Estrógenos y Cáncer de Mama

– relación casual vs. relación causal –

Dr. Camilo Rueda Beltz

Médico Ginecólogo. Especialista en Menopausia.
Profesor Clínico. Universidad de la Sabana, Bogotá.
Presidente de la Asociación Colombiana de Menopausia.
Experto Latinoamericano en Climaterio-FLASCYM.
Grupo de Investigación Salud Sexual y Procreativa
Universidad de la Sabana, Bogotá.
Representante de Colombia ante IMS-CAMS

Percepción y realidad

La ***percepción*** que la mujer tiene sobre sus grandes problemas de salud es la creencia de padecer en la edad adulta más morbilidad y mortalidad por cáncer. En más del 30% de los casos, esta percepción está relacionada con la creencia de morir por cáncer de mama. Únicamente el 7% de la población femenina considera que puede morir a partir de la menopausia por enfermedades *de origen cardiovascular*.

La mortalidad femenina después de los 65 años, en primer lugar es atribuible a la *enfermedad cardiovascular coronaria,* seguida de la enfermedad cerebro vascular, y *únicamente el 4% de las causas de mortalidad en la mujer mayor corresponde a cáncer mamario*.

Este contexto nos hace comprender el por qué del temor al cáncer de mama y de manera especial a su asociación con los diferentes factores de riesgo tradicionalmente conocidos, como es el caso de las hormonas.

Los principales factores que hoy en día influyen en la disminución de las tasas de mortalidad por cáncer de mama son el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado de la enfermedad. Si bien no se ha logrado prevenir el cáncer mamario, el retraso en el diagnóstico y la ausencia de tratamiento oportuno hacen que se convierta en un problema de Salud Pública en los países en vías de desarrollo, en donde existe en gran medida una tamización solo de oportunidad, lo cual retarda la detección a tiempo de la enfermedad y por razones obvias empeora su pronóstico.

E_mail: caruedab@hotmail.com

Factores de riesgo para cáncer de mama

Los principales factores de riesgo asociados al cáncer de mama, en primera instancia, son los ***genéticos***. El tener una mutación de los genes *BRCA1 o BRCA2* genera un riesgo de 10 a 30 veces más en mujeres menores de 50 años.

El segundo factor es la ***radiación a nivel del tórax*** *(tumores mediastinales)*, visto en mujeres menores de 30 años con una asociación de riesgo entre 7 y 17 veces más.

En tercer lugar y tal vez, el factor de riesgo que más debería llamar la atención del clínico es la ***densidad mamográfica elevada***, la cual representa un riesgo de 5 veces más respecto a la población con densidad mamográfica baja.

El cuarto factor de riesgo mayor para carcinoma mamario es el antecedente de ***hiperplasia atípica***, la cual representa un factor de riesgo de 4 veces más.

Al analizar los factores de riesgo relacionados con las hormonas, vemos que el mayor factor de riesgo sigue siendo la ***densidad mamográfica elevada***, la cual puede estar en relación directa, para aquellas mujeres que tengan la predisposición oncogénica, de desarrollar el cáncer. En estas, una mayor aromatización de andrógenos a estrógenos dentro de la mama incide en una mayor proliferación celular y mayor riesgo de daño.

Otros ***factores hormonales*** asociados en orden descendente de riesgo son:

- el primer embarazo tardío,
- el sobrepeso en la menopausia y
- el llegar a la menopausia después de los 55 años.

Solo *después* de estos factores mencionados se ha asociado el riesgo a la *terapia de reemplazo hormonal*, ligeramente mayor a expensas de la terapia combinada de estrógenos y progestágenos, y sin evidencia demostrada la terapia con solo estrógenos.

Interpretación estadística

En la población médica, buena parte del temor infundado al uso de los estrógenos, ha sido la interpretación estadística por fuera de un contexto clínico. Por ello es mas valioso hablar de riesgo absoluto, que es una medida de valoración más "*aterrizada*".

A manera de ejemplo, el riesgo absoluto para cáncer de mama es de 2,8% en la mujer a los 60 años de edad; esto quiere decir que de cada 100 mujeres durante 10 años de seguimiento entre los 50 y 60 años, 2,8 mujeres van a tener cáncer mamario independientemente de sus factores de riesgo.

Si ajustamos ese concepto a los datos del estudio WHI, en el cual en el brazo de terapia hormonal combinada estrógeno mas progestágeno el riesgo relativo fue de 1,26 *(algunos editoriales médicos interpretaron este dato como un 26% más de riesgo)*, en términos del riesgo absoluto, podemos decir que de la población expuesta a estrógenos/progestágenos durante 10 años entre los 50-60 años, ocurrirían 3,5 casos nuevos de cáncer de mama, es decir *menos de "un" caso adicional que la población general que no esté expuesta a las hormonas.*

Etiología del cáncer de mama

Poder definir la etiología del cáncer de mama es un dilema.

El autor considera que es una *cascada de eventos*, en los cuales debe pasar al menos mas de una década para que una célula ductal tenga cambios proliferativos benignos, posteriormente tenga signos de hiperplasia atípica para finalmente tener un carcinoma ductal in situ y después un carcinoma invasivo.

Esto tiene que estar en relación directa con un concepto fundamental que es la ***susceptibilidad genética***, en donde cerca del 85% de los factores genéticos asociados al cáncer de mama tienen que ver con mutaciones esporádicas, es decir susceptibilidad oncógena. En ese 80 u 85% de susceptibilidad, los factores de riesgo tradicionalmente asociados pueden servir o comportarse como un factor desencadenante, y vale la pena recordar que cerca del 70% de los carcinomas mamarios se encuentran en pacientes que no están expuestas a factores de riesgos tradicionalmente conocidos.

