

ORIGINALES

THS de la menopausia y cáncer de mama. Estudio de 12 casos personales sobre una serie de 810 mujeres controladas 9 años. Comparación clínica con 20 casos de cáncer de mama sin THS

J. López-Olmos

Unidad de Menopausia. Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

ABSTRACT

From a series of 810 postmenopausal women treated with hormone replacement therapy (HRT) and follow-up over 9 years, we compared a group of 12 cases of breast cancer with HRT and a group of 20 cases of breast cancer without HRT.

In the group with breast cancer and HRT, the mean age was 53 years (range 38-65), the mean age at menopause was 45.88 years (range 33-55), the mean years of HRT were 4.41 (range 1-7). Four cases were surgical menopause and were treated with 17 β -oestradiol, 6 were treated with a combination of 17 β -oestradiol and diverse progestins, and 2 cases were treated with Tibolone. There was one death, two years after diagnosis, and one recurrence.

There were significant differences between the groups. In group A, with nodes in mammography ($p < 0.05$), and also in sonography ($p < 0.01$), in positive p53 protein ($p < 0.05$) and in radiotherapy ($p < 0.05$). In group B, $p < 0.001$, in finding in situ ductal cancer.

With these results we deduce that with HRT breast cancer is diagnosed as nodular in mammography and sonography, that p53 is positive in all cases and that radiotherapy is mostly used as a complementary conservative treatment.

From our experience, we conclude that we have HRT related breast cancer in 1.48% of our patients and that of the total number of breast cancer cases in our hospital, our cases are insignificant. We recommend HRT to improve the symptoms and quality of life in postmenopausal women.

INTRODUCCIÓN

La mujer «prefiere morir» de infarto de miocardio o de fractura osteoporótica de cadera antes que de cáncer de mama, por desconocimiento. El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer (27%), y su riesgo en España es del 10%, en mujeres mayores de 50 años. Son 8.000-9.000 casos/año y 3.000 fallecimientos¹.

El cáncer de mama es frecuente con menarquia precoz, menopausia tardía, obesidad posmenopáusica, anovulación, anticoncepción hormonal oral (ACHO) muchos años y antecedentes familiares de primer grado.

El cáncer de mama se inicia en la premenopausia² (hay más tumores de rápido crecimiento [32%] que en la posmenopausia [sólo en el 20%]).

Los factores de riesgo en la carcinogenia mamaria³ son: la obesidad, la diabetes, el estatus hormonal (los estrógenos que influyen en la transcripción de genes y los factores de crecimiento), la paridad escasa y las mutaciones de genes *BRCA 1* y *BRCA 2*.

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en la menopausia, con estrógenos (E) y progestágenos (P), controla los sofocos, el insomnio y la depresión, previene la pérdida de masa ósea, reduce el riesgo de fractura osteoporótica, modifica positivamente el perfil lipídico, y puede prevenir el cáncer de colon y recto, así como la enfermedad de Alzheimer⁴. Pero los E también actúan en el útero y la mama. En la mama producen mastalgia y aumento de densidad mamaria. Con THS durante 5 años, el riesgo relativo (RR) de cáncer de mama es de 1,35. El riesgo absoluto entre 1.000 mujeres de 50 años sin recibir ningún tratamiento, en 20 años, es de 45 cánceres de mama. Con THS durante 5 años esta cifra pasa a 47 (2 casos más). El riesgo de muerte por cáncer de mama es 1/26 (en mujeres mayores de 75 años es 1/13), pero las mujeres perciben este riesgo como 10 veces más.

Aceptado para su publicación el 5 de marzo de 2004.

El cáncer de mama con THS es de menor tamaño, con mayor grado de diferenciación, con menor diseminación axilar, menos radical y se detecta antes¹. Por otro lado, el THS aumenta la esperanza de vida 3 años, ya que disminuye la muerte por cardiopatía isquémica, ictus y fracturas osteoporóticas.

Existe una gran controversia médica sobre el THS y el cáncer de mama, y miedo en la opinión pública por desconocimiento. Los estudios epidemiológicos no clasifican el papel del THS como posible causa potencial de cáncer de mama⁵. El efecto adverso, si existe, es pequeño, y se dan conclusiones sin evidencias. La evidencia epidemiológica da un aumento débil del cáncer de mama con THS de larga duración, y no es significativo⁶. Los datos epidemiológicos son contradictorios, y los resultados no son uniformes ni consistentes. Se halla el mismo resultado con E que con E + P.

Los metaanálisis^{5,6} tienen distintos diseños de estudio (estudios muy diversos), diferentes preparados, dosis y métodos diagnósticos, y la comparación de grupos de control se hace con distintas poblaciones. Los análisis estadísticos de estudios contradictorios dan resultados igualmente contradictorios, con un aumento de los sesgos y los errores. El riesgo del cáncer de mama está balanceado por el curso clínico del tumor más favorable. Se incluyen también cánceres *in situ*, que es una entidad separada, lo que significa un exceso de riesgo de cáncer de mama.

El cáncer de mama no es una enfermedad de progresión escalonada, sino que es sistémica, al mismo tiempo local y en sitios distantes. Lo que importa es la calidad de vida de la mujer. El THS tiene efecto beneficioso en la enfermedad coronaria, en las fracturas osteoporóticas (que causan mortalidad y morbilidad). Hay un posible efecto protector en la diabetes y en la artritis reumatoide, pero existe un moderado riesgo de cáncer de mama⁵. El THS mejora la calidad de vida, y esto es lo que debe guiar el consejo y la recomendación del tratamiento.

Podemos aceptar como consenso que la THS a corto plazo (< 5 años) es eficaz en el control de los síntomas vasomotores y la atrofia urogenital, y no aumenta el riesgo de cáncer de mama. La THS a largo plazo (> 10 años) aumenta el riesgo de cáncer de mama (10-30%), lo que no es significativo. La indicación del THS siempre ha de ser individualizada⁷, y con alteración en la calidad de vida. A corto plazo (< 5 años) se debe prescribir con síntomas específicos importantes y sin factores de riesgo de cáncer de mama. A largo plazo (> 10 años) se debe administrar en la menopausia temprana, espontánea o quirúrgica, y con factores de riesgo cardiovascular u óseo. No hay que olvidar los hábitos de vida saludables, como el ejercicio físico, no

fumar, no consumir alcohol, y seguir una dieta pobre en grasas y rica en calcio y vitamina D.

