

La controversia entre terapia de reemplazo con estrógenos y el riesgo de cáncer de mama en la menopausia

Arturo Zárate*

Resumen

Hasta el momento se considera que no existen estudios clínicos controlados, prospectivos y randomizados que permitan establecer una relación causal entre el uso de estrógenos como terapia de reemplazo (HRT) en la menopausia y el riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. La mayor parte de los estudios epidemiológicos muestran que las mujeres que han tomado estrógenos por más de diez años tienen un riesgo relativo de cáncer de mama de 1.46 lo cual es una magnitud pequeña; asimismo el riesgo aumenta por arriba de los 70 años. Por lo mismo el médico y la mujer deben balancear el efecto benéfico de la HRT con el riesgo potencial de la acción sobre mama y así decidir, con base en una completa información, si los beneficios de la HRT superan a los riesgos. Por otra parte el número cada vez mayor de supervivientes del tratamiento de cáncer de mama, por la detección temprana y los mejores recursos terapéuticos, padecerán hipoestrogenismo y pudieran beneficiarse de la HRT o en su alternativa utilizar recursos no estrogénicos para el alivio del déficit de estrógenos. En pacientes con remisión del cáncer la controversia es mayor en cuanto al uso de HRT, aunque ahora se usan antiestrógenos (raloxifeno y tamoxifeno) que actúan positivamente sobre el hueso y el metabolismo lipídico. Por ahora la decisión de recibir HRT se debe compartir entre el médico y la paciente.

Palabras clave: Cáncer de mama, terapia hormonal, menopausia, estrógenos.

Summary

At present, no information is available from controlled prospective randomized clinical trials to demonstrate a causal link between estrogen replacement therapy (HRT) and the risk of developing breast cancer. In most epidemiologic studies, HRT is not associated with an major increased risk of breast cancer; thus for women who had used estrogen for 10 years or more, the relative risk of breast cancer is 1.46 which is considered as small magnitude. Clinicians and patients are challenged with the difficult task of balancing the beneficial effects of HRT on cardiovascular and bone disease with the potential adverse effects on the breast. The analyses of the benefits and risks of HRT generally indicate that the benefits of therapy outweigh the risks. In other respect the number of survivors of breast cancer are increasing rapidly because of both early detection and the availability of more effective treatments. This effect will increase the number of hypoestrogenic survivors of breast cancer, a group that might benefit from HRT. However, the decision of using HRT has to be determined between the patient and the physician.

Key words: Breast cancer, hormone therapy, menopause, estrogens.

*Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, CMN, IMSS, México, D.F.
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Arturo Zárate, Hospital de México, Agrarismo 208-601, México 11800, D.F. Tel. 5272-6211, Fax 5560-3744, e-mail: azarat@mediweb.com.mx

La principal razón para rechazar la terapia de reemplazo con estrógenos en la mujer menopáusica es el temor al cáncer de mama por la conciencia tradicional de que existe una relación entre los estrógenos y el cáncer. Por este motivo se considera pertinente hacer un análisis de la inmensa información que se ha acumulado, sobre todo en los últimos años en que se vienen realizando extensos estudios epidemiológicos dirigidos a contestar diversas cuestiones, entre ellas el riesgo de cáncer de mama en menopáusicas sanas que deciden tomar HRT y la otra cuestión se refiere a las mujeres con hipoestrogenismo, en remisión de un cáncer de mama tratado satisfactoriamente.¹

Riesgo de cáncer de mama con HRT

En mujeres mayores de 45 años el cáncer de mama es el más frecuente, pero el de pulmón tiene una mayor letalidad; sin embargo la principal causa de muerte es la enfermedad isquémica cardiovascular. No obstante estos datos estadísticos, la mujer considera al cáncer de mama como una tragedia debido a las repercusiones culturales, sociales, familiares y personales. Se ha estimado que el riesgo general para el desarrollo de cáncer mamario en la vida de una mujer es cerca de 10% y que el diagnóstico se hace antes de los 50 años en el 20% de los casos; por lo tanto el 70% restante ocurre después de los 51 años. También se ha determinado que en una mujer mayor de 75 años, el riesgo de muerte por cáncer de seno es de 3.5%, pero este riesgo no aumenta al doble si la mujer recibió HRT.^{2,3} Aunque se ha señalado repetidamente que una exposición a la HRT por más de 10 años hace más vulnerable a una mujer para el desarrollo de cáncer, las cifras son variables y sólo han mostrado una discreta diferencia con mujeres sin antecedente de HRT. En la actualidad se encuentran en proceso dos grandes investigaciones multicéntricas mundiales que incluyen cerca de un millón de voluntarias^{4,5} y hasta ahora se ha encontrado un riesgo relativo para cáncer del 1.3% en las mujeres que habían recibido en algún tiempo HRT. En suma, se ha demostrado que en los análisis de grupo se puede sospechar una relación estrógeno-cáncer, pero dicha relación no se confirma en los

análisis individuales.⁵ Los múltiples estudios que analizan cambios hormonales en la edad reproductiva, fertilidad, lactancia, ocurrencia del primer embarazo, menopausia precoz, lactancia, edad de la menarquía, uso de anticonceptivos hormonales, alimentación, hábitos y genética, han permitido un mayor conocimiento sobre la fisiopatogenia del cáncer, pero poco sobre la relación de riesgo “estrógenos-cáncer”. Se espera que al completarse las pruebas clínicas en progreso se pueda contar con una mejor información, mientras tanto la decisión de tomar la HRT es el resultado del análisis entre el riesgo de cáncer y los beneficios de la estrogenoterapia.^{6,7}

