



## Reemplazo hormonal en la menopausia

# Cáncer de mama y de endometrio en la menopausia

### A) CÁNCER DE MAMA EN LA MENOPAUSIA

**Cristina Martínez Sibaja, Alicia Dorantes Cuéllar**

El carcinoma mamario es la segunda forma de cáncer que más muertes produce en mujeres mexicanas.<sup>1</sup> La edad promedio de presentación de esta neoplasia en México es de 48 años y se considera que la incidencia es de 18.3 por 100,000 habitantes.<sup>2</sup> En los Estados Unidos de Norteamérica, el cáncer de mama tiene una incidencia en la menopausia de aproximadamente 200 casos por 100,000 mujeres, cifra que aumenta progresivamente en función de la edad,<sup>3</sup> en personas de 75 a 79 años la incidencia es de un caso por cada 300 mujeres por año.<sup>4</sup>

Las estrategias de los sistemas de salud enfocadas en la detección oportuna han ayudado a reducir la mortalidad por esta neoplasia en los países del primer mundo. En México, después de un persistente crecimiento en el número de casos, la mortalidad por cáncer de mama comienza a mostrar una tendencia estable en los últimos 5 años.<sup>1</sup>

#### FACTORES DE RIESGO

##### **Edad**

De los 29 hasta los 45 a 50 años de edad la incidencia de la enfermedad aumenta progresivamente; en algunos países como los Estados Unidos, después de la menopausia el riesgo sigue en aumento hasta los 75 años de edad, mientras que en Japón la incidencia disminuye lentamente a partir de los 45 años.<sup>5</sup> Diversos factores tales como susceptibilidad genética, diferencias en los niveles endógenos de hormonas, dieta, estilo de vida y antecedentes de tratamiento hormonal, pueden explicar las variaciones observadas en diferentes países.

##### **Historia familiar**

La historia familiar es otro factor de riesgo importante. Tener una hermana o madre con cáncer de mama aumen-

ta el riesgo de desarrollar la enfermedad 2 a 3 veces. Si hay más de un familiar afectado o si hay historia de enfermedad temprana o bilateral, el riesgo es aún mayor.<sup>6</sup> Estudios de familias con alta incidencia de cáncer de mama han mostrado que 5 a 7% de todos los carcinomas de mama son heredados. La presencia de mutaciones en dos genes, los genes BRCA 1 y BRCA 2 (siglas en inglés de "breast cancer"), se asocian con un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama. Existen diferentes mutaciones que expresan una penetrancia variable. Las mujeres portadoras de mutaciones de BRCA 1 y BRCA 2 tienen un riesgo acumulativo de 37 a 85% de desarrollar cáncer de mama antes de los 70 años de edad, en comparación con un riesgo de 10% en la población general.<sup>4</sup>

#### DENSIDAD EN LA MASTOGRAFÍA

Las mujeres mayores de 45 años a quienes se les ha diagnosticado como "densa" más del 75% del área de sus mamas en una mastografía, tienen un riesgo aproximadamente 5 veces mayor de desarrollar cáncer mamario en comparación con las mujeres que tienen menos del 5% del área mamaria clasificada de esa manera.<sup>7</sup>

Existe evidencia de que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) combinada aumenta la densidad mamaria<sup>8</sup> y aunque no se ha demostrado asociación causal entre el aumento de la densidad mamaria ocasionado por el uso de TRH y el cáncer de mama; esta alteración aumenta la dificultad en la lectura de las mastografías, lo que puede retrasar el diagnóstico de cáncer o aumentar la necesidad de someter a la paciente a métodos invasivos de diagnóstico.<sup>9</sup>

##### **Radiación**

La exposición de la glándula mamaria a radiación ionizante es un factor de riesgo bien conocido para

cáncer de mama.<sup>10</sup> Los mastógrafos modernos exponen a la mama a una pequeña dosis de radiación, por lo que el análisis beneficio-riesgo de la realización de la mastografía periódica en mujeres mayores de 45 a 50 años se inclina a favor del beneficio del estudio. Sin embargo, en el caso de mujeres jóvenes, conviene analizar cada uno de los factores de riesgo presentes en cada caso en particular, antes de determinar si es prudente iniciar estudios mastográficos en forma rutinaria o no, tomando en consideración el riesgo que conlleva la exposición a radiación periódica durante muchos años.

### **Densidad mineral ósea**

Se ha encontrado una correlación positiva entre una alta densidad mineral ósea y un mayor riesgo de cáncer de mama, lo que probablemente está relacionado con mayor acción de estrógenos endógenos.<sup>4,11</sup>

### **Adiposidad**

El contenido corporal de grasa es uno de los pocos factores de riesgo para cáncer de mama modificables y ha sido extensamente estudiado. Entre mujeres premenopáusicas, un alto índice de masa corporal (IMC) y otras medidas que revelan mayor adiposidad se asocian con un menor riesgo de padecer cáncer de mama antes de la menopausia. Este fenómeno probablemente resulta de una mayor frecuencia de ciclos anovulatorios, lo que se puede asociar a menores niveles de progesterona y estrógenos en mujeres jóvenes obesas.<sup>4,12</sup> En mujeres postmenopáusicas los estrógenos circulantes derivan en gran medida de la aromatización de la androstenediona a estrona en el tejido adiposo, por lo que la producción de estrógenos se correlaciona directamente con el peso corporal.<sup>12,19</sup> La obesidad también se asocia con una disminución en la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales y un aumento en la proporción de estrógenos libres dando como resultado mayor actividad biológica de los mismos. Esto puede explicar la asociación entre obesidad y el aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. El peso ganado en la edad adulta parece correlacionar mejor con el aumento del riesgo de cáncer que el índice de masa corporal en mujeres que no han recibido terapia de reemplazo hormonal.<sup>12,13</sup> En mujeres que toman TRH, los niveles de estrógenos circulantes son altos (por su tratamiento) con respecto a las mujeres que no toman esta terapia; en este contexto, el efecto estrogénico de la obesidad "pasa desapercibido" y no parece existir mayor aumento en el riesgo de cáncer.<sup>12,14</sup>

### **Consumo de grasas en la dieta**

Se ha observado una reducción en los niveles de estradiol circulante en mujeres pre y post-menopáusicas que reducen la ingesta de grasa; sin embargo, los estudios epidemiológicos más recientes no han encontrado una correlación entre ingesta de grasa y riesgo de cáncer de mama.<sup>4</sup>

### **Consumo de alcohol**

La mayoría de los estudios epidemiológicos han encontrado una asociación positiva entre ingesta de alcohol y riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres pre y post-menopáusicas. El riesgo es dosis dependiente, se ha encontrado un incremento de 9% en el riesgo por cada 10 gr de aumento en el consumo diario de alcohol.<sup>15</sup>

### **Tabaquismo**

En algunos estudios se ha encontrado un aumento del riesgo de cáncer de mama de aproximadamente 20% en aquellas mujeres que empezaron a fumar antes de los 16 a 17 años, independientemente del tiempo de exposición.<sup>16</sup> Baron,<sup>17</sup> reportó un ligero aumento del riesgo de carcinoma de mama para mujeres postmenopáusicas que empezaron a fumar antes de los 16 años de edad.