Tras esta panorámica de la cuestión, el objetivo de nuestro trabajo es presentar la experiencia personal en este tema, con un estudio comparativo de 12 casos de cáncer de mama con THS y 20 casos sin este tratamiento, en una serie de 810 mujeres tratadas, controladas y seguidas durante 9 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la Unidad de Menopausia del Servicio de Ginecología del Hospital Arnau de Vilanova, de Valencia, durante 9 años (1994-2002), hemos tratado a un total de 810 mujeres. A partir de 1995, la consulta pasó de ser 2 veces por semana a una. El número de primeras visitas anuales osciló entre 16 en 1995 y 49 en 2001. Por tanto, el grueso de la consulta eran revisiones de pacientes ya conocidas y tratadas.

La sistemática seguida fue: tras la anamnesis de la primera visita, se practicó una exploración ginecológica con toma de muestra para citología cervicovaginal y biopsia endometrial (si se podía), ecografía transvaginal, y palpación de mamas. Luego se solicitaban mamografías y analítica general. En ocasiones, densitometría ósea, ya que se practicaba en otro hospital.

Las pacientes tratadas con THS, en su revisión anual, se preguntaba sobre el efecto en su sintomatología y se exploraba según la sistemática referida. Las mamografías y la analítica se solicitaban con antelación de un año, de manera que, practicadas un mes antes de la consulta, al llegar ésta los resultados ya se encontraban disponibles.

Como ya adelantamos en otro trabajo nuestro (en prensa), al ser una serie personal, siempre con el mismo médico, tiene más ventajas; para el médico, el conocimiento estrecho de la paciente y sus necesidades; para la paciente, la confianza en el profesional para la comunicación de sus más íntimos problemas personales y familiares, el cumplimiento del tratamiento propuesto (la tasa de abandono es muy baja en nuestra serie), y contar con la atención y la resolución de sus problemas, incluso de urgencia, en el mismo día o en la consulta siguiente.

En este trabajo analizamos comparativamente los casos de cáncer de mama con THS y los de cáncer de mama sin THS controlados en nuestra consulta durante 9 años.

En el estudio estadístico se indican el rango, la media y la desviación estándar para los datos cuantitativos. La comparación entre grupos se realiza mediante la prueba de la t de Student. Se considera valor significativo una $p < 0,05$. Los datos cualitativos se expre-

TABLA I. Factores de riesgo. Cáncer de mama + tratamiento hormonal sustitutivo (THS)

CASO	AF	MP < 12 AÑOS	MT > 55 AÑOS	NULIGESTA YO PRIMER EMBARAZO > 30	THS AÑOS	RADIACIÓN	OBESIDAD	ALCOHOL	CAFEÍNA	FUMAR	OTRO CÁNCER	MFQ	FM	EDAD	GPA	LM
1	14	50	-	-	7	-	Sí	-	-	-	-	-	5/30	58	220	-
2	10	33*	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	6/25	38	220	-
3	13	47*	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	3/30	52	220	-
4	11	42	-	-	1	-	Sí	-	-	-	-	-	3/30	45	440	Sí
5	11	49	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	3/26	56	321	-
6	15	53	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	4/28	61	220	-
7	14	40	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	3/30	52	330	-
8	14	46	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	3/30	54	330	-
9	-	48	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	50	220	-
10	-	53	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	65	422	-
11	-	34*	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	5/35	47	532	-
12	-	12	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	7/30	59	220	-

*Quirúrgica.

AF: antecedentes familiares; MP: menarquia temprana; MT: menopausia tardía; MFQ: mastopatía fibroquística; FM: fórmula menstrual; GPA: gestaciones, partos, abortos; LM: lactancia materna.

san en porcentajes. Su comparación entre grupos se realiza mediante la prueba de la χ^2 de Pearson. Se considera valor significativo una $p < 0,05$.

RESULTADOS

El grupo A (cáncer de mama + THS) consta de 12 casos. Dos de ellos se diagnosticaron y trajeron en 1992 y 1993, antes de mi ingreso en la unidad, y los he seguido controlando. El resto acudieron: uno en 1995, uno en 1997, 2 en 1999, 2 en 2000, uno en 2001, 2 en 2002 y uno en 2003.

El grupo B (cáncer de mama sin THS) consta de 20 casos. La mayoría son de la propia consulta, diagnosticados en la primera exploración, y con la mamografía previa al THS, o remitidos por cirugía, para control tras la intervención. Tres casos fueron intervenidos extrahospitalmente, en otro hospital, y luego remitidos.

En la tabla I presentamos los factores de riesgo en el grupo A: antecedentes familiares (madre o hermanas con cáncer de mama), menarquia temprana (antes de los 12 años), menopausia tardía (después de los 55 años), nuligesta o primer embarazo en mayores de 30 años, los años de THS, radiaciones, obesidad, alcohol, cafeína, fumadora, otro cáncer, mastopatía fibroquística (MFQ), fórmula menstrual, edad, paridad (gestaciones, partos y abortos) y la lactancia materna.

En la tabla II se expone una comparativa con el grupo B sobre los factores de riesgo. Destaca que en el grupo A la edad media fue de 53 años (entre 38 y 65). La edad media de la menarquia fue de 12,66 años (entre 10 y 15 años). Sólo en 3 casos hubo menarquia temprana (10 y 11 años [2 casos]). En el grupo B hubo 2 casos (ambos a los 10 años). La edad media de la menopausia fue de 45,58 años (entre 33 y 53 años). No hubo ningún caso de menopausia tardía. En el grupo B hubo un caso a los 55 años. No hay diferencias significativas entre ambos grupos. En 4 casos hubo menopausia quirúrgica en el grupo A (frente a 2 en el grupo B).

Antecedentes médicos presentaban 9 casos (75%) en el grupo A y 12 casos en el grupo B (60%). No hubo diferencias significativas. Once casos del grupo A (91,63%) presentaban antecedentes quirúrgicos, 7 de ellos ginecológicos (58,33%). En el grupo B los presentaron 14 pacientes (70%), 12 de ellos ginecológicos (60%), con 7 hysterectomizadas. No hubo diferencias significativas.

