Cambios mamográficos secundarios a la terapia de sustitución hormonal a largo plazo

GermAn Barón Castañeda*

RESUMEN

Introducción: *Estudios de seguimiento a corto plazo con mamografía en mujeres usuarias de terapia de reemplazo hormonal, informan sobre el incremento en la densidad y cambios en el patrón mamográfico especialmente durante el primer año de suplencia.*

Metodología: Se analizan retrospectivamente las historias clínicas de mujeres con mamografía inicial y de control, en la consulta de climaterio en la Unidad de Endocrinología Ginecológica y Medicina Reproductiva del Hospital Infantil Universitario "Lorencita Villegas de Santos" y el consultorio privado en el período de 1986 a marzo de 1999. Se analizan los hallazgos mamográficos y otras variables. Se estratificaron por rangos de tiempo de la terapia y esquema recibido, estrógenos o combinados. Se determinó la densidad del tejido en la mamografía, basado en el Reporte de Imágenes del Seno del Colegio Americano de Radiólogos (BI-RADS). El análisis estadístico se expresó en términos de porcentaje y las comparaciones entre los grupos de tratamiento se hicieron con la aplicación de pruebas de t.

Resultados*: Hubo aumento de la densidad del seno en el 22.4%, en el primer año, diferencia significativa (p= 0.018). Aumento que es mayor a los 4 años en el 28.3%, siendo significativo (p= 0.0093), desde entonces comienza a disminuir.*

Hay mayor aumento de la densidad, en el primer año, con los esquemas combinados (26.1%) vs (10.7%) con estrógenos solos. A los 4 años el 32.9% con terapia combinada tienen aumento en la densidad vs el 9.3% con estrógenos solos. Disminución progresiva de la densidad mamaria con la terapia a largo plazo, hecho que no había sido reportado previamente.

Discusión*: El aumento en la densidad puede "enmascarar" lesiones malignas o premalignas, estos cambios se encuentran en más de la mitad de los casos, siendo severos en 12%, y se incrementa hasta los 7 años cuando llega al 28%, aumento más marcado en las pacientes con terapia combinada (33%) y con estrógenos (9%). A largo plazo, se observa disminución de la densidad en cerca del 55% .*

Palabras claves: mamografía, terapia hormonal de sustitución, densidad mamaria, cáncer de mama, menopausia, climaterio.

SUMMARY

Introduction: Previous short- term follow-up studies have shown increased mammary tissue density and mammographic pattern changes in women under HRT, specially after one year of treatment.

Methodology: *Clinical records of women from the Climateric Clinic at the Reproductive Medicine and Gynecologic Endocrinology Unit were retrospectively studied, looking for mammary tissue density occurring in their initial and one- year mammography.*

Results: *There was increased breast tissue density in 22.4% of women, after one year of treatment. (p=0.0189). After four years of H.R.T., such an increase was 28.3% (p=0.0093). Thereafter, density increase progressively lessens.*

There was a greater tissue density increase after one year of using combined H.R.T. (26.1%). When estrogens only were used, the increase was 10.7%. After four years of combined therapy use, density increase was 32.9% and 9.3% for estrogens. A progressive decrease in mammary density after long term use of both therapies was observed, a finding not previously reported.

Discussion*: Increased breast tissue density may disguise pre-malignant and malignant mammary lesions. Such density changes are found in over half of the women, being severe en 12% of cases and progressively higher up to seven years (28%). Such an increase is greater in patients under combined therapy (33%) than in the estrogen only cases (9%). After long term use, there is a tissue density decrease in about 55% of cases.*

Key words: *mammography, hormonal therapy, breast tissue density, cancer breast, menopause, climatheric.*

Introducción

A lo largo del presente siglo la expectativa de vida ha aumentado en forma importante llegando a ser cercana a los 74 años en la población colombiana. Esto ha llevado a que cada día exista mayor preocupación por lograr una mejor calidad de vida en la senectud y una de las principales armas actualmente en uso es la terapia de reemplazo hormonal por los beneficios que ofrece en reducción de osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer, carcinoma de colon, entre otros.

