

# RIESGO ONCOGENICO DE LA HORMONOTERAPIA DE REEMPLAZO EN EL CLIMATERIO

Dr. René Cervantes Begazo

## INTRODUCCION

En 1947 Bittner propuso por primera vez el concepto de que las hormonas pueden aumentar la incidencia de neoplasia, basado en sus estudios de estrógenos y cáncer mamario en ratones. Luego de múltiples estudios se plantea la hipótesis de la asociación entre cáncer de mama y de endometrio y la administración de estrógeno, y la de cáncer de mama y la administración de progestágenos<sup>6</sup>. Las hipótesis planteadas se basan en la "asociación entre neoplasia y estimulación hormonal excesiva de los órganos blanco específicos, cuyo crecimiento y función normales son controladas por uno o más esteroides u hormonas polipéptidas"<sup>7</sup>.

En estos momentos en que cada vez mayor número de mujeres postmenopáusicas usan estrógenos para prevenir la osteoporosis y controlar otros síntomas del climaterio, es motivo de preocupación la posible acción carcinogénica de la hormonoterapia de reemplazo (HTR), debido a la clara evidencia del papel de los estrógenos en el aumento de la actividad mitótica del tejido epitelial mamario y endometrial<sup>4,5</sup>.

De otro lado, en contraposición a algunos anticonceptivos que producen acciones metabólicas adversas en la HTR, probablemente como resultado de la baja dosis de estrógenos, no se ven estos efectos<sup>2</sup>.

La progresión desde el endometrio proliferativo simple hasta la hiperplasia adenomatosa atípica y aun cáncer de endometrio, ha sido documentada<sup>1</sup>. Sin embargo debe tenerse presente que en el caso de cáncer de endometrio los resultados de estudios de casos y controles, no muestran relación de causa a efecto sino sólo asociación, y que casi todos los estudios se informan en términos de riesgo relativo (RR) o índice de probabilidad, es decir que el uso del estrógeno fue un número de veces mayor en el grupo con enfermedad que en el grupo de control, pero que en realidad la incidencia de la enfermedad puede ser menor<sup>1</sup>.

En el caso del cáncer de la mama, no parece haber información bioquímica del efecto de la progesterona y estrógeno exógenos en el tejido mamario de mujeres aparentemente normales, lo que requeriría biopsias no justificadas en estas mujeres<sup>5</sup>. En general, además de la

osteoporosis, la mujer post-menopáusicas, sin la intervención de la HTR, muestra incidencias aumentadas de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama y cáncer endometrial, y consecuentemente también, la incidencia de muerte por estas enfermedades, está aumentada .

Revisemos ahora, alguna información en relación a la HTR y el cáncer de mama y de endometrio.

## RIESGO DE CANCER DE MAMA EN LA HTR

Parece haber consenso en que el estrógeno aumenta la actividad mitótica del tejido epitelial mamario, pero el efecto de la adición de progestágeno es controversial, creyendo algunos autores que éste ejerce una acción antimitótica, y otros, que su efecto sería el opuesto<sup>5</sup>.

En relación a la asociación estrógenos - cáncer de mama debe analizarse tanto el compromiso de los estrógenos endógenos como el de los estrógenos exógenos.

Según L. Speroff<sup>12</sup>, los siguientes datos evidencian el compromiso de los estrógenos endógenos en el cáncer de la mama:

1. Es 100 veces más frecuente en la mujer que en el hombre.
2. Ocurre invariablemente después de la pubertad.
3. La disgenesia gonadal y el cáncer de la mama son mutuamente excluyentes.
4. Frecuentemente el cáncer de mama contiene receptores de estrógeno y progesterona y responde a la ablación endocrina.
5. El riesgo de cáncer de mama disminuye en 70% si la castración ocurre antes de los 35 años.
6. Hay un riesgo incrementado si el primer embarazo se produce después de los 30 años.

Por los datos anteriores puede pensarse por lo menos en un rol permisivo o de soporte de la hormona en el proceso de la enfermedad.

En cuanto al estrógeno exógeno como en la HTR, las evidencias del compromiso del estrógeno no son conclusivas, aunque se ha notado un ligero incremento del riesgo con el uso prolongado de dosis altas por 10 a 15 años. Se ha hecho notar un riesgo particular en mujeres con enfermedad benigna de la mama pre-existente o que la desarrollan durante el tratamiento de reemplazo.

