



**asociación argentina para
el estudio del climaterio**

Ciencia al Servicio de la Mujer Climatérica

**“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”**

Terapia Hormonal de Reemplazo y Cáncer de mama

Dr. Luciano F. Cassab

Jefe Sección Mastología

**Servicio de Ginecología y Mastología del Hospital Prof. Dr.
César Milstein (ex Htal Francés)**



“ CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO ”

THR y Cáncer de mama

THR y Cáncer de mama

El aumento de la expectativa de vida de la mujer a 75 años, indica que más de la tercera parte de su vida , transcurrirá en la menopausia.

“Climaterio” (climater, graduación), fue utilizado por el griego Cristodemo 200 ac. Períodos particulares de la vida de una persona que ocurrían c/ 7 años, y el nº 7 era el más critico , “49”, coincide con la menopausia.

El alivio de los síntomas de la falta de estrógenos es bien sabido, entre ellos los sofocos, la osteoporosis, las fracturas, la enf coronaria y el Alzheimer. Esto motiva a que la mejora en la calidad de vida y la salud en la vejez, sea válida la prescripción de THR.



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO y MASTOLOGÍA

- ❖ Efecto sobre el tejido mamario
- ❖ Efecto sobre ‘la enfermedad benigna’
- ❖ Efecto sobre la incidencia de cáncer
- ❖ Efecto sobre la densidad mamográfica



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO y MASTOLOGÍA

- ❖ Efecto sobre el tejido mamario
- ❖ Efecto sobre ‘la enfermedad benigna’
- ❖ Efecto sobre la incidencia de cáncer
- ❖ Efecto sobre la densidad mamográfica



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Estrógenos



Han demostrado tener
efectos mitogénicos
sobre la
glándula mamaria



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Estrógenos

- ✓ Existe evidencia clínica
para asumir
que inducen
efectos proliferativos



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Factores de riesgo Estrogenoterapia?

- Más frecuente en sexo femenino
- Menarca temprana / Menopausia tardía
- Primer embarazo después de los 30 años
- Terapia de reemplazo hormonal
- Lactancia
- Disminución de la incidencia con la castración quirúrgica / hormonal



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Acción de los estrógenos

- Síntesis de ADN y proliferación celular
- Reclutamiento estrogénico (de G0 a G1 y fase S)
- Síntesis de factores de crecimiento.
- Estimulación del factor de crecimiento epidérmico
- Transforma Protooncogénes en Oncogénes
- Inhibe la Apoptosis
- Estimulación de la síntesis enzimática (Catepsina D y activador del Plasminógeno)



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Progestágenos

- Acción antiestrogénica – Antimitótico a largo plazo
- El efecto en la mama no parecería ser el mismo al que ocurre en el endometrio
- Deprime la formación de receptores hormonales de Estrógenos
- Estimula la 17β Dehidrogenasa que transforma el E_2 en Estrona
- Reduce la producción de Protooncogénos C-myc y C-fos
- Aumenta la Apoptosis



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

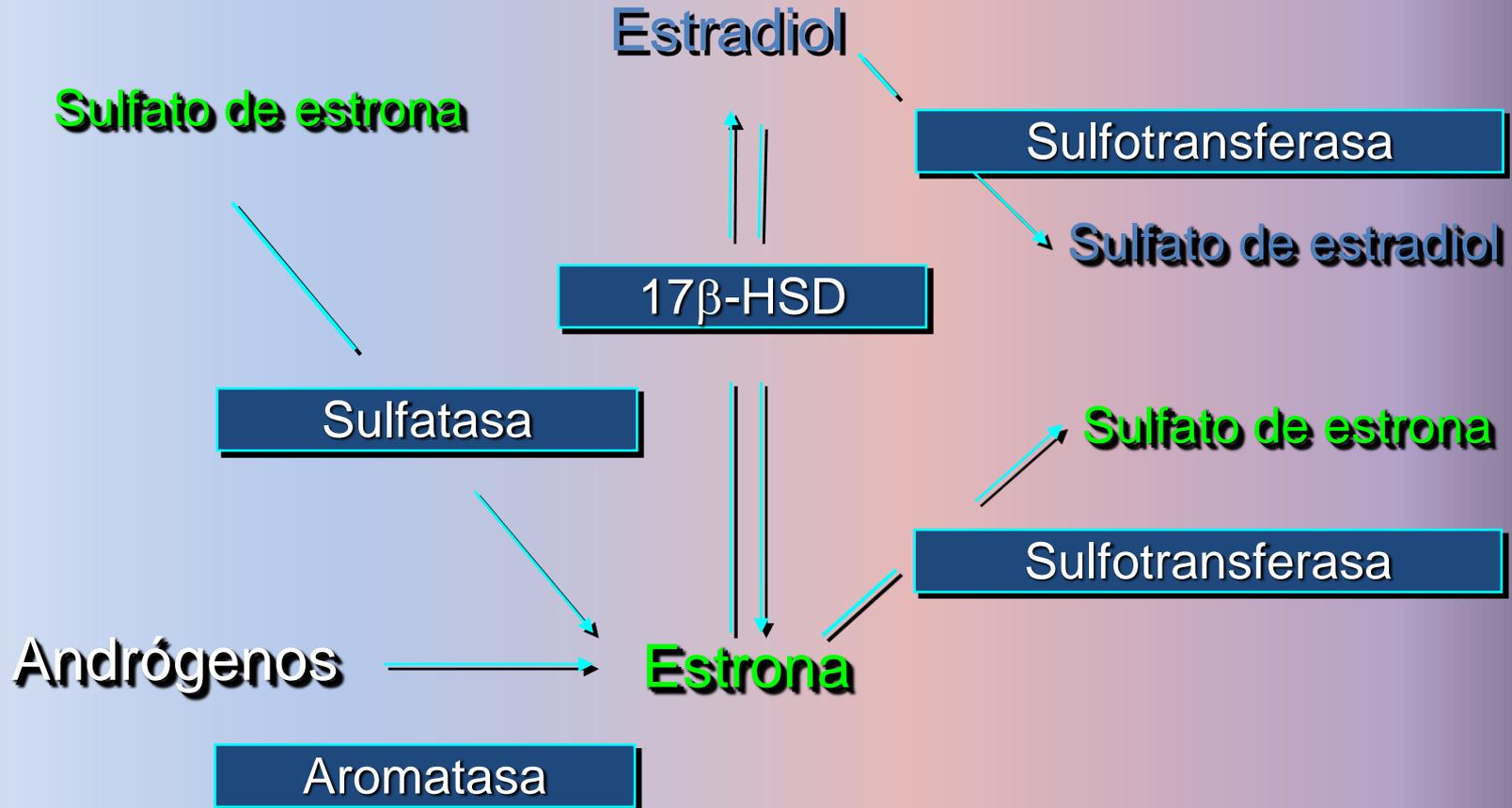
Estrógeno y proliferación del tejido mamario: sistémica versus local

