



# TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y CÁNCER DE SENO

GERMÁN GARCÍA SOTO\*

La Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) que se aconseja para el tratamiento de la mujer postmenopáusica con sintomatología atribuible a la deprivación estrogénica, tiene como objetivos el control de eventos agudos como los síntomas vasomotores, los trastornos del ánimo y del sueño y, los síntomas genitourinarios; y la prevención de eventos tardíos como el cáncer de colon, la osteoporosis y las deficiencias cognitivas precipitadas por la deficiencia estrogénica. Pero esta intervención farmacológica que ha mostrado beneficios y que fue introducida a la práctica clínica desde la década de los 40s, no está exenta de riesgos y los principales a tener en cuenta son los eventos tromboticos y el incremento en el riesgo de cáncer de seno y endometrio.

En 1991 Stampfer(1), motivado por la controversia que planteaban los resultados del estudio Framingham(2) en cuanto a los beneficios a nivel cardiovascular de la TRH, publica un trabajo basado en la cohorte del estudio de la enfermeras(3). Sus resultados se basan en el seguimiento de 48470 mujeres postmenopáusicas en las que observa un Riesgo Relativo(RR) para enfermedad coronaria entre las usuarias de

---

\*Ginecólogo Oncólogo. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Profesor Ginecología oncológica. Departamento de Obstetricia y Ginecología Universidad de Antioquia.



estrógenos de 0.56(IC 0.4-0.8) comparado con las no usuarias. Para enfermedad cerebrovascular anota un RR de 0.97(IC 0.65-1.45). Este estudio muestra como las usuarias de TRH tienen la mitad del riesgo de sufrir un evento coronario fatal en relación con las no usuarias, cosa que posteriormente será rebatida en el estudio WHI ( Women Health Initiative) (4).

Existen en la literatura múltiples evidencias respecto a la menor mortalidad de las mujeres que usan TRH en términos generales. Grodstein(5) publica un trabajo en el que analiza la relación entre el uso de TRH y la mortalidad en la cohorte del estudio de las enfermeras. Observa un menor riesgo de morir en las usuarias de estrógenos, RR 0.63(IC.56-0.70), en relación con las no usuarias. Sin embargo el beneficio disminuye con el paso del tiempo, más de 10 años de uso, por el aumento en el número de muertes debidas a cáncer de seno.

Se plantea de esta manera una paradoja difícil de resolver: A mayor tiempo de uso de la TRH mayor protección cardiovascular, pero, también mayor riesgo de presentar cáncer de seno, panorama que aún empeora más con los resultados del WHI, que presentan también un riesgo mayor de enfermedad coronaria en las usuarias de TRH.

El cáncer de seno se reconoce como el primer cáncer en frecuencia en las mujeres americanas y la segunda causa de muerte por cáncer, precedido por el de pulmón, en los Estados Unidos. Se acepta una frecuencia de 1 caso por cada 8 mujeres suponiendo una expectativa de vida de 85 años. Una cifra tan alarmante como esta genera mucha preocupación por cualquier factor que pueda aumentarla, como lo es en este caso la TRH, y es por esto que la literatura científica que analiza el riesgo de cáncer de seno en las usuarias de TRH es cada vez más amplia y abrumadora.

Partiendo de la premisa de que los estrógenos están implicados en el cáncer de seno y, considerando la controversia respecto al riesgo que genera la adición de progestágeno a la TRH, Bergkvist(6) realiza



un trabajo en Uppsala, Suecia; con base en las prescripciones despachadas en las droguerías de la localidad. Con un número de 253 casos de cáncer de seno en usuaria de TRH, encuentra un RR de 1.1(IC1-1.3) en relación con las no usuarias y un RR de 1.7(IC1.1-2.7) cuando el uso se hacía por más de 9 años. Respecto a la adición de progestágeno, encuentra un RR 4.4(IC 0.9-22.4) en las usuarias por más de 6 años. Concluye que existe un incremento global en el riesgo del 10% y de 70% cuando el uso es por más de 9 años.

