

CONSENSO FASGO / CORDOBA 2006

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO (THR) Y CANCER DE MAMA

TEMARIO

1) THR Y RIESGO DE CANCER DE MAMA

a) Marco Teórico

a 1) Estrógenos

a2) Progestágenos

a3) Tibolona

b) Evidencias

b 1) Estrógenos

b2) Estroprogestágenos

b3) Tibolona

c) Conclusiones de Utilidad Clínica

2) THR Y MAMOGRAFIA

a) Marco Teórico

b) Evidencias

c) Conclusiones de Utilidad Clínica

3) THR EN MUJERES TRATADAS POR CANCER DE MAMA

a) Marco Teórico

b) Evidencias

c) Conclusiones de Utilidad Clínica

Coordinador: **Carlos R López (Cba)**

Expertos: **Marta Murga (BsAs)**
Diana Della Latta (Bs As)
Laura Sauchelli (Cba)
Juan Carlos Clavijo (Cba)

THR Y RIESGO DE CANCER DE MAMA

MARCO TEORICO

INTRODUCCION

El uso de THR para el tratamiento de los síntomas climatéricos y prevención de osteoporosis, hace necesario que se deban conocer los verdaderos alcances de estas hormonas sobre la mama.

Uno de los más importantes interrogantes en Ginecología y Mastología, es si el riesgo oncológico que ocasiona la THR, es por la iniciación y desarrollo de nuevos cánceres de mama ó por que estimula el desarrollo del cáncer de mama preexistente.

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE MAMA

Es el cáncer de mayor frecuencia en el mundo(31% de los carcinomas que se desarrollan en mujeres). La incidencia en Argentina es de 73,2/100000 y en EEUU de 101,4/100000.El aumento de la incidencia a nivel mundial es de 0,5% por año y en EEUU se ha duplicado en los últimos 60 años. Entre 1940 y 1998 paso de 55 a 118/100000. La probabilidad global de una mujer de desarrollar cáncer de mama invasor a lo largo de la vida es de 1:9.

La sobrevida por cáncer de mama a 5 años ha mejorado, como expresión del diagnóstico temprano y los tratamientos mas eficientes siendo actualmente de 65% en países en vías de desarrollo y 89% en EEUU (1,2,3).

RELACION DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS Y EL CANCER DE MAMA

ESTRÓGENOS

El crecimiento y desarrollo de la glándula mamaria es regulado por la interacción de hormonas y factores de crecimiento siendo los estrógenos una de las mas importantes y de ellos estradiol es el biológicamente mas activo.

En la etapa reproductiva la producción de estrógeno es principalmente ovárica mientras que en la postmenopausia es por aromatización periférica de andrógenos ováricos y suprarrenales. Dehidroepiandrosterona es el precursor mas activo para la síntesis de estrona y estradiol en la postmenopausia, previa conversión a androstenediona.

Los estrógenos actúan en la etapa de **promoción y progresión** de la carcinogénesis mamaria. Se acepta que la exposición a estrógenos es un Factor de Riesgo Mayor para Cáncer de Mama (3) y que los Factores de Riesgo Endocrinos relacionados a aumento de riesgo para cáncer de mama en la postmenopausia están todos asociados al aumento de estrógenos (obesidad, niveles plasmáticos y urinarios aumentados de estradiol, androstenediona y testosterona)(4). La experiencia con Tamoxifeno e Inhibidores de la Aromatasa en la prevención y tratamiento del cáncer de mama también confirman este rol de los estrógenos.

El factor mas importante en estas etapas de promoción y progresión seria el estradiol originado en la propia glándula mamaria y no el circulante.

Los principales sistemas enzimáticos involucrados en la esteroidogénesis estrogénica en el tejido mamario son la Aromatasa (convierte androstenediona a estrona), la Sulfatasa (convierte el sulfato de estrona a estrona), la Sulfatodehidrogenasa (convierte estrona a estradiol) y la Sulfotransferasa (convierte estrona a sulfato de estrona). **Las tres primeras enzimas concluyen su acción incrementando la producción intramamaria de estradiol mientras que la sulfotransferasa lo disminuye (5).**

En el tejido mamario canceroso, especialmente en tumores hormonodependientes y en el componente estromal de las áreas peritumorales, se ha demostrado: 1) concentraciones de Androstenediona 8 veces mayor a las plasmáticas, vinculadas a una mayor actividad aromatasa; 2) actividad de Sulfatasa y Dehidrogenasa 10 a 100 veces mayor; 3) desaparición de Sulfotransferasa. En los restantes cuadrantes mamarios la actividad enzimática se mantiene normal (6).

La producción local aumentada de estradiol en el componente estromal de la mama, que acontece por un mecanismo paracrino en la biosíntesis del estrógeno entre estroma y epitelio, puede incrementar el crecimiento del cáncer de mama.

