ESTROGENOS Y CANCER DE MAMA

Prof. W.T. Creasman

El papel de los estrógenos en el cáncer de mama ha sido debatido durante años. Puesto que la nuliparidad, menarquia precoz y menopausia tardía se incluyen entre los factores de riesgo de cáncer de mama, se ha hipotetizado que el status hormonal es importante en la génesis de la enfermedad. Pero los últimos años han aportado una gran cantidad de información que ha llevado la atención hacia otros factores que son importantes en la patogénesis de la enfermedad. Los genes BRCA-1 y BR-CA-2, recientemente aislados, han sido implicados en aproximadamente un 20% de todos los cánceres en mujeres premenopáusicas en los Estados Unidos. Asimismo, el status en cuanto a receptores hormonales (positivo o negativo) es un conocido factor pronóstico en el cáncer mamario y puede determinar el tipo de tratamiento en algunas pacientes. No obstante, la relación exacta de la terapia estrogénica de sustitución (TES) con el cáncer de mama ha permanecido como motivo de controversia y constituye una preocupación para muchas mujeres que contemplan la opción de la TES.

La posibilidad de que la TES pueda tener un papel en el desarrollo del cáncer de mama ha sido también explorada, pero ha sido difícil sustanciar una asociación. Muchos de los datos disponibles se complican por problemas metodológicos y distintos investigadores de prestigio han llegado a conclusiones dramáticamente diferentes.

Uso en algún momento de TES

Dupont y Page, utilizando 28 estudios desde 1972 que daban criterios de inclusión explícitos para la selección de pacientes, analizaron el riesgo de cáncer de mama para mujeres que habían usado estrógenos en algún momento. Sólo incluyeron estudios en los que el riesgo relativo (RR) de cáncer de mama asociado con TES se ajustaba para edad y otras variables de confusión. El RR combinado de todos los estudios fue 1.07. Hubo una gran variabilidad en las estimaciones de RR entre estudios, y los intervalos de confianza para el 95% en siete de los estudios no incluían al RR combinado. Dupont y Page sugirieron que esta variación fue causada por el uso de diferentes tipos de TES utilizadas, o por otros factores distintos a la TES.

Grady y cols. incluyeron 39 estudios epidemiológicos en su metaanálisis. Publicaron que no se detectó aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres que alguna vez habían utilizado TES, con un RR global de 1.01.

Sillero-Arenas y cols. analizaron 27 estudios, excluyendo a los que consideraron falseados debido a la inclusión de variables de confusión o a falta de un grupo de referencia apropiado. Estos autores publicaron un RR global estadísticamente significativo (1.06, $p<0.05$) para cáncer de mama en mujeres que alguna vez habían usado TES; sin embargo, sugirieron que la heterogeneidad que encontraron ($p<0.01$) presentaba un inconveniente para inferir el riesgo.

En un meta-análisis de 12 estudios en mujeres postmenopáusicas, Armstrong publicó un RR global estimado para cáncer de mama inferior a la unidad (0.99).

Colditz y cols incluyeron 31 estudios en su análisis e informaron de la ausencia de riesgo significativo de cáncer de mama (RR 1.02) en mujeres que habían usado estrógenos en algún momento.

En un análisis de 16 estudios caso-control, publicados entre 1976 y 1989, Steinberg y cols informaron de ausencia de aumento de riesgo de cáncer de mama (RR 1.0) en mujeres que habían usado estrógenos en algún momento, cualquiera que hubiese sido el tipo de su menopausia (Tabla 1).

Ultimas evidencias

Schairer y cols realizaron un estudio prospectivo de 49.017 participantes del Breast cáncer Detection Demonstration Project e informaron de un RR de cáncer de mama de 1.0 (IC 95% 0.9-1.1) para las que usaron TES comparadas con las que nunca usaron hormonas; esta falta de asociación se mantuvo cuando se tuvo en cuenta la duración de la TES.

Para las mujeres que usaron TES por 20 años, el RR fue de 1.1 (IC 95% 0.8-1.5). Estos autores apuntaron, no obstante, que controlando para el tipo de tumor identificado (in situ frente a invasor) se modificaban las estimaciones de RR alterándose el efecto de la duración de TES hacia un incremento de riesgo.

Datos del estudio de las enfermeras, un estudio prospectivo de cohorte de alrededor de 69.000 mujeres, indicaba un RR significativo de 1.46 (I.C. 95% 1.22-1.74) para cáncer mamario invasor en mujeres que usaban en ese momento TES y que la mantenían por más de 5 años; las mujeres de más de 55 años tenían un riesgo mayor. Las mujeres que abandonaban el uso de TES no presentaban riesgo aumentado de cáncer de mama incluso si habían estado bajo tratamiento por más de 10 años.