Preguntas a responder

El médico se enfrenta a preguntas importantes, como la relación de los estrógenos con el cáncer de mama, estableciendo si estos tendrán una asociación de:

- ¿ser iniciadores?
- ¿ser promotores?
- ¿generar la progresión ya de un cáncer establecido?

Existen varias vías dentro de la glándula mamaria a través de las cuales pueden actuar los estrógenos: a través de su receptor directo a nivel nuclear o indirectamente a través de su membrana. Tanto en el receptor nuclear como en el receptor de membrana el efecto va a ser, en el caso de un tumor pre-existente, un incremento en la proliferación celular e inhibición de la apoptosis.

Si los estrógenos fuesen inductores de cáncer mamario tenemos que tener en mente que para que un carcinoma se detecte clínicamente, deben tardar al menos 10 años desde su inicio, y para que se detecte desde el punto de vista pre-clínico, es decir a través de las imágenes radiológicas, deben pasar al menos 7 años para que sea visible en equipos con buena resolución de imagen.

Entonces cabe la pregunta: ***¿Serán los estrógenos después de 2, 3 o 5 años de tratamiento inductores de cáncer de mama?***

Grandes series de estudios epidemiológicos y cohortes observacionales han demostrado que la terapia hormonal con estrógenos, tanto combinada como terapia de solo estrógeno, se asocian a un incremento significativo del riesgo de carcinoma mamario *después de 10 a 15 años de tratamiento,* y estudios que han generado impactos mediáticos, como pueden ser la iniciativa de salud para las mujeres o el estudio del millón de mujeres, demostraron que parece haber una relación directa diferente entre el riesgo de cáncer mamario cuando se utiliza la sola terapia estrogénica o la terapia hormonal combinada.

Cuando analizamos los datos de mujeres que únicamente han recibido terapia con estrógenos por llegar a la menopausia sin el útero, vemos que los datos de asociación de riesgo de cáncer mamario solamente se dan *después de 15 años de terapia de reemplazo estrogénica,* y por otro lado los estudios clásicos realizados en mujeres con carcinoma mamario ya existente, como fueron el estudio Habits y el estudio de Estocolmo, muestran datos contradictorios en donde analizando los resultados de estos estudios podemos ver que *no existe una asociación de riesgo.*

Cuando analizamos las tasas de sobrevida en mujeres que tuvieron cáncer mamario y que se analizaron en diferentes cohortes de observación respecto a si venían o no venían recibiendo terapia de reemplazo hormonal, la mayor supervivencia, *el mejor pronóstico de la enfermedad y su comportamiento histológico se da en aquellas mujeres que han tenido cáncer de mama con receptores de hormonas positivos, y más aun, en aquellas mujeres que han recibido de tiempo atrás terapia de reemplazo con estrógeno.* Parece ser que los estrógenos generan un mejor comportamiento histológico, y si a eso se le suma que aquella mujer recibiendo estrógenos pueda tener un seguimiento más oportuno en su tamización, en estos casos se cumple la realidad actual de hacer un diagnóstico temprano y un tratamiento más oportuno.

Conclusiones

Con base en estas reflexiones documentadas en diferentes estudios de asociación de riesgo podemos concluir que:

- El cáncer de mama es una *enfermedad multifactorial* en donde los factores ***genéticos*** y ***ambientales*** juegan el papel principal en el desencadenamiento de la enfermedad.
- Los factores de riesgo juegan un papel crucial única y exclusivamente cuando existe una presencia de ***susceptibilidad genética***.
- ***Los estrógenos no son inductores de carcinoma mamario, pero sí pueden acelerar la proliferación celular de un carcinoma ya existente*** mediando su crecimiento a través de la vía hormona receptor.

También hay que mencionar que así como la expresión clínica de un tumor con el uso de terapia estrogénica comienza a evidenciarse después de los 10 a 15 años, también el mejor escenario en aquella paciente que llegase a presentar un carcinoma de mama, es sin duda el haber recibido una terapia de reemplazo hormonal previa y tener histológicamente un tumor con receptores hormonales positivos.

Esto nos invita a hacernos la pregunta de si el carcinoma mamario y la asociación con la terapia estrogénica es más bien *una relación **casual** y no una relación de **causa efecto***.

Recibido: 18/07/2016
Aprobado: 02/09/2016

Bibliografía Consultada

1. Mosca L, et al. Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention among women in the United States. American Heart. Arch Fam Med. 2000;9(6):506-15.
2. Anderson RN. Natl Vital Stat Rep. 2001;49:1-13.Percentage of total deaths in 1999 among women aged 65 years and older. Santen R. Gynecological Endocrinology 2005;21:12-16.
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2001–2002. Available at: http://www.cancer.org/ downloads/STT/BrCaFF2001.pdf.
4. Anderson GL, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:1701-1712
5. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. Hum Reprod Update. 2005;11:545-560.
6. Chen WY, Manson JE, et al. Unopposed estrogen therap and the risk of invasive breast cancer. Arch Inter Med 2006;166(9):1027-32.
7. HABITS trial (Holmberg and Anderson, 2004) and the Stockholm trial (von Schoultz et al., 2005). RH, Relative Hazard for new breast cancer event in HT group versus non-HT group.