Los años de THS fueron en el grupo A (media, 4,41), entre 1 y 7 años. La THS utilizada fue un E, 17- β -estradiol, en 4 casos de menopausia quirúrgica (2 hysterectomías + doble anexectomía y 2 hysterectomías simples), como Oestraclin, Evopad o Estraderm (2 ca-

TABLA II. Comparativa. Factores de riesgo

FACTORES DE RIESGO	THS (N = 12)			NO THS (N = 20)			SE
	N	%		N	%		
Antecedentes familiares	—	—		—			—
Nuligesta y/o 1. ^{er} embarazo > 30años	—	—		2	10		—
Radiaciones	—	—		—			—
Obesidad	2	16,7		—			—
Alcohol	—	—		—			—
Cafeína	3	25,0		—			—
Fumar	3	25,0		—			—
Otro cáncer	—	—		—			—
MFQ	2	16,7		7	35		NS
Lactancia materna	1	8,3		2	10		NS
	RANGO	MEDIA	DESVÍO	RANGO	MEDIA	DESVÍO	SE
Edad	38-65	53,08	7,15	35-74	51,85	7,41	NS
Menarquia	10-15	12,66	1,61	10-16	12,83	1,45	NS
Menopausia	33-53	45,58	6,81	40-55	49,00	3,82	NS
Gestaciones	2-5	2,83	0,98	0-5	2,35	1,06	NS
Partos	2-4	2,41	0,63	0-4	2,10	0,99	NS
Abortos	0-2	0,41	0,75	0-2	0,25	0,53	NS
Años THS	1-7	4,41	2,13				

MFQ: mastopatía fibroquística THS: tratamiento hormonal sustitutivo; SE: significación estadística; NS: no significativo.

TABLA III. Diagnóstico

CASO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	MAMOGRAFÍAS	ECO	PAAF	BIOPSIA	TAMAÑO TUMOR (CM)	LOCALIZACIÓN	CLASIFICACIÓN TNM	ESTADIO
1	+ nódulo	+ nódulo	+	—	—	3 × 3	MI, CSI	p T ₂ N ₁ +16/23	II B
2	—	Microcalcificaciones	—	—	Carcinoma <i>in situ</i> intraductal	—	MD, CSI	p Tis	0
3	—	Microcalcificaciones	—	—	Carcinoma ductal infiltrante	2 × 2	MI, CSI	p T ₁ N ₀ +0/8	I
4	—	+ nódulo	+	Ø	Ø	—	MD, CSE	p T ₁ N ₀	I
5	+ nódulo + retracción pezón	+ imagen espiculada	+	+	—	1,5 × 2	MD, CSE yuxtaaerolar, LIC	p T ₁ N ₁ +1/28	II A
6	—	Microcalcificaciones	—	—	Carcinoma ductal infiltrante	1,5	MD, CIE	p T ₁ N ₀ +0/13	I
7	—	Microcalcificaciones	—	Ø	Carcinoma intraductal	0,5	MD, LIC	p T ₁ N ₀ +0/26	I
8	—	Microcalcificaciones	—	—	ca. intraductal	—	MI, CII	p Tis	0
9	Extracínica casual, en reducción mamaria	—	—	—	—	—	—	—	—
10	Extracínica	—	—	—	Carcinoma ductal infiltrante	2 × 3	MD, CIE	p T ₂ N ₀	II A
11	+ nódulo	+ nódulo	+	—	Carcinoma ductal infiltrante	2	MI, CSE	p T ₂ N ₀ +0/21	II A
12	—	+ nódulo	+	+	Carcinoma ductal infiltrante	—	MI, CSE	p T ₁ N ₁ +1/11	II A

ECO: ecografía; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; TNM: tumor, adenopatía, metástasis posquirúrgica; MD: mama derecha; MI: mama izquierda; CSE: cuadrante superoexterno; CSI: cuadrante superointerno; CII: cuadrante inferointerno; CIE: cuadrante inferoexterno; LIC: línea intercuadrantes; Ø = negativo.

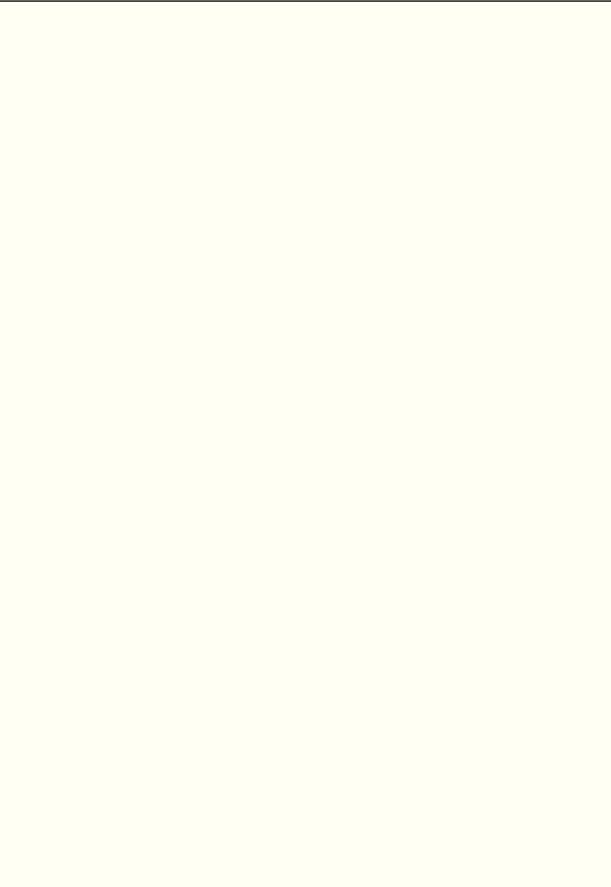


Fig. 1. Mamografía. Caso 1. Tumoración nodular irregular. Cáncer ductal infiltrante.

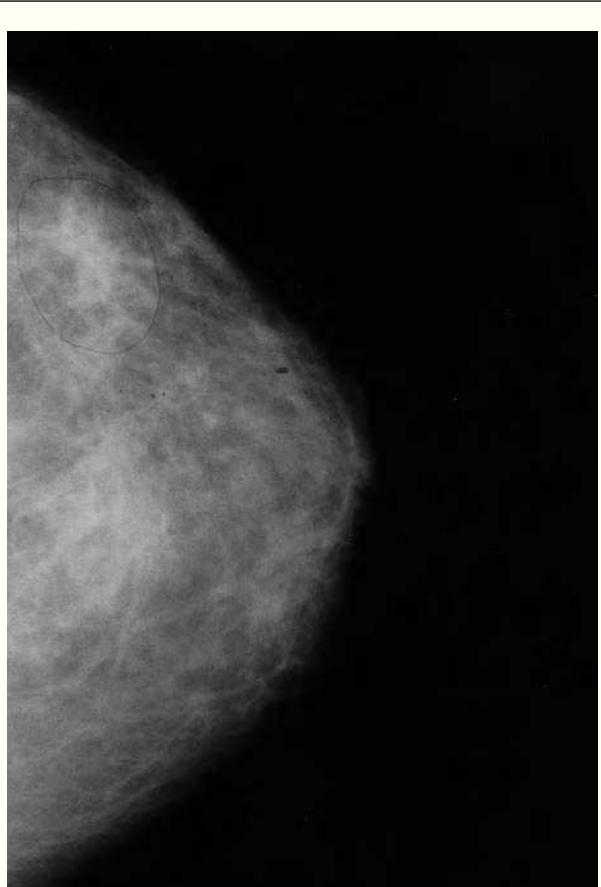


Fig. 2. Mamografía. Caso 4. Tumoración nodular irregular. Cáncer de mama.

