

Gonzalo Pérez, M.D.*

* Instituto Nacional de Cancerología. Santafé de Bogotá.

Resumen

La revisión está centrada sobre los efectos de los exógenos de la terapia de la hormona, sobre el riesgo relativo RR para desarrollar el cáncer de seno. Nosotros mencionamos específicamente los resultados de la contracepción hormonal y la suplencia de la terapia de los estrógenos.

La hormona contraceptiva y particularmente la contraceptiva oral representa una de las causas del incremento del R.R. en la perimenopausia, especialmente cuando ellos son causados durante largos periodos de tiempo (4 años) y asociados con pocos años. En el embarazo tardío, sin embargo, los riesgos están lejos de suceder por los beneficios obtenidos de esta prescripción.

El análisis de la meta en general concuerda con la terapia del estrógeno (SET). No modifica significativamente el R.R. del cáncer de seno.

Sin embargo, si usted analiza separadamente subgrupos de pacientes con riesgos de elementos asociados tal como la historia de una familia, una enfermedad benigna proliferativa, el R.R. parece que se incrementa. Lo anterior no significa que la terapia no es indicada en estos casos, esto solamente significa que es muy importante tener un criterio claro acerca de las indicaciones para los comienzos y controles de las pacientes que están empezando el tratamiento. Hay una hipótesis, que aún las mujeres que tienen sufrimiento del cáncer de seno y han tenido un tratamiento adecuado podrían beneficiarse de esta terapia suplementaria con un menor riesgo. Sin embargo no hay investigaciones extensas para soportar esto, y hay medicamentos y razones legales que no permiten esto para que sea a tiempo.

EL SET es una opción terapéutica, eso porque estos beneficios podrían ser considerados obligatorios.

Abstract

The revision is centered on the effects of the exogenous hormone therapy, on the relative risk RR to develop breast cancer. We specifically mention the results of the hormonal contraception and the supplecy estrogen therapy (SET). The hormone contraceptives and particularly the oral contraceptives represent one of the causes of the increasing of the RR in the perimenopause, specially when they are used during long periods of time over 4 years and associated with young age, nulliparity or late first pregnancy. However the risk for exceeded by the benefits obtained from this prescription, the meta analysis in general agree that the supplecy estrogen therapy (SET), do not modify significantly the RR of breast cancer.

However if you analyze separately subgroups of patients with associated risk elements such as a family history, benign proliferative disease, the RR seems to increase. The former doesn't mean that therapy is not indicated in these cases, it only means that it is very important to have a clear criteria about the indications for both the start up and of the patients that are being treated. There is a hypothesis, that even the women who have suffered of breast cancer and have had an adequate treatment, could benefit from this supplecy therapy with no mayor risk. However there is no extensive research to support it, and there are medical and legal reasons that do not allow it for the time being.

The (SET) is a therapeutical option, that because of it's benefits should be obligatory considered.

Pocos temas atraen tanta atención por parte del grupo médico y de la población en general, como la posible relación entre el empleo de hormonas y el desarrollo del Cáncer mamario. Es muy comprensible. Esta enfermedad afecta en la actualidad a una de cada 8 mujeres en los EE.UU. y aunque la mortalidad ocasionada es de alrededor del 30% en las enfermas, los tratamientos empleados ocasionan invaluable costos humanos y económicos, toda vez que el seno es un órgano con un significado importantísimo en diferentes aspectos del desarrollo individual y social de la mujer. Sólo pensemos en su trascendencia en los procesos de lactación y los relacionados con la sexualidad y el concepto de imagen corporal.

Por otra parte, la hormonoterapia tiene una vasta aplicación especialmente en los campos de la anticoncepción y de la suplencia estrogénica en las etapas climática y postmenopáusica.

1. Anticonceptivos hormonales (AH) y cáncer mamario

La anticoncepción hormonal ha experimentado un amplio desarrollo, y de las macrodosis de hace un par de décadas, hemos pasado a las microdosis combinadas de hoy, a los dispensadores de liberación lenta de gestágenos, la inyección mensual etc., etc. Hago esta mención, porque es seguramente diferente analizar los resultados de los efectos posibles de los diferentes medicamentos sobre el riesgo potencial del desarrollo de un cáncer mamario y tendremos que esperar por lo menos una década antes de obtener nuevas conclusiones. Hasta ahora, los trabajos de Romieu, un meta-análisis publicado en Cáncer en 1990 y Wingo en 1991, resumen los resultados de innumerables publicaciones. El primero, plantea la conclusión general, de que no existe un aumento en el