- El mantenimiento de los niveles de estradiol en los tumores depende de los niveles circulantes en sangre

Thijssen, *Zentralbl Gynakol* 1997



Vías de estrógeno en tejido mamario





“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Estrógeno y proliferación del tejido mamario: sistémica versus local

- ❑ La producción local de estradiol ocurre en tejido mamario con cáncer de mama, aumentando la velocidad de crecimiento.

Thijssen, *Zentralbl Gynakol* 1997



“ CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO ”

THR y Cáncer de mama

Estrógeno y proliferación del tejido mamario: sistémica versus local

- ❑ La producción local de estradiol ocurre en tejido con cáncer de mama
- ❑ El mantenimiento de los niveles de estradiol en los tumores depende de los niveles circulantes en sangre

“ La mayor parte del estradiol intratisular proviene de la biosíntesis *in situ* ”

Thijssen, *Zentralbl Gynakol* 1997



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO y MASTOLOGÍA

- ❖ Efecto sobre el tejido mamario
- ❖ Efecto sobre ‘la enfermedad benigna’
- ❖ Efecto sobre la incidencia de cáncer
- ❖ Efecto sobre la densidad mamográfica



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

MASTALGIA GENUINA

ENFERMEDADES BENIGNAS

ENFERMEDADES
PRE-MALIGNAS

- CLIS
- HDA
- Adenosis esclerosante
- Papiloma intraductal

PATOLÓGICA

Novelli, J.E.; Gago, F.E.: “Interpretación Clínica de la Mastalgia”.
Revista Argentina de Mastología. Vol.13 n*41. 179:188, Setiembre, 1994



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THR y Patología benigna

	c/THR (R.R.)	s/THR (R.R.)
H.D.A.	2.87	2.53
Fibroad. Complejo	1.57	1.46
Enf.prolif. s/atipías	1.37	1.13

DUPONT,W.D.; PAGE,D.L.; PARL, F.et al :”Estrogen Replacement Therapy in women with a history of proliferative breast disease”.
Cancer. March 1999. Vol 85. N.6 1277 : 1283 .



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THR en mujeres con alto riesgo de desarrollar Ca. de mama

HDA

HLA

Antec 1er grado

BRCA 1 y 2 mutados



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THR en mujeres con alto riesgo de desarrollar Ca. de mama

“Mujeres postmenopausicas con mutación BRCA
1, el uso de THR no aumento el riesgo”.

Probablemente porque la mayoría son tumores
RH negativos.

Elsen A , et al. Hormono Therapy and the risk of breast cancer in BRCA 1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1361-67.



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THR en mujeres con alto riesgo de desarrollar Ca. de mama

Mujeres con historia familiar de primer grado con
ca de mama o enfermedades proliferativas, el
riesgo aumentaba de 1 (sin antec) a 1,84.

Dupont W, Page D, et al. Estrogen replacement therapy in women with history of
proliferative breast disease. Cancer 1999; 85: 1277-1283.



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THR y Patología benigna

LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO
NO ELEVA SIGNIFICATIVAMENTE EL RIESGO
DE CARCINOMA INVASOR DE LA MAMA
EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE
ENFERMEDADES BENIGNAS.

Por lo tanto la T.H.R. NO ESTÁ CONTRAINDICADA para estas mujeres.

DUPONT,W.D.; PAGE,D.L.; PARL, F.et al :”Estrogen Replacement Therapy in women with a history of proliferative breast disease”.
Cancer. March 1999. Vol 85. N.6 1277 : 1283 .



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO y MASTOLOGÍA

- ❖ Efecto sobre el tejido mamario
- ❖ Efecto sobre ‘la enfermedad benigna’
- ❖ Efecto sobre la incidencia de cáncer
- ❖ Efecto sobre la densidad mamográfica



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Evidencia Epidemiológica

Estudios observacionales

Estudios randomizados

Estudios poblacionales



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Evidencia Epidemiológica

Estudios observacionales



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THR y Cáncer de mama

Desde que en 1986 Gambrell postuló que la progesterona ejercía un efecto protector sobre la mama , en la Rev Maturitas , varios fueron las demostraciones en su contra.

1989 Bergkvist y col, “El RR de ca de mama con el uso de THR combinada por 6 años era de 4,4.

Colditz en el estudio de las enfermeras , demuestra que el agregado de prog a los E2 , no reduce el riesgo de ca de mama . E2 solos 