En contraposición, un estudio muestra que los niveles plasmáticos de estradiol y estradiol libre se encuentran aumentados en mujeres tratadas con terapia hormonal y consideran que esto se asocia a un aumento del riesgo para cáncer de mama (7).

Está en discusión el efecto de los estrógenos en la etapa de **iniciación** del cáncer de mama. Los datos existentes indican que en el catabolismo del estradiol endógeno se producen compuestos por hidroxilación. Dos de ellos, 4OHestrone y 16alfaOHEstradiol tienen acción genotóxica y mutagénica por acción genómica directa, pudiendo dañar los cromosomas. Las mujeres que tienen mayor producción de estos productos metabólicos del estradiol tienen mayor riesgo de cáncer de mama (8).

PROGESTAGENOS

La acción de los progestágenos sobre la mama y su relación con la carcinogénesis es muy variable dependiendo del tipo de progestágeno, del estado pre o postmenopausico y de la administración continua o cíclica, entre las variables más importantes.

Es conocido el efecto proliferativo y antiapoptótico de progesterona sobre el epitelio mamario, efectos que comparten algunos progestágenos sintéticos (9).

La acción proliferativa de progesterona se ejerce a través de sus metabolitos 5alfa por mecanismos genómicos y no genómicos sobre receptores citoplasmáticos y de membrana, incrementando la actividad en la fase S del ciclo celular. Si el efecto es sostenido por un tratamiento prolongado la división se fija en fase G0.

Los progestágenos sintéticos tienen acciones diferentes entre sí sobre el tejido mamario.

Medroxiprogesterona, Levonorgestrel y Noretindrona estimulan genes y proteínas relacionadas con la carcinogénesis y angiogénesis mamaria y estimulan la Sulfatasa aumentando la síntesis intramamaria de estradiol.

Noretisterona y otros progestágenos con acción glucocorticoidea elevan la síntesis de IGF-1 intramamario, que es un potente mitógeno. Por el contrario, Megestrol y Nomegestrol, aumentan la actividad de Sulfotransferasa, lo que implica un efecto antiproliferativo por menor síntesis de estradiol (10).

Esta diversidad de efectos de los progestágenos sobre la mama obliga a una selección de los mismos para su administración en THR, teniendo en cuenta los factores de riesgo de cáncer de mama en cada mujer.

TIBOLONA

Tibolona es un esteroide sintético con una estructura derivada de la 19-nortestosterona y noretinodrel, que es ampliamente utilizado en el tratamiento del síndrome climaterico. Por sí misma y a través de sus tres metabolitos (3alfa y 3 beta hidroxil y delta4 isómero) tiene diferentes afinidades de unión a diversos receptores esteroideos para estrógeno, progesterona y andrógeno por lo que tiene efectos clínicos dependientes de su selectiva actividad tisular (11).

En el tejido mamario tanto normal como neoplásico, Tibolona y sus metabolitos actúan inhibiendo las enzimas Sulfatasa y Sulfatodehidrogenasa y estimulando Sulfotransferasa. **Como conclusión de estas acciones disminuye la producción local de estradiol. Además, estimula la diferenciación celular y la apoptosis** (12).

El conjunto de estos efectos sería desfavorable al proceso de oncogénesis mamaria.

EVIDENCIAS

En la década del 80 y 90 se publican numerosos trabajos observacionales que determinan que el Riesgo Relativo (RR) para cáncer de mama en usuarias de THR oscilaba entre 1.12 a 1.70. De ellos merece destacarse el Nurses Health Study (Estudio de las Enfermeras de los EEUU) que en una de sus publicaciones (13) determina un RR de 1,46 (IC: 1,20-1,76) con incremento del mismo a partir de los 5 años uso de la THR.

La etapa de los estudios observacionales, que no discriminaban los resultados entre terapia estrogénica y combinada, culmina con el Metaanálisis del Grupo Colaborativo de Factores Hormonales (14). Sus principales conclusiones fueron: 1) el RR global fue de 1.14; 2) después de 5 años de uso el RR fue de 1.35 (IC:1,21-1,49).

EVIDENCIAS PARA ESTROGENOS NO OPUESTOS

La mejor evidencia disponible en la actualidad sobre el riesgo de cáncer de mama con estrogenoterapia no opuesta proviene del brazo del WHI sobre 10739 mujeres histerectomizadas tratadas con estrógenos conjugados en dosis de 0,625mg/día vs placebo, durante 6,8 años (15). El RR para cáncer de mama fue 0.77 (IC: 0,59-1,01). Estratificadas por edad, el RR fue: 50-69 años 0.72 y 70-79 años 0.94. El riesgo absoluto fue de 10 casos menos por 10000 mujeres/año en el grupo tratado.