El estrógeno produce cambios plásticos en el tejido mamario según lo refieren Stomper y col., quienes estudiando 50 mujeres con HTR sea con estrógeno sólo o con estrógeno más progestágeno, encontraron que la HTR reduce la sensibilidad del estudio mamográfico para la detección temprana del cáncer de la mama, ya que produce aumento de la densidad del tejido mamario en el 24% de los casos; los autores no reportaron desarrollo de cáncer mamario al año del inicio de la HTR y en los controles anuales<sup>14</sup>.

De igual manera Berkowitz y col., refieren que la HTR produjo aumento de la densidad fibroglandular en el 17% de las pacientes que recibieron estrógeno más progestina. En contraste en ninguna de las pacientes que recibieron sólo estrógenos, hubo cambios mamográficos<sup>1</sup>.

L. Speroff y col., recogieron información de un estudio realizado en pacientes hospitalarias entre 1977 y 1979, refieren que no se registro aumento de riesgo de cáncer de mama en usuarias de estrógenos, más aún, al comentar un estudio de largo alcance, refieren que a los 15 años de seguimiento a usuarias de una combinación estrógeno - progestágeno se registro una significativa disminución del cáncer de mama en relación a las usuarias de estrógenos solamente<sup>12</sup>.

En contraste a lo deducido de los estudios anteriores, Henderson, apunta que habría razones para creer que la adición de progestágeno incrementa el riesgo de cáncer de mama por encima de la terapia con estrógenos solamente<sup>7</sup>.

Según Noguchi y col., la endocrinología del epitelio ductal y alveolar mamario es no sólo diferente a la de su análogo endometrial, sino que puede ser opuesta en su respuesta al estrógeno y a la progestina. Luego de un estudio en pacientes con cáncer primario de mama positivo para receptores de estrógeno (ER) y de progesterona (PR), los autores concluyen que el acetato de medroxiprogesterona disminuye los niveles totales de PR e incrementa el porcentaje de receptores nucleares de esta hormona. A diferencia de los resultados reportados en el cáncer de endometrio, el acetato de medroxiprogesterona, ni disminuye ni afecta la distribución de ER en el cáncer de la mama<sup>9</sup>.

Castagnoli y col.<sup>2</sup>, refiriéndose al riesgo de las mujeres con obesidad abdominal, señalan que se debe a que dichas personas muestran una reducción en la globulina ligante de hormonas sexuales (SHBG), lo que causa un aumento de la actividad tanto estrogénica como androgénica y un aumento de 2 a 3 veces de los niveles de estradiol libre.

También parece jugar un papel, el aumento de los ácidos grasos libres (FFA), la hiperinsulinemia y el aumento de la actividad del factor de crecimiento I insulino-similar (IGF-I). Al contrario de lo descrito, los estrógenos orales a través de los efectos hepatocelulares, causan un nítido aumento de la SHBG y una tendencia a la reducción de la actividad del IGF-I circulante, dando un balance biológico protector de la mama. Los estrógenos no orales no tendrían estos efectos sino sólo el relacionado con los FFA.

En cuanto a los contraceptivos orales, Stanford y col., en un estudio de casos y controles, muestran que no hay relación entre estos y el cáncer de la mama<sup>13</sup>.

En relación a las discrepancias presentadas, D.B. Thomas y su grupo (citados por A.D. Gunn<sup>5</sup>), critican la metodología de los estudios epidemiológicos, refiriendo, que hay muy pocos estudios con un número de participantes mayor de 1000, que las comparaciones se hicieron generalmente con pacientes de hospitales como control, las que están sujetas a mayor supervisión médica, que las discrepancias entre los estudios se deben probablemente al azar, que la asociación entre el uso de estrógenos y cáncer de lamama ha sido inconsistentemente reportada tanto en usuarias como en controles, deduciéndose que el riesgo es probablemente pequeño y que se puede concluir en relación al riesgo por los estudios epidemiológicos, y esto incluye a la progesterona<sup>5</sup>.

En los últimos años, Brinton, Hiatt, Mac Donald y Nomura, entre otros, han publicado series usando población sana como control<sup>7</sup>.

