

CÁNCER DE MAMA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

CON ANTECEDENTES DE USO DE TERAPIA HORMONAL

SHEILA MEDINA, ÁLVARO GÓMEZ, JOSEPMILLY PEÑA, LUCIA PEZZETTI

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, HOSPITAL ONCOLÓGICO "PADRE MACHADO", CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La terapia de reemplazo hormonal ha sido utilizada en mujeres posmenopáusicas para mejorar los síntomas del climaterio. Estudios aleatorios evidencian un riesgo incrementado del cáncer de mama con su uso, existiendo controversia en cuanto a los factores pronósticos en estas pacientes. **OBJETIVOS:** Determinar las características histológicas, estadio y evolución del cáncer de mama en las pacientes posmenopáusicas que recibieron terapia de reemplazo hormonal. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio clínico observacional y comparativo de los factores pronósticos en 28 pacientes con cáncer de mama que recibieron terapia de reemplazo hormonal previo al desarrollo de la neoplasia en comparación con un grupo control de 28 pacientes no usuarias escogidas al azar de un total de 292 pacientes con cáncer de mama tratadas en el Servicio de Patología Mamaria desde agosto de 2002 hasta agosto de 2003. **RESULTADOS:** El adenocarcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico más frecuente en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al estadio ganglionar (axilas positivas en 60,71 % vs. 59,09 %). Las pacientes del primer grupo presentaron tumores más pequeños (menores de 2 cm) y con receptores de estrógenos y progesterona positivos en un mayor porcentaje, en relación al segundo grupo ($P < 0,05$). No hubo diferencias en la sobrevida de ambos grupos. **CONCLUSIÓN:** El cáncer de mama en las pacientes con antecedentes de uso de terapia hormonal se presenta en estadios tempranos y suele tener receptores hormonales positivos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, terapia de reemplazo hormonal, pronóstico.

SUMMARY

INTRODUCTION: Hormonal replacement therapy has been used in women to improve postmenopausal symptoms. Randomized controlled trials show that hormonal replacement therapy increases the risk of breast cancer, but there is controversy concerning prognostic factors in these patients. **OBJECTIVE:** To determine the histological characteristics, stage and prognostic factors of breast cancer in postmenopausal women receiving hormonal replacement therapy. **METHODS:** The authors conducted an observational clinical trial in 28 women on hormone replacement therapy previous to the diagnosis of breast cancer and compared them with 28 women not on hormonal replacement therapy selected randomly among 292 women with breast cancer treated at the Breast Pathology Service of the Hospital Oncologico "Padre Machado" from August 2002 to August 2003. **RESULTS:** The most frequent histology in both groups was infiltrating ductal adenocarcinoma. No statistically significant difference was observed concerning nodal status; a positive axilla was seen in 60.71 % of the women on hormonal replacement therapy and in 59.09 % of the women not on hormonal replacement therapy. Hormonal replacement therapy was associated with smaller lesions (less than 2 cm) and positive progesterone and estrogen receptors ($p < 0.05$). There was not a significant difference in survival in both groups. **CONCLUSIONS:** Breast cancer in patients on hormone replacement therapy breast cancer is diagnosed at earlier stages and usually has positive estrogen receptors.

KEY WORDS: Breast cancer, hormonal replacement therapy, prognosis.

Recibido: 08/07/2004 Revisado: 26/07/2004
Aceptado para publicación: 15/08/2004

Correspondencia: Dra. Sheila Medina
Clínica Jaime Córdoba, Urb. Santa Mónica,
Caracas, Venezuela,
E-mail: sheilamed@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la patología maligna más frecuente en EE.UU, representando el 29 % de todos los tumores malignos en la mujer, así como el 16 % de las muertes por cáncer, siendo la incidencia del 21,1 por 100 000 habitantes. En Venezuela representa la segunda causa de muerte por cáncer, con una tasa de mortalidad del 8,65 ⁽¹⁾.

Hay teorías que asumen que los estrógenos son promotores del cáncer de mama, aceleran las recidivas y favorecen la producción de metástasis. No existen datos directos que indiquen que la terapia hormonal de reemplazo (THR) empeore el pronóstico de esta enfermedad ⁽²⁾.

