

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## Cáncer de mama y estrogenoterapia

**Dr. Augusto León Ramírez**  
*Profesor Auxiliar de Cirugía*  
*Departamento de Hematología-Oncología*

**Dr. Eugenio Vinés Vásquez**  
*Investigador Asistente*  
*Departamento de Hematología-Oncología*

El uso de sustitución hormonal con estrógenos después de la menopausia tiene una serie de efectos potencialmente beneficiosos, que se analizan en otros artículos de este Boletín. Debido a estas posibles ventajas y al envejecimiento de la población, se ha producido un aumento del uso de estrógenos. En los Estados Unidos, por ejemplo, el número de recetas de estrógenos despachadas subió de 14.000.000 en 1980 a 20.000.000 en 1986. Entre los riesgos atribuidos al uso de estrógenos en las pacientes postmenopáusicas, está el aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y de mama. En este artículo analizaremos este último.

Pese a la mejor comprensión de los riesgos y beneficios de la terapia de sustitución estrogénica, su efecto sobre el cáncer de mama sigue siendo poco claro. Estudios epidemiológicos y biológicos sugieren que los estrógenos endógenos afectan el riesgo de cáncer de mama, mientras que los resultados de estudios en animales sugieren que los estrógenos exógenos pueden inducir cáncer de mama.

### Estudios epidemiológicos

Los resultados de los estudios epidemiológicos acerca del efecto de la terapia estrogénica de sustitución sobre el cáncer de mama han sido contradictorios, pues se refieren a diferentes compuestos estrogénicos, administrados por diversas vías, en dosis variables y por lapsos diferentes, con o sin administración concurrente de progestágenos, todo lo cual dificulta sacar conclusiones válidas.

Algunos estudios concluyen que no existe un aumento del riesgo del cáncer de mama con el uso de estrógenos, mientras que otros sugieren un mayor riesgo en grupos específicos, como mujeres que usan estrógenos inyectables, mujeres con mastopatía fibroquística, mujeres que recibieron hormonoterapia de sustitución y tuvieron menopausia natural, mujeres que fueron sometidas a una ooforectomía bilateral en edad premenopáusica, mujeres que estuvieron expuestas a estrógenos por largos períodos o en dosis mayores y mujeres que alguna vez usaron estrógenos de reemplazo.

**Metaanálisis.** El metaanálisis efectuado por Armstrong en 1988 considera los resultados de 23 estudios sobre el uso de estrógenos y cáncer de mama, de los cuales derivaron estimaciones numéricas del riesgo relativo. En los 12 estudios de pacientes postmenopáusicas, el riesgo relativo fue de 0,96. Cuando se ajustaron estos resultados según el tipo de menopausia (natural o artificial), según edad en el momento de la menopausia, o según ambos factores, se obtuvo un riesgo relativo de 0,99. Por lo tanto, Armstrong concluye que el uso de estrógenos en las mujeres postmenopáusicas no aumenta el riesgo de cáncer de mama.

En el metaanálisis de Steinberg, en 1991, se analizaron los resultados de 25 estudios. En aquellos que incluían cualquier causa de menopausia, se observó que el riesgo de cáncer de mama aumentaba significativamente con la duración del uso de estrógenos. Este incremento del riesgo fue significativo con más de cinco años de uso. Después de quince años se encontró un aumento de un 30% en el riesgo de cáncer de mama (riesgo relativo de 1,30). Al analizar por separado a las pacientes premenopáusicas, se encontró un riesgo relativo de 2,2 después de quince años de uso. Además, se identificaron tres estudios conducidos en Europa, que incluían pacientes que habían usado estrógenos sintéticos en distintas combinaciones con progestágenos en proporciones variables, en los cuales el riesgo relativo después de quince años de uso fue de 2,5. Por otra parte, entre las mujeres que habían recibido estrógenos de reemplazo alguna vez y que tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, el riesgo relativo fue de 3,4, en tanto que las que no tenían el antecedente tuvieron un riesgo relativo de 1,5.

El metaanálisis de DuPont en 1991, incluyó 28 estudios acerca de la posible asociación entre uso de estrógenos de sustitución y cáncer de mama. Entre las pacientes que recibieron estrógenos conjugados en dosis menor o igual a 0,625 mg diarios, no se encontró evidencia de un mayor riesgo de cáncer de mama. Tampoco fue posible demostrar una correlación positiva entre la duración del tratamiento y el riesgo de cáncer de mama. Finalmente, no se demostró un incremento del riesgo en pacientes con patología benigna de la mama que recibían estas dosis de estrógenos.

### Estudios prospectivos

El estudio de Colditz, en 1990, basado en la población del Nurses' Health Study, con un seguimiento de diez años, completó un total de 367.187 años-persona en mujeres que estaban recibiendo hormonoterapia de sustitución. Ellas tuvieron un riesgo relativo de desarrollar un cáncer de mama de 1,4, en tanto que las mujeres que alguna vez habían sido usuarias de estrógenos, pero no eran usuarias actuales, tenían un riesgo relativo de 0,99.

En cambio, el estudio de Nachtigall, también con diez años de seguimiento, encontró 4 cánceres de mama en el grupo de placebo y ninguno en el grupo de usuarias de estrógenos asociados a progestágenos.

