

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y MAMOGRAFIA. REVISION BIBLIOGRAFICA

*Dres. María Verónica Secondi, Lorena Flores, Paola Fay,
Silvina Almanza, Mauricio Zottig y Silvia Villegas*

Residentes de Tocoginecología. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Resumen

Los efectos de la Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) en los hallazgos mamográficos de las mujeres postmenopáusicas están actualmente bajo investigación. Diversos estudios han mostrado que las mamografías de screening son menos exactas en las mujeres que usan terapia de reemplazo hormonal que en las no usuarias, aumentando por lo tanto los riesgos de resultados falsos (+) y falsos (-). El uso de la terapia hormonal de reemplazo se asocia con un aumento en la densidad mamaria y este hecho está ligado a la disminución de la sensibilidad de la mamografía para la detección de patología.

El objetivo del presente texto fue revisar la bibliografía existente sobre la asociación entre el uso de la terapia hormonal de reemplazo y los cambios mamográficos secundarios a la misma que pueden "enmascarar" lesiones malignas y premalignas.

La conclusión de la siguiente revisión fue que la terapia de reemplazo hormonal no altera la detección precoz de un cáncer de mama en las mujeres sometidas a un correcto screening mamográfico.

Introducción

Los efectos de la Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) en los hallazgos mamográficos de las mujeres postmenopáusicas están actualmente bajo investigación. Diversos estudios han mostrado que las mamografías de screening son menos exactas en las mujeres que usan terapia de reemplazo hormonal que en las no usuarias, aumentando por lo tanto los riesgos de resultados falsos (+) y falsos (-). El uso de la terapia hormonal de reemplazo se asocia con un aumento en la densidad mamaria y este hecho está ligado a la disminución de la sensibilidad de la mamografía para la detección de patología.

El objetivo del presente texto es revisar la bibliografía existente sobre la asociación entre el uso de la terapia hormonal de reemplazo y los cambios mamográficos secundarios a la misma que pueden "enmascarar" lesiones malignas y premalignas. Aunque existe una fuerte correlación epidemiológica entre densidad mamaria y cáncer de mama, no se conoce a ciencia cierta por qué aumenta el riesgo.

Hay una urgente necesidad para clarificar estos hechos.

Las inquietudes se centran en el riesgo de desarrollar cáncer de mama y/o cáncer de endometrio sobre todo después de haberse usado terapia de reemplazo hormonal por un período prolongado. La relación exis-

tente entre la terapia hormonal de reemplazo y el cáncer de mama no está clara aún. Casi todos los autores señalan que la mayoría de las mujeres que utilizan terapia hormonal de reemplazo muestran en la mamografía un aumento de la densidad mamaria. Este aumento de la densidad es preocupante porque se ha demostrado que mujeres mayores de 45 años cuyas mamografías muestran por lo menos 75% de tejido denso tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama.²² Sin embargo no está claro si el riesgo de desarrollar cáncer de mama por el aumento de la densidad del parénquima mamario debido a la terapia hormonal de reemplazo es el mismo que cuando se tiene por naturaleza mamas densas.

El aumento de la densidad mamaria le hace más difícil al ginecólogo interpretar algunas mamografías, necesitando mayor número de las mismas o someter a la paciente a métodos de diagnóstico invasivos con mayor frecuencia.

Otro aspecto a tener en cuenta es la relación entre el riesgo de desarrollar cáncer de mama y el lapso de tiempo en que ella recibe la terapia hormonal de reemplazo.

Muchos creen que el riesgo de desarrollar cáncer de mama debido al uso de la terapia hormonal de reemplazo a corto plazo (<10 años) no aumenta o lo aumenta en forma despreciable, mientras que el uso a largo plazo (>10 años) lo aumenta en forma moderada.²¹

Implicancias de la terapia hormonal de reemplazo en el cáncer de mama

La terapia de reemplazo hormonal para muchos autores no aumenta el riesgo de cáncer de mama en pacientes con antecedentes de enfermedad benigna de la mama.¹ Tampoco aumentan el riesgo el hábito de fumar, ni la ausencia de lactancia.²

La mamografía y el exámen mamario anual reduciría la probabilidad de muerte por cáncer de mama cerca de un 26%.^{2,3,4,5}

No hay consenso en el efecto de los estrógenos exógenos sobre el tejido mamario.^{2,3,6} Publicaciones recientes apoyan que los estrógenos exógenos sin oposición incrementan el riesgo de cáncer de mama en mujeres con terapia hormonal de reemplazo y que la adición de progestágenos no reduce este riesgo.