La THR por tiempo prolongado está asociada con un incremento de la incidencia del cáncer de mama, pero paradójicamente parece reducirse la mortalidad en estas mujeres, en las cuales, se diagnostica la enfermedad ⁽³⁾. Hay una mayor incidencia de carcinomas detectados por mamografía, siendo la mayoría de las lesiones carcinomas *in situ* y carcinomas invasores T1 con ganglios axilares negativos y mejores tasas de sobrevida ⁽⁴⁾.

Estudios recientes han mostrado un incremento del riesgo de cáncer de mama con el uso de terapia hormonal por más de 5 años, diagnosticándose los tumores en estadios tempranos y con características histológicas favorables ⁽⁵⁾.

Nanda y col. ⁽⁵⁾, realizaron una revisión de los estudios publicados al respecto, analizando los criterios de inclusión, los cuales han sido muy variables en 10 estudios observacionales revisados. Se evaluaron el tipo de terapia hormonal y el tiempo de uso, llegándose a la conclusión, en la mayoría de los estudios, que existe una reducción del riesgo de morir por cáncer de mama en las mujeres que usaban

terapia hormonal, en comparación con aquellas que no la usaban. En otros estudios esta reducción del riesgo fue atenuada después del uso prolongado de la terapia ⁽⁵⁾.

La terapia hormonal no incrementa la recidiva o mortalidad, y el uso añadido de progesterona puede disminuir las recidivas ⁽²⁾, sin embargo, existen series que reportan disminución de la sobrevida en pacientes que recibieron terapia hormonal basada en combinación de estrógenos y progestágenos en relación al grupo control ⁽⁶⁾.

Gambrell ⁽⁷⁾ realizó un seguimiento a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama durante 2 a 8 años, observando 22,2 % de mortalidad en las 63 pacientes que usaban terapia hormonal en comparación con 45,5 % de mortalidad en las 165 pacientes no usuarias. Concluyó que las pacientes con antecedentes de uso de terapia hormonal que desarrollan cáncer de mama tienen mejor sobrevida en relación con aquellas que nunca han usado hormonas.

En los actuales momentos no existen datos directos que indiquen que la terapia hormonal durante la menopausia aumente la incidencia y empeore la sobrevida de las mujeres que presentan cáncer de mama después de su utilización. Los resultados de los numerosos estudios observacionales y la mayoría de los metanálisis son inconstantes.

El objetivo de la presente línea de investigación es determinar el comportamiento del cáncer de mama en las pacientes posmenopáusicas que recibieron terapia hormonal previo a la aparición de la enfermedad maligna mamaria, describiendo los factores pronósticos en estas pacientes, su forma de presentación, así como la utilidad de los métodos diagnósticos como la mamografía, evaluando la sensibilidad de la misma, la cual para algunos autores es menor si la paciente está sometida a terapia hormonal durante la menopausia.

MÉTODOS

Se identificaron todas aquellas pacientes posmenopáusicas que consultaron al Servicio de Patología Mamaria desde agosto del año 2002 hasta agosto del año 2003, incluyendo a todas aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que usan o usaron terapia hormonal para la menopausia previo al desarrollo del mismo, considerando a este grupo como los casos (grupo A). Del mismo modo se tomó al azar el mismo número de pacientes de la consulta que fueran posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama que nunca recibieron o utilizaron terapia hormonal, considerando a este grupo como los controles (grupo B).

En el grupo A se incluyeron aquellas pacientes posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron THR por lo menos durante 6 meses sin interrupción hasta la fecha del diagnóstico del cáncer de mama, o por lo menos 2 años previos al diagnóstico del mismo. Se recogieron los datos a través de formularios (edad, fecha de la menopausia, presentación clínica, cálculo del tamaño tumoral por clínica y mamografía, estadio clínico y tratamiento quirúrgico realizado). Evaluamos el tamaño tumoral, estado ganglionar, número de ganglios, tipo histológico, grado de diferenciación tumoral, grado nuclear y estado de los receptores hormonales, así como la presencia o ausencia de expresión del c-erbB-2.

En el grupo A se evaluó el tipo de terapia hormonal utilizada, clasificada como estrógenos solos, estrógenos combinados con progestágenos o tibolona, así como el tiempo de uso de la terapia hormonal, calculada desde la fecha de inicio de la misma hasta su interrupción. Se excluyeron aquellas pacientes que tenían más de 12 meses sin recibir terapia hormonal.