Siguiendo a Henderson<sup>7</sup> podría decirse "que el cáncer de la mama estaría determinado primariamente por la exposición acumulativa total del tejido mamario a los estrógenos biodisponibles y a la actividad mitótica acumulativa asociada. En contraste la progesterona no tendría efecto mediatizador comparable al que ejerce en el endometrio.

Finalmente en relación a la terapia con estrógenos y el cáncer de la mama, podemos acotar lo siguiente:

- El uso prolongado de estrógenos por 10 o más años, incrementa el riesgo de cáncer de mama. El riesgo puede alcanzar al 75% después de los 15 años.
- Es probable que el riesgo tenga relación no sólo con la duración del tratamiento, sino con la dosis.
- Habría razones para creer que la adición de progestágenos incrementa el riesgo de cáncer de la mama.

#### OBESIDAD ABDOMINAL Y CANCER DE MAMA

Elemento	Determinantes	Cáncer de mama
Obesidad abdominal	↓ SHBG	RIESGO
	↑ FFA	
	↑ Insulina	
	↑ IGF-I	
Estrógenos orales	↑ SHBG	PROTECCION
	↓ FFA	
	↓ IGF-I	
Estrógenos otra vía	SHBG	
	↓ FFA	

(<sup>1</sup>) Castagnoli y col.

Debe tenerse presente los siguientes factores asociados con el aumento del riesgo del cáncer a la mama según Miller y Anderson:

- Historia familiar.
- Residencia en sociedades industriales especialmente en Europa occidental y EEUU.
- Sobrepeso y dieta hipercalórica.
- Irradiación
- Larga vida menstrual
- Ciclos anovulatorios
- Nuliparidad
- Primer embarazo a edad tardía
- Enfermedad mamaria benigna previa o desarrollada durante la terapia de reemplazo.

Lo datos en relación al riesgo de las usuarias de estrógeno con menopausia quirúrgica versus las usuarias con menopausia natural son todavía controversiales.

## RIESGO DE CANCER ENDOMETRIAL EN LA HTR

En los últimos años, coincidiendo con el incremento en el uso de estrógenos para el control de los síntomas del climaterio, se ha producido un notable aumento en la incidencia de cáncer endometrial.

El endometrio posee receptores de estrógeno y de progesterona y responde a los estrógenos endógenos y exógenos con proliferación. El estrógeno normalmente promueve el crecimiento mitótico del endometrio. El estímulo constante en ausencia de progesterona puede llevar a la hiperplasia en un 1,57 a 25%<sup>6</sup>.

La progresión normal del endometrio pasa por los siguientes estadios:

- Hiperplasia quística.
- Hiperplasia adenomatosa.
- Hiperplasia adenomatosa atípica.
- Carcinoma in situ.

La progresión morfológica de hiperplasia a carcinoma in situ, representa un continuum catalizado por el estrógeno sin oposición. Aparentemente el 10% de las pacientes con hiperplasia adenomatosa, hacen cáncer endometrial y 25 a 30% de casos de cáncer endometrial, son antecedentes por hiperplasia adenomatosa. El riesgo de cáncer endometrial con terapia estrogénica aumenta de 4 a 8 veces el riesgo normal; el riesgo aumenta con la dosis de estrógeno y el tiempo de exposición.

Felizmente el incremento del cáncer endometrial está confinado a enfermedad temprana y altamente localizada. El riesgo está asociado a la administración de dosis altas y continuas, pero se reduce por el uso de terapia cíclica adicionada de progestágeno<sup>12</sup>.

Según La Grelus, citado por Gunn<sup>5</sup>, el perfil esteroideo en el grupo de mujeres post-menopáusicas con cáncer endometrial y de las post-menopáusicas normales a

las que se practicó legrado uterino por metrorragia, fue diferente tanto desde el punto de vista de la función adrenal cuanto de la dinámica de producción hormonal, indicando una marcada alteración en la síntesis esteroidea de las pacientes con cáncer endometrial.