Posteriormente Colditz(7) en la universidad de Harvard, justifica un estudio en los hechos de que modelos animales experimentales revelan que los estrógenos promueven el cáncer y en la observación de que niveles aumentados de estrógenos en plasma y en orina en mujeres se asocian con mayor riesgo de desarrollar este tipo de tumor. Con base en el estudio de las enfermeras analiza en forma prospectiva la relación entre el uso de TRH y el riesgo de cáncer de seno. De un grupo de 722 pacientes con cáncer de seno, calcula un RR de 1.4 (IC 1.16-1.67) para las usuarias corrientes y de 0.99(IC 0.82-1.19) para las usuarias pasadas. Se observa también en este trabajo que el riesgo de cáncer de seno disminuye en la medida en que pasa el tiempo después de suspender el uso de TRH, esto es, RR 0.7(IC 0.45-1.1) con más de 10 años sin uso. El autor anota que el incremento en el riesgo es modesto, RR 1.5 en 20 años de uso y que definitivamente los beneficios superan a los riesgos. Esta información disponible hasta ese momento justificaba el uso de TRH, cosa que con el tiempo ha cambiado sustancialmente.

Como se ha visto en los estudios comentados, la duración del uso de TRH tiene un impacto especial en el riesgo de cáncer de seno. Steinberg(8) realiza un metaanálisis sobre 16 estudios que analizan el riesgo de cáncer de seno en las usuarias de TRH. En este trabajo 3 epidemiólogos analizan los estudios en relación con su calidad. Se analizan múltiples factores de riesgo como la historia familiar, enfermedad mamaria benigna, nuliparidad, etc. En el análisis se observa un



incremento en el riesgo de 1.5% por cada año de uso y que en las usuarias por menos de 5 años no hay aumento en el riesgo. Se concluye que, si bien los beneficios pesan más que los riesgos, un incremento del 30% en el riesgo con 15 años de uso, genera en los 3 millones de usuarias americanas, 4708 casos nuevos y 1468 muertes por cáncer de seno cada año.

Posteriormente Sillero-Arenas(9) en España publica un metaanálisis con el objetivo de determinar si la información científica disponible es suficiente para establecer una asociación entre TRH y cáncer de seno. Con base en 27 estudios que reunían sus criterios de inclusión calcula un RR global de 1.06 y, cuando el uso se prolonga por más de 12 años, un RR de 1.63. Se concluye que la TRH actúa como promotora del cáncer de seno.

En un intento de analizar la controversia que genera la asociación entre TRH y cáncer seno, Henrich(10) analiza la literatura disponible, incluyendo trabajos individuales y metaanálisis haciendo énfasis en los puntos de desacuerdo y en las implicaciones clínicas y de investigación. Subraya el hecho de que Steinberg encuentra un RR de 3.4 (IC 2-6) en pacientes con historia familiar de cáncer de seno. Observa como implicación clínica de esta relación que estas pacientes presentan tumores de menor tamaño y menor mortalidad lo cual puede explicarse porque los diagnósticos se realizan de una manera más temprana y porque estos tumores tienen un comportamiento biológico diferente como lo han mencionado otros autores(11, 12, 13).

Vale la pena resaltar que cuando se trata de tomar decisiones clínicas, son ideales los ensayos clínicos bien conducidos y, la información que se tiene para evaluar la relación entre TRH y cáncer de seno proviene, en su mayoría, de trabajos observacionales que tienen poco poder en establecer relaciones de causa y efecto.

Otro punto de discusión que existe en la literatura tiene que ver con la adición de progestágeno a la TRH y el riesgo de cáncer de seno.