### **Sedentarismo**

Es difícil poder establecer una asociación entre actividad física en la menopausia y cáncer de mama, dado que no existe un único método para cuantificar la actividad física ni para discernir la época de la vida en la que el ejercicio tiene un efecto benéfico a este respecto. Sin embargo, existen algunos datos que sugieren que el incremento en la actividad física puede reducir el riesgo de cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas.<sup>4,18</sup>

### **Hormonas endógenas**

La asociación entre cáncer de mama y la actividad estrogénica endógena se conoce desde hace mucho tiempo. La menarca temprana y la menopausia tardía, que implican una larga exposición de la mama a los estrógenos, se asocian con un riesgo mayor de cáncer de mama, mientras que la menarca tardía y la menopausia temprana, ya sea natural o inducida, disminuyen el riesgo.<sup>4,9,11,19</sup> Las mujeres postmenopáusicas tienen un riesgo más bajo de cáncer de mama con respecto a las mujeres premenopáusicas de la misma edad que han tenido el mismo número de partos,<sup>19</sup> siendo mayor la reducción del riesgo para las mujeres postmenopáusicas delgadas con respecto a sus contrapartes obesas.

Existe una relación positiva entre riesgo de cáncer mamario después de la menopausia y la concentración de estrógenos y andrógenos en suero y una relación negativa con la concentración de la globulina transportadora de hormonas sexuales.<sup>4</sup>

Las mujeres que tienen uno o más embarazos que llegan a término, particularmente si el primero ocurrió antes de los 25 años de edad, tienen un riesgo más bajo de cáncer de mama en comparación con las mujeres nulíparas; como resultado, la multiparidad reduce el riesgo de cáncer de mama durante la menopausia.<sup>4,5,9</sup> Es probable que el efecto protector del embarazo sea el resultado de los cambios en el tejido mamario propios de la gestación;<sup>4</sup> además, la lactancia acumulativa por más de 16 meses se ha encontrado también como un factor que disminuye el riesgo.<sup>9</sup>

### **Hormonas exógenas**

#### **Anticonceptivos orales**

En el meta-análisis realizado por el grupo colaborativo sobre factores hormonales en cáncer mamario,<sup>20,21</sup> se encontró un ligero aumento en el riesgo de cáncer (RR = 1.24) entre las usuarias recientes o actuales de anticonceptivos orales, independientemente del tipo, dosis, tiempo de uso, edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama o historia familiar. El riesgo regresó al valor basal 10 años después de la suspensión del tratamiento. En estudios de cohorte se ha observado que el riesgo relativo de cáncer de mama es casi el doble entre las mujeres a quienes se les diagnosticó la enfermedad después de los 55 años y tenían el antecedente de haber utilizado anticonceptivos orales por períodos prolongados.<sup>22</sup>

La terapia de reemplazo hormonal como factor de riesgo para cáncer de mama será abordada en el siguiente apartado.

### **Antecedente de nódulo mamario o biopsia**

La historia de hiperplasia ductal atípica en una biopsia de mama o hiperplasia lobular, incrementa el riesgo de desarrollar carcinoma mamario en 3 a 4 veces. Si el antecedente diagnóstico fue carcinoma ductal o lobular *in situ*, el riesgo de cáncer de mama aumenta 8 a 10 veces con respecto a la población general. Las mujeres con cualquier diagnóstico benigno en biopsias de mama diferente a hiperplasia lobular o ductal atípica, tienen un riesgo relativo de desarrollar cáncer mamario ligeramente mayor que las mujeres que no han sido sometidas a biopsia.<sup>4</sup> En un programa de escrutinio con mastografía se encontró que las mujeres mayores de 40 años que se palpan un nódulo con o sin síntomas acompañantes, tienen un au-

mento del riesgo de cáncer de 2 a 3 veces con respecto a las mujeres que no refieren este hallazgo.<sup>23</sup>

### **Soya y sus derivados (isoflavonas)**

Los resultados de estudios epidemiológicos que evalúan la asociación entre dietas ricas en soya y cáncer de mama son contradictorios. Se ha reportado que las dietas ricas en soya tienen un efecto protector solamente en mujeres premenopáusicas, otros estudios sugieren efectos benéficos en mujeres pre y postmenopáusicas y por último, existen estudios en los que no se ha encontrado ningún efecto significativo de estas sustancias.<sup>4</sup>

## **ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO**

Como ya se mencionó, la incidencia de cáncer de mama aumenta en forma progresiva a partir de los 29 años, por lo que una mujer a la edad de la menopausia alcanza el riesgo máximo hasta ese momento de su vida, de padecer la enfermedad. El conocimiento de los factores de riesgo para esta neoplasia es importante porque permite realizar una evaluación individual del riesgo para cada mujer, con la finalidad de llevar a cabo medidas preventivas y/o un estudio minucioso de las mujeres menopáusicas que tienen alto riesgo.

Hulka & Moorman,<sup>5</sup> consideran que las mujeres con riesgo más alto (RR > 4) son aquellas que tienen edad avanzada, mutaciones en los genes BRCA1-BRCA2, 2 familiares en primer grado afectados (madre y hermana) o más del 75% del área mamaria clasificada como densa en una mastografía. El antecedente de cáncer de mama en un familiar de primer grado, la presencia de hiperplasia lobular o ductal atípica, el antecedente de exposición de la mama a dosis altas de radiación o tener una alta densidad mineral ósea, se asocian a un riesgo relativo de 2 a 4. Las mujeres con un aumento leve del riesgo (RR < 2), son aquellas que tienen factores asociados con el estilo de vida, las que tienen antecedente de uso continuo o reciente de terapia de reemplazo hormonal y aquellas con algunos factores asociados a mayor actividad estrogénica endógena, (con excepción de las anotadas previamente en otras categorías de riesgo).