De acuerdo a Gunn<sup>5</sup> el incremento aparente del cáncer endometrial con el uso de estrógenos pudiera deberse a los siguientes factores:

- Crecimiento de un carcinoma endometrial oculto, "revelado" por los estrógenos.
- Falta de supervisión
- Uso continuo de dosis excesivas de estrógenos
- Falla en usar progestágenos
- Mal diagnóstico de la hiperplasia

La mujer post-menopáusica tienen como fuente principal de estrógenos a la suprarrenal a través de la producción de androstenediona y su conversión a estrona.

La producción de estrógenos puede incrementarse por:

- Aumento de la producción de androstenediona
- Incremento en su conversión periférica a estrona
- Edad, obesidad, enfermedad hepática, hipertecosis, insuficiencia cardíaca congestiva, convalecencia postoperatoria, inanición y ovarios poliquísticos.

Nisker y col., citado por Gambrell R Jr.<sup>4</sup>, demostraron que la concentración de SHBG está reducida de 60 a 80% en mujeres post-menopáusicas obesas con o sin cáncer endometrial y que los niveles de estradio libre son 2 a 3 veces más altos.

Gambrell R Jr. dice: los factores que aumentan o prolongan la exposición periférica de androstenediona, están asociados con un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer del endometrio".<sup>4</sup>

Los factores que aumentan el riesgo de cáncer de endometrio en pacientes con HTR son<sup>3</sup>:

- Obesidad, hipertensión y diabetes sacarina.
- Duración del tratamiento por más de 3 años.
- Dosis altas de estrógenos.
- Regímenes continuos de estrógenos.
- No añadir progestágeno por el tiempo adecuado.

El progestágeno sin oposición origina en el endometrio:

- Aumento de altura y acúmulo de epitelio.
- Actividad nuclear incluyendo mitosis.
- Aumento del número de receptores de estrógenos.

Smith en 1975, Ziel y Finkle en el mismo año y Mask y col. en 1976, citados por Gambrell R. Jr.<sup>4</sup>, reportaron riesgos relativos aumentados de 4,5; 7,6 y 8,0 respectivamente para las usuarias de estrógenos, señalando Ziel y Finkle que el aumento del riesgo se relacionó con el aumento de la exposición, siendo de 5,6 para 1 a 4 años de uso y de 13,9 para 7 años o más de uso<sup>4</sup>. Otros autores

como Shapiro, Spengler, Kelsey, Henderson y otros, reportaron riesgos relativos entre 3,1 y 4,4 para el uso prolongado de estrógenos.

Hulka y col., en 1980, citados por Gambrell R. Jr. refieren que el aumento del riesgo relativo para el cáncer de endometrio en usuarias de HTR, se produciría de 3 a 6 años desde la primera administración. Después de dos años de suspender el estrógeno el riesgo se reduce al nivel de las no usuarias.

Se critica a los estudios retrospectivos de casos y controles pues se dice que:

- Fallan en proporcionar la incidencia natural o calculada del cáncer endometrial.
- Los reportes se dan en RR y no en tasa de incidencia, siendo ésta menor que la sugerida por el RR.
- La selección de controles ha sido generalmente inadecuada.

La progestina contrarresta el crecimiento endometrial promovido por el estrógeno de la siguiente manera:

- Reduce los receptores citoplasmáticos para estrógenos.
- Produce inducción de la enzima Estradiol Dehidrogenasa de las células blanco.
- Estimula la actividad estrógeno-sulfotransferasa.

Ambas acciones convierten el estradiol en sulfato de estrona, el cual es rápidamente excretado por las células blanco. Como resultado se obtiene:

- 1- Disminución de los receptores de estrógeno de los núcleos endometriales, y
- 2- Disminución de la disponibilidad intracelular de estradiol.

En relación a la forma de combinar el estrógeno de reemplazo con la progestina, son interesantes los trabajos de Jytte y col.<sup>8</sup> y los de Weinstein<sup>15</sup>, quienes refieren que la administración continua de estrógeno-progestágeno, es más fácil, no produce más sangrado y mantiene un tipo atrófico de endometrio. Jytte y col. usaron 2 mg de 17 beta estradiol, más 1 mg de acetato de noretisterona, diarios por 28 días; y Weinstein usó 0,625 mg de estrógenos conjugados más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

En mujeres post-menopáusicas, antes de la administración de estrógenos, es recomendable la prueba del reto de la progesterona (10 mg de acetato de medroxiprogesterona diarios por 5 días, si no hay pérdida de sangre endometrial hasta 7 a 10 días después del ciclo progestínico puede darse la HTR).

