

Nivel I:	Ensayo propiamente randomizado y controlado.
Nivel II-1:	Bien diseñado, y controlado pero sin randomización.
Nivel II-2:	Estudio de corte analítico de cohorte o casos-controles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
Nivel II-3:	Series múltiples con o sin intervención (p. ej., estudios cross sectional e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.
Nivel III:	Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

Dolor mamario y riesgo de cáncer de mama con TE/TEP

Breast tenderness and breast cancer risk in the estrogen plus progestin and estrogen-alone Women's Health Initiative clinical trials. Breast Cancer Res Treat 2011 Nov 1. [Epub ahead of print]

CRANDALL CJ, ARAGAKI AK, CAULEY JA, ET AL.

Nivel de evidencia: I

Resumen. Los investigadores analizaron los datos del Women's Health Initiative de estrógenos más progestina (n 16.608, intervención de cinco años) y de estrógenos solos (n 10.739, intervención de 6.8). Las participantes tuvieron mamografías y examen clínico de las mamas inicialmente y luego anualmente, con autorreporte de determinación de dolor mamario de base y después de doce meses. La revisión de la historia clínica confirmó el cáncer invasivo de mama.

Las mujeres asignadas a terapia activa en lugar de placebo tenían un riesgo significativamente más alto de inicio de dolor mamario nuevo después de doce meses (estrógenos equinos conjugados [EEC] solos frente a Placebo, RR, 2.15; IC 95%, 1.87-2.35; ECC + acetato de medroxiprogesterona [AMP] vs. placebo RR, 3.07; IC 95%, 2.85-3.30). El riesgo de cáncer invasivo entre mujeres con dolor mamario de base fue el doble en ECC + AMP, RR, 2.16; IC 95%, 1.29-3.74, pero el efecto fue menor en mujeres sin dolor mamario de base (RR, 1.17; IC 95%, 0.97-1.44). Hubo asocia-

ción entre mayor riesgo de cáncer de mama y nuevo inicio de dolor mamario entre mujeres usando EEC + AMP (RR, 1.33; IC 95% 1.02-1.72, p = 0.03), pero no con ECC solos (RR 0.98; IC 95%, 0.62-1.53).

Comentario. Crandall y col. examinaron la reacción entre nuevo inicio de dolor mamario a los doce meses e incidencia de cáncer de mama en el WHI en el brazo de EEC frente a placebo; también extendieron sus hallazgos previos al brazo de EEC más AMP¹. Los autores sugieren un plausible nexo entre el dolor mamario y el riesgo de cáncer de mama, porque EEC más AMP aumenta la densidad mamaria, la proliferación de las células mamarias y el dolor mamario^{2,3}. La densidad mamaria es un conocido factor de riesgo de cáncer de mama⁴. Otros datos también sugieren una conexión entre hormonas, densidad mamaria y riesgo de cáncer de mama. Por ejemplo, el tamoxifen reduce el riesgo de cáncer de mama solo en aquellas que tienen reducción de la densidad mamaria⁵.

No se sabe por qué los EEC aumentan el inicio nuevo de dolor mamario pero no el riesgo cáncer de mama. Esto parece relacionarse con

que los EEC solos no aumentan el riesgo de cáncer de mama en el WHI sino que disminuyen el riesgo estadísticamente significativo por 23% después de 10.7 años de seguimiento⁶. Otros han sugerido la explicación de que los EEC solos pueden causar apoptosis en pequeños tumores preexistentes en las mujeres^{7,10}.

Los mecanismos por los cuales EEC solos o EEC más AMP pueden causar dolor mamario no se conocen. Este dolor se correlaciona con aumento de la densidad mamaria; puede ser que el tejido mamario frente a un nuevo inicio de dolor mamario es más sensible a los efectos hormonales. Sin embargo, los efectos específicos pueden ser cualquiera de estas múltiples acciones: aumento de la proliferación celular, secreción de citoquinas afectando los receptores de dolor, un efecto sobre los factores de crecimiento u otras acciones desconocidas. Como los cánceres de mamas son usualmente proliferativos y no dolorosos, uno debería favorecer el efecto hormonal sobre los factores secretorios o las citoquinas inflamatorias, y sobre los tejidos diferentes que los de un cáncer subyacente. Se necesitan estudios adicionales para evaluar posibles explicaciones.

¿Cómo EEC más AMP aumenta la incidencia de cáncer de mama? Muchos investigadores creen que promueve el crecimiento de tumores preexistentes muy pequeños para ser detectados por RNM o mamografía⁷⁻⁹.

En consecuencia, el efecto es promocional y no relacionado a nueva carcinogénesis. Si es correcto, EEC más AMP puede actuar en esos tumores de alguna manera para causar dolor mamario.

Interesantemente los autores de este estudio no distinguieron si el dolor mamario fue generalizado o localizado en cierta área. Tales datos necesitarían ganar evidencia de que los efectos hormonales podrían haberse ejercido localmente en tumores preexistentes.

Una pregunta intrigante es si el dolor mamario subyacente de base es un factor de riesgo para cánceres mamarios subsecuentes.