Existe un modelo estadístico de múltiples variables que utiliza, entre otras, la edad de la mujer, edad en la menarca, edad al primer parto, historia familiar de cáncer mamario y biopsias mamarias para estimar el riesgo de cáncer de mama entre mujeres sin historia previa de cáncer. Se denomina modelo de Gail, fue publicado en 1989 y modificado en 1999. Este modelo ha demostrado ser adecuado para estimar la proporción de mujeres dentro de un grupo que desarrollarán cáncer de mama; sin embargo, tiene poco valor para discriminar entre mujeres in-

dividuales que desarrollarán la enfermedad. La citología del líquido obtenido por aspiración del pezón es un procedimiento muy poco invasivo, que en estudios prospectivos de cohorte ha demostrado predecir la incidencia de cáncer de mama, independientemente de factores de riesgo tradicionales. La presencia de hiperplasia o atipias en la citología de ese líquido, puede modificar el riesgo estimado de cáncer de mama obtenido a partir del modelo de Gail, particularmente en pacientes con riesgo Gail muy alto.<sup>24</sup>

## INTERVENCIONES PARA TRATAR DE DISMINUIR EL RIESGO DE CÁNCER MAMARIO

### **Modificación en el estilo de vida**

Una ingesta alta de alcohol (más de 3 copas al día) tiene una fuerte asociación con el riesgo de cáncer de mama.<sup>4,15</sup> por lo que debe evitarse.

Por salud general se debe recomendar en todas las etapas de la vida, el mantenimiento de un peso adecuado; además, como ya se mencionó, el aumento de peso en la edad adulta y la obesidad en la menopausia pueden asociarse con un incremento en la incidencia de cáncer de mama. Se ha calculado que 10 a 16% de todos los cánceres de mama en mujeres post-menopáusicas pueden ser atribuidos a aumento de peso y obesidad.<sup>4</sup> Por lo tanto, es necesario hacer hincapié en una sana alimentación y actividad física regular, que además de mejorar la salud general pueden disminuir el riesgo de desarrollar cáncer en la mujer postmenopáusica. Debe hacerse énfasis en no aumentar de peso durante la menopausia y perder peso si se está por encima del peso ideal.

Fumar después de la menopausia no parece incrementar el riesgo de cáncer de mama, sin embargo, debido a que es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y pulmonar, siempre debe recomendarse la suspensión de este hábito.

### **Quimioprevención**

El tamoxifén fue aprobado en 1998 por la FDA para la quimioprevención de cáncer de mama en mujeres sanas con alto riesgo de padecer la neoplasia. El fármaco ha demostrado en algunos estudios realizados en los Estados Unidos, que puede reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo un 30 a 50% en mujeres con muy alto riesgo (antecedente de carcinoma lobular *in situ*, hiperplasia atípica), limitándose el efecto protector a los tumores con receptores positivos para estrógenos.<sup>4,25</sup> Sin embargo, en estudios realizados en Europa no se ha podido confirmar la eficacia del tamoxifén en la prevención del cáncer de mama. A pesar de la discrepancia en la efectivi-

dad en diferentes estudios, todos han coincidido con la presencia de efectos secundarios graves como cáncer de endometrio, eventos tromboembólicos y mayor número de muertes por todas las causas en comparación con el placebo.<sup>4,25,27-29</sup>

Cabe hacer énfasis que antes de iniciar la quimioprevención es necesario valorar el riesgo absoluto individual de cáncer de mama en un período de tiempo definido, para lo que se puede utilizar el modelo de Gail y el estudio citológico del líquido obtenido por aspiración del pezón. Una vez que el riesgo ha sido calculado, es necesario tomar en cuenta otros factores como las comorbilidades y los factores que pueden aumentar la toxicidad del tamoxifén.<sup>4</sup>

Otro modulador selectivo de receptor de estrógenos, el raloxifeno, está en estudio. La sugerencia de que puede ser útil para la quimioprevención en cáncer de mama surge a partir del estudio MORE, cuyo objetivo primario fue evaluar el efecto del tratamiento con raloxifeno en la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Como hallazgo, después de un período promedio de tratamiento de 36 meses, se encontró una reducción significativa en el riesgo de desarrollar cánceres de mama con receptores positivos para estrógenos.<sup>26</sup> El raloxifeno es usualmente bien tolerado, el efecto secundario más significativo es el aumento en la incidencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en forma similar a lo que se observa con terapia de reemplazo hormonal y tamoxifén; sin embargo, no parece asociarse a riesgo de cáncer de endometrio.<sup>11,26,27,29</sup>

El anastrazole, un inhibidor de aromatasa que ha demostrado mejor eficacia y tolerabilidad con respecto al tamoxifén en el tratamiento del cáncer de mama temprano, está siendo valorado en el segundo estudio internacional de intervención en mama (IBIS II); un gran estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado, que tiene como desenlace final primario la incidencia de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo.<sup>25,28,29</sup> Otros inhibidores de aromatasa que se encuentran en estudio para el mismo propósito son el exemestano y letrozole.<sup>28</sup>

Existen estudios de casos y controles que sugieren que los anti-inflamatorios no esteroideos ejercen un efecto protector contra el cáncer de mama; se ha mencionado que la aspirina regular, naproxeno, ibuprofeno y celecoxib pueden tener este tipo de efecto, pero no la aspirina de dosis baja (100 mg o menos) ni el acetaminofén.<sup>30-32</sup>

### **Cirugía**

La cirugía profiláctica ha sido estudiada en mujeres portadoras de mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, con reportes de un 90% de reducción del riesgo de cáncer después de mastectomía bilateral (no llega a proteger un 100% porque el cáncer se puede desarrollar aún en el

tejido mamario residual). Una alternativa que ha sido planteada para pacientes premenopáusicas portadoras de las mutaciones señaladas es la salpingo-ooftometomía bilateral, que es efectiva en la reducción del riesgo de cáncer de mama y ovario. Este tipo de estrategias deben ser ampliamente discutidas antes de ser llevadas a cabo, estando la paciente enterada de los riesgos relacionados con la cirugía, los efectos de la misma (menopausia prematura en el caso de la ooforectomía), los cambios psicológicos que pueden ocurrir y la incompleta protección que proporcionan dichos procedimientos.<sup>4</sup>