El reanálisis reciente de este estudio (16) concluye que las usuarias de estrógenos tuvieron una disminución estadísticamente significativa del riesgo (HR: 0.76 IC:0,58-0,99; $p < 0,05$) y de carcinoma invasor (HR: 0.67 IC: 0,47-

0,97). La ausencia de familiares de primer grado con cáncer de mama y de historia personal de patología mamaria benigna también se asocio significativamente con menos cánceres de mama.

Esta en discusión si estos datos recientes permiten aseverar que los estrógenos no opuestos no aumentan el riesgo de cáncer de mama o aun, en ciertos subgrupos, pueden ser protectores (17).

En contraposición, otras publicaciones asignan a la terapia con estrógenos no opuestos un incremento en el riesgo para cáncer de mama(que se potenciaría con la terapia estroprogestacional) especialmente ligado a un tiempo prolongado de uso, siendo este limite poco definido entre 5, 10 o mas años. Estos carcinomas serian particularmente lobulillares invasores con receptores positivos para estrógenos y progesterona(18) (19) (20).

EVIDENCIAS PARA TERAPIA ESTROPROGESTACIONAL

También en este tipo de terapia, el estudio WHI (prospectivo y aleatorizado) realizado en mujeres con útero usando estrógenos conjugados (0,625mg/día) mas medroxiprogesterona (5mg/día) (21) representa la evidencia mas sólida, independiente de aspectos cuestionables en su diseño.

El RR global para cáncer de mama en las usuarias de terapia hormonal combinada fue de 1.26 (IC:1-1,59) con un riesgo absoluto de 8 casos mas de cáncer de mama por 10000 mujeres/año. **Sin embargo, el verdadero RR a evaluar en este estudio es el que presentaban las mujeres que solo usaron THR durante el estudio, que fue de 1.06 sin significación estadística.**

Las diferencias en el RR para cáncer de mama en los dos brazos del WHI permiten concluir que seria el progestágeno medroxiprogesterona el responsable del aumento del riesgo, por los mecanismos mencionados en Marco Teórico.

Varias publicaciones han informado que los cánceres de mama que se diagnostican durante la THR son de mejor pronostico (22-25). En el estudio WHI se encontró mayor numero de cánceres invasores, de mayor tamaño y con mas invasión ganglionar, lo que les confiere peor pronostico (26).

El análisis de los resultados del WHI sugiere que la terapia estroprogestacional actuaría sobre carcinomas pre existentes ,en la etapa de promoción y progresión y no en la de iniciación, estimulando su crecimiento y demorando su diagnostico por el aumento que induce en la densidad mamográfica (27).

Debe mencionarse el Estudio del Millon de Mujeres (Million Women Study) (28), mas alla de las criticas a la metodología empleada y por ello su bajo poder estadístico. Los principales RR de este estudio fueron: 1.30 (IC:1,21-1,40) para estrógeno no opuesto, 2 (IC:1,88-2,12) para terapia estroprogestacional .

La evidencia mas reciente sobre progestagenos usados en THR proviene del estudio de cohorte E3N-EPIC (29), basado en una encuesta periodica durante 5,8 años promedio realizada a mujeres que hacían mamografías de control. El RR para cáncer de mama fue 1.1 para estrógeno no opuesto, 1.4 para estradiol percutaneo + progestagenos sinteticos, 1.5 para estradiol oral + progestagenos sintéticos y 0.9 para estradiol oral y Progesterona Natural Micronizada. Los progestagenos sinteticos evaluados

fueron medroxiprogesterona, noretisterona, ciproterona, promegestona, nomegestrol y linestrenol.

EVIDENCIAS PARA TIBOLONA

El Estudio del Millon de Mujeres mostró un RR de 1.45 (IC:1,25-1,68) para tibolona, resultado no esperado teniendo en cuenta las acciones postuladas de esta sobre la mama.

Opuestamente, el estudio observacional de la General Practitioner Research Database no mostró incremento del riesgo para cáncer de mama de tibolona (RR 1.02 IC:0,78-1,33) (30).

Los datos de los estudios fase III/IV realizados con tibolona informan un RR de 0.50 (IC:0,11-2,54) (31).

Las Recomendaciones publicadas por el Grupo Internacional de Consenso sobre Tibolona (12) informan que este esteroide tiene evidencia probatoria que produce menos tensión mamaria y mastalgia que la terapia estroprogestacional y no incrementa la densidad mamográfica. Referido a cáncer de mama, este Grupo considera que la evidencia disponible en la actualidad es inconclusa para determinar el riesgo de tibolona sobre cáncer de mama.