sos). De los demás casos con útero (8 casos), en 6 se utilizó una combinación de E + P: Estraderm + Progevera (en 3), Absorlent + Colpro (en uno), Oestraclin + Colpro (en uno) y Dermestril + Progeffik (en uno). En los otros 2 casos se utilizó tibolona (Boltin). En el caso 5, con tibolona, se había utilizado anticoncepción hormonal oral (ACHO) previamente, durante 10 años. En el caso 7, tratado con Absorlent + Colpro, se había utilizado previamente ACHO durante 14 años.

En el grupo A, entre los factores de riesgo se señalaron 2 casos de obesidad (16,66%), 2 casos de MFQ (16,66%) y 3 de consumo de cafeína y tabaco (25%), y sólo un caso (8,33%) había dado lactancia materna. No hay diferencias significativas con el grupo B.

En la tabla III se exponen los datos diagnósticos del grupo A: diagnóstico clínico, mamográfico, eco-gráfico, punción-aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia de mama, tamaño del tumor (cm), localiza-

ción en la mama y cuadrante, clasificación TNM posquirúrgica, y estadio.

En la figura 1 (mamografía correspondiente al caso 1) se aprecia una tumoración irregular en cuadrante superoexterno de la mama izquierda (CSE de MI) de 3 x 3 cm, sugestiva de cáncer de mama. Se trataba de un cáncer de mama ductal infiltrante, y esta paciente falleció antes de 2 años desde el diagnóstico.

En la figura 2 (mamografía correspondiente al caso 4) se aprecia una imagen nodular irregular en el cuadrante superoexterno de la mama derecha (CSE de MD). Se trataba de un cáncer ductal infiltrante con diferenciación tubular. En la figura 3 se expone la anatomía patológica. En la figura 4 (también microscópica) se observan masas epiteliales centradas por microcalcificaciones.

En la tabla IV se expone una comparativa con el grupo B sobre los datos del diagnóstico, en la que

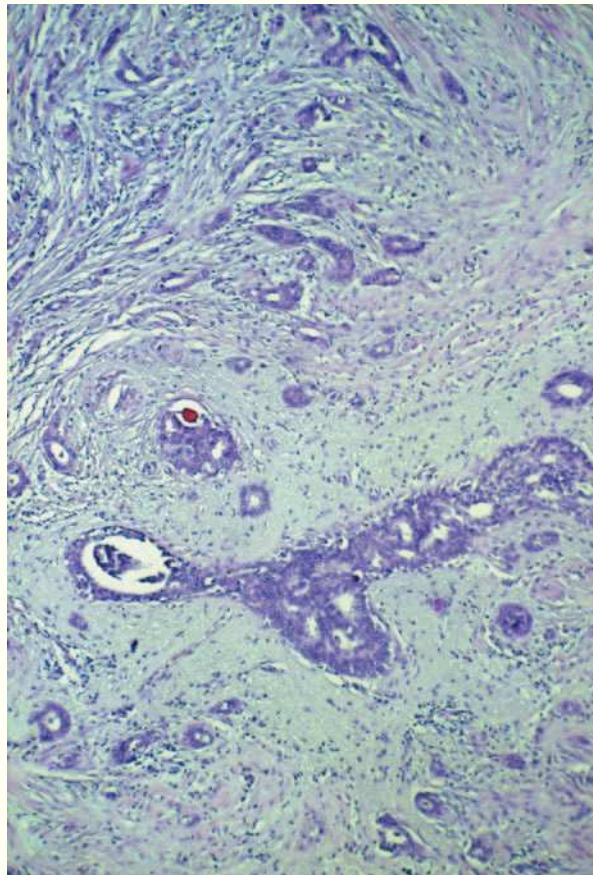


Fig. 3. Anatomía patológica (hematoxilina-eosina $\times 10$). Caso 4. Cáncer ductal infiltrante con diferenciación tubular. Esclerosis.

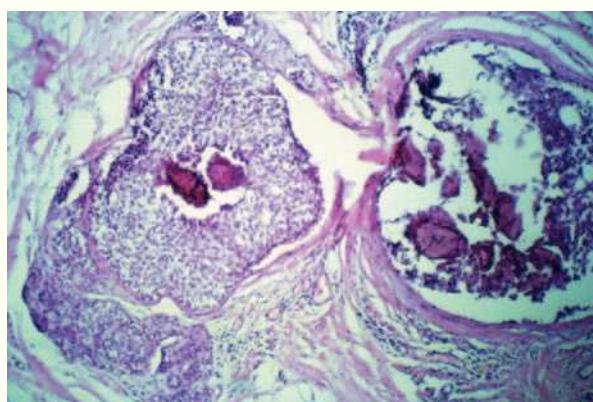


Fig. 4. Anatomía patológica (hematoxilina-eosina, $\times 40$). Caso 4. Cáncer ductal infiltrante con diferenciación tubular. Masas epiteliales centradas por microcalcificaciones.

TABLA IV. Comparativa diagnóstico

THS (N = 12)	THS (N = 12)		NO THS (N = 20)		SE
	N	%	N	%	
Diagnóstico clínico					
Nódulo	3	25,0	6	30	NS
Retracción pezón	1	8,3	1	5	NS
Retracción cutánea	—	—	3	15	—
Casual	1	8,3	—	—	—
Mamografías					
Nódulo	4	33,3	1	5	$\chi^2 = 4,56$; p < 0,05
Imagen espiculada	1	8,3	8	40	NS
Microcalcificaciones	5	41,7	6	30	NS
Ecografía					
+ nódulo	5	41,7	1	5	$\chi^2 = 6,6$; p < 0,01
PAAF + Biopsia					
Cáncer ductal <i>in situ</i>	3	25,0	2	10	NS
Cáncer ductal infiltrante	5	41,7	8	40	NS
Cáncer lobulillar <i>in situ</i>	—	—	1	5	—
Cáncer lobulillar infiltrante	—	—	2	10	—
Localización					
MI	5	41,7	11	55	NS
MD	6	50,0	9	45	NS
No consta	1	8,3	—	—	—
Localización					
No consta	1	8,3	8	40	NS
CSI	3	25,0	—	—	—
CSE	3	25,0	2	10	NS
LIC	2	16,7	3	15	NS
Central	—	—	2	10	—
CIE	2	16,7	4	20	NS
CII	1	8,3	1	5	NS
TNM					
No consta	1	8,3	2	10	NS
p T _{is}	2	16,7	3	15	NS
T ₁	6	50,0	4	20	NS
T ₂	3	25,0	10	50	NS
T ₃	—	—	1	5	—
N ₀	7	58,3	12	60	NS
N ₁	3	25,0	6	30	NS
Estadio					
No se sabe	1	8,3	2	10	NS
0	2	16,7	3	15	NS
I	4	33,3	3	15	NS
II A	4	33,3	7	35	NS
II B	1	8,3	4	20	NS
III A	—	—	1	5	—