Se estimó el riesgo de cáncer de mama a través del método de Gail, que incluye datos relacionados con la menarquía, edad del primer

parto, la presencia de familiares de primer grado con cáncer de mama, antecedentes de biopsia previas con diagnóstico de hiperplasia ductal con atipias, raza y edad, considerando a las pacientes con alto riesgo para cáncer de mama aquellas con valores de GAIL superiores al 1,66 %.

Los controles (grupo B) fueron definidos como aquellas pacientes posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron a la consulta del servicio de patología mamaria, sin antecedentes de uso de terapia hormonal, desde agosto de 2002 hasta agosto de 2003, siendo escogidas al azar el mismo número de pacientes que los casos (grupo A), evaluándose los mismos datos demográficos, clínicos, el tratamiento y factores de riesgos en ambos grupos.

El tiempo de seguimiento fue determinado tomando en cuenta la fecha de la última evaluación clínica registrada en la historia.

El período libre de enfermedad fue calculado desde la fecha del tratamiento quirúrgico hasta la última evaluación clínica o recaída de la enfermedad.

El tipo de estudio realizado es descriptivo para los datos relacionados con el uso de terapia hormonal. El análisis estadístico utilizado consistió en el test de Fisher para comparar ambos grupos siendo $P < 0,05$ estadísticamente significativo. El cálculo de sobrevida se realizó por el método de sobrevida actuarial.

RESULTADOS

Fueron analizadas un total de 292 historias de pacientes posmenopáusicas que acudieron a la consulta de Patología Mamaria del Hospital Oncológico Padre Machado desde agosto de 2002 hasta agosto de 2003. Se incluyeron para el estudio 28 pacientes que correspondieron a los casos (grupo A) y que cumplían con los criterios de inclusión. Se tomaron al azar 28 pa-

cientes del total de pacientes posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama que nunca habían usado terapia hormonal como los controles (Grupo B). Analizamos los datos demográficos como la edad, encontrándose para las pacientes que recibieron THR un promedio de edad de 54,46 años con un rango de 39 a 67 años. Para los controles la edad promedio fue de 59,67 años con un rango de 49 a 82 años.

El motivo de consulta más frecuente para las pacientes usuarias de terapia hormonal fue la presencia de tumor palpable en el 82,14 %. En el grupo control el tumor palpable representó el motivo de consulta en el 85,71 % de las pacientes, no existiendo diferencia estadísticamente significativa.

El tamaño clínico de las lesiones de la mama fue determinado en ambos grupos evidenciándose un 21,42 % (6 casos) de tumores no palpables en las pacientes usuarias de terapia hormonal y 3,57 % (1 caso) en los controles (pacientes no usuarias) ($P < 0,05$). Los tumores menores de 2 cm se presentaron en el 21,4 % (6 casos) de las pacientes usuarias de terapia hormonal, a diferencia del grupo control en donde las lesiones menores de 2 cm se presentaron en el 3,57 % (1 caso) de las pacientes ($P < 0,05$). Los tumores entre 2 cm y 5 cm se observaron en 10 pacientes usuarias de terapia hormonal (35,71 %) y en 16 pacientes del grupo control (57,14 %) ($P < 0,05$). En 6 pacientes usuarias de terapia hormonal (21,42 %) se presentaron tumores mayores de 5 cm, a diferencia del grupo de pacientes no usuarias, donde observamos 10 pacientes con tumores mayores de 5 cm (35,71 %) (Cuadro 1).

Se correlacionó el uso de la mamografía como método imagenológico para detectar la presencia o no del tumor, encontrándose en aquellas pacientes usuarias de THR un 75 % de alteraciones mamográficas, y un 60,72 % para los controles. Las microcalcificaciones sospechosas se observaron en 2 pacientes usuarias de terapia hormonal (7,14 %), y en 1 de las

pacientes no usuarias o controles (3,57 %). Las lesiones menores de 2 cm se evidenciaron por mamografía en 18 pacientes usuarias (64,28 %) y en 14 pacientes del grupo control (49,92 %).

La mayoría de las pacientes que recibieron THR se presentaron en estadios I y II: 6 pacientes (21,42 %) estadio I y 7 pacientes (25 %) estadio IIA y estadio IIB respectivamente. Cuatro pacientes se diagnosticaron en estadio IIIA (14,28 %) y 4 pacientes en estadio IIIB (14,28 %). Dentro de las pacientes que nunca habían recibido terapia hormonal, una sola se presentó en estadio I ($P < 0,05$), 6 pacientes (21,42 %) en estadios IIA, 12 pacientes en estadio IIB (42,85 %), 2 pacientes en estadio IIIA (7,14 %), 1 paciente en estadio IIIB (3,57 %), y 6 pacientes con estadio IV (21,42 %). Las pacientes con antecedentes de uso de THR se diagnosticaron en mayor proporción en estadios tempranos en comparación con aquellas que nunca habían recibido terapia hormonal siendo esta relación estadísticamente significativa ($P < 0,05$) (Cuadro 1).

