfer MJ et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
2. Ettinger B. Long-term postmenopausal estrogen. Therapy may be associated with increased risk of breast cancer. A cohort study menopause. 1997; 4: 125-129.
3. Beral V (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
4. Lucas FL, Cauley JA, Stone RA, Cummings SR, Vogt MT, Weissfeld JL et al. Bone mineral density and risk of breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 122-129.
5. Fitzpatrick AL, Daling JR, Furberg CD, Kronmal RA, Weissfeld JL. Use of calcium channel blockers and breast carcinoma risk in postmenopausal women. *Cancer* 1997; 80: 1434-1447.
6. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Group 1998; 19: 61-109.
7. Bonnier P, Bessenay F, Sasco AJ, Beedassy B, Lejeune C, Roman S et al. Impact of menopausal hormone-replacement therapy on clinical and laboratory characteristics of breast cancer. *Int J Cancer* 1998; 79: 278-282.
8. Santen R, Pritchard K, Burger M. The Consensus Conference on treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. *Obs Gyn Surv* 1998; 53 (Supl 10): 1-83.
9. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Bowler TJ, Cauley JA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women results from the MORE randomized trial Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.