Distinto a lo que sucede en el endometrio, donde el progestágeno contrarresta en efecto mitogénico del estrógeno, en el epitelio mamario el progestágeno puede aumentar este efecto y, por lo tanto, aumentar el riesgo de cáncer de seno. Colditz(14) partiendo de la hipótesis de que el progestágeno reduce el riesgo de cáncer de seno revisa la literatura en un metaanálisis. Basado en 17 estudios observa un RR de 1.2 a los 10 años y de 1.3 a los 15 años de uso. En la terapia combinada encuentra un RR de 1.13, lo cual difiere sustancialmente del RR de 4.4 informado por Bergkvist(6). Concluye, como lo habían hecho Page y Dupont, que la historia de enfermedad mamaria benigna no incrementa el riesgo de cáncer de seno.

Evidencias posteriores refuerzan el concepto de que la adición de progestágeno no disminuye el riesgo de cáncer de seno y, por lo tanto, no debe ofrecerse a las pacientes que hayan sido sometidas a histerectomía (15).

En 1997 el Grupo Colaborativo de los Factores Hormonales en Cáncer de Seno presenta su reanálisis de los estudios epidemiológicos (16). Basados en 51 estudios de 21 países que reúnen 52705 pacientes con cáncer de seno y 108411 controles calculan un RR global de 1.14 combinando los estudios prospectivos y los de casos y controles y un incremento anual de 2.3% del riesgo de cáncer de seno con el uso de la TRH. Se anota en este estudio cómo en las no usuarias de TRH la frecuencia de cáncer de seno entre los 50 y 70 años es de 45/1000 y, luego de 15 años de uso de TRH, es de 57/1000, lo cual significa un incremento modesto en el riesgo que es superado por los beneficios en prevención de enfermedad cardiovascular y osteoporosis, como se reconocía hasta ese momento en ausencia de los resultados del WHI.

Andrea LaCroix(17) de la universidad de Washington, realiza un comentario a este estudio y anota que toda esta evidencia epidemiológica podrá ser aclarada con el ensayo clínico Iniciativa para la Salud de la Mujer que patrocinan los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, el cual analiza los riesgos y beneficios de la



TRH entre 275000 mujeres y cuyos resultados se esperaban para el año 2007 pero que, como lo veremos posteriormente, fueron dados a conocer precipitadamente dada su relevancia clínica.

Teniendo en cuenta que las mujeres de 50 a 94 años tienen un riesgo de morir por enfermedad coronaria del 31% y por cáncer de seno del 2.8%, es claro que los beneficios de la TRH superan los riesgos. Sin embargo en algunas mujeres con muy bajo riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular y que tienen factores de riesgo para cáncer de seno, los beneficios pueden no superar a los riesgos (18).

El estudio WHI arrojó sus primeros resultados en julio del 2002(4). De manera anticipada se suspendió al observar que los riesgos del uso de terapia con progestágenos y estrógenos superaba los beneficios. Para enfermedad cardiovascular encuentran un RR= 1,29 al comparar usuarias y no usuarias. Para cáncer de mama informan un RR= 1,26, para fracturas de cadera RR= 0,66 y para cáncer de colon RR= 0,63.

Los autores concluyen que la TRH combinada de estrógeno más progestágeno no está indicada para la prevención primaria de enfermedad coronaria y se deben sopesar los riesgos y beneficios antes de iniciar su uso.

En el 2004 se conocieron otros resultados del WHI con el grupo de mujeres que sólo usaba TRH con estrógenos (19). En este trabajo se presenta un RR= 0,91 (0,75 - 1,12) para enfermedad cardiovascular; RR= 0,77 (0,57 - 1,06) para cáncer de mama. Los autores concluyen que no se demuestra un beneficio del uso de TRE para la prevención de enfermedades crónicas y que sólo debería usarse para los síntomas de la menopausia en las dosis más bajas y por el tiempo más corto posible.

Para estudiar la importancia de diferentes tipos y esquemas de TRH sobre el riesgo de cáncer de mama, se desarrolló un trabajo prospectivo en el reino unido llamado The Million Women Study(20).