El tratamiento conservador de la mama fue realizado en 13 pacientes usuarias de terapia hormonal, representando un 49,96 %. En este grupo de pacientes usuarias se realizaron 15 mastectomías radicales modificadas, representando un 53,56 %. En el grupo de pacientes no usuarias de terapia hormonal (grupo control), se realizaron 8 tratamientos conservadores (33,33 %), 12 mastectomías radicales modificadas (49,99 %) y 3 mastectomías simples (10,71 %).

Al analizar los factores pronósticos en ambos grupos se evaluó el tipo histológico, siendo el carcinoma ductal infiltrante el más frecuente para ambos grupos, representando 92,85 % (26 casos) para el grupo de pacientes usuarias de terapia hormonal y 89,28 % (25 casos) para el grupo de pacientes no usuarias. El carcinoma lobulillar infiltrante se presentó en un caso de las pacientes usuarias (3,57 %) y en dos casos

del grupo control (7,14 %). El tipo medular sólo se presentó en un caso en el grupo usuario de terapia hormonal (3,57 %).

El segundo factor pronóstico histológico evaluado fue el grado de diferenciación celular. De las 28 pacientes usuarias de TRH 9 presentaban carcinomas bien diferenciados, 9 moderadamente diferenciados y 9 mal diferenciados representando un 32,14 % respectivamente, a diferencia del grupo control en el cual se observó que el 68 % (17) de las pacientes tenían tumores moderadamente diferenciados siendo la $P = 0,05$ (Cuadro 1).

El grado nuclear G1 se presentó en 6 pacientes usuarias de terapia hormonal (21,42 %), y en 3 de las pacientes no usuarias (12 %). El grado nuclear G2 se evidenció en 12 pacientes usuarias de terapia hormonal (42,85 %) y en 16 pacientes controles (64 %) ($P = 0,29$). En 10 pacientes usuarias de terapia hormonal (35,71 %) el tumor presentó grado nuclear 3, a diferencia del grupo de pacientes no usuarias donde se presentó en el 24 % de las pacientes (6 pacientes) (Cuadro 1).

El estado ganglionar representa el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama. En esta serie se comparó el estado ganglionar en ambos grupos observándose que 17 pacientes que recibieron terapia hormonal tuvieron axilas positivas (60,71 %), en comparación con 13 pacientes del grupo de no usuarias o grupo control (59,09 %) ($P = 0,2084$) no existiendo por lo tanto diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto al número de ganglios positivos, 11 pacientes (64,70 %) del grupo de usuarias de TRH con cáncer de mama presentaron entre 1 a 3 ganglios positivos para metástasis, en comparación con 5 pacientes (38,46 %) del grupo control ($P < 0,05$), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La presencia de 4 a 9 ganglios axilares positivos para metástasis se presentó en 2 pacientes usuarias de terapia hormonal (17,64 %) y en 6 pacientes no usuarias

(45,15 %). Los casos con más de 10 ganglios positivos se presentaron en 3 pacientes usuarias de terapia hormonal (17,64 %) y en 2 (15,38 %) del grupo control (Cuadro 1).

El tamaño tumoral posoperatorio constituye el segundo factor pronóstico más importante en el cáncer de mama. De las 28 pacientes tratadas por cáncer de mama que habían usado terapia hormonal, 13 (46,42 %) se presentaron con tumores menores de 2 cm, a diferencia del grupo control, en el cual sólo 3 pacientes (10,71 %) tenían tumores menores de 2 cm ($P = 0,0267$). Once tumores (39,28 %) en el grupo de las usuarias medían entre 2,1 cm a 5 cm, mientras que en el grupo control esta medida se observó en 41,66 % (10 casos). Por otra parte, los tumores mayores de 5 cm se encontraron en 3 pacientes (10,71 %) usuarias de terapia hormonal y en 6 pacientes (25 %) de los controles. En el grupo de controles no se encontró tumor en 3 pacientes (12,5 %). Se observó un caso de microinvasión y carcinoma *in situ* en el grupo control y un caso (3,57 %) en las pacientes usuarias.