En la actualidad hay varios trabajos que apuntan hacia un ligero incremento del riesgo de cáncer de seno en aquellas mujeres que han recibido terapia de suplencia hormonal por más de cinco años, pero los datos epidemiológicos aún no son consistentes y uniformes. Uno de los principales estudios ha sido el Estudio de Salud de las Enfermeras, que reporta un riesgo relativo de 1.46; uno de los problemas con este trabajo es el mayor número de mamografías realizadas en usuarias de terapia de reemplazo hormonal (14%), lo cual puede implicar un sesgo para detección temprana.

Se encuentran estudios publicados con seguimiento a corto plazo que han abordado el tema de los cambios en la densidad del tejido en la mamografía en mujeres usuarias de terapia de reemplazo hormonal, seguidas por períodos cortos. En ellos se hace evidente un incremento en la densidad con cambio en el patrón mamográfico especialmente durante el primer año de suplencia. El aumento en la densidad es importante, ya que puede ser un factor de riesgo aislado para el desarrollo de carcinoma de seno, debido a que se puede "enmascarar" lesiones en la evaluación mamográfica.

Este trabajo pretende evaluar la evolución de la densidad del tejido en la mamografía, determinada por las proporciones relativas de grasa, tejido conectivo y tejido epitelial, observada en usuarias de terapia de reemplazo hormonal a largo plazo.

Materiales y Métodos

Este es un trabajo retrospectivo en el cual se analizaron las historias clínicas de aquellas mujeres que asistieron a consulta de climaterio en la Unidad de Endocrinología Ginecológica y Medicina Reproductiva del Hospital Infantil Universitario "Lorencita Villegas de Santos" y el consultorio privado en el período de 1986 a marzo de 1999.

El análisis fue hecho con los datos de 584 mujeres que cumplieron con los criterios de elegibilidad para el presente estudio. Para ser incluidas debían tener 1) una mamografía basal y por lo menos una mamografía de control realizada entre 1 y 2 años de iniciada la terapia, 2) adherencia al tratamiento y 3) no tener implantes mamarios ya que estos alteran la lectura de la mamografía.

En las historias se analizó la edad de la menopausia, el tiempo y tipo de suplencia que han recibido, los antecedentes familiares de carcinoma de seno y personales de enfermedad mamaria y tabaquismo, así como el uso previo de anticonceptivos orales. En todos los casos se revisaron los reportes de mamografías, las cuales se habían realizado máximo con dos años de diferencia. Se estratificaron para el análisis por rangos del tiempo que han recibido la terapia de reemplazo hormonal así como el esquema que han recibido, ya sea sólo estrógenos o combinados con progestágenos.

Son varios los sistemas que se han utilizado para determinar la densidad del tejido en la mamografía, pero uno de los más aplicados en la actualidad es el Reporte de Imágenes del Seno del Colegio Americano de Radiólogos (BI-RADS). Las categorías en este sistema de clasificación son: 1) completamente grasa, 2) grasa con escaso tejido fibroglandular, 3) densa de forma heterogénea y 4) extremadamente densa. Para el presente análisis he agrupado las categorías 1 y 2.

El análisis estadístico fue realizado mirando la proporción de mujeres que cambian de una categoría a otra, expresado en términos de porcentaje y las comparaciones entre los grupos de tratamiento se hicieron con la aplicación de pruebas de t.

Resultados

De 759 mujeres seleccionadas sólo fueron incluidas 584 para el análisis. La causa de exclusión de estas 175 pacientes (23%) fue el hecho de no tener mamografías de control. Las características demográficas de este grupo muestran una edad promedio de la menopausia de 47 ± 5.4 con rango de 13 a 59 años. El tipo de suplencia recibido es de sólo estrógenos en 27.5% y esquemas combinados con acetato de medroxiprogesterona en el restante 72.5%. El tiempo durante el cual ha recibido la suplencia está resumido en la tabla 1.