En un estudio caso-control reciente sobre 537 mujeres con cáncer de mama primario y 492 controles, las mujeres que en algún momento usaron TES no presentaban riesgo aumentado (RR 0.9, I.C. 95% 0.6-1.1). Asimismo, no se detectó asociación entre riesgo de cáncer mamario y uso a largo plazo (20 años) de TES (RR 1.0; I.C. 95% 0.5-20). Esto fue así también para las usuarias actuales. Ni el tipo de estrógeno, ni la dosis de estrógenos conjugados (= ó > 0.625 mg/día) ellevaron el riesgo de cáncer de mama (RR 1.0 para cada medida).

Resumen de Investigaciones Meta-Análisis relacionados con THR y cáncer de mama

Table 1. Summary of Meta-Analyses Investigating Possible Relationship Between ETRT and Breast Cancer

Ever use ERT	Duration of ERT Use				Type of ERT Used									
Meta-Analysis	Studies (n)	RR	95%CI	P Value	Studies (n)	Years Used	RR	95%CI	P Value	Studies (n)	ERT Type	RR	95%CI	P Value
Dupont and Page	All studies(28) Case Controlled(18) Cohort(10)	1.07	1.0-1.15*	NS	-	-	-	-	-	9	CE	1.08	0.96-1.2	NS
Grady et al	All studies(39) Case controlled(24) Coort(14)+ Clinical(1)	1.01	0.97-1.05	NS	-	28	1.25	1.4-1.51	-	-	-	-	-	-
Sillero-Arenas et al	All studies(27) Case controlled(19) Cohort(7) Clinical(1)	1.06 1.01 1.16++	1.00-1.12 0.95-1.08 1.05-1.28	<0.05 NS <0.00	19 12 9	1-4 5-8 >12	0.98 1.17 1.23	0.91-1.05 1.06-1.29 1.07-1.42	NS <0.001 <0.0001	8 5 3	CE CE CE	1.08 1.03 1.14	1.00-1.16 0.94-1.14 1.02-1.28	<0.05 NS <0.05
Amstrong	All studies(23) Postmenopausal womens only(12)	1.01 0.96 0.99#	0.95-0.08 0.89-1.05 0.90-1.08	NS NS NS	-	-	1.28p	1.06-1.54	<0.05	-	-	-	-	-
Colditz et al	All studies(31) Case controlled(25) Follow-up(6)	1.02	0.93-1.12	NS	9 5	>10 >15	1.23 1.29	1.08-1.40 1.04-1.60	<0.05 <0.05	9 3	CE DE	1.05 1.28	0.97-1.14 0.77-2.14	NS -
Steinberg et al	All studies(25) Case controlled(18) Follow-up(6) Combination(1)	1	-	NS	16	>15	1.3	1.2-1.6	<0.05	-	-	-	-	-

* Reported by Cobleigh et al (21)
+ Includes 4 cohort studies without control population.
++ Cohort and clinical trials were combined to determine the RR estimate.
$ Results of 7 studies adjusted for type of menopause (natural vs artificial) or age at menopause, or both; n=7 studies.
// Combined case-controlled and follow-up study.
p Determined from total cumulative dose, duration of use, or dose per day.
ERT = estrogen replacement therapy; RR = relative risk; CI = confidence interval; NS = not significant; CE = conjugated estrogens (<0.625 mg/day); DE = dyethystibestrol.

En contrast, Risch y Howe, usando un diseño de cohorte tipo record linkage, informaron de una asociación significativa entre el riesgo de cáncer mamario y la TES en 32.000 mujeres de Saskatchewan (RR 1.33; I.C. 95% 1.11-1.59; p= 0.0019); sin embargo, estos autores no intentaron controlar para otros factores de riesgo asociados con cáncer mamario distintos a la edad. En el reanálisis de datos a partir de 51 estudios, los autores informaron de un aumento significativo en el riesgo relativo de cáncer de mama con el uso en algún momento de TES (RR<1.14; 2P= 0.00001); el 12% de las usuarias de hormonas había estado expuesto a gestágenos. La heterogeneidad entre estudios no fue significativa (x2 26.3; P= 0.20), y los I.C. 99% incluían a la unidad en todos menos uno de los estudios presentados. El RR de cáncer mamario no estaba aumentado en usuarias antiguas de TES (1.07; P=0.10). Estos autores informaron también de una tendencia significativa a incrementar el RR de cáncer mamario con la duración sostenida entre las usuarias en algún momento (x2 8.7; P=0.003), aunque el aumento no fue lineal y sólo apareció evidente tras 15 años de uso. Los datos sobre constituyentes de los preparados hormonales utilizados fueron considerados insuficientes para permitir conclusiones fiables sobre sus efectos en el riesgo de cáncer mamario. Aunque este estudio consideró los muchos factores de confusión evidentes en los intentos previos para investigar los efectos de TES/THS sobre el cáncer mamario, el potencial de los sesgos de detección a causa dPe las diferentes tasas de mamografía entre la población de estudio no pueden dejar de ser considerados. Esto se apoya en los hallazgos sobre un riesgo más alto de tumores localizados, frente a metastásicos, en las usuarias a largo plazo.