Se comparó en ambos grupos el estado de los receptores hormonales y la sobre-expresión del c-erbB-2. En las pacientes con cáncer de mama que habían usado terapia hormonal se evidenció que 21 (75 %) tenían receptores estrogénicos positivos en comparación con el grupo control en el cual sólo 10 pacientes (35,71 %) tenían estos receptores positivos ($P = 0,001223$) siendo la diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a los receptores de progesterona, en 19 (67,85 %) de las pacientes usuarias fueron positivos, en comparación con 6 (21,42 %) pacientes del grupo control ($P = 0,000209$). Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

La sobre-expresión del c-erbB-2 se observó en 5 pacientes (17,85 %) de las pacientes usuarias y en 7 pacientes (25 %) de los controles ($P = 0,5726$), no existiendo una diferencia estadísticamente significativa (Cuadro 1).

En cuanto a la estadificación posquirúrgica del cáncer de mama, en el grupo de usuarias de TRH se presentaron 7 pacientes en estadio I (25 %), 5 en estadio IIA (17,85 %), 6 en estadio IIB (21,42 %), 7 en estadio IIIA (25 %) y 3 en estadio IIIB (10,71 %). En el grupo control (pacientes no usuarias) se presentó 1

caso en estadio I (3,57 %), 7 casos en estadio IIA (25 %), 3 casos en estadio IIB (10,71%), 6 casos en estadio IIIA (21,42 %), 4 casos en estadio III B (12,5 %), y 6 casos en estadio IV (21,42 %). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar la frecuencia de presentación del estadio I en los dos grupos ($P < 0,05$) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Comparación de los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama con y sin uso de TRH.

Tipo histológico	Pacientes con TRH	%	Pacientes sin TRH	%	Valor P
Ductal infiltrante	26	92,85 %	25	89,28 %	0,3701
Lobulillar infiltrante	1	3,57 %	2	7,14 %	0,5272
Ductal <i>in situ</i>	0	0 %	1	3,57 %	0,5178
Medular	1	3,57 %	0	0 %	0,4821
Diferenciación					
G1	9	32,14 %	3	12 %	0,1319
G2	9	32,14 %	17	68 %	0,051
G3	9	32,14 %	5	20 %	0,222
Grado nuclear					
G1	6	21,42 %	3	12 %	0,3119
G2	12	42,85 %	16	64 %	0,2966
G3	10	35,71 %	6	24 %	0,3209
Tamaño tumoral					
No medible	0	0 %	3	12,5 %	0,3119
<i>In situ</i>	0	0 %	1	4,16 %	0,5078
Microinvasión	1	3,57 %	1	4,16 %	0,7363
0,2-2 cm	13	46,42 %	3	10,71 %	0,0218
2,1-5 cm	11	39,28 %	10	41,66 %	0,2018
>5 cm	3	10,71 %	6	25 %	0,2207
Estatus axilar					
Positiva	17	60,71 %	13	59,09 %	0,2084
Negativa	11	39,28 %	9	40,90 %	
N de ganglios +					
1 a 3	11	64,70 %	5	38,46 %	0,0146
4 a 9	3	17,64 %	6	46,15 %	0,3119
>10	3	17,64 %	2	15,38%	0,4821
Receptores hormonales					
RE+	21	75 %	10	35,71 %	0,001223
RP+	19	67,85 %	6	21,42 %	0,000209
c-erbB-2+	5	17,85 %	7	25 %	0,5726
Desconocidos	2	7,14 %	1	3,57 %	0,4727

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona.

Fuente: Historias Médicas del HOPM.

Se compararon los factores de riesgo para ambos grupos basados en la escala de Gail, que incluye la edad de la menarquía, la edad del primer parto, la presencia de uno o más familiares de primer grado con antecedentes de cáncer de mama, el número de biopsias previas en la mama con hiperplasia ductal con atipias y la raza. En el grupo de pacientes con cáncer de mama y antecedentes de uso de terapia hormonal se presentaron valores de Gail menores a 1,66 % en 17 casos (60,71 %). Once pacientes (39,29 %) tenían riesgo elevado con valores mayores a 1,66 %. En las pacientes del grupo control (no usuarias) 25 (89,28 %) tenían bajo riesgo para desarrollar cáncer de mama (Gail < 1,66 %) y 3 (10,71 %) presentaron alto riesgo para cáncer de mama (Gail > 1,66 %).