### Otros estudios

Se ha sugerido que el cáncer de mama relacionado con la terapia de sustitución hormonal tendría un mejor pronóstico. Bergqvist comparó retrospectivamente pacientes con cáncer de mama con terapia de sustitución y sin ella. Pudo apreciar que la sobrevida

global y la sobrevida relativa fueron mejores dentro del grupo de pacientes que había recibido estrógenos, aunque esta diferencia fue estadísticamente significativa sólo en el grupo de pacientes mayores de 60 años. Este estudio merece una serie de reparos. En primer lugar, no informa sobre la distribución por estadios clínicos en ambos grupos, por lo que éstos pudieran no ser comparables en cuanto a extensión de la enfermedad, que es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama. Por otra parte, los grupos tampoco tienen edad comparable, ya que el grupo de pacientes tratadas con estrógenos comprende pacientes más jóvenes que aquellas que no recibieron sustitución hormonal.

Por otra parte, el estudio de Henderson (1991), que siguió prospectivamente un grupo de 8.881 mujeres postmenopáusicas por alrededor de siete años, encontró una reducción significativa de la mortalidad global entre las pacientes usuarias de estrógenos en relación a las no usuarias. Es necesario considerar que en este estudio se observó una tendencia a una mayor mortalidad por cáncer entre las pacientes sometidas a hormonoterapia de sustitución, que no alcanzó significación estadística.

### Terapia de sustitución y mamografía

Se ha observado que en las pacientes sometidas a terapia de sustitución hormonal aparecen cambios mamográficos que regresan después de suspendida la terapia. A este respecto, un estudio que analizó en forma retrospectiva un pequeño número de pacientes, encontró una frecuencia de 17% de cambios mamográficos reversibles. Todas ellas habían recibido terapia combinada de estrógenos y progestágenos, mientras que ninguna de las pacientes que recibieron sólo estrógenos los presentó. Otro estudio retrospectivo similar mostró un aumento de la densidad del parénquima mamario en el 24% de las pacientes estudiadas durante un período de seguimiento de dieciocho meses en promedio. No se pudo demostrar una diferencia entre las pacientes que habían recibido estrógenos y aquellas que recibieron estrógenos asociados a progestágenos.

Creemos que es importante confirmar esta observación con estudios apropiados, ya que un aumento de la densidad del parénquima mamario pudiera disminuir la sensibilidad de la mamografía en la detección del cáncer de mama en este grupo de pacientes.

### Rol de los progestágenos

Existen algunos estudios que han sugerido un rol protector de los progestágenos respecto al riesgo de desarrollar un cáncer de mama en pacientes sometidas a sustitución hormonal. Ernster (1988) analizó la evidencia disponible y concluyó que ésta no justifica la adición de progestágenos con el objetivo de reducir el riesgo de desarrollar un cáncer de mama, ni en mejorar el pronóstico de las pacientes que eventualmente desarrollen esta enfermedad. Además, existen datos en animales que sugieren que la combinación de estrógenos y progestágenos puede causar cáncer de mama.

### CONCLUSIONES

Para tomar la decisión de administrar o no estrógenos a una paciente, se debe tomar en cuenta la magnitud del eventual aumento del riesgo de cáncer de mama y pesarlo contra la magnitud del beneficio en relación a los síntomas del climaterio, la osteoporosis y la enfermedad coronaria.

Por una parte, la terapia hormonal de sustitución conlleva los siguientes beneficios para las pacientes perimenopáusicas:

a) La evidencia disponible sugiere fuertemente que el uso de estrógenos se asocia a una disminución del riesgo de cardiopatía isquémica en un 30%, aunque este beneficio pudiera reducirse al agregar progestágenos a la terapia.

b) Disminuye significativamente la pérdida de masa ósea, con una reducción de la tasa de fracturas de cadera de un 50%.

Por otra parte, el uso de estrógenos representa un mayor riesgo de desarrollar enfermedad neoplásica:

a) El riesgo relativo de desarrollar un cáncer de mama para una paciente que reciba estrógenos se estima en 1,3, es decir, un 30% mayor que el de la población general. Se cree que el mecanismo involucrado es un estímulo al crecimiento de la célula tumoral mamaria, ya que no se ha demostrado que los estrógenos induzcan cáncer de mama.

b) El riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio se estima unas seis veces mayor si no se adiciona progesterona.

Nuestra recomendación para iniciar la terapia de sustitución en forma segura es descartar un cáncer de mama, mediante la comprobación de una mamografía normal o con cambios mastopáticos que claramente no sugieran cáncer de mama. En caso de duda, debe efectuarse biopsia de mama de la zona sospechosa antes de comenzar el tratamiento. Al igual que las pacientes que no reciben la sustitución hormonal, estas pacientes deben ser enroladas en un programa de detección de cáncer de mama, que incluye autoexamen periódico y mamografía anual. El antecedente de cáncer de mama contraindica en forma absoluta el uso de estrógenos. Por otra parte, dado que no se ha demostrado que la progesterona otorgue protección contra el cáncer de mama, no se recomienda su uso en mujeres histerectomizadas.

### REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Bergqvist L, Adami HO, Persson I, Bergström R, Kusemo UB. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989; 130:221-228.
2. DuPont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Int Med* 1991; 151:67-72.
3. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Int Med* 1991; 151:75-78.
4. Steinberg MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary artery disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20:47-63.