Las mamografías que muestran un tejido fibroglandular denso están asociadas con una disminución en la sensibilidad de la mamografía.^{3,4,7,8,9,10,11,12}

A pesar del incremento del riesgo de cáncer de mama entre usuarias de terapia hormonal de reemplazo la mortalidad es más baja que en las no usuarias. Incluso en mujeres con cáncer de mama, el índice de mortalidad fue aparentemente más bajo si ellas previamente usaron terapia hormonal de reemplazo.⁶ Esta paradoja puede explicarse por varias razones:

- 1) Las usuarias de terapia hormonal de reemplazo pueden ser *diagnosticadas* en estadios tempranos de la enfermedad resultando en un mejor pronóstico por tener acceso a los controles médicos periódicos.⁶
- 2) El diagnóstico en usuarias en la mayoría de los trabajos fue hecho por *localización o marcación* de lesiones no palpables, mientras que para la mayoría de las no usuarias (69%) el diagnóstico fue hecho con una masa palpable o por biopsia excisional. Debido a esto, el componente invasivo de los cánceres hallados en las usuarias fue significativamente menor (<1,4 cm vs. 2,1 cm) lo mismo que el compromiso ganglionar (19% vs. 29%).⁶
- 3) Los cánceres de las usuarias fueron más comúnmente *lobulillares o ductales no invasivos*. Los invasores tendieron a ser mejor diferenciados pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.⁶
- 4) Los cánceres de usuarias tuvieron en mayor medida *receptores estrogénicos (+)* que en las

no usuarias.⁶

- 5) La diferencia más significativa entre los cánceres de usuarias y los de no usuarias fue su *presentación*; los primeros fueron hallazgos mamográficos no palpables, a pesar de la supuesta "baja sensibilidad de la mamografía".

El estrógeno no resultaría en un incremento del riesgo en los primeros 5 años, pero esto aumenta 30% a los 15 años de uso.

Pocos de los estudios publicados hasta ahora tienen el suficiente poder estadístico y rigor metodológico para estimar de manera precisa el riesgo relativo de cáncer de mama asociado a la terapia hormonal de reemplazo.

Relación entre el uso de terapia hormonal de reemplazo y los cambios en la densidad mamaria mamográfica

Los hallazgos mamográficos frecuentes de ver en las pacientes usuarias de terapia de reemplazo hormonal son: incremento focal, multifocal o difuso de la

densidad, densidades asimétricas multifocales e incremento del tamaño de quistes y fibroadenomas.^{15,19,21}

La mayoría de los estudios publica una reducción de la sensibilidad de la mamografía entre un 6% a 25% en el primer año de uso.¹³ El incremento de la densidad mamográfica cuando ocurre parece ser un evento temprano.^{5,7} Greendaley col. desarrollaron un estudio multicéntrico, randomizado (PEPI) donde observaron que todos los incrementos en la densidad mamográfica ocurrieron dentro del primer año.^{5,7,13}

El incremento de la densidad mamaria está asociada con un aumento del riesgo para cáncer de mama.^{2,5,7} Se vio que de por sí la densidad mamográfica es un fuerte factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de mama^{5,7} y que este riesgo excede al que pueda atribuirse por una pobre detección. El incremento del riesgo asociado con una mayor densidad mamaria persiste por nueve años después del

screening mamográfico.⁷ Aunque la relación entre ambos es fuerte, el mecanismo por el cual la densidad mamaria aumenta este riesgo permanece aún desconocido. El incremento de la densidad mamaria luego de comenzar la terapia de reemplazo hormonal era mínima o leve en el 60% de los casos, moderada en un 20% y severa en un 12%. La densidad mamográfica más temprana se reportó a los 4 meses.¹⁴

El incremento del riesgo asociado con una mayor densidad mamaria persiste por nueve años después del screening mamográfico. Aunque la relación entre ambos es fuerte el mecanismo por el cual la densidad mamaria aumenta este riesgo permanece aún desconocido.