riesgo de desarrollar cáncer mamario en las usuarias de anti-conceptivos orales (AO); hace sin embargo algunas anotaciones: la utilización de los AO por un período superior a los 4 años antes de un primer embarazo a término, o en nulíparas, podría significar un mayor riesgo para el grupo de mujeres perimenopáusicas. Meirik et al. Encontró un RR de 4.3 para nulíparas usuarias de AO por un periodo igual o superior a 8 años, comprando con 1.7 para un grupo similar de múltiparas. Es importante anotar, que el empleo de EO se relaciona con frecuencia, con menarquia precoz y primer embarazo tardío, factores que conllevan algún incremento del riesgo relativo. Wingo por su parte reexamina los datos del Cáncer and Steroid Hormon Study (CASH). Agrupa las pacientes por edades: 20-34, 35-44, 45-54. El primer grupo muestra un leve incremento en el riesgo, mientras el último una reducción. Este fenómeno no tiene una explicación clara. La conclusión que se encuentra en relación con este tema, es que los beneficios de la formulación de los AO, superan ampliamente los potenciales riesgos que hipotéticamente se han reducido con los nuevos preparados disponibles.

El diagnóstico de Carcinoma mamaria en las usuarias de AO se realiza en estadíos más tempranos comparativamente con el grupo de no usuarias, probablemente por el seguimiento médico más estricto y esto se menciona como una ventaja más de su empleo.

2.Terapia estrogénica de suplencia (TES) y cáncer mamario

Infinidad de publicaciones confirman los beneficios de la terapia estrogénica de suplencia (TES), en el tratamiento y prevención de ciertas alteraciones relacionadas con la disfunción hormonal, derivada de la falla ovárica natural o iatrogénica. Son ampliamente conocidos los efectos deletéreos de la ausencia de hormonas, específicamente de estrógenos sobre diferentes sistemas orgánicos y no es el objeto de esta revisión, profundizar en este aspecto. Como reflexión personal, hemos asistido a un fenómeno particular, como es reconocer una enfermedad en un proceso fisiológico. Pero la evidencia parece así confirmarlo. El estudio y tratamiento del climaterio y la menopausia, se constituye en una subespecialidad y la TES en una opción terapéutica cuya aplicación debe ser obligatoriamente considerada.

Los estrógenos ejercen un efecto estimulante de tipo proliferativo sobre el tejido mamario, especialmente sobre los ductos, mientras los gestágenos parecen estimular el desarrollo de los lóbulos y alvéolos y acrecentar la actividad mitótica. Es conocido que los estrógenos estimulan la actividad de los factores de crecimiento a nivel celular y en teoría facilitarían la reproducción celular y potencialmente las mutaciones. Es con base en este conocimiento y en los resultados de múltiples trabajos de investigación, que obligatoriamente se debe esclarecer el poder carcinogénico de las hormonas.

Múltiples variables se han analizado: el tipo de estrógeno, la dosis administrada, el tiempo de tratamiento, la asociación

con gestágenos (por su posible efecto protector), la enfermedad mamaria benigna y naturalmente la población objeto de la terapia, me refiero a la asociación de factores de riesgo reconocidos como historia familiar, enfermedades proliferativas atípicas y antecedentes de enfermedad maligna.

Las respuestas a todos estos interrogantes, las plantean quizá con mayor credibilidad los meta-análisis, de los cuales cabe mencionar el de Dupont y Page, Amstrong y Steinberg y el trabajo prospectivo de la universidad de Harvard, publicado en Jama en 1990 y único en su género.

Vale la pena anotar que en general los RR se acercan a 1.00 en todos los mencionados trabajos. Esto es, como regla general no parece existir un incremento significativo en el riesgo, analizada la población general. Para Dupont y Page el RR es de 1.07. No existe tampoco sin embargo efecto protector y además, los estrógenos administrados sin gestágenos se relacionan con incrementos del riesgo de cáncer endometrial, enfermedad biliar, cáncer hepático y posiblemente cáncer mamario en grupos seleccionados del riesgo.

En relación con el tiempo de tratamiento, los datos son contradictorios y no puede obtenerse una conclusión definitiva. Los RR oscilan entre 1.3 y 2.2. En todo caso me refiero a terapias que sobrepasen los 10 años. En este punto también es válido el hallazgo de diagnóstico precoz, debido al estrecho seguimiento al que son sometidas estas pacientes. Este punto es importante de anotar, toda vez que el pronóstico de cáncer mamario es bueno en estadíos tempranos

Especialmente algunas publicaciones Europeas se refieren al RR incrementado por la formulación de estrógenos no conjugados. Los meta-análisis no lo mencionan.