CONCLUSIONES DE UTILIDAD CLINICA

- 1) **La exposición a estrógenos es un factor de Riesgo Mayor para cáncer de mama.**
- 2) **Los estrógenos actúan en la etapa de promoción y progresión de la carcinogénesis mamaria. Esta en discusión su participación en la etapa de iniciación.**
- 3) **El estradiol sintetizado en la glándula mamaria es mas importante que el plasmático en la carcinogénesis. Se reconoce un efecto acumulativo de los estrógenos sobre la mama.**
- 4) **Progesterona y algunos progestágenos (especialmente medroxiprogesterona, noretisterona, levonorgestrel y noretindrona) tendrían acción proliferativa y antiapoptotica sobre el epitelio mamario.**
- 5) **Tibolona en la mama disminuye la producción local de estradiol y estimula la diferenciación celular y la apoptosis.**
- 6) **La terapia estroprogestacional aumenta levemente el riesgo de cáncer de mama en forma directamente proporcional al tiempo de uso. La significación de este aumento medido en riesgo relativo, se atenúa cuando es medido en riesgo absoluto. Los esquemas continuos aumentan el riesgo más que los cíclicos.**
- 7) **Los cánceres de mama desarrollados durante la THR son preponderantemente lobulillares, receptor positivo para estrógenos y progesterona. Existe información divergente sobre el pronóstico de los canceres de mama desarrollados intra THR.**
- 8) **El responsable del aumento del riesgo seria el Progestágeno, particularmente medroxiprogesterona. Progesterona natural micronizada no aumentaría el riesgo de cáncer de mama. Los restantes progestágenos usados en THR carecen de evidencias clínicas relacionados al riesgo mamario. Se debe seleccionar el**

progestágeno en la terapia combinada considerando los factores de riesgo para cáncer de mama.

- 9) La terapia estroprogestacional actuaría sobre cánceres de mama pre existentes, estimulando su crecimiento.
- 10) Los estrógenos no opuestos no aumentan el riesgo pero incrementan las anomalías mamográficas.
- 10) No hay evidencias concluyentes sobre tibolona y riesgo de cáncer de mama excepto que disminuye la mastalgia y no aumenta la densidad mamográfica.
- 11) Se recomienda el uso de baja dosis de estrógenos y progestágenos, si bien aún no existen evidencias de ellos sobre el riesgo de cáncer de mama.
- 12) El cáncer de mama y las lesiones hiperplásicas con atipia son contraindicaciones para Terapia Hormonal de Reemplazo Sistémica.
- 13) Priorizar el Riesgo Oncológico Mamario en la indicación de la terapia. A los 5 años de uso de THR, reconsiderar la conducta.
- 14) La complejidad de los estudios clínicos actuales aconseja a los médicos clínicos esperar la evaluación de los mismos por expertos, antes de aplicar sus conclusiones y/o recomendaciones.

THR y MAMOGRAFIA MARCO TEORICO

Los esteroides sexuales femeninos jugarían un rol crítico en la carcinogénesis mamaria (100 a 1 en mujeres en relación al hombre)(32). Por ello es importante clarificar el rol de la THR en la mujer peri y post menopáusica porque es un período de la vida de riesgo para cáncer de mama.

La glándula mamaria, en su evolución natural en la menopausia y al disminuir los niveles de estrógeno, tiene una regresión glandular con reemplazo por tejido graso, que se pone de manifiesto en la radiolucidez del par mamográfico. La THR puede revertir este proceso involutivo porque las hormonas tienen un efecto sobre el epitelio mamario (por alterar la tasa mitótica de las células alterando la función de la proteína P53 con ausencia de la apoptosis celular) de proliferación ductal y estromal lo que se manifiesta con un aumento de la densidad mamográfica y disminución de su sensibilidad(33). **Se entiende por densidad mamográfica aumentada cuando el porcentaje del componente fibroglandular de la mama es del 25 % o más.**

EVIDENCIAS

Distintos estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego, han demostrado el aumento de la densidad mamográfica cuando se utilizan

diferentes regímenes de THR (34). Los estrógenos no opuestos la aumentan 3%, los estrogestacionales cíclicos 18% y los continuos 52% (35).

En el estudio PEPI (36) se evaluaron los efectos de los estrógenos solos con el agregado de tres progestágenos diferentes. Se enrolaron 875 pacientes posmenopáusicas, de las cuales se evaluaron los cambios de la densidad mamográfica en 307. Estos se produjeron durante el primer año de uso. En el grupo placebo, el incremento de la densidad fue de 0%, en el de estrógenos no opuestos fue de 3,5%; en el de estrógenos conjugados + medroxiprogesterona cíclica fue de 23,5%, en el de la misma formulación continua de 19,4% y en el grupo de estrógenos conjugados + progesterona natural micronizada de 16,4%.