destaca: en el grupo A, nódulo detectado clínicamente en 3 casos (25%), en uno de ellos por la propia paciente; retracción del pezón en un caso (8,33%) y en un caso extraclínica (el diagnóstico fue casual en una reducción mamaria).

Las mamografías detectan nódulo en 4 casos (33,33%), imagen espiculada en un caso (8,33%), y

TABLA V. Tratamiento y evolución

CASO	CIRUGÍA	AP	RE	RPG	P53	RT	QT	TMX	EVOLUCIÓN
1	C + LA	Carcinoma ductal infiltrante, carcinoma ductal <i>in situ</i> tipo comedocarcinoma, FA infiltrado	Ø	+	+	+	+	+	Fallecimiento, metástasis (Cerebrales, Pulmonares, Hepáticas)
2	C + LA	Carcinoma ductal <i>in situ</i> , carcinoma lobulillar, extensión intraductal	-	-	-	Ø	Ø	Ø	Bien
3	C + LA	Carcinoma ductal infiltrante	Ø	Ø	+	+	+	Ø	
	Mastectomía simple por recidiva	Carcinoma ductal infiltrante	Ø	Ø	Ø	-	+		Recidiva cutánea
	Biopsia de mama contralateral	Carcinoma subareolar, embolización linfática			+				Recidiva local nuevo carcinoma de mama
4	C ampliada Metástasis axilares contralaterales LA Adenopatía supraclavicular	Carcinoma tubular Linfadenitis reactiva inespecífica Ø	-	-	-	+	Ø	Ø	Bien
5	C + LA	Carcinoma ductal infiltrante	+	+	-	+	+	+	Bien
6	C ampliada + LA	Carcinoma ductal infiltrante	+	+	-	+	Ø	+	Bien
7	C ampliada	Carcinoma microinfiltrante sobre extensas áreas de carcinoma intraductal con patrón de comedocarcinoma	Ø	+	-	+	Ø	+	Bien
8	C ampliada + LA	Carcinoma intraductal focal <i>in situ</i> con microcalcificaciones (biopsia)	-	-	-	+	Ø	+	Bien
9	+ (extraclínica)	(?)	-	-	-	+	-	-	Bien
10	C + LA	Carcinoma ductal infiltrante	-	-	-	+	+	+	Bien
11	C + LA	Carcinoma ductal infiltrante	+	Ø	+	+	+	+	Bien
12	C + LA	Carcinoma ductal infiltrante con diferenciación tubular	+	+	-	+	+	+	Bien

C: cuadrectomía; LA: linfadenectomía axilar; AP: anatomía patológica; RE: receptores de estrógenos; RPG: receptores de progesterona; P53: proteína 53; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; TMX: tamoxifeno; Ø: negativo; FA: fibroadenoma.

en 5 casos, microcalcificaciones (41,66%). Hubo diferencias significativas frente al grupo B en la presencia de nódulo, mayor en el grupo A ($p < 0,05$).

La ecografía también fue positiva en 5 casos (41,66%), frente a uno en el grupo B. Hay diferencias significativas ($p < 0,01$).

En el grupo A (con THS) aparece nódulo mamario clínicamente como primer signo, que es positivo en la mamografía y en la ecografía. En el grupo B (sin THS) el diagnóstico es mayoritariamente mamográfico.

No hay diferencias significativas en la PAAF ni en las biopsias en cuanto al tipo de tumor, la localización en la mama derecha o izquierda, ni en la localización por cuadrantes o central.

En el grupo A, la PAAF fue positiva sólo en 2 casos. En la biopsia fue positiva para cáncer ductal *in situ* en 3 casos (25%) y para cáncer ductal infiltrante en 5 (41,66%).

La localización fue en la mama izquierda (MI) en 5 casos, y en 6 casos en la mama derecha (MD),

TABLA VI. Comparativa, tratamiento y evolución

	TSH (N = 12)		NO TSH (N = 20)		SE
	N	%	N	%	
Cirugía					
C + LA	8	66,7	12	60	NS
C ampliada + LA	3	25,0	—	—	—
MRM + LA	—	—	6	30	—
tipo Madden					
MRM + LA	—	—	1	5	—
tipo Patey					
Biopsia de mama	—	—	1	5	—
No se sabe	1	8,3	—	—	—
AP					
Cárcinoma ductal infiltrante	8	66,7	12	60	NS
Cárcinoma ductal <i>in situ</i>	1	8,3	2	10	$\chi^2 = 19,05$ $p < 0,001$
Cárcinoma lobulillar infiltrante	—	—	3	15	—
Cárcinoma lobulillar <i>in situ</i>	—	—	1	5	—
Cárcinoma tubular	1	8,3	1	5	NS
Cárcinoma ductal + lobulillar	1	8,3	—	—	—
Hiperplasia lobulillar atípica	—	—	1	5	—
No se sabe	1	8,3	—	—	—
RE +	4/6	66,7	7/10	70	NS
RPg +	5/6	83,3	4/9	44,4	NS
P53+	4/4	100,0	2/7	28,6	$\chi^2 = 5,21$ $p < 0,05$
RT	10	83,3	9	45	$\chi^2 = 4,56$ $p < 0,05$
QT	6	50,0	9	45	NS
TMX	8	66,7	13	65	NS
Evolución					
Fallecimiento	1	8,3	3	15	NS
Recidiva y/o metástasis	1	8,3	1	5	NS

C: cuadrandectomía; LA: linfadenectomía axilar; MRM: mastectomía radical modificada; AP: anatomía patológica; RE: receptores de estrógenos; RPg: receptores de progesterona; P53: proteína 53; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; TMX: tamoxifeno.

en un caso extraclínica, aunque no consta. El cuadrante más frecuente fue el inferoexterno (CIE), y en la línea intercuadrantes (LIC).