En las pacientes con cáncer de mama con antecedentes de TRH se determinó el tipo de terapia recibida y se evidenció que de las 28 pacientes, 15 habían recibido estrógenos solos (estrógenos equinos a dosis de 0,625 mg/día), representando un 53,57 %; 11 pacientes (39,28 %) recibieron terapia hormonal basada en estrógenos conjugados (estrógenos y acetato de medroxiprogesterona) y 2 pacientes (7,14 %) usaron progesterona sola (10 mg de acetato de medroxiprogesterona). Del total de 28 pacientes, 26 (92,85 %) recibieron tratamiento vía oral y 3 (10,71 %) tratamiento con parches.

En relación al tiempo de uso de la terapia hormonal 16 pacientes (57,14 %) recibieron tratamiento por menos de 5 años y 12 pacientes (42,85 %) por más de 5 años. Observamos que 15 de las 28 pacientes usuarias de terapia hormonal (53,57 %) recibieron tratamiento hasta la fecha del diagnóstico del cáncer de mama y 13 (46,42 %) lo recibieron en promedio hasta 9 meses previo al diagnóstico del mismo (rango 1 a 12 meses).

La sobrevida actuarial libre de enfermedad estimada a los 60 meses fue de 96 % para las pacientes que recibieron terapia hormonal y

81 % para el grupo control. Doce de las 28 pacientes con cáncer de mama y antecedentes de TRH por más de 5 años tuvieron un seguimiento de 24,75 meses con un rango de 3 a 84 meses, no presentando en ese tiempo recaídas ni muertes. Las pacientes que recibieron el tratamiento por menos de 5 años tenían un promedio de seguimiento de 19,06 meses con un rango de 3 a 72 meses, presentándose en una paciente en estadio IIIB una muerte por recaída de enfermedad en hígado y hueso en un lapso de 17 meses. El seguimiento en las pacientes con cáncer de mama que recibieron terapia hormonal fue en promedio de 21,5 meses con un rango de 3 a 84 meses. En el grupo de las pacientes no usuarias de TRH el seguimiento fue en promedio de 28,77 meses con un rango de 2 a 96 meses.

DISCUSIÓN

Los síntomas del climaterio constituyen la principal causa de consulta en las pacientes posmenopáusicas, ameritando el uso de terapia hormonal para calmarlos. Se ha reportado la limitación del beneficio del uso de la TRH por sus efectos deletéreos en el sistema cardiovascular, neurológico y esquelético, siendo su uso discutido vigorosamente en la literatura ^(8,9).

El estudio WHS es el primer estudio aleatorio controlado en confirmar que el uso de estrógenos más progesterona incrementa el riesgo de cáncer de mama y permite cuantificar el grado de riesgo, reportando un incremento del riesgo de 15 % para las usuarias de TRH por menos de 5 años y de 53 % por más de 5 años ⁽¹⁰⁾.

Cobleigh y col. ⁽³⁾, en su serie de 331 mujeres posmenopáusicas quienes desarrollaron cáncer de mama mencionan que la edad promedio de presentación en las usuarias de TRH fue de 57 años en comparación con las no usuarias que fue de 62 años. En nuestra serie las pacientes con antecedentes de TRH previo al cáncer de

mama se presentaron con una edad promedio de 54,46 años vs. 59,67 para el grupo control, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

La TRH reduce la sensibilidad de la mamografía de pesquisa al 64,8 %, en comparación con el 77,5 % en las no usuarias, pudiendo disminuir el diagnóstico de cáncer mamario por pesquisa ⁽¹¹⁾. Sin embargo, en el análisis del grupo WHI las alteraciones mamográficas fueron sustancialmente mayores en el grupo que recibió TRH basada en estrógenos y progestágenos en comparación con el grupo placebo (716 de 7656 vs. 398 de 7310 mujeres con alteraciones mamográficas) ($P < 0,001$). En nuestra serie encontramos que las pacientes con cáncer de mama y antecedentes de uso de TRH tenían alteraciones mamográficas en el 75 % de los casos, evidenciándose estas alteraciones en 60,72 % de las mujeres del grupo control.