Sobre una muestra de 1.084.110 pacientes, encuentran un RR= 1,66 (1,58 - 1,75 ) para cáncer de mama. Cuando la preparación contenía sólo estrógeno, el RR es 1,3 (1,21-1,40 ) y, si es estrógeno más progestágeno el RR es 2( 1,88-2,12 ); para la Tibolona el RR= 1,45( 1,25-1,68 ). Los autores concluyen que en la década pasada se produjeron 20000 casos de cáncer de mama atribuibles a la TRH y que el uso de TRH ocasiona 6 casos extra por cada 1000 mujeres que los usan por 5 años y 19 casos cuando el uso es por 10 años y, que sin embargo no hay datos que permitan hablar de muertes extra atribuibles al uso de TRH.

Para analizar si la TRH induce un tipo histológico específico de cáncer de mama, Reeves y cols(21), observan la distribución de las pacientes con cáncer de mama del Million Women Study. De 14102 casos de cáncer de mama, el 86% fueron invasores (11869), de los cuales 8007 fueron ductales y 1526 fueron lobulillares. El riesgo relativo más alto comparando las usuarias con las no usuarias se presenta para el cáncer lobulillar RR= 2,25 (2-2,52). También observa que el riesgo relativo es más alto en usuarias de terapia combinada que en las usuarias de terapia estrógena sólo.

Como conclusión podemos decir que toda esta literatura científica nos muestra que así como los estrógenos responden por las cualidades físicas y psicológicas más bellas de las mujeres y es algo que quisiéramos que permaneciera a lo largo de la vida, estas hormonas no están exentas de riesgos y deben ser manejadas con toda la prudencia, sopesando los riesgos y beneficios, para establecer con el mejor juicio clínico las indicaciones de su uso.



## **REFERENCIAS**

1. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC et al. Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Disease: Ten year follow up from The Nurses Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325(11): 756-761.
2. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP et al. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in womwn over 50: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-43.
3. Colditz GA. The Nurses Health Study: Findings during 10 years of follow up of a cohort of US women. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1990; 13: 129-74.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestins in Healthy Postmenopausal Women: principal results from The Womens Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
5. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Mortality. *N Engl J Med* 1997; 336(25): 1769-75.
6. Bergkvist L, Adami HO, Person I et al. The Risk of Breast Cáncer After Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement. *N Engl J Med* 1989; 321(5): 293-7.
7. Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC et al. Prospective study of Estrogen Replacement Therapy and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *JAMA* 1990. 264(20): 2648-53.
8. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ et al. A Meta-analysis of The Effect of Estrogen Replacement Therapy on the Risk of Breast Cancer. *JAMA* 1991; 265(15): 1985-1990.
9. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodrigues-Cantares R y cols. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286-94.
10. Henrich JB. The Postmenopausal Estrogen/Breast Cancer Controversy. *JAMA* 1992; 268(14): 1900-1902.



11. Hunt K, Vessey M, Mc Pherson K et al. Long Term Surveillance of Mortality and Cancer Incidence in Women Receiving Hormone Replacement Therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 620-635.
12. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased Mortality in Users of Estrogen Replacement Therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-78.
13. Bergvist L, Adami HO, Person I et al. Prognosis After Breast Cancer Diagnosis in Women Exposed to Estrogen and Estrogen-Progestogen Replacement Therapy. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 221-228.
14. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone Replacement Therapy and Risk of Breast Cancer: Results of Epidemiologic Studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1473-80.
15. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The Use of Estrogens and Progestins and The Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 1995; 332(24): 1589-93.
16. Beral V, Bull D, Doll R et al. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
17. Lacroix AZ. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy. *Lancet* 1997; 350: 1042-43.
18. Brinton LA, Schairer C. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy- Time for a Reappraisal?. *N Engl J Med* 1997; 336(25): 1821-22.
19. Anderson GL, Limacher M. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: The Womens Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291(14): 1701-1712.
20. Banks E, Beral V, Bull D. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
21. Reeves GK, Beral V, Green J et al. Hormone Therapy for Menopause and Breast Cancer Risk by Histological Type: A Cohort study and Meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 910-18.