En la clasificación TNM y en el estadio tampoco hubo diferencias significativas. En un caso (extraclínica) del grupo A no consta el TNM. Lo más frecuente fue el T_1 en 6 casos (50%) y el N_0 , en 7 casos (58,33%). No se conoce el estadio en un caso (extraclínica). Los más frecuentes fueron: I, en 4 casos (33,33%), y II A, en 4 casos (33,33%).

En la tabla V se presenta el tratamiento y la evolución. Se constata la cirugía, la anatomía patológica, los receptores de estrógenos (RE), los receptores de progesterona (RPg), la proteína P53, la radioterapia,

la quimioterapia, el tamoxifeno (TMX) y la evolución, incluyendo recidivas, metástasis y fallecimiento.

El caso 1 del grupo A, una mujer de 58 años, que llevó THS 7 años (menopausia quirúrgica), presentó un nódulo que se notó ella misma; acudió de urgencia a la consulta y se comprobó que era un cáncer; todas las mamografías de años anteriores eran normales. En la anatomía patológica se evidenció cáncer ductal infiltrante, cáncer ductal *in situ*, tipo comedocarcinoma y fibroadenoma infiltrado. Hizo metástasis cerebrales, pulmonares y hepáticas, y falleció antes de 2 años del diagnóstico. Era un II B, con $p T_2 N_1 16+/23$.

El caso 3 del grupo A, tras cuadrandectomía y linfadenectomía axilar, se trataba de un cáncer ductal infiltrante, que recidivó; se practicó una mastectomía simple. Se produjo una recidiva cutánea y una recidiva local. Se practicó una biopsia de mama contralateral que puso de manifiesto un nuevo cáncer.

En el caso 4 del grupo A se comprobó un cáncer tubular. Se practicó una cuadrandectomía ampliada. Hubo metástasis axilares contralaterales. Se practicó linfadenectomía, y era una linfadenitis reactiva inespecífica. Hubo una adenopatía supraclavicular, cuya anatomía patológica fue negativa.

En la tabla VI se ofrece una comparativa con el grupo B, sobre el tratamiento y la evolución. No hay diferencias significativas ni en el tipo de cirugía. En el grupo A, se practicó cuadrandectomía más linfadenectomía axilar en 8 casos (66,66%), y cuadrandectomía ampliada más linfadenectomía axilar en 3 casos (25%).

En cuanto a la anatomía patológica, hay diferencias significativas en el cáncer ductal *in situ* ($p < 0,001$), más en el grupo B, donde también hubo cánceres lobulillares infiltrantes e *in situ* (no en el grupo A).

No hubo diferencias significativas en los receptores de estrógenos y progesterona entre ambos grupos. Pero en cambio sí los hubo en la p 53, que fue positiva en el 100% de los casos (4 de 4), en el grupo A ($p < 0,05$). Dos casos del grupo A fueron Her II neu positivos.

También hubo diferencias significativas en la radiotherapy ($p < 0,05$), ya que se administró más en el grupo A, dentro de un plan de tratamiento conservador. No hubo diferencias significativas en la quimioterapia ni en la administración de tamoxifeno.

Finalmente, respecto a la evolución, tampoco hubo diferencias significativas. Se produjeron un fallecimiento y una recidiva en el grupo A (3 y una, respectivamente, en el grupo B).

Como conclusiones, encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en:

– La aparición de un nódulo en la mamografía ($p < 0,05$), en el grupo A.

- La aparición de un nódulo en la ecografía ($p < 0,01$), en el grupo A.
- El hallazgo de cáncer ductal *in situ* ($p < 0,001$), en el grupo B.
- La p 53 ($p < 0,05$) en el grupo A.
- La radioterapia ($p < 0,05$), en el grupo A.

En esta serie, con THS, el cáncer de mama se diagnosticó más como un nódulo en la mamografía y la ecografía; la p 53 fue positiva en el total de los casos practicados, y se recurrió más a la radioterapia como tratamiento complementario.

DISCUSIÓN

La THS y el cáncer de mama se estudian desde hace tiempo, pero con resultados contradictorios, como se verá, aunque la idea general se va asentando.

Para Hulka et al⁸, el uso de estrógenos no aumenta el riesgo de cáncer de mama en la mujer con menopausia quirúrgica. Para Wingo et al⁹, el riesgo de cáncer de mama con estrógenos no aumenta incluso con largo tiempo de uso, comparando a mujeres de 25-54 años con cáncer de mama (1.369 casos y 1.645 controles). El RR es de 0,8 con menopausia natural y 1,3 con menopausia quirúrgica.

Colditz et al¹⁰, en el estudio prospectivo de las enfermeras (1976-1986), con una cohorte de 121.700 mujeres de 30-55 años, el uso anterior de E no aumenta el riesgo (RR = 0,98), pero sí el uso actual de E, aunque el aumento es modesto (RR = 1,36), y es un efecto reversible a partir de los 2 años. El RR de muerte es de 0,82, y en la cohorte total es de 1,11. La disminución de mortalidad es por el diagnóstico temprano. Hay un aumento del riesgo con la utilización de E, pero hay más beneficios que riesgos (cardiovasculares y osteoporosis).

Bergkvist et al¹¹, en un estudio prospectivo, afirman que, a largo plazo, el uso de E (estradiol, E_2) aumenta el riesgo de cáncer de mama, y éste no disminuye o incluso puede aumentar con E + P.

Newcomb et al¹², en un estudio multicéntrico de casos y controles (3.130 casos frente a 3.698 controles), comprueban que el uso de THS no aumenta los casos de cáncer de mama, y con largo tiempo de uso no aumenta el riesgo. Entre las pacientes con THS y cáncer de mama hay más historia familiar de cáncer de mama, historia de biopsia por enfermedad benigna, más casos de nulíparas, su edad al tener el primer hijo es mayor, consumen más alcohol, tienen un índice de masa corporal (IMC) mayor y hay menos menopausia quirúrgica. Los autores también señalan que hay diferencias en la vigilancia entre las usuarias y las no usuarias de THS.