La exposición hormonal en la posmenopausia promueve el crecimiento lento de tumores menos agresivos. El grupo de Iowa realizó un estudio prospectivo para determinar la asociación del uso de terapia de reemplazo hormonal y la presencia de carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo con histología favorable ductal o lobulillar demostrando que no hubo asociación entre el uso de TRH y la incidencia de carcinoma *in situ* o ductal o lobulillar infiltrante, pero encontrando una asociación positiva entre la exposición a la TRH y el desarrollo de tumores medulares, tubulares y mucinosos. En nuestra serie encontramos que el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en un 92,85 % en las pacientes usuarias de TRH en comparación con un 89,28 % para el grupo de pacientes que nunca habían recibido TRH, no evidenciándose correlación entre el grupo tratado y el tipo histológico.

La exposición a la TRH ha sido asociada con un incremento significativo en la proporción de mujeres que se presentan con tumores pequeños

y bien diferenciados ⁽¹⁰⁾, sin embargo, en la serie de Stallard y col. ⁽¹²⁾, en las 166 pacientes usuarias de TRH con diagnóstico de cáncer de mama no se encontraron diferencias en relación al tipo histológico, el tamaño tumoral o el grado de diferenciación en relación al grupo de pacientes no usuarias de TRH. Holli y col. ⁽¹³⁾, analizaron una cohorte de 477 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama comparando el uso de terapia hormonal con las variables clínicas e indicadores de agresividad tumoral, evidenciando que los tumores menores de 2 cm se presentaban con más frecuencia en pacientes usuarias de TRH que en las pacientes no usuarias de terapia hormonal ($P < 0,0005$). En nuestra serie, de las 28 pacientes usuarias de TRH el 49,99 % de los tumores fueron menores de 2 cm en comparación al grupo control que los presentaron en tan solo el 16,66 %, evidenciándose que los tumores de mama en las pacientes que fueron expuestas a la TRH eran de menor tamaño, existiendo una correlación estadísticamente significativa para las lesiones menores de 2 cm ($P = 0,02$). Al analizar el grado de diferenciación no hubo diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos.

El estado ganglionar es considerado en el cáncer de mama el principal factor pronóstico. En la serie de Holli y col. ⁽¹³⁾, no encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con cáncer de mama usuarias de TRH y las no usuarias ($P = 0,2$). El grupo WHI ⁽¹⁴⁾ evidenció que las pacientes con TRH solían presentarse más con ganglios negativos que el grupo control (25,9 % vs. 15,8 %). Nuestros resultados demostraron que las pacientes con TRH se presentaron en 60,71 % con ganglios positivos mientras que en el grupo control 59,09 % tuvieron axilas positivas, no evidenciándose una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,2$).

En el estudio aleatorio WHI ⁽¹⁴⁾, las 245 pacientes que desarrollaron cáncer de mama del grupo tratado con TRH combinada (estrógenos

+ progestágenos) se compararon con los 185 casos que desarrollaron cáncer de mama y recibían placebo. Se observó que el estadio avanzado con metástasis regionales y a distancia era más frecuente en el grupo tratado con TRH en comparación con el grupo placebo (25,4 % vs. 16,0 %) ($P = 0,04$). Por el contrario en nuestra serie las pacientes con antecedente de uso de TRH que desarrollaron cáncer de mama se presentaron en estadios tempranos (estadio I) en mayor porcentaje que en el grupo control (25,0 % vs. 3,57 %) ($P = 0,04$), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Hay series que reportan que las pacientes usuarias de TRH con cáncer de mama presentan tumores con receptores de progesterona positivos (RP) en mayor porcentaje que el grupo placebo, pero los receptores estrogénicos (RE) suelen ser similares en ambos grupos. En la serie de Li y col. ⁽¹⁵⁾, de las 975 pacientes que habían desarrollado cáncer de mama el 66,3 % ($n = 646$) fueron RE + / RP +; 15,1 % ($n = 147$) fueron RE + / RP - y sólo 0,6 % ($n = 6$) fueron RE - / RP -, evidenciando que el uso de TRH hasta un período de tiempo de 25 años incrementa el riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales positivos, no manteniéndose este efecto cuando el uso es por más de 25 años. En nuestra serie evidenciamos que los tumores de las pacientes usuarias de TRH se presentaron en 75 % con RE + ($n = 21$) vs. 35,75 % ($n = 10$) para el grupo control ($P = 0,0012$). Los receptores de progesterona fueron positivos en las pacientes con TRH en el 67,85 % ($n = 19$) de los casos vs. 21,42 % ($n = 6$) en las pacientes no usuarias ($P = 0,0002$), demostrando que en las pacientes con tratamiento hormonal de reemplazo que desarrollan cáncer de mama, sus tumores se expresaron en mayor porcentaje con receptores hormonales positivos. En cuanto a la sobre-expresión del c-erbB-2, Holli y col. ⁽¹³⁾, no evidenciaron una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos. En nuestra serie las pacientes con TRH expresaron el gen en 17,85 % ($n = 5$) de los casos vs. 7,25 % ($n = 7$)

en el grupo control sin evidenciarse diferencia estadísticamente significativa.