Los gestágenos no parecen tener ningún efecto protector o regulador del estrogénico en la mama a diferencia de lo ocurrido con el endometrio y en la mujer histerictomizada, la TES se fundamenta únicamente en los estrógenos.

La dosis no parece tampoco jugar un papel carcinogénico importante; por lo menos así lo plantean los meta-análisis. De hecho, las concentraciones séricas de estradiol no varían notablemente si se comparan las usuarias de 0.625 y 1.25 mg/día de estrógenos conjugados.

La historia de enfermedad benigna del seno generó un RR de 1.16. Esto se refiere a la enfermedad proliferativa si atípicas. El riesgo en todo caso no parece ser superior al 50%, y no contraindica de manera alguna el tratamiento.

Para Steinberg, las mujeres con historia familiar de Carcinoma mamario tuvieron un RR de 3.4 comparado con 1.5 de las que no tenían este antecedente.

En la enfermedad mamaria atípica, curiosamente, los estrógenos parecerían tener una función protectora según el meta-análisis de Dupont y Page (RR 3 vs. RR 4.5, usuarias vs. No usuarias).

Se acepta en general que las pacientes con antecedente de Carcinoma mamario, no deben recibir terapias hormonales con base en estrógenos. Los argumentos parecen ser más de índole médico-legal, pero igualmente válidos. Probablemente una paciente adecuadamente tratada para un tumor en estadío temprano, no tenga inconveniente alguno y

se beneficie de la terapia, pero no existe hasta ahora ningún estudio comparativo que así lo demuestre. Por otra parte, la formulación de antiestrógenos (Tamoxifen) como terapia complementaria en pacientes con cáncer mamario o con fines profilácticos en personas de alto riesgo, tiene igualmente un efecto benéfico en la prevención de la osteoporosis y la disminución del riesgo cardiovascular, que son en últimas los objetivos más perseguidos con el tratamiento.

3. Conclusiones

Es bueno que conservemos la objetividad en relación con los efectos potenciales de los tratamientos hormonales, especialmente con estrógenos. Desde el punto de vista biológico, al utilizarlos, estamos manipulando los mecanismos de reproducción celular y esto supone algún riesgo.

Los anticonceptivos hormonales (AH) son mundialmente aceptados y empleados, las ventajas de su uso saltan a la vista y superan ampliamente los riesgos. Con base en las observaciones anotadas, vale la pena limitar el tiempo de administración

especialmente en el grupo de mujeres adolescentes y nulípara.

Los efectos benéficos del empleo de los estrógenos sin embargo, son alentadores especialmente en cuanto a la prevención de la osteoporosis y de la enfermedad cardiovascular.

Deberán tenerse en cuenta la presencia de factores de riesgo en cada usuaria potencial, además de realizar una cuidadosa valoración previa al inicio de la terapia que incluya una completa historia clínica, un cuidadoso examen físico, mamografía y ecografía mamaria u otras pruebas que se consideren pertinentes tales como citopunciones, biopsia estereotáxica etc. Para aclarar cualquier duda antes de la prescripción.

La paciente deberá ser controlada periódicamente con examen clínico y mamografía que en general se practicará anualmente.

La actitud ha cambiado en los últimos 10 años. Tanto médicos como pacientes nos interesamos cada vez más por el empleo de las terapias hormonales tanto anticonceptivas como de suplencia. Deberá siempre individualizarse cada tratamiento y dependerá de nuestro buen criterio que los resultados del mismo sean los que esperamos.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Kempers RD. Hormon Replacement Therapy: The Breast Cancer Controversy. Postgraduate Obstetrics & Gynecology 1992; 12(6).
2. Buller RE. Hormon Replacement Therapy Following Gynecologic Cancer. Postgraduate Obstetric & Gynecology 1993; 13(7).
3. Carr & Blackwell. Textbook of Reproductive Medicine. Ch. 35. 1993.
4. Graham A et al. Prospective Study of Estrogen Replacement Therapy and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. JAMA 1990; 264: 2648-2653.
5. Wile AG, Disaia PJ. Hormones and Breast cancer. The American Journal of Surgery. 1989; 157.
6. Gump FE. Breast Cancer in High Risk Patients. Surgical Oncology Clinics, January 1993.
7. Marchant DJ. Contemporary Management of Breast Disease II: Breast Cancer. December 1994.
8. Bland & Copeland, III: La mama. Ed. Panamericana 1993.