## CONCLUSIONES

El cáncer de mama es un padecimiento que condiciona muchas muertes entre mujeres mexicanas y tiene una alta incidencia durante la menopausia. Hasta el momento, la detección temprana sigue siendo la clave para tratar de disminuir la mortalidad por este tipo de neoplasia. Es necesario mantener una educación constante de la mujer, para que realice autoexploración mamaria y revisión clínica en forma periódica desde la adolescencia o edad adulta temprana y para que, a partir de los 45 años, complemente estas estrategias con la realización de mastografías anuales; en conjunto estas medidas han demostrado la reducción de la probabilidad de muerte por cáncer mamario en un 26%.<sup>33</sup> El clínico debe llevar a cabo un análisis individual del riesgo de padecer cáncer de mama para cada mujer durante la menopausia y con base en ello orientar sobre las medidas preventivas que se consideren adecuadas. En términos generales, todas las mujeres deben ser alentadas a llevar a cabo cambios en el estilo de vida. La quimioprevención está indicada hasta el momento, sólo en mujeres con muy alto riesgo, siempre y cuando se lleve a cabo una valoración adecuada de los posibles riesgos y beneficios. La mastectomía profiláctica sólo se recomienda para mujeres con mutaciones genéticas demostradas que las colocan en alto riesgo de padecer cáncer de mama y que han sido ampliamente enteradas de los posibles riesgos y de la falta de protección absoluta de este método.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salud: México 2003 ([evaluacion.salud.gob.mx/salud-mex2003/capitulo1.pdf](http://evaluacion.salud.gob.mx/salud-mex2003/capitulo1.pdf))
2. Gerson R, Serrano A, Flores F, Villalobos A, Sánchez-Forgach E. Edad y cáncer mamario. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1998; 61 (1): 7-13.
3. Lobo R. Menopause and Hormone Replacement Therapy: Areas for future inquiry. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33(4): 761-9.
4. Biglia N, Defabiani E, Ponzone R, Mariani L, Marenco D, Sismondi P. Management of risk of breast carcinoma in postmenopausal women. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 69-83.
5. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2001; 38: 103-16.
6. Thompson WD. Genetic epidemiology of breast cancer. *Cancer* 1994; 74 (suppl 1): 279-87.
7. Boyd N, Byng J, Jong RA, Fishell E, Little L, Miller A, Lockwood G, Tritchler D, Yaffe M. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from Canadian National Breast Cancer Screening Study. *Journal of the National Institute* 1995; 87: 670-75.
8. Greendale GA, Rebboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, Bassett LW, Wasilauskas C, Bush T, Barrett-Connor E. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262-9.
9. Wärnberg F, Bundred NJ. Oestrogen and breast cancer. *JR Coll Physicians Edinb* 2004; 34 (suppl 13): 25-31.
10. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treatment Reviews* 2000; 26: 291-302.
11. Diamanti-Kandarakis E, Sykkiotis G, Papavassiliou A. Selective modulation of postmenopausal women (Cutting the Giordian knot of hormone replacement therapy with breast carcinoma). *Cancer* 2003; 97(1): 12-20.
12. Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2004; 13: 220-4.
13. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekeus CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *J Am Med Assoc* 1997; 278: 321-33.
14. Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Case-control study of anthropometric measures and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 99: 445-52.
15. Smith-Warner S, Spiegelman D, Yaun SS, Van Der Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 535-40.
16. Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B. The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk. *Cancer Causes and Control* 2000; 11: 271-8.
17. Baron JA, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Storer BE, Clapp RW, Bogdan G, Yuen J. Cigarette smoking and breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 1996; 5: 399-403.
18. Dirx MJ, Voorrips LE, Goldbohm RA, Van Der Brandt PA. Baseline recreational physical activity, history of sports participation and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2001; 92: 1638-49.
19. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collabor-

rative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.

20. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative study of individual data on 53297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
21. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception* 1996; 54 (suppl. 3): 91-106.
22. Van Hoften C, Burger H, Peeters PH, Grobbee DE, Van Noord PA, Leufkens HG. Long-term oral contraceptives use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: the DOM cohort. *Int J Cancer* 2000; 87: 591-4.
23. Aiello EJ, Buist DS, White E, Seger D, Taplin SH. Rate of Breast Cancer Diagnoses Among Postmenopausal Women With Self-Reported Breast. *J Am Board Fam Pract* 2005; 17(6): 408-15.
24. Tice JA, Miike R, Adduci K, Petrakis NL, King E, Wrensch MR. Nipple aspirate fluid cytology and the Gail model for breast cancer risk assessment in a screening population. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005; 14(2): 324-9.
25. Tobias JS. Recent advances in endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer: implications for treatment and prevention. *Annals of Oncology* 2004; 15: 1738-47.
26. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, et al. The effect of raloxifene on the risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *J Am Med Assoc* 1999; 279: 2189-97.
27. Gasco M, Argusti A, Bonanni B, Decensi A. SERMS in chemoprevention of breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41(13): 1980-9.
28. Campos SM. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. *The Oncologist* 2004; 9: 126-36.
29. Kudachadkar R, O'Regan R. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 145-63.
30. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(1): 47-55.
31. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review on non-selective COX-2 blockade. *Oncology Reports* 2004; 13: 559-83.
32. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer* 2006; 6(1): 27. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/6/27>
33. Lundstrom E, Wilczek B, Von Palfy Z, Sodergvist G, Von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348-52.

## B) TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y CÁNCER DE MAMA

**Julita Norma García Soto, Alicia Dorantes Cuéllar**

La terapia hormonal de reemplazo en mujeres postmenopáusicas ha sido recomendada por varias décadas, con la finalidad de disminuir los síntomas del climaterio, prevenir enfermedades crónicas y prolongar la vida, esta situación cambió a partir de 2002 con la publicación de 2 grandes estudios clínicos, el HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study y el WHI (Women's Health Initiative), en ambos ensayos clínicos con terapia combinada con estrógeno más progestágenos (EPT), los hallazgos mostraron que la terapia hormonal de reemplazo incrementa el riesgo cardiovascular, el riesgo de demencia, tromboembolismo y cáncer de mama, cambiando la práctica clínica.<sup>1</sup>

### **Efecto de los estrógenos y progestinas en el tejido mamario**

Las progestinas disminuyen la proliferación endometrial en útero, pero su efecto en mama es menos claro, en la

mujer premenopáusica la proliferación del tejido mamario es mayor durante la fase lútea cuando los niveles de progesterona son máximos. En animales de experimentación las progestinas incrementan la proliferación de las células epiteliales mamarias. En ratones, la progesterona combinada con estrógenos tiene un efecto mitogénico mayor en la glándula mamaria que con los estrógenos solos. En macacos *cinomolgus* adultos, los estrógenos más progestinas inducen una mayor proliferación en células epiteliales mamarias que los estrógenos solos.