Tabla 1. Tiempo de suplencia hormonal en años

Tiempo	n	%
1 año	584	100
1 a 4 años	385	65.9
4 a 7 años	111	19.0
Más de 7 años	63	10.8

El antecedente familiar de carcinoma de seno fue encontrado apenas en 3.2% de las mujeres vistas y sólo 1.6% tenían previamente diagnóstico de enfermedad benigna del seno. Ninguna de ellas tenía previamente diagnóstico de carcinoma.

Las mamografías realizadas antes de iniciar la terapia de reemplazo hormonal fueron reportadas en 46.8% de los casos como categorías 1 y 2, 41.4% como categoría 3 y 11.7% como extremadamente densas.

Durante el primer año de seguimiento se observó aumento de la densidad del seno en 131 casos (22.4%), incremento que es significativo (p= 0.018). El aumento en la densidad es mayor hasta los 4 años de suplencia en 109 casos (28.3%), siendo también significativo (p= 0.0093). A partir de los cuatro años de tratamiento la densidad comienza a disminuir y por encima de 7 años se observa que en 35 casos (55.6%) ésta ha sido clasificada en una categoría menor.

Al comparar los diferentes esquemas de tratamiento se observa un mayor aumento de la densidad en el primer año en aquellas mujeres con esquemas combinados (26.1%) que en las que han recibido sólo estrógenos (10.7%). Algo similar sucede en el seguimiento a 4 años en el cual en 32.9% de las mujeres con terapia combinada tienen aumento en la densidad, comparado con 9.3% del grupo con sólo estrógenos. En ambos grupos después de 7 años de tratamiento se observa disminución de la densidad en el 55% de los casos. Los cambios en la densidad de la mamografía con el transcurso de los años están resumidos en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Aumento en la densidad mamográfica, secundaria a la THS

Esquema	1 año		1 a 4 años		4 a 7 años		7 o más años	
terapéutico	n	%	n	%	n	%	n	%
Sólo estrógenos	15	10.7	7	9.3	3	17.6	0	0
Combinados	116	26.1	102	32.9	15	16.0	5	9.6
Total	131	22.4	109	28.3	18	16.2	10	15.9

Tabla 3. Disminución en la densidad mamográfica según el tiempo de la THS

%

Esquema	1 año		1 a 4 años		4 a 7 años		7 o más años	
terapéutico	n	%	n	%	n	%	n	%
Sólo estrógenos	9	6.4	12	16.0	3	17.6	6	54.5
Combinados	18	4.1	31	10.0	27	28.7	29	55.8
Total	27	4.6	43	11.2	30	27.1	35	55.6

Hasta la fecha del análisis en este grupo de mujeres no hay casos de carcinoma de seno reportados.

Discusión

El cáncer de seno es un problema de salud en Europa y Estados Unidos donde es responsable del 4% de todas las muertes, el 20% de las muertes por cáncer y el 25% de todos los casos de neoplasias malignas en mujeres. En Colombia la incidencia es menor, cercana a 4 por cada 1000 mujeres. El hecho de encontrar el antecedente familiar de carcinoma en apenas 3.6% de las mujeres es reflejo de esta situación.

No hay duda de que los cambios en la densidad del seno son un hallazgo importante en las mamografías realizadas en esta etapa de la vida; es así como se encuentran en más de la mitad de los casos, siendo severos en 12%. Este hecho es relevante, ya que varios estudios epidemiológicos sugieren un aumento en la incidencia de cáncer de seno en grupos de riesgo, en los cuales se encuentra aumento de densidad como un factor aislado; se cree que una mamografía con alta densidad puede "enmascarar" lesiones iniciales. Aunque existe una fuerte correlación epidemiológica entre densidad mamaria y cáncer de seno, no se conoce a ciencia cierta por qué aumenta el riesgo; se han implicado la presencia de hiperplasia epitelial y aumento en factores de crecimiento.