HRT en mujeres tratadas por cáncer

En la actualidad se diagnostican más casos de cáncer, pero paradójicamente la mortalidad ha descendido debido a la oportunidad y efectividad del tratamiento; en consecuencia se ha incrementado el número de mujeres que se encuentran en la menopausia y que requieren manejo del hipoestrogenismo tanto para el alivio inmediato de síntomas como bochornos, dispareunia y disforia así como para la prevención a largo plazo de dislipoproteíemia, osteoporosis y probablemente enfermedad cardiovascular isquémica. La deficiencia estrogénica se exagera por la castración farmacológica que induce la quimioterapia y entonces los síntomas se hacen más severos condicionando disfunción sexual y los fenómenos vasomotores intensos así como insomnio y artralgias.⁸ El uso del tamoxifeno como preventivo de recurrencia de cáncer mostró una acción benéfica adicional sobre la resorción ósea, pero se asoció con un mayor riesgo de cáncer de endometrio y trombosis profunda⁹ por ello se sintetizó otro antiestrógeno, el raloxifeno, desprovisto de los efectos uterinos y venosos.⁷ En la actualidad, el raloxifeno se encuentra bajo un estudio extenso para demostrar su ventaja antiosteoporótica y en el metabolismo de las lipoproteínas. El problema con estos fármacos “moduladores selectivos del receptor celular de estradiol” (llamados SERMs por las siglas en inglés) es que la acción estrogénica no se extiende al sistema nervioso y las mucosas y por ello empeoran los bochornos, in-

somnio, disforia y dispareunia.⁸ Una observación que ha llamado la atención es que en mujeres bajo HRT, en quienes se descubre un cáncer de mama por mamografía, muestran una mortalidad menor que se ha tratado de explicar por el diagnóstico oportuno y en consecuencia un tratamiento temprano.^{10,11} El uso de HRT en mujeres que se encuentran en remisión de un cáncer tratado se puede discutir la conveniencia y riesgos de los estrógenos así como agentes similares como tibolona. Incluso se ha propuesto que se puede combinar la HRT con un antiestrógeno (raloxifeno, tamoxifeno) para así obtener la protección de la mama. Por otra parte se ha encontrado un bajo riesgo de recurrencia y mortalidad en mujeres que han usado HRT durante la remisión del cáncer de mama, siendo semejante a lo que ocurre en mujeres que no recibieron HRT. Es necesario obtener mayor información antes de establecer una conducta en cuanto al uso de HRT.^{12,13} En suma, la mujer menopáusica con cáncer de mama puede recibir el beneficio de múltiples opciones para aliviar los síntomas causados por el hipopostrogenismo y así tener una mejor calidad de vida.

Conclusión

El uso de HRT debe ser una decisión entre el médico y la paciente después de considerar de manera individual el factor riesgo-beneficio. Para la mujer con cáncer de mama en remisión se deben considerar las opciones que alivien el hipopostrogenismo. Se espera que dentro de cinco años cuando se terminen los estudios epidemiológicos en progreso, se cuente con una mayor información sobre el uso de HRT y el riesgo de cáncer de mama.

Referencias

1. **Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willet W.** Breast cancer. *New Eng J Med* 1993;327:319-28.
2. **Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S.** Report of the International Workshop on screening for breast cancer. *J National Cancer Inst* 1993;85:1644-56.
3. **Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ.** Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;168:1473-80.
4. Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives. *Lancet* 1996;347:1713-27.
5. **Colditz GA.** Postmenopausal estrogens and breast cancer. *J Soc Gynecol Invest* 1996;2:50-6.
6. **Colditz GA, Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Henneken CH, Rosner BA, Speizer FE.** Family history, age and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993;270:338-43.
7. The Women's Health Initiative study group. Design of the women's health. Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998;19:61-109.
8. Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1993-99.
9. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
10. **O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS.** Replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:754-61.
11. **Gajdos C, Tartter PI, Babinszki A.** Breast cancer diagnosed during hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2000;95:513-8.
12. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
13. **Beckman MW, Jap D, Djahamsouzi S, Nestle-Krämling C, Kuschel B, Dall P, Brumm C, Bender HG.** Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: Effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. *Oncology* 2001;60:199-206.