Las progestinas tienen estructura y funciones diferentes, pueden ser clasificadas en 2 subtipos: 17-á-acetoxi-progesterona y los derivados de nortestosterona. Los derivados 17-á-acetoxi-progesterona son el acetato de medroxiprogesterona que posee actividad glucocorticoidea y progestacional. El grupo de la 19-nortestosterona incluye a dos subclases los estranos y gonanos; los estranos como el acetato de noretisterona y el diacetato de etino-

diol tienen actividad androgénica y los gestanos: como el gestodeno y desogestrel tienen mayor actividad progestacional. Estas diferentes acciones de las progestinas en cultivos de células epiteliales mamarias en humanos han confundido la interpretación de los efectos en la proliferación. Las células normales de glándulas mamarias humanas obtenidas de mamoplastias, responden a varias progestanos con efecto proliferativo y antiproliferativo. Los progestáneos incrementa el nivel de receptores del factor de crecimiento epidérmico, activan la transcripción del factor stat 5 y estimulan varios factores involucrados en regular los procesos proliferativos como la protein-kinasa mitogénica-activada, la kinasa p38, y c-jun-NH2 kinasa.<sup>2</sup>

Hofseth y colaboradores examinaron las biopsias excisionales de lesiones benignas de mama detectadas por mamografía y analizadas con antígeno proliferante celular nuclear (anti-PCNA) y anticuerpos Ki67 que miden los niveles de proliferación celular; las muestras se tomaron de 86 mujeres postmenopáusicas bajo tratamiento con estrógenos solos (E), estrógenos más acetato de medroxiprogesterona (E más P) y sin terapia hormonal de reemplazo. Los resultados mostraron que las biopsias de las mujeres postmenopáusicas con terapia combinada E más P presentaron mayor proliferación epitelial mamaria en la unidad terminal ductal-lobular y mayor densidad epitelial que con los E solos.<sup>3</sup>

La densidad mamaria puede ser un marcador de proliferación celular a largo plazo y un marcador de incremento de riesgo de cáncer de mama. En el ensayo de intervenciones estrógenos/progestágenos se analizó la densidad en 307 candidatos elegibles de un total de 875, el requisito era que no hubieran utilizado estrógenos durante los 5 años previos a la mamografía basal. A 12 meses de tratamiento, en el grupo placebo no hubo incremento en la densidad mamaria, hubo un incremento del 3.5% (95% IC 1.0-12.0%) en el grupo con estrógenos conjugados solos; un incremento del 23.6% (95% IC 11.9-35.1%) en el grupo tratado con estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona en forma cíclica; 19.4% (95% IC 9.9-28.9%) en el grupo de estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona en forma continua; 16.4% (95% IC 2.4-73.3%) con estrógenos conjugados más progesterona micronizada.<sup>4</sup>

En el ensayo WHI, a un año de tratamiento con estrógenos conjugados en una dosis de 0.625 mg más medroxiprogesterona 2.5 mg comparado con placebo, el porcentaje de mujeres que tuvieron mamografías con lesiones sospechosas o altamente sugestivas de malignidad fue mayor en el grupo que recibió tratamiento, 716 [9.6%] de 7,656 en comparación con 398 [5.4%] de 7,310 mujeres que recibieron placebo. La frecuencia de anomalías en las mamografías fue más alta en el grupo de mujeres de 50 a 59 años de edad.<sup>5</sup>

### ***Estrógenos más progestágenos y el riesgo de cáncer de mama***

El estudio WHI enroló 16,608 mujeres postmenopáusicas con útero intacto, con un rango de 50 a 79 años de edad, que no hubieran utilizado hormonas los 3 meses previos al estudio, en 40 centros clínicos de Estados Unidos de 1993 a 1998, las participantes recibieron estrógenos conjugados 0.625 mg/día más acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg/día (E + P) (n = 8,506) o placebo (n = 8,102) con un seguimiento planeado a 8.5 años. El estudio fue detenido a 5.2 años debido a que las pruebas estadísticas mostraron que el cáncer invasivo de mama se asoció a dicha terapia; se presentaron 166 casos en el grupo con tratamiento vs 124 en el grupo placebo, con un RR (riesgo relativo) de 1.26, con un IC (intervalo de confianza) al 95% de 1.00-1.59; no hubo diferencia estadísticamente significativa en el cáncer *in situ*. El número de casos de cáncer invasivo de mama se incrementó en forma significativa a partir del 4to año de seguimiento en el grupo que recibió tratamiento: al año de tratamiento se presentaron 11 casos en el grupo de tratamiento E + P vs 17 casos con placebo con RR de 0.62, al 2do año 26 casos vs 11 en cada grupo respectivamente con RR 0.83, el tercer año 28 casos vs 23 casos con RR de 1.16, el cuarto año con 40 casos vs 22 con RR de 1.73, el quinto año 34 vs 12 con RR de 2.64.

Se observó un incremento del riesgo de cáncer invasivo de mama con el uso de estrógenos más progestágenos en aquellas mujeres que reportaron tratamiento hormonal previo para la menopausia en comparación con las que nunca habían usado algún tratamiento, en forma global hubo 114 casos para las que habían utilizado tratamiento previo vs 102 casos para las que nunca habían utilizado tratamiento. En mujeres con un tratamiento previo de < 5 años hubo 32 casos vs 15 con un RR de 2.13 (IC 95% de 1.15-3.94); en mujeres con tratamiento previo por 5-10 años se presentaron 11 casos vs 2 con RR de 4.61 (IC 95% de 1.01-21.02) y en aquéllas con más de 10 años de tratamiento previo hubo 9 casos vs 5 casos con RR de 1.81 (IC 95% de 0.6-5.43).<sup>6</sup>

En el estudio de Cohorte The Breast Cancer Demonstration Project con un seguimiento de 1980 a 1995, en un total de 46,355 mujeres postmenopáusicas con promedio de edad de 58 años, de 29 centros clínicos de Estados Unidos, se identificaron 2,082 casos de cáncer de mama, el incremento de riesgo para cáncer de mama se restringió al uso de 4 años previos de estrógenos solos o combinados con progestágenos con un RR de 1.2 (95%IC de 1 a 1.4), el RR se incrementó en 1% por año para el uso de estrógenos solos, y en un 8% por año para el uso de estrógenos-progestágenos. Las mujeres con IMC de 24.4 kg/m<sup>2</sup> o menos tuvieron un aumento en el riesgo relativo

por cada año de estrógenos solos y estrógenos con progestágenos de un 3%.<sup>7</sup> En el estudio the Nurses' Health Study el riesgo de cáncer de mama se incrementó significativamente con el uso de estrógenos solos con un RR de 1.32 (95% IC de 1.14 a 1.54) y con el uso de estrógenos más progestágenos con un RR de 1.41 (95% IC de 1.15 a 1.74) en comparación con las que nunca han recibido tratamiento hormonal. El riesgo de cáncer de mama se incrementó con el tiempo de tratamiento recibido con estrógenos o estrógenos progestágenos en un período de 5 a 10 años con un RR de 1.4 (95% IC de 1.22-1.74), este efecto se evidencia más a mayor edad, con un RR de 1.71 (95% IC de 1.34 a 2.18) en mujeres de 60 a 64 años de edad.<sup>8</sup> Diversos estudios más reportan resultados similares.<sup>9-13</sup>