## CONCLUSION

En general todavía hay controversia en los reportes que relacionan la HTR con el riesgo oncogénico en la mama y el endometrio, pero creemos como algunos autores, que la HTR debe darse a todas las mujeres que

sufren de síntomas de privación hormonal y para prevenir la osteoporosis. Debe usarse la dosis de estrógeno más baja que revierta la deficiencia, adicionando un progestágeno.

Podría recomendarse usar estrógenos conjugados en dosis no mayores de 0.625 mg por día, por 25 días adicionando acetato de medroxiprogesterona en dosis entre 5 y 10 mg por día en los últimos 12 días del ciclo estrogénico, cada mes. En todo caso la HTR, debe darse con criterio individual.

Para concluir es oportuno reproducir una afirmación de Leon Speroff y col. que nos parece muy acertada:

"Nadie puede esperar ser joven por siempre y las hormonas ciertamente no previenen el envejecimiento. Aquí no debe haber falsas concepciones. Sin embargo algunas de las dificultades de la menopausia pueden ser aliviadas con la terapia estrogénica, pudiendo evitarse varios problemas. Algunas preguntas permanecen todavía sin respuesta. Son necesarios medios clínicos prácticos para identificar a las pacientes que requieren estrógenos y estudios clínicos controlados para determinar la mejor ruta de administración de estrógeno, el esquema que debe usarse, la cantidad de agente progestacional necesaria, y el tiempo que éste debe darse. Mientras tanto es necesaria una estrecha supervisión clínica de nuestras pacientes".

## BIBLIOGRAFIA

- 1- BERKOWITZ J E et Al. Hormonal replacement therapy: Mamographic manifestations. *Radiology* 1990 174: 199 - 201.
- 2- CASTAGNOLI C et al. Postmenopausal breast cancer risk: oral estrogen treatment and abdominal obesity induce opposite changes in possibly important biological variables. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1992, 132: 139 - 154.
- 3- FORTIER K F. Hemorragia post-menopáusicas y endometrio. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas.* 1986, 2: 562 - 570.
- 4- GAMBRELL R Jr. Actividad desempeñada por las hormonas en la etiología y prevención de cáncer de endometrio. 1986, 4: 705 - 734.
- 5- GUNN A D. Hormones and malignancy. In: A portrait of the menopause. The Parthenon Publishing Group. New Jersey. USA. 1990.
- 6- HAMMOND C, MAZSON W. Terapéutica sustitutiva con estrógeno. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas.* 1987, 2: 525 - 552.
- 7- HENDERSON B F. The cancer question: An overview of recent epidemiologic and retrospective data *Am J Obstet Gynecol.* 1989, 1612 Part 2: 1859 - 1864.
- 8- JYTTE J et al. Continuous estrogen-progesterone treatment and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Br. J Obstet Gynecol.* 1957, 94: 130 - 135.
- 9- NOGUCHI S et al. Inability of medroxiprogesterone acetate to down regulate estrogen receptor level in human breast cancer. *Cancer* 1990, 65: 1375 - 1379.
- 10- MALCOLM L P et al. A simple method of determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *New England J Med.* 1986. 315: 930 - 934.

- 
- 11- PERSON I R et al. The risk of endometrial neoplasia and treatment estrogen and estrogen-progestagen combination: First results of a cohort study after one to four completed years of observation. *Acta Obstet ... Gynec.* 1986, 65: 211 - 217.
  - 12- SPEROFF L, GLASS, KASE N. *Clinical Gynecologic endocrinology and infertility.* Third edition. Williams and Wilkins. Baltimore USA. 1983.
  - 13- STANFORD J L, BRINTON L A, HOOVER R N. Oral contraceptives and breast cancer: results from an expanded case control study. *Br J Cancer.* 1989, 60: 375 - 381.
  - 14- STOMPER P C et al. Mamographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy. *Radiology.* 1990, 174: 487 - 490.
  - 15- WEINSTEIN L. Efficacy of continuous estrogen-progestin regimen in postmenopausal patients. *Obstet and Gynec.* 1987, 69: 929 - 932.