El estudio PEPI utilizó la clasificación BI RADS para evaluar la densidad mamográfica y se ha encontrado una asociación directa entre la categorización BI RADS y el aumento de la densidad mamaria (37).

Los autores concluyeron que en el grupo de terapia combinada aumenta la densidad mamográfica, dado que los progestágenos tiene un efecto predominantemente proliferativo.

En una reciente publicación del estudio WHI, brazo con estrógenos no opuestos (16), las mujeres con terapia presentaron mas anomalías mamográficas y debieron realizar mamografías con intervalos mas cortos que las con placebo (36,2% vs 28,1%) lo que implicaría mayores costos económicos y emocionales para las mujeres con terapia hormonal

El efecto de la THR es reversible, dado que en el inicio y durante el tratamiento aumenta la densidad mamaria mientras que la suspensión del mismo la disminuye en un plazo de 2 semanas (38,39).

Tibolona es un esteroide sintético con un perfil clínico único, con un amplio rango de opciones terapéuticas para la posmenopausia. La influencia sobre el tejido mamario de tibolona y sus metabolitos se debe a la inhibición de sistemas enzimáticos involucrados en la síntesis local de estradiol y/o a la estimulación de la diferenciación celular y la apoptosis, lo cual beneficiaría a pacientes con tensión mamaria o densidad mamográfica elevada por el uso de THR (40,41). Existen evidencias para aseverar que Tibolona no incrementa la densidad mamaria (12).

CONCLUSIONES DE UTILIDAD CLINICA

- 1. La THR debe ser indicada de manera individualizada y sólo en mujeres sintomáticas, en las cuales el beneficio sea mayor que el riesgo. Se debe utilizar la menor dosis efectiva y durante el tiempo necesario.**
- 2. La Mamografía es el método ideal para el screening de cáncer de mama. Debe realizarse en ambas incidencias (cráneo-caudal y oblicua media lateral), con equipamiento adecuado y buen control de calidad, a partir de los 40 años cada 1 o 2 años hasta los 50 y a partir de esa edad en forma anual.**
- 3. En pacientes de mayor riesgo la primera evaluación mamográfica se recomienda realizarla a partir de los 35 años con seguimiento anual.**

4. En pacientes con densidad mamográfica aumentada realizar un control estricto al iniciar la THR y al año de tratamiento. De ser necesario, realizar incidencias especiales en el estudio mamográfico (compresión focalizada, magnificación y angulaciones variadas).
5. La ultrasonografía de alta frecuencia con traductor lineal puede brindar información adicional.
6. De ser necesario se puede discontinuar la terapia por un período de 2 a 3 semanas. Este período de pausa disminuiría la densidad, obteniendo un mejor control del área dudosa.
7. La mujer con mastalgia premenopausica y/o densidad mamográfica elevada podría iniciar su terapia con tibolona.
8. La mujer que con terapia estrogénica o combinada refiere mastalgia o muestra aumento de la densidad mamográfica podría cambiar a tibolona.

THR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

MARCO TEÓRICO

Las pacientes con cáncer de mama a edad temprana presentan una menopausia prematura por los tratamientos aplicados o padecen síntomas como efecto colateral al uso de tamoxifeno. Estas mujeres pueden experimentar malestar general y síndrome climatérico de variada intensidad, con sofocos, disturbios en el humor y el sueño, disfunción sexual y trastornos de la memoria entre otros, que impactarán sobre su calidad de vida y su tratamiento representa un desafío.

Las terapias alternativas no hormonales son las indicadas en estos casos. Entre ellas los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como Venlafaxina y otros antidepresivos, Beta Alanina asociada a benzodiazepinas y Clonidina. Estas últimas, con acción central y periférica, son las más utilizadas.

Algunas sobrevivientes del cáncer de mama, refieren síntomas climatéricos severos que no se alivian con los tratamientos habituales y obliga al desarrollo de estrategias para su tratamiento.

La THR en sus diferentes variables, es el recurso más efectivo para el control del síndrome climatérico y es reconocida su acción osteoprotectora. Esta alternativa para pacientes con historia de cáncer de mama, plantea el impacto que esta terapia tendría en el aumento de recurrencias de la enfermedad mamaria y en la sobrevida de las pacientes así tratadas, por la relación existente entre los esteroides sexuales y la oncogénesis mamaria.