No todas las mujeres que comienzan con terapia de reemplazo hormonal experimentan un incremento en la densidad, hecho que no había sido reportado anteriormente.¹¹

El riesgo para cáncer de mama asociado con el aumento de densidad es "gradual y continuo", no hay evidencia de que exista un umbral de densidad por sobre el cual se aumente el riesgo.⁷

La correlación histológica con el aumento de densidad no está muy claro y puede incluir: edema, vasodilatación, fibrosis y/o proliferación epitelial.⁵

La disminución de la sensibilidad fue más marcada con la combinación de mamas densas y el uso de terapia de reemplazo hormonal. La sensibilidad mamográfica en mujeres mayores de 65 años usuarias de terapia de reemplazo hormonal y con mamas densas fue del 64%, mientras que las no usuarias y sin mamas densas fue del 83%.^{9,11}

Las mamas densas reducen la sensibilidad casi un 20% tanto en usuarias de terapia de reemplazo hormonal como en no usuarias menores de 50 años. Estos datos apoyan que ambos factores, terapia de reemplazo hormonal y mamas densas, son necesarias para disminuir la sensibilidad de la mamografía.⁹

Se halló que mujeres con incrementos en la densidad mamográfica tenían niveles más alto de estrógenos.² Los niveles de estrógenos endógenos podrían tener un importante rol como screening en las mujeres con seguimiento mamográfico (pero estos hallazgos necesitan ser confirmados).

La disminución de la sensibilidad fue mayor con regímenes combinados.^{5,7,13,15} Se reportó una disminución progresiva de densidad en la terapia a largo plazo, hecho que no había sido reportado anteriormente.¹³ El aumento de densidad sería mayor a los 4 años; a partir de allí disminuiría y por encima de los 7 años habría una disminución progresiva (en este estudio se reportó que el 55% tuvo una menor clasificación de densidad). Esto sugiere que a largo plazo la mama puede seguir los cambios que normalmente experimenta con la edad, observándose progresivamente reemplazo de tejido fibroglandular por grasa.

Cómo técnica para screening mamográfico en las pacientes usuarias de terapia de reemplazo hormonal es suficiente realizar las dos incidencias mamográficas clásicas.^{10,11}

Repercusiones mamográficas según el esquema de terapia

de reemplazo hormonal utilizado

Ciertos autores reportaron cambios en las mamografías con mayor frecuencia en mujeres tratadas con combinaciones de estrógenos y progestágenos comparadas con las usuarias de estrógenos solos.^{2,5,7,11,13,15}

Ni el tipo de menopausia ni la duración de la terapia de reemplazo hormonal tuvo un incremento en la densidad mamaria.²

El estudio PEPI es el primer ensayo controlado, randomizado para evaluar a largo plazo el efecto de los estrógenos equinos conjugados solos y combinados con tres regímenes de progestágenos en la densidad mamaria mamográfica en mujeres postmenopáusicas. El mayor incremento fue observado con la terapia continua.^{7,16,17} El cese de la terapia de reemplazo hormonal resultó en una regresión de los hallazgos mamográficos.^{2,11,12,19} Los cambios en la densidad del parénquima mamario serían transitorios.

Puede ser posible aconsejar que la paciente suspenda la terapia de reemplazo hormonal por períodos breves antes de la mamografía para mejorar la sensibilidad de la misma.

Esto apoya que la terapia de reemplazo hormonal induce cambios que pueden ser fácilmente reversibles. Es necesario seguir investigando cuáles formas de terapia de reemplazo hormonal están asociadas con una mayor disminución de la sensibilidad.¹¹

Cuando se toma en consideración el incremento en la densidad del parénquima mamario solamente la tibolona parece aumentarla en menor medida que la terapia de reemplazo hormonal basada en estrógenos (11-27% vs. 4-8%).