Incluso con la mejora de metodología en los análisi más recientes, el consenso sobre asociación entre TES y cáncer de mama sigue sin alcanzarse. Parece que los beneficios globales de la TES sobrepasan los potenciales riesgos en la mayoría de las mujeres postmenopáusicas.

TRABAJOS PRESENTADOS EN EL II CONGRESO LATINOAMERICANO DE CLIMATERIO Y MENOPAUSIA, SAO PAULO - BRASIL, OCTUBRE DE 1998

TAMOXIFENO Y HORMONOTERAPIA DE REEMPLAZO: MODIFICACIONES SONOGRAFICAS ENDOMETRIALES YEN ARTERIA UTERINA. (Informe preliminar)

Dra. Royer, Monique; Dr. Damasco, Rubén; Prof. Dr. Siseles, Néstor O.; Prof. Dr. Tempone, Antonio y Prof. Dr. Contreras Ortiz, Oscar. Sección Climaterio. División Ginecología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. U.B.A.

Se evaluó la acción del Tamoxifeno (Tx) sobre el endometrio y la reactividad de la arteria uterina y se lo comparó con los cambios observados bajo Hormonoterapia de Reemplazo (HTR). A 29 mujeres menopáusicas sanas se las dividió en 2 grupos de pacientes, y se las valoró antes de iniciar y a los 60 días del tratamiento El grupo 1 recibió HTR y el grupo 2 Tx. En ambos grupos se evaluó el grosor endometrial y el Indice de Resistencia (IR) a través de ultrasonografía pre e intratamiento. En el grupo bajo HTR el grosor endometrial incrementó de 2,87 mm. A 5,35 a los 60 días del tratamiento (p<0,001). En el grupo con Tx el grosor osciló de 2,47 mm a 5,19 mm. Intratamiento (p<0,005). El IR en el grupo bajo HTR fue de 0,89 y el intratamiento fue 0,81 (p<0,001), mientras que en el grupo con Tx disminuyó de 0,92 a 0,8 (p<NS), lo que sugiere una acción similar, pero menos intensa que el estrógeno a nivel vascular.

EFECTO VASCULAR MEDIADO POR ESTROGENO PERCUTANEO. EVALUACION MEDIANTE DOPPLER DE ARTERIA CAROTIDA Y UTERINA.

Figueroa Casas P.*, Urthiague E., Palermo M., Delgado E., Mural J., Martino M., R. Vidal D.**
***Htal. Roque Sáenz Peña, Rosario, ** Htal. Posadas, Buenos Aires.Arcos 2626 Cap. Fed. (1428).**
Tel./Fax: 54.1.781.5009 - 273 Argentina.

Objetivo: Evaluar el efecto de la Terapia Estrogénica de Reemplazo Percutánea (TERP) con 17ß estradiol en pacientes postmenopáusicas sanas (pp) sobre el tono vascular, por ultrasonografía doppler pulsada (UDP) en arteria carótida interna y uterina.

Material y Método: 52 pp. ambulatorias asistidas en 2 centros ingresaron a un estudio prospectivo, doble ciego, cruzado con TERP vs placebo. Características de las pp: edad media 51 ± 4.1 años (r 41-57), no histerectomizadas, con menopausia 1-10 años. Rama A: TERP, Rama B: placebo, ambos por 3 meses. Luego de un mes de descanso, se produjo el cruzamiento de A y B. Todas las pp efectuaron una prueba previa con TERP a fin de establecer la dosis necesaria (1.5 ó 2.25 mg) para lograr niveles de estradiol plasmático (E2) ^{3} de 60 pg/ml. En todas las pp se midieron los índices IP, P y S/D en carótida interna y uterina por UDP y el E2, a su ingreso, a los 90 días, previo al cruzamiento y a los 210 días. El análisis estadístico se efectuó por test de Mann- Whitney.

Resultados: 47/52 pp (90%) fueron evaluables (A: 24; B: 23). El Indice P de la arteria uterina registró un descenso de