EVIDENCIAS

Cuadro 1

USO DE THR EN MUJERES CON CANCER DE MAMA*			
Referencia	Mujeres por Tratamiento	Mujeres con Recurrencias: RR(%)	Nro. de Muertes (%)
Eden (43)	90 THR	6/90 (7)	0/90
	180 no THR	31/180(19)	11/180(6)
Vassilopoulou-Sellin (44)	38 THR	1/38 (2,4)	0
	280 no THR	20/280 (7)	0
Ursic - Vrscaj (45)	21 THR	4/21 (19)	0
	42 no THR	5/42 (12)	1/42 (2,4)
Brewster (46)	145 THR	13 (9)	3 (2)
DiSaia (47)	155 THR		7% †
	446 no THR		18% †
Col (42)	214 THR	17/214 (7,9)	
	623 no THR	66/623 (10,6)	
O'Meara (48)	916 THR	16/916 (1,7)	5/1050
	3356 no THR	101/3356 (3)	59/3855
Beckman (49)	64 THR	6/64 (9)	4/64 (6)
	121 no THR	17/121 (14)	15/121 (13)
*RR: riesgo relativo			
† después de 10 años			

Varios estudios clínicos recientes, caso-control, o de cohorte, sobre THR en pacientes con cáncer de mama, **no demostraron un aumento en la recurrencia del cáncer de mama o de la mortalidad** (Cuadro 1).

El análisis de estos trabajos realizado por *Col et al* (42) en mayo de 1999, calculando el riesgo relativo de recurrencias en cada uno, observó que la THR no tendría efectos significativos en la recurrencia del cáncer de mama.

Sin embargo, estos hallazgos estuvieron basados en datos observacionales y con inclinaciones variables y la metodología empleada en los estudios retrospectivos limitó algunos aspectos (44): intervalos entre el diagnóstico y tratamiento del cáncer y el inicio de la terapia amplios, con una media de 48 meses y un rango de 0 a 114 meses y muestras pequeñas y corto plazo de exposición. La baja tasa de recurrencia se observó con cualquier tipo de THR, incluyendo en un estudio, cremas vaginales. También se observó un RR: 1.42 (95% CI 0,69-2,95) de cáncer de mama contralateral pero no en la recurrencia local. (48,49).

Ante la necesidad de estudios bien controlados, dos estudios prospectivos, aleatorizados, abiertos se iniciaron en Suecia en la década del 90, para investigar si la THR era segura para las mujeres con cáncer de mama previo.

El estudio HABITS (Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer—is it safe?) (50) inició el reclutamiento de mujeres en Mayo de 1997 para investigar si dos años de THR como tratamiento de síntomas menopáusicos eran seguras en mujeres con cáncer de mama previo.

El número de muestra necesaria fue de 1300 mujeres y se seleccionaron pacientes con Estadios I y II de cáncer de mama con no más de cuatro

ganglios comprometidos, libres de recurrencias y de otros cánceres, sin enfermedades que contraindiquen la THR y con síntomas climatéricos severos necesarios de tratar. El 21% de las pacientes recibían tratamiento con tamoxifeno.

Se randomizaron dos grupos: uno con THR y otro con tratamiento alternativo no hormonal. La THR utilizada fue combinada cíclica o continua según la amenorrea y estrógenos solos en histerectomizadas.

Hasta septiembre del 2003 sólo se reclutaron 434 pacientes; el Comité de Monitoreo de Datos (DMC) observó un significativo aumento del riesgo de eventos mamarios en la rama con THR, RH 3,3 (95% IC 1,5-7,4) con 26/ 174 casos con THR y 8/171 casos en la rama no hormonal; la relación de eventos por rama THR/noTHR fue de 11/2 de recurrencias locales, 5/1 de cáncer contralateral y 10/5 de metástasis a distancia.

Este estudio fue suspendido en diciembre del 2003 por registrar un inaceptable aumento en el riesgo de cáncer de mama en las pacientes tratadas por síntomas climatéricos con THR, en comparación con los tratamientos alternativos.

The Stockholm Randomized Trial: (Menopausal Hormone Therapy After Breast Cancer) (51) se inició en 1996, y el reclutamiento de mujeres con cáncer de mama previo fue de 362 pacientes, un 36,2% del estimado (1000). El objetivo primario fue la recurrencia-sobrevida libre de enfermedad.

Se utilizó terapia cíclica (2mg de estradiol y medroxiprogesterona 10mg 10 días). Las pacientes histerectomizadas recibieron 2mg de estradiol diario. **Fueron controladas durante 4.1 años y del análisis de los hallazgos no se observó aumento del riesgo de recurrencias asociado a la THR, con un RH 0,82, (95% IC 0,35-1,9). En diciembre del 2003, esta investigación se canceló por bajo número de reclutamiento y por seguridad de las pacientes después de los resultados del HABITS.**

Del análisis en conjunto de ambos estudios se demostró un aumento del riesgo de recurrencia de cáncer de mama con THR de RH 1.8, (95% IC1.03-3.10), comparado con la rama sin THR.