Un estudio encontró relación entre cambios mamográficos y concentración de DHEA. Las mujeres que no tienen aumento de DHEA mientras reciben tibolona pueden ser más susceptibles a la actividad estrogénica de la misma y por lo tanto al cáncer de mama. Los niveles séricos de DHEA pueden ser marcador hormonal compatible para complementar el screening mamográfico en las mujeres que reciben tibolona.³

La ruta de administración también puede ser un factor importante.⁸ La forma vaginal no causaría cambios mamográficos exceptuando a altas dosis. Los EEC administrados vía oral tienen un mayor efecto en el tejido mamario que los estrógenos esterificados.

Los cambios mamográficos específicos con los

Cómo técnica para screening mamográfico en las pacientes usuarias de terapia de reemplazo hormonal es suficiente realizar las dos incidencias mamográficas clásicas.

Esto apoya que la terapia de reemplazo hormonal induce cambios que pueden ser fácilmente reversibles.

diferentes regímenes terapéuticos son aún desconocidos.⁸ Solo un largo estudio prospectivo con información sobre edad, tipo de terapia, dosis, vía de administración y tipos de hormonas permitirá comprender estas diferencias.

Conclusiones

Aunque nuevas zonas de incremento de densidad son una nueva causa de preocupación, tomando conciencia de las respuestas fisiológicas y anatómicas, en ausencia de cualquier cambio estructural sugestivo puede permitirse un manejo conservador. La alteración de una nueva imagen mamográfica debe ser considerada "como una nueva línea de base" para ser monitorizada en el tiempo con extrema vigilancia.

Los estudios hasta ahora son de carácter observacional, o sea sin intervención y especialmente de cohorte con todos los sesgos metodológicos que ello significa. Las respuestas hacia el futuro pueden llegar del estudio de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU, un ensayo clínico, comparativo, aleatorizado y controlado cuyos resultados se esperan para el 2005-2006.¹⁰

Bibliografía

- Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312:146-50.
- Erel CT et al. Mammographic changes in women on hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1996; 25:51-7.
- Erel CT, Elter K. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69:870-5.
- Roubidoux MA, Wilson T. Breast cancer in women who undergo screening mammography: relationship of hormone replacement therapy to stage and detection method. *Radiology* 1998; 208:725-728.
- Lundstrom E, Wilczek B, Zoltan Von Palffy. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348-352.
- Gajdos C, Tartter P. Breast cancer diagnosed during hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 513-8.
- Greendale G, Reboussin B, Sie A. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI)*. *Ann Intern Med* 1999; 130:262-9.
- Harvey J. Do different hormone replacement therapy regimens have different mammographic effects? *Radiology* 1998; 207:277-8.
- Rosemberg RD, Hunt WC. Effects of age, breast density, ethnicity and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998; 209: 511-518.
- Cohen M. Effect of hormone replacement therapy on cancer detection by mammographic. *Lancet* 1997; 349:1624-5.
- Kavanagh AN, Mitchel . Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355:270-274.
- Ozdemir A, Konus O. Mammographic and ultrasonographic study of changes in the breast related to HRT. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 67:23-32.
- Baron Castañeda G. Cambios mamográficos secundarios a la terapia de sustitución hormonal a largo plazo. www.encolombia.com
- McNicholas MM et al. Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:311-5.
- Thurfjell E, Holmberg LH, Persson IR. Screening mammographic: sensitivity and specificity in relation to hormone replacement therapy. *Radiology* 1997; 203:339-341.
- Laya MB et al. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995; 196:433-7.
- Persson I, Thurfjell E, Holmberg L. Effect of estrogen-progestin replacment regimens on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997;15:3201-7.
- Berkowitz JE, Gatewood M. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. *Radiology* 1990; 174:199-201
- Thomas CM. Assessing the effect of hormone replacement therapy on the performance of screening mammography. *Radiology* 1999; 213:926-7
- Cyrlak D, Wong CH. Mammographic changes in postmenopausal women undergoing hormonal replacement therapy. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:1177-1183.
- National Cancer Institute. Cancer Facts. Terapia de reemplazo hormonal menopáusica. www.cis.nci.nih.gov/fact/3_10s.htm