### **Estrógenos solos y riesgo de cáncer de mama**

El ensayo clínico The Women's Health Initiative (WHI) fue diseñado para determinar el efecto de los estrógenos conjugados en dosis de 0.625 mg/día en mujeres postmenopáusicas con histerectomía, se realizó en 40 centros clínicos de Estados Unidos, inició en 1993 y fue detenido en forma prematura porque los riesgos excedieron a los beneficios. Se incluyeron 10,739 mujeres postmenopáusicas, con un rango de edad de 50-79 años, se presentaron 94 casos de cáncer invasivo de mama para el tratamiento con estrógenos conjugados en comparación con 124 para el grupo placebo, es decir, no se demostró un aumento del riesgo de cáncer de mama en personas que utilizaron estrógenos solos comparado con el placebo (26 casos vs 33 por 10,000 personas/año). El riesgo relativo no se incrementó en forma estadísticamente significativa en los subgrupos de edad de 50 a 69 años con un RR de 0.72 (95% IC 0.43-1.219), y se incrementó ligeramente en el subgrupo de 70 a 79 años con un RR de 0.94 (95% IC de 0.56 a 1.6). Las muertes debidas a cáncer de mama fueron 4 casos en sujetos tratados con estrógenos conjugados en comparación con 8 en el grupo placebo.<sup>14</sup>

### **Tibolona y riesgo de cáncer de mama**

La tibolona es un esteroide sintético que tiene propiedades estrogénicas, androgénicas y progestacionales, ha sido usada ampliamente en Europa desde hace más de 2 décadas primariamente para prevención de la osteoporosis y síntomas del climaterio.

La tibolona es rápidamente metabolizada a 3 α-hydroxytibolona (3a-OH-tibolona) y 3b-OH-tibolona, y un tercer componente el Delta-4-isómero formado de la tibolona directamente y de los metabolitos 3b-OH-tibolona. El 3a y 3b-OH-metabolitos se ligan únicamente a los receptores estrogénicos, mientras que los delta-4 isómeros tienen afinidad para los receptores progestágenos y an-

drogénicos pero no para los receptores de estrógenos. Las acciones de los metabolitos de la tibolona varían dependiendo del tejido donde actúen. La tibolona tiene efectos estrogénicos en el hueso y tejido vaginal, en el tejido endometrial actúan los delta-4 isómeros con funciones progestacionales, mientras en el cerebro e hígado tienen efectos androgénicos. En el tejido mamario, las principales acciones de la tibolona tienen una fuerte inhibición de la actividad de la sulfatasa y débil inhibición de la 17b-hydroxiesteroides deshidrogenasa, lo que resulta en bloqueo de la conversión de sulfato de estrona a estradiol.<sup>15</sup>

El efecto de la tibolona en las células mamarias ha sido estudiada extensamente, Chertite encontró que los 3a-OH metabolitos tienen efecto inhibitorio en el tejido mamario, inhiben la formación de estrógenos activos en la mama. Gompel encontró que la tibolona tiene efectos antiproliferativos e incrementa la diferenciación y apoptosis, por lo tanto la tibolona podría reducir el riesgo de cáncer de mama. Colacurci mostró que a un año de tratamiento con tibolona, no se afecta la densidad mamaria en mujeres postmenopáusicas comparadas con el grupo control.<sup>15</sup> Valdivia comparó los efectos de la tibolona en la densidad mamaria en comparación con la terapia hormonal de reemplazo convencional a un año de tratamiento, en 210 participantes con edad menor de 65 años y con mamografías normales al inicio del estudio. Los resultados mostraron que la tibolona no incrementó la densidad mamaria en comparación con la terapia hormonal de reemplazo convencional (diversas preparaciones de estrógenos, y estrógenos más progestágenos).<sup>16</sup> Christodoulakos comparó los cambios mamográficos con el uso de raloxifeno y tibolona en mujeres postmenopáusicas, reportando un incremento de densidad con la tibolona a un año de tratamiento en un 10.7% de las mujeres y en un 6.3% en el grupo tratado con raloxifeno, sin significancia estadística.<sup>17</sup> Sin embargo los estudios son con poblaciones pequeñas. El reporte de cáncer de mama y terapia hormonal de reemplazo del Million Women Study muestra que la tibolona incrementa el riesgo de cáncer de mama en comparación con las no usuadoras de hormonas esteroideas, así como que los estrógenos transdérmicos pueden incrementar el riesgo de cáncer de mama.<sup>18</sup>

### **Efectos de la testosterona en el tejido mamario**

Los andrógenos no sólo son precursores de la biosíntesis de estrógenos en los ovarios y en tejidos extragonadales, también actúan directamente en el organismo a través de los receptores androgénicos. Los andrógenos declinan con el incremento de la edad en las mujeres, antes de la menopausia. Los principales andrógenos en la mujer incluyen la testosterona y la dehidrotestosterona (DHT), la síntesis se realiza en las suprarrenales y en los ova-

rios, modulada por las enzimas del citocromo P450, el 25% de la testosterona deriva de las suprarrenales, el otro 25% de los ovarios y el 50% de la conversión periférica de los proandrógenos. Los esteroides y sus receptores nucleares juegan un papel crucial en el desarrollo y mantenimiento de las funciones de la glándula mamaria. Los receptores para estrógenos a y b, los receptores para progesterona y andrógenos están presentes en tejido mamario normal, el equilibrio entre la proliferación epitelial mamaria y apoptosis es importante para la homeostasis del tejido, una disregulación de la apoptosis puede promover proliferación y tumorogénesis.

En estudios experimentales los andrógenos muestran efectos inhibitorios del crecimiento y efectos de apoptosis celular, sin embargo no se observan estos datos en todas las líneas celulares de cáncer de mama. En modelos de cáncer de mama en roedores, los andrógenos tienen acción antiproliferativa y proapoptótica.

Las mujeres premenopáusicas con ovarios poliquísticos caracterizadas por infertilidad, hiperandrogenismo y obesidad, son un modelo de los efectos de la exposición prolongada a los andrógenos, aunque se ha documentado un riesgo incrementado para cáncer de endometrio en este tipo de población, el riesgo para cáncer de mama no se ha visto incrementado. Los estudios epidemiológicos tienen limitaciones y no son concluyentes en cuanto el efecto de los andrógenos y el riesgo de cáncer de mama.<sup>19</sup>

La testosterona exógena tiene efectos positivos en la función sexual, libido y respuesta orgásica en las mujeres postmenopáusicas, sin embargo el uso de andrógenos en el manejo de la terapia de reemplazo aún es controversial y se ha incrementado a pesar de no tener guías claras para detectar la deficiencia de andrógenos en esta etapa, ni para determinar la dosis adecuada, ni el tiempo de la terapia.<sup>19,20</sup>

De acuerdo a las evidencias clínicas podemos llegar a ciertas conclusiones:

- a) La combinación estrógenos más progestágenos incrementa el riesgo de cáncer de mama.
- b) Este riesgo se incrementa a partir de los 4 años de tratamiento
- c) El uso previo de terapia hormonal de reemplazo por más de 5 años incrementa el riesgo de carcinoma de mama.
- d) El grupo de edad de mayor riesgo es el > de 60 años
- e) El uso de TRH en mujeres con IMC < 24 kg/m<sup>2</sup> incrementa el riesgo de cáncer de mama.
- f) La terapia combinada estrógenos-progestágenos cíclica o continua confieren el mismo riesgo para cáncer de mama.
- g) Los estrógenos solos, confieren menor riesgo de cáncer de mama que la terapia combinada estrógenos más progestágenos.