Dos estudios de casos y controles sugieren esta asociación^{11,12}. Plu-Bureau y col. encontraron cáncer de mama RR 2.12 (IC 95%, 1.07-

3.84) en mujeres con mastalgia cíclica, aun después de ajustar por uso de anticonceptivos orales.

Goodwin y col. también encontraron un RR de 3.32 ($p < 0.05$) entre dolor mamario severo y riesgo subsecuente de cáncer de mama. Crandall y col. no comentan sobre este factor de riesgo ni tampoco comparan la incidencia de cáncer de mama en mujeres que están recibiendo placebo en los subgrupos con o sin dolor mamario de base¹. Ellos comentan que EEC más AMP doblan el riesgo de cáncer de mama entre mujeres con dolor mamario de base, pero ejercieron efectos menores entre mujeres sin dolor mamario de base. Tomados juntos, todos esos datos sugieren que el dolor mamario de base es un importante signo clínico que puede estar asociado con un aumento de riesgo subyacente de cáncer de mama y riesgo en asociación con EEC más AMP.

¿Como podría el clínico utilizar esta información cuando se aconseja a una mujer acerca del uso de terapia hormonal menopáusica? El seguimiento por once años de los datos del WHI con respecto a EEC más AMP indica que el RR de cáncer de mama permanece relativamente constante cuando se compara con mujeres con puntaje bajo, intermedio o alto puntaje del modelo Gail¹³. Sin embargo, en bases absolutas, aquellas con puntajes del modelo de Gail experimentarían un mayor absoluto o exceso de riesgo con EEC más AMP. Estos datos sugieren que el riesgo subyacente de cáncer de mama puede tenerse en cuenta cuando se aconseja a la mujer acerca del uso de TH. El riesgo de cáncer de mama en mujeres sintomáticas con alto riesgo subyacente bien puede exceder el beneficio. Factores asociados con un aumento de riesgo de cáncer de mama tienen generalmente incluido menarca temprana, primer parto tardío, historia de familiares con cáncer de mama, menopausia tardía, historia de biopsia de mama, densidad mamaria e ingesta de alcohol, y uno debería agregarle dolor mamario subyacentemente a esta lista. Además una mujer que desarrolle dolor mamario después de doce meses de EEC más AMP debería ser prevenida de que está a mayor riesgo que la que no desarrolla nuevo dolor mamario (esto podría no aplicar a las que toman EEC solos).

¿Se pueden aplicar los datos de Crandall y col. a otras combinaciones de estrógenos progestágenos?¹ No hay datos disponibles para contestar esta pregunta. Con TEP y didrogesterona no aparecen asociados como alto riesgo de cáncer de mama como EEC más AMP; el inicio de dolor mamario de nuevo en pacientes en estos regímenes puede no estar asociado con un aumento de cáncer de mama⁸. Sin embargo, los datos acerca de progesterona y didrogesterona están basados en datos observacionales primariamente de Francia, y necesitan ser verificados en otros estudios¹⁴.

En conclusión, este estudio destaca el hecho de que el dolor mamario inducido por hormonas es un hallazgo clínico biológicamente importante. Se necesita más investigación básica para determinar los mecanismos de este efecto.

Richard J. Santen, MD
Professor of Medicine
University of Virginia Health Science Center
Charlottesville, VA

Referencias

1. Crandall CJ, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. New onset breast tenderness after initiation of estrogen plus progestin therapy and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2009;169:1684-1691.
2. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Nat Cancer Inst* 2003;95:30-37.
3. Crandall CJ, Karlamangla A, Huang MH, Ursin G, Guan M, Greendale GA. Association of new-onset breast discomfort with an increase in mammographic density during hormone therapy. *Arch Intern Med* 2006;166:1578-1584.
4. Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ, et al. Mammographic densities and breast cancer risk. *Breast Dis* 1998;10:113-126.
5. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, et al. Tamoxifen induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *J Nat Cancer Inst* 2011;103:744-752.
6. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. For the WHI Investigators, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-1314.
7. Santen RJ. Does menopausal hormone therapy initiate new breast cancers or promote the growth of existing ones? *Women's Health* 2008;4:207-210.
8. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al, for the Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1-66.
9. Song RX, Mor G, Naftolin F, et al. Effect of long-term estrogen deprivation on apoptotic responses of breast cancer cells to 17 beta-estradiol. *J Nat Cancer Inst* 2001;93:1714-1723.
10. Jordan VC, Brodie AM. Development and evolution of therapies targeted to the estrogen receptor for the treatment and prevention of breast cancer. *Steroids* 2007;72:7-25.
11. Plu-Bureau, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Asselain B, Mauvais-Jarvis P. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women. *Br J Cancer* 1992;65:945-949.
12. Goodwin PJ, DeBoer G, Clark RM, et al. Cyclical mastopathy and premenopausal breast cancer risk. Results of a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 1995;33:63-73.
13. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al, for the WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:573-587.
14. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different post-menopausal hormone therapies and risk of histology and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1260-1268.