Kenemans y Stampfer¹³ afirman que los esteroides sexuales no son carcinógenos. El receptor de estrógenos (RE) activa los protooncogenes *c-fos* y *c-myc*, para codificar proteínas naturales y activar otros genes. Con THS con E (estrógenos conjugados equinos [ECE]) < 5 años no hay cambios; con el tratamiento > 5 años, aumenta el riesgo en un 20-30%. El THS combinado (E + P), con largo uso, aumenta el riesgo > 30%. Además hay que hacer mamografías anuales. Los autores desaconsejan el tratamiento por el aumento del riesgo, con antecedentes familiares o cáncer de mama, o con lesiones proliferativas atípicas.

Se ha revaluado el papel de los progestágenos. El efecto de la progesterona es diferente en el endometrio que en la mama. Los estrógenos son mitógenos en el tejido mamario. El aumento de los valores aumenta el riesgo de cáncer de mama, y con relación a la dosis y a la duración de uso. Con E + P se produce un efecto negativo parcial, pero no revierte. El efecto beneficioso del estrógeno se reduce en un 36%¹⁴.

Bonnier et al¹⁵ comparan 68 casos de cáncer de mama con THS y 272 controles sin el tratamiento. Con THS hay cánceres menos localmente avanzados, cánceres más bien diferenciados, con < RE y RPg, y mejor pronóstico en cuanto a las metástasis. El THS no afecta al pronóstico del cáncer de mama; la vigilancia del tratamiento disminuye los casos de cáncer localmente avanzado, y hay mejor supervivencia. El THS tiene un efecto favorable en el curso del cáncer de mama, y prolonga la fase premetastásica.

Los factores de riesgo del cáncer *in situ* son iguales a los del cáncer invasor¹⁶. En un estudio de 233 casos de cáncer *in situ*, 2.057 casos de cáncer invasivo y 2.203 controles, en la premenopausia, el riesgo de cáncer *in situ* disminuye al aumentar el IMC; en la posmenopausia, el THS-E aumenta el riesgo de cáncer *in situ* (OR = 1,60) y el de cáncer invasivo (OR = 1,27). Es igual con THS combinado, E + P.

En cuanto a los metaanálisis, Steinberg et al¹⁷ afirman que los E exógenos inducen cáncer de mama. Con 15 años de E, el riesgo aumenta un 30% (RR = 1,3). Con E o E + P durante 15 años, en la premenopausia o posmenopausia el RR es de 2,2. Con historia familiar de cáncer de mama y uso de E, el RR es de 3,4. Con menos de 5 años de uso, no aumenta el riesgo. Depende del tipo de E y de los antecedentes de ACHO.

Sillero-Arenas et al¹⁸ afirman que el THS puede promover el cáncer de mama, más en la menopausia y con ECE (RR = 1,63). Con el uso durante más de 12 años el riesgo aumenta un 63%.

Delgado-Rodríguez et al¹⁹ observan que el THS prolongado aumenta el riesgo en la menopausia (RR = 1,25), pero no en la menopausia quirúrgica.

Laforest y Taurelle²⁰ afirman que el cáncer de mama tiene un tiempo de latencia y múltiples factores en su génesis. Hay un aumento de riesgo moderado con antecedentes familiares y con fuertes dosis de E y tiempo prolongado. Con el THS disminuye la mortalidad y hay mejor calidad de vida. Se necesita una vigilancia regular.

Según Le²¹, con más de 10 años de uso se produce un aumento significativo del riesgo. Trabajos más recientes abundan en los mismos resultados: aumento de riesgo, pero pronóstico del cáncer de mama más favorable²²⁻²⁵.

Las características pronósticas del CM con THS son más favorables con E + P, y biológicamente hay menor conducta agresiva. Hay menos tumores pobremente diferenciados o aneuploides²⁶. También el uso de THS-E disminuye un 16% el riesgo de ser un cáncer de mama fatal²⁷. El RR fue de 0,84, y en la menopausia natural temprano, en menores de 40 años, el RR fue de 0,59. Hay una relación entre el THS y el riesgo de cáncer de mama influida por la edad en el diagnóstico²⁸.

El cáncer de mama se da en 1/8 mujeres en Estados Unidos, lo que supone un problema de salud pública que hay que resolver²⁹. Aceptamos lo que resumen Bergkvist y Persson³⁰: en general, no hay aumento del riesgo de CM con THS. Con > 10-15 años de uso, hay un pequeño aumento del riesgo, 30-50%. El riesgo absoluto aumenta un 3-4% en la posmenopausia. No se sabe si hay diferente riesgo con distintos estrógenos, y no hay clara relación con la dosis. E + P tienen igual riesgo que los E solos. El cáncer de mama durante el THS se asocia con un pronóstico más favorable, por detección temprana y más vigilancia. Existe un aumento de la incidencia pero no un aumento de la mortalidad.

Con el THS se puede encontrar cáncer ductal *in situ*³¹ o cáncer oculto³² con adenopatías axilares, como ejemplos aislados. Para poner en su lugar el cáncer de mama en pacientes con THS en la posmenopausia, se puede recurrir a los datos de Grady et al³³, donde se comprueba que el cáncer de mama tiene una probabilidad del 10%, una mortalidad del 3%, una edad media de 69 años, un RR con el tratamiento < 5 años de 1,01 y > 15 años de 1,6. El RR de mortalidad es de 1,11 y el RR con E + P de mortalidad es de 1,25-2. En cambio, la enfermedad coronaria tiene una probabilidad del 46%, una mortalidad del 31%, una edad media de 74 años, un RR < 5 años de 0,9, y > 15 años de 0,5. El RR de mortalidad es de 0,63 y el RR de mortalidad con E + P es de 0,65-0,80.

Es decir, en la posmenopausia, hay que temer más a la enfermedad coronaria, que es la primera causa de muerte, y más adelante a la osteoporosis, que al cáncer de mama. Y, aunque con el THS aumente el riesgo de cáncer de mama, lo hace mucho más la calidad de vida.

Finalmente, de nuestro trabajo, sobre una serie de 810 mujeres con THS controladas y seguidas durante 9 años, en que se comparan 12 casos de cáncer de mama con THS y 20 casos sin THS (grupos reducidos), llegamos a las siguientes conclusiones: encontramos diferencias significativas en el grupo A (cáncer de mama + THS) en la aparición de nódulos en las mamografías y las ecografías, en la p 53 +, y en un mayor uso de radioterapia como tratamiento complementario conservador; además hemos encontrado diferencias significativas en el grupo B (cáncer de mama sin THS) en el hallazgo de cáncer ductal *in situ*.