- h) La tibolona requiere de mayores estudios clínicos para definir su efecto en el cáncer de mama.
- i) Los andrógenos requieren de mayores estudios clínicos para definir su efecto en el cáncer de mama.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reed S, Newton C, LaCroix A. Indications for Hormone Therapy: The Post-Women's Health Initiative Era. En: Menopause and hormone replacement therapy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2004; 33(4): 691-716.
2. Santen RJ, Pinkerton J, McCartney C, Petroni GR. Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86(1): 16-23.
3. Hofseth LJ, RaafatAhmed M, Osuch JR. Hormone Replacement therapy with Estrogen or Estrogen plus Medroxyprogesterone Acetate is associated with Increased Epithelial Proliferation in the Normal Postmenopausal Breast. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(12): 4559-4565.
4. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, Bassett LW, Wasilauksas C, Bush T, Barrett-Connor E. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130: 262-269.
5. Chelebowski RT, Hendrix SL, Langer RD. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The women's health initiative randomized trial. *Journal American Medical Association* 2003; 289(24): 3243-3253.
6. Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Journal American Medical Association* 2002; 288(3): 321-331.
7. Scharier C, Lubin J, Troisi R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283(4): 485-491.
8. Colditz G, Hankinson SE, Hunter DJ. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *New England Journal Medicine* 1995; 332(24): 1589-1593.
9. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2002; 100(6): 1148-1158.
10. Chi-Ling C, Noel SW, Polly N. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *Journal American Medical Association* 2002; 287(6): 734-741.
11. Gertig D. MBBS. Hormone replacement therapy increases breast cancer incidence and may increase breast cancer mortality in postmenopausal women. *Evidence-Based healthcare* 2004; 8(1): 41-42.
12. Newcomer LM, Newcomb PA, Potter JD, et al. Postmenopausal hormone therapy an risk of breast cancer by histo-

logic type. *Cancer Causes & Control* 2003; 14(3): 225-233.

13. Shah NR, Borenstein J, Dubois RW. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2005; 12(6): 668-678.
14. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomized controlled trial. *Journal American Medical Association* 2004; 291(14): 1701-1712.
15. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: Systematic review of randomized trials. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(1): 16-23.
16. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. *Clinical Durg Investigation* 2000 ; 20(2): 101-107.
17. Christodoulakos G, Lambrinoudaki I, Vourtsi A, et al. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women : a prospective study. *Menopause* 2002; 9(2): 110-116.
18. Beral VBE, Reeves GB. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
19. Woraluk S, Davis SR. Testosterone effects on the breast: Implications of testosterone therapy for women. *Endocrine Reviews* 2004; 25(3): 374-388.
20. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2005; 12(5): 497-511.

## C) CÁNCER DE ENDOMETRIO EN LA MENOPAUSIA

**Cristina Martínez Sibaja, Alicia Dorantes Cuéllar**

En México, de acuerdo con los datos del Registro Histopatológico de Neoplasias, en el año 2000 se registraron 1,583 nuevos casos de cáncer endometrial, cifra que lo sitúa en cuarto lugar entre los cánceres genitales femeninos en nuestro país, por debajo del cáncer cérvico-uterino, de mama y de ovario.<sup>1</sup> En los Estados Unidos, la incidencia de esta neoplasia en la menopausia es de aproximadamente 50 casos por 100,000 mujeres, tasa que aumenta progresivamente en función de la edad.<sup>2,3</sup>

### FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para cáncer endometrial son bien conocidos, entre ellos se encuentran: la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la presencia de ciclos anovulatorios, la hipertensión arterial, la nuliparidad, la edad mayor de 35 años y el tratamiento con tamoxifén.<sup>3,4</sup>

En el estudio del millón de mujeres, en el grupo de personas que nunca utilizó terapia de reemplazo hormonal (TRH), la incidencia de cáncer de endometrio fue 4 veces mayor entre las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m<sup>2</sup> o mayor, en comparación con aquellas con IMC de 25 o menos.<sup>6</sup> El aumento de la incidencia de cáncer de endometrio con el aumento del peso corporal en las mujeres postmenopáusicas que no han utilizado TRH es bien conocido y se cree que es el resultado de la proliferación endometrial causada por estrógenos endógenos producidos por el tejido adiposo.

La diabetes es un factor de riesgo demostrado para cáncer endometrial; esta condición aumenta el riesgo de

padecer la neoplasia 2.8 veces.<sup>1</sup> La anovulación se asocia fuertemente con cáncer de endometrio, particularmente en presencia de síndrome de ovarios poliquísticos, que aumenta el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer antes de la menopausia.<sup>4</sup>

La estrogenoterapia sin oposición se asocia con aumento importante del riesgo de cáncer endometrial.<sup>4,7</sup> El riesgo es proporcional a la duración de la terapia y disminuye una vez que ésta culmina, pero se mantiene por encima de los valores basales por más de 10 años. Por ello, en mujeres con útero, al administrar estrogenoterapia es imprescindible agregar un progestágeno.<sup>7</sup> En el estudio Women's Health Initiative (WHI), se señala que los progestágenos protegen al endometrio, incluso en tratamientos prolongados.<sup>8</sup>

En el estudio del millón de mujeres,<sup>6</sup> en comparación con las mujeres que nunca usaron TRH, el riesgo de cáncer endometrial fue más bajo entre mujeres que reportaron el uso de terapia continua combinada (RR 0.71, 95% CI 0.56-0.90, p = 0.005), no se alteró en aquellas que reportaron el uso de terapia cíclica combinada (RR 1.05, 95% CI 0.91-1.22, p = 0.5) y fue más alta entre mujeres que utilizaron tibolona (RR 1.79, 95% CI 1.43-2.25, p < 0.0001) o estrógenos solos (RR 1.45, 95% CI 1.02-2.06, p = 0.04). Sin embargo, los hallazgos variaron dependiendo del IMC de la mujer. Entre las usuarias de TRH con IMC menor de 25, el uso de terapia combinada cíclica, estrógenos solos o tibolona, aumentó significativamente la incidencia de cáncer endometrial, en comparación con las no usuarias de TRH y la terapia continua combinada no

tuvo ningún beneficio. En cambio entre las mujeres con IMC > 30, las usuarias de terapia combinada cíclica o continua tuvieron una más baja incidencia de cáncer endometrial que las que nunca utilizaron TRH y las usuarias de tibolona y estrógenos solos, tuvieron incidencias similares o muy ligeramente mayores de las que tuvieron las mujeres que no utilizaban TRH.