Con respecto al uso de tibolona como alternativa de tratamiento en pacientes con antecedentes de cáncer de mama y síntomas climatéricos y basados en el mecanismo de acción que este esteroide tiene a nivel del tejido mamario, se plantea la hipótesis de su utilización como terapia de los síntomas en estas mujeres.

Clínicamente está demostrado que tibolona no estimula el tejido mamario y no modifica la densidad mamográfica. Estudios internacionales, placebo-control están actualmente en ejecución para determinar la seguridad del uso de tibolona en mujeres con historia de cáncer de mama que padecen síntomas climatéricos severos. En el año 2002 se inició el estudio multicéntrico LIBERATE, con 3149 pacientes, randomizando tibolona vs placebo, doble ciego, con una duración estimada para 5 años (2009). El objetivo primario es recurrencia de cáncer de mama y los objetivos secundarios supervivencia, síntomas climatéricos, densidad mineral ósea y calidad de vida. El primer análisis será realizado a mediados del 2007 y el final, con todos los datos, en el 2009 (52,53).

CONCLUSIONES DE UTILIDAD CLINICA

1. El impacto científico y social de las evidencias actuales, clínicas y biomoleculares que relacionan los esteroides sexuales con el cáncer de mama, ha provocado un uso más racional de la THR.
2. En la mujer tratada por cancer de mama, que por la intensidad de los síntomas de hipoestrogenismo sufre un deterioro importante en su calidad de vida que no mejoran con terapias alternativas, se ha planteado como opcion el uso de THR.
3. El uso de estrógenos y progestagenos y de regimenes continuos en pacientes con cancer de mama estaria asociado a un aumento de recurrencias.
4. Es insuficiente la evidencia sobre riesgos y beneficios de la THR en mujeres tratadas por cancer de mama, por lo que esta no debe indicarse. Su utilización solo deberia emplearse en casos de excepcion previa información y consentimiento de la paciente.
5. Aunque la asociación de la THR con Tamoxifeno podria disminuir los eventos mamarios, no hay evidencias suficientes que soporten esta propuesta.
6. La identificación de casos seleccionados por edad, estadio, receptores y adyuvancia que se beneficiarian con la THR, deberia ser motivo de futuras investigaciones.
7. Se necesitan estudios que definan el efecto que tienen sobre la recurrencia y mortalidad del cancer de mama la via, el esquema el tiempo de uso y el progestageno asociado al estrógeno.
8. No hay datos disponibles que avalen a Tibolona como opcion terapeutica.
9. Es una necesidad urgente identificar estrategias seguras y efectivas para el manejo de los síntomas climatericos que permitan mejorar la calidad de vida de la mujeres con cancer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Jemal A. y cols. *Cáncer J Clin*, 2006, 56:100-130.
- 2- Constanza M E, Up to Date, mayo 2006.
- 3- Fletcher SW, Up to Date, mayo 2006.
- 4- Yager J D, Davidson NE, *NEJM* 2006, 354:270-282.
- 5- Santen R, Santner S, Pauley R. Estrogen Production via the Aromatase Enzyme in Breast Carcinoma wich Cell Types is Responsible? *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 61:267-271.
- 6- Falany JL, Falany CN. Regulation of estrogen activity by sulfatation in human MFC-7 breast cancer cells. *Oncol Res* 1997; 9:589-596.
- 7- Tworoger S, Colditz G. Plasma sex hormones concentrations and subsequent risk of breast cancer among women using postmenopausal hormones (NHS). *J Natl Cancer Inst* 2005;97:595-602.
- 8- Urding, Londons, Stanczyk F. Urinary 2 hidroxit Estrone/16 Alpha Hidroxiestrone Ratio and Risk of Breast Cancer Postmenopausal Woman. *Jnatl Cancer in St* 1999; 91:1067-72.
- 9- Going J, Andersson T. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *AJ Pathol* 1998; 130: 193- 204.
- 10- Mirkin S, Corica A, Archer D. Differential genomic and proteomic profiles of syntethics progestins in the breast in vitro. *NAMS 15th Annual Meeting 2004*, P-20.
- 11- .Kloosterboer H. Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effects in animal models of tumors. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11 (suppl 1): 63 - 8.
- 12- Keneman P, Speroff L. Tibolone: Clinical Recomendations and Practical Guidelines. A Report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51:21-28.
- 13- Colditz, GA, Hankinson, SE, Hunter, DJ, et al. The use of estrogens and progestin and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589
- 14- Collaborative group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studied of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-1059.
- 15- Writing group for the Women's Health Initiative trial, Steering Committee. Effects of conjugate equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial *JAMA* 2004, 291(14): 1701-1712
- 16- StefanicM,Anderson G, Margolis K y cols. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in post-menopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-57
- 17- Pines A,Sturdee D,Birkhauser M. WHI and breast cancer: a response to a recent publication from the WHI. *Climateric* 2006;9:244
- 18- Chen Wy, Colditz G. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer (NHS) *Arch Intern Med* 2006;166:1027-32