Durante más de 7 años de seguimiento se encuentra aumento importante de la densidad mamaria que llega hasta un 28% en los primeros años de terapia; este aumento es más marcado en las pacientes con terapia combinada con progestágenos (33%) que en aquellas que utilizan sólo estrógenos (9%). Es importante que a largo plazo, se observa el efecto contrario, encontrando disminución de la densidad en cerca del 55% de los casos. En cuanto al aumento de la densidad existe una relación directa con la terapia de suplencia ya que en otros estudios es evidente que en mujeres con placebo se presenta este cambio sólo en el 2% de los casos.

En estudios iniciales Bergkvist y Bland no encontraron ninguna relación entre la terapia de suplencia estrogénica y la densidad mamaria, pero posteriormente algunos reportes pequeños muestran la asociación entre uso de hormonas y aumento de la densidad. Una de las investigaciones realizadas con más cuidado ha sido el estudio PEPI con 307 mujeres que reporta durante los primeros tres años de suplencia resultados similares a los encontrados en el presente estudio; encuentran un aumento del 8% en la densidad en la mamografía en mujeres

con estrógenos y 24% en pacientes con esquemas combinados. El mayor aumento en los esquemas estrógeno _ progestágeno es concordante con otros estudios que sugieren un papel para los progestágenos en la génesis del cáncer de seno.

Es importante el hallazgo de la disminución progresiva de la densidad mamaria en la terapia a largo plazo, hecho que no había sido reportado previamente. Esto sugiere que a largo plazo el seno puede seguir los cambios que normalmente experimenta con la edad, observándose progresivamente reemplazo del tejido fibroglandular por grasa.

En este trabajo no se puede analizar el riesgo relativo, en primer lugar, por la ausencia de un grupo control que no haya sido sometido al uso de estrógenos y en segundo, por la ausencia de diagnósticos de carcinoma de seno. Pero si tenemos en cuenta que en nuestro medio se espera una incidencia aproximada de 4 de cada 1000 mujeres, en este grupo se esperaría tener alrededor de 2 casos. Este hecho es sugestivo de que no hay un aumento en el riesgo de sufrir la enfermedad.

Vale la pena destacar que el número de pacientes seguidas en el último año tiene un aumento importante respecto a reportes previos, lo cual indica que a medida que tanto médicos como pacientes han conocido los beneficios de la terapia de reemplazo hormonal, cada día es mayor el número de mujeres que acude a consulta por este motivo.

Bibliografía

1. Bergkvist L., Tabar L., Adami HO. et al. Mammographic parenchymal patterns in women receiving noncontraceptive estrogen treatment. Am J Epidemiol. 1989; 130: 503-510.
2. Bland KL, Buchanan JB, Weisberg BF, et al. The effects of exogenous estrogen replacement therapy of the breast: breast cancer risk and mammographic parenchymal pattern. Cancer. 1980; 45: 3027-3033.
3. Nachtigall MJ., Smilen SW., Nachtigall RAD., et al. Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. Obstet Gynecol. 1992; 80: 827.
4. Willet WC., Stampfer MJ, Colditz GA., et al. Moderate alcohol consumption ant the risk of breast cancer. New Engl J Med. 1987; 316: 1174-1180.
5. Cancer committee of the College of American Pathologists. Is fibrocystic disease of the breast precancerous ? Arch Path Lab Med. 1986; 110: 171-173.
6. Dupont WD., Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. New Engl J Med. 1985; 312: 146-151.
7. Center for Disease control and NIHC. Cancer and steroid hormone study. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. New Engl J Med. 1986; 315: 405-411.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997; 50: 1047.
9. Colditz GA., Egan KM., Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. Am J Obstet Gynecol. 1993; 168: 1473.
10. Willis JA., et al. Postmenopausal estrogen and death from breast cancer. Cancer Causes Control. 1996; 7: 449.
11. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen an estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Ann Intern Med, 1999; 130: 262-269.