Tomar tamoxifén aumenta el riesgo de cáncer de endometrio 2 a 3 veces y el riesgo es más alto conforme la duración de uso aumenta, particularmente después de 5 años, cuando el riesgo puede llegar a aumentar más de 4 veces.<sup>4,5</sup> Sin embargo, se ha reportado que la mayor parte de los cánceres asociados al uso de tamoxifén se presentan en estadios más tempranos y tienen un mejor pronóstico.<sup>4</sup>

Las causas genéticas de cáncer endometrial son poco comunes. Existe asociación entre este tipo de neoplasia y el cáncer de colon sin poliposis hereditario; en estos casos el riesgo individual de cáncer de endometrio aumenta para alcanzar una incidencia acumulativa de más de 40% a los 70 años.<sup>9</sup>

## PRESENTACIÓN

El síntoma más común de presentación en mujeres postmenopáusicas es el sangrado. No hay evidencia que apoye el estudio rutinario para la búsqueda de cáncer endometrial en todas las mujeres postmenopáusicas asintomáticas, tampoco en el caso de las mujeres sin síntomas y con riesgo alto de padecer cáncer de endometrio, como aquellas que utilizan tamoxifén; más bien los esfuerzos deben ser dirigidos hacia la educación de la mujer en el sentido de que todo sangrado transvaginal en la postmenopausia, por mínimo que parezca, es anormal y necesita una pronta investigación de la causa.<sup>4,10</sup> El sangrado suele ser un síntoma temprano, pero no siempre es valorado como un dato de importancia por parte de la paciente. En el estudio de Gerber,<sup>10</sup> se encontró que las mujeres asintomáticas a las que se les diagnosticó cáncer de endometrio por medio de un ultrasonido intravaginal rutinario no tuvieron ventaja pronóstica con respecto a las mujeres sintomáticas, siempre que el sangrado hubiera ocurrido por menos de 8 semanas.

Las pacientes que presentan sangrado transvaginal en la postmenopausia, deben ser referidas al ginecólogo para su estudio apropiado. Las mujeres premenopáusicas con sangrado uterino disfuncional y alto riesgo de padecer cáncer de endometrio, como son las mayores de 35 años, nulíparas, obesas y con ciclos anovulatorios, también deben ser estudiadas para descartar esta neoplasia.<sup>3,4,11</sup>

Una consideración especial debe hacerse con las mujeres que iniciaron en forma reciente terapia de reemplazo hormonal, en particular la forma combinada continua, ya que esta terapia tiene como evento adverso recurrente la

presencia de hemorragia uterina en los primeros meses de la instalación del tratamiento, aunque después de un año, la enorme mayoría de las pacientes se encuentra en amenorrea.<sup>8</sup> Por ello, en términos generales se considera que la alta tasa de hemorragias endometriales durante los meses de inicio de la terapia combinada continua, no requiere evaluación en el corto plazo, a menos que exista algún otro dato que sugiera alteración endometrial, por ejemplo hemorragia persistente o intensa. Cuando la TRH se ha mantenido por más de 12 meses y el sangrado se presenta, debe realizarse en todo caso una investigación apropiada para determinar la causa del mismo.<sup>3,8</sup>

## PREVENCIÓN

La incidencia de cáncer de endometrio puede reducirse mediante la vigilancia y tratamiento apropiado de las mujeres con riesgo alto, como aquellas con anovulación u obesidad. Las mujeres premenopáusicas que tienen síndrome de ovario poliquístico pueden beneficiarse particularmente del uso de anticonceptivos orales, los cuales pueden reducir el riesgo de carcinoma endometrial en un 50%.<sup>2</sup> El tratamiento cíclico con progestinas por 5 a 12 días de cada mes, puede ser utilizado cuando existe contraindicación para anticonceptivos orales, como en el caso de mujeres fumadoras de más de 35 años de edad o aquellas con alto riesgo tromboembólico.<sup>3</sup>

Está demostrado que la obesidad es un factor para padecer cáncer de endometrio, por lo que debe recomendarse reducción de peso en mujeres obesas.

El uso de terapia combinada continua en mujeres postmenopáusicas con útero que ameritan TRH puede reducir el riesgo de cáncer de endometrio;<sup>6</sup> sin embargo, el uso prolongado de TRH combinada se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de mama, por lo que este tipo de tratamiento debe ser instaurado sólo en mujeres con útero en quienes esté plenamente justificado el uso de TRH.

## CONCLUSIONES

La incidencia de cáncer de endometrio aumenta con la edad y constituye una de las principales neoplasias ginecológicas a partir de la menopausia. Se conocen bien algunos factores de riesgo y pueden instaurarse algunas medidas para tratar de reducir la incidencia de esta enfermedad, sin embargo, la mejor estrategia hasta el momento actual para reducir la mortalidad por cáncer de endometrio es la detección oportuna, misma que puede conseguirse por medio de la educación de la mujer para que reporte inmediatamente a su médico cualquier sangrado transvaginal que se presente después de la menopausia, lo que permitirá el estudio apropiado para determinar prontamente la causa.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Torres LA, Hernández FF, Hernández NM, Román BE, Rojo HG, Oliva PJ, Morales PM. Cáncer del endometrio. Estado actual de frecuencia por estadios y resultados del tratamiento en el Hospital General de México. *Gac Mex de Oncología* 2004; 3: 92-6.
2. Lobo R. Menopause and Hormone Replacement Therapy: Areas for future inquiry. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33(4): 761-9.
3. Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physicians* 2004; 69 (8): 1915-26.
4. Robertson G. Screening for endometrial cancer. *Med J Aust* 2003; 178: 657-59.
5. Kudachadkar R, O'Regan R. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 145-63.
6. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51.
7. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M and International Menopause Society Expert Workshop. Controversial Issues in Climacteric Medicine II Hormone Replacement Therapy and Cancer. *Climacteric* 2001; 4: 181-193.
8. Sismondi P, Biglia N. HRT and Gynaecologic Cancer after WHI: Old Stuff or New Doubts? *Maturitas* 2004; 13-18.
9. Ericson K, Nilbert M, Bladstrom A, Anderson H, Olsson H, Planck M. Familial risk of tumors associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer: a Swedish population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(12): 1259-65.
10. Gerber B, Krause A, Muller H. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer* 2001; 37: 64-71
11. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Burke TW, Lu KH. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3): 575-80.