- 19- Colditz G. Estrogen, estrogen plus progestin therapy, and risk of breast cancer. *Clin Cancer Resear* 2005;11:909-17
- 20- La Croix A. Estrogen with and without progestin: benefits and risks of short-term use. *Am J Med* 2005;118:79-87
- 21- Writing group for the Women's Health Initiative trial. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333
- 22- Persson I, Yuen J, Berkvist L y cols. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen estrogen-progestin replacement therapy long term follow up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67:327-30.
- 23- Nanda K, Bastian L, Schulz K. Hormone replacement therapy and risk of death from breast cancer; a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;177:186-191.
- 24- Kerlikowske K, Miglioretti F, Ballard Barbash R y cols. Prognostic characteristic of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003;21:4314-17.
- 25- Gertig D, Erbas B, Fletcher A y cols. Duration of hormone replacement therapy breast tumor size and grade in a screening programme. *Brast Cancer Res Treat* 2003;80:267-272.
- 26- Chlebowski T, Hendrix S, Langer R y cols., for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;324:32-53.
- 27- Speroff L, Fritz M. Postmenopausal hormone therapy. En: *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2005:689-775.
- 28- Million Women Study collaborators. Breast Cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- 29- Fournier A, Berrino F, Riboli E y cols. Breast cancer risk in relation to different types of hormona replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005, 114:448-54.
- 30- Allen D, de Vries C, Farmer R. Pharmaceutical content and regimen of hormona replacement therapy and risk of breast cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11(Suppl 1):296.
- 31- Helmond F, Kloosterboer H. Safety and tolerability profile of Livial. En: Genazzani A, editor. *Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice*. Boca Raton: The Parthenon Publishing Group; 2002. p.252-6.
- 32- Kelsey J, Bercowitz G. Breast Cancer Epidemiology. *Cancer Res* 1988;48:5615-23.
- 33- Pike M, Spicer D, Dahmouh L y cols. Estrogens Progestagens normal cell proliferation and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 15:17-35.
- 34- Mc Nicholas P. Pain and increase mammographic density in women receiving Hormone Replacement Therapy: A prospective study. *AJR* 1994;163:311-15.
- 35- SEDIM III. San Nicolas, Buenos Aires, Argentina 2004.
- 36- Greendale M, Reboussin B, Sie A. Effects of estrogen and estrogen and progestagens on mammographic parenchymal density. *Ann Int Med* 1999;130:262-69.
- 37- Reston B. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 2a Edicion 1995.
- 38- Rutter C, Mandelson M Laya M. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001;285:171-76.
- 39- Lundndrom E, Wilczek B y cols. Mammographic Breast Density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynec* 1999;181:348-52.
- 40- Kutlu T, Ficicioglu C, Basaran T. Mammographic breast density changes alter 1 year of tibolone use. *Maturitas* 2004;48:1333-36.
- 41- Valdivia I, Campodonico I y cols. Effects of Tibolone and continuous combined hormone therapy in mammographic breast density and breast histochemical marker in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004;81:617-23.
- g
- 42- Col NF y cols. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol*, 2001; 19(8):2357-63.
- 43- Eden JA, Bush T, Nand S, Wren B. A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2(2):67-72.

- 44- Vassilopoulou-Sellin R y cols. Estrogen replacement therapy after localized breast cancer: clinical outcome of 319 followed prospectively. *Clin Oncol* 1999; 17:1482-7.
- 45- Ursic-Vrscaj M, Bebar S. A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:146-51.
- 46- Brewster WR, DiSaia PJ, Grosen EA, McGonigle KF, Kuykendall JL, Creasman WT. An experience with estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *Int J Fertil* 1999; 44: 186-92.
- 47- DiSaia PJ y cols. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(6): 541-5.
- 48- O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(10): 754-62.
- 49- Beckmann MW y cols. Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. *Oncology* 2001; 60: 199-206.
- 50- Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer -it is safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363: 453-5.
- 51- Von Schoultz E, Rutqvist LE (Stockholm Breast Cancer Study Group). Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm randomized trial. *JNCI* 2005; 97 (7): 533-5.
- 52- Eden J. The need for tissue selective menopausal agents. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21 Suppl 1: 22-7.
- 53- Foidart JM, Bundred NJ, Kenemans P, Kubista E, von Schoultz B, Vassilopoulou-Sellin R, Beckmann MW, Yip CH. Treatment of vasomotor symptoms with tibolone in breast cancer surgery patients-design and baseline data LIBERATE trial. *Maturitas* 2006; 54: S67-S68. *Eur J Cancer Suppl* 2006; 4 (2):96.