El uso prolongado de terapia hormonal incrementa el riesgo de cáncer de mama ^(6,11,16), representando un 53 % de riesgo para aquellas usuarias de TRH por más de 5 años vs. 15 % por menos de 5 años. En el análisis del grupo Million ⁽⁶⁾ compararon el tipo de terapia de reemplazo utilizada y el tiempo de exposición evidenciando mayor riesgo para aquellas pacientes que se expusieron a la terapia combinada de estrógenos + progestágenos (riesgo relativo o RR 2.00) que las pacientes expuestas a estrógenos solos (RR 1.30) o tibolona (RR 1.45). Nuestro trabajo no se relaciona con el cálculo de riesgo de cáncer de mama en pacientes expuestas al tratamiento con TH, pero evidenciamos que de las pacientes expuestas al tratamiento de reemplazo hormonal con cáncer de mama el 57,14 % ($n = 16$) estuvieron expuestas por menos de 5 años y el 42,85 % ($n = 12$) por más de 5 años. Con respecto al tipo de terapia utilizada, 53,57 % recibieron estrógenos solos, 39,28 % terapia combinada y 7,14 % progestágenos solos.

La exposición a la terapia hormonal ha incrementado significativamente la mortalidad por cáncer de mama, aunque la estimación del riesgo relativo fue de limitada significancia ⁽⁶⁾. El efecto de la TRH sobre el pronóstico en las sobrevivientes de cáncer de mama ha sido evaluado en estudios observacionales publicados ⁽¹¹⁾, y ninguno ha reportado reducción del intervalo libre de enfermedad o sobrevida global, sin embargo, existen estudios cuyos datos sugieren una reducción del riesgo de morir por cáncer de mama para aquellas pacientes posmenopáusicas expuestas a la TRH ^(16,17). En nuestra serie el promedio de seguimiento para las pacientes con cáncer de mama con antecedentes de uso de TH fue de 21,5 meses vs. 28,77 meses para el grupo control, con una sobrevida a los 60 meses del 96 % para los casos y de 81 % para el control.

REFERENCIAS

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(1):8-31.
2. Natrajan PK, Soumakis K, Gambrell RD Jr. Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(2):288-295.
3. Cobleigh MA, Norlock FE, Oleske DM, Starr A. Hormone replacement therapy and high S phase in breast cancer. *JAMA.* 1999;281(16):1528-1530.
4. Cheek J, Lacy J, Toth-Fejel S, Morris K, Calhoun K, Pommier RF. The impact of hormone replacement therapy on the detection and stage of breast cancer. *Arch Surg.* 2002;137(9):1015-1019.
5. Nanda K, Bastian LA, Schulz K. Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):325-334.
6. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362(9382):419-427.
7. Gambrell RD Jr. Proposal to decrease the risk and improve the prognosis of breast cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(2):119-132.
8. Natrajan PK, Gambrell RD Jr. Estrogen replacement therapy in patients with early breast cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(2):289-294.
9. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control.* 1996;7(6):605-625.
10. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: Results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA.* 1999;281(22):2091-2097.
11. Marsden J. Hormone-replacement therapy and breast cancer. *Lancet Oncol.* 2002;3(5):303-311.
12. Stallard S, Litherland JC, Cordiner CM, Dobson HM, George WD, Mallon EA, et al. Effect of hormone replacement therapy on the pathological stage of breast cancer: Population based, cross sectional study. *BMJ.* 2000;320(7231):348-349.
13. Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol.* 1998;16(9):3115-3120.
14. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 2003;289(24):3243-3253.
15. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA.* 2003;289(24):3254-3263.
16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-333.
17. Jernstrom H, Frenander J, Ferno M, Olsson H. Hormone replacement therapy before breast cancer diagnosis significantly reduces the overall death rate compared with never-use among 984 breast cancer patients. *Br J Cancer.* 1999;80(9):1453-1458.