Si excluimos los cánceres *in situ*, 3 en cada grupo, habría 9 y 17 casos, respectivamente. Además, estos casos son los correspondientes a la unidad de menopausia del Área Sanitaria 5 de la Comunidad Valenciana, pero en la unidad de patología mamaria del servicio de cirugía (informe personal) se han operado aproximadamente 100 casos de cáncer de mama al año; así, son 900 casos de cáncer de mama en estos años. No se conoce a cuántos de éstos se administraba THS, pero si se supone que ninguna de estas pacientes los recibía, en total hay 9 casos frente a 917; aunque se baje el denominador, de todas formas los resultados son insignificantes y nada significativos.

En conclusión, el cáncer de mama es una enfermedad de la mujer con una incidencia conocida, que depende de muchos factores, entre los cuales los más relevantes son los genéticos. Las hormonas E y P influyen pero no son la causa de la enfermedad. Por ello, en nuestra opinión, el THS tiene un papel muy importante para mejorar la calidad de vida de la mujer posmenopáusica. Puede aumentar el riesgo de cáncer de mama de forma débil y no significativa, con su uso prolongado, pero ésta no es razón para proscribirlo. Al contrario, habrá que prescribirlo en las pacientes que lo necesiten, lo deseen, y estén informadas de sus riesgos, y los acepten, como en cualquier otro tratamiento médico.

RESUMEN

Sobre una serie de 810 mujeres posmenopáusicas tratadas con tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y controladas durante 9 años, comparamos a un grupo de 12 casos de cáncer de mama con THS con otro de 20 casos de cáncer de mama sin THS.

En el grupo de cáncer de mama y THS, la edad media fue de 53 años (entre 38 y 65). La edad media a la menopausia fue 45,88 años (entre 33 y 53). Los años

de THS fueron de media 4,41 (entre 1 y 7 años). Cuatro casos eran menopausia quirúrgica y se trataron con 17-β-estradiol. Los otros 8 se trataron con una combinación de 17-β-estradiol y diferentes progestágenos, y los otros 2 con tibolona. Hubo un fallecimiento a los 2 años del diagnóstico y una recidiva.

Se produjeron diferencias significativas entre ambos grupos, a favor del grupo A, en la aparición de nódulo en mamografía ($p < 0,05$), de nódulo en la ecografía ($p < 0,01$), en la p 53 + ($p < 0,05$) y en la radioterapia ($p < 0,05$), y a favor del grupo B ($p < 0,001$) en el hallazgo de cáncer ductal *in situ*. En el resto de los parámetros no hubo diferencias significativas.

De estos resultados, se deduce que con THS el cáncer de mama se diagnostica más como nódulo en la mamografía y la ecografía; la p 53 es positiva en el total de casos practicados, y se recurre más a la radioterapia como tratamiento complementario conservador.

De nuestra experiencia personal concluimos que hay cáncer de mama y THS en el 1,48% de nuestras pacientes, y que sobre el total de cáncer de mama del área sanitaria, nuestros casos son mínimos y no significativos. Recomendamos el THS para la sintomatología de la mujer posmenopáusica y para la mejora de su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Vanrell JA. Carcinogénesis y tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia. *Prog Obstet Ginecol* 1994;37:395-401.
- Simpson HW, Pauson AW, Griffiths K, Candlish W, McArdle CS, Small RG. Genesis of breast cancer in the premenopause. *Lancet* 1988;2:74-6.
- Martin MT, Civetta J. Carcinogénesis genitomamaria. *Prog Obstet Ginecol* 2003;46:502-11.
- Kingman SH. THS y cáncer de mama: últimos hallazgos. *Orgyn* 2003;1:7-10.
- Adami HO, Persson I. Hormone replacement and breast cancer. A remaining controversy? *JAMA* 1995;274:178-9.
- Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87(2 Suppl):S44-54.
- Becerra-Fernández A. Abordaje farmacológico de la menopausia. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2003;27:105-14.
- Hulka BS, Chambless LE, Deubner DC, Wilkinson WE. Breast cancer and estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:638-44.
- Wingo PH, Layde PM, Lee NC, Aubin G, Ory HW. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987;257:209-15.
- Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Hennekens CHH, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990;264,20:2648-53.
- Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer L. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989;321:293-7.
- Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, et al. Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;142:788-95.
- Kenemans P, Stampfer M. Hormone replacement therapy and breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;67:1-4.
- Henderson BE, Ross RK, Lobo RA, Pike MC, Mack ThM. Re-evaluating the role of progestogen therapy after the menopause. *Fertil Steril* 1988;49(Suppl 5):S9-15.
- Bonnier P, Romain S, Giacalone PL, Laffargue F, Martin PM, Piana L. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1995;85:11-7.
- Longnecker MP, Bernstein L, Paganini-Hill A, Engers SM, Ross RK. Risk factors for *in situ* breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:961-5.
- Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, et al. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-90.
- Sillero-Arenas M, Delgado-Rodríguez M, Rodrigues-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Gálvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:286-94.
- Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M, Sánchez R. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia y riesgo de cáncer de mama. Un metaanálisis. *Prog Obstet Ginecol* 1994;37:601-14.
- Laforest H, Taurelle R. L'hormonothérapie substitutive de la ménopause augmente-t-elle le risque de cancer du sein? *Rev Fr Gynécol Obstet* 1994;89:181-91.
- Le MG. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996;25:684-7.
- Persson I. Cancer risk in women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Maturitas* 1996;23(Suppl):S37-45.
- Ewertz M. Hormone therapy in the menopause and breast cancer risk: a review. *Maturitas* 1996;23:241-6.
- Gambrell RD Jr. Hormone replacement therapy and breast cancer risk. *Arch Fam Med* 1996;5:341-8.
- Weiss NS. Health consequences of short and long-term postmenopausal hormone therapy. *Clin Chem* 1996;42:1342-4.
- Magnusson C, Holmberg L, Norden T, Lindgren A, Persson I. Prognostic characteristics in breast cancer after hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38:325-34.
- Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996;7:449-57.
- Tavani A, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Hormone replacement treatment and breast cancer risk: an age-specific analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:11-4.
- Brinton LA. Hormone replacement therapy and risk for breast cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:361-78.
- Bergkvist L, Persson I. Hormone replacement therapy and breast cancer. A review of current Knowledge. *Drug Saf* 1996;15:360-70.
- Duran M, Castelo-Branco C, Velasco M, Ribalta T, Balasch J, Vanrell JA. Terapéutica hormonal sustitutiva en la postmenopausia y carcinoma ductal *in situ*. *Prog Obstet Ginecol* 1993;36:82-6.
- Escofet JM, Ferrero S, Esteve C, Sabria J. THS y cáncer de mama oculto. *Folia Clínica Obst Ginecol* 2002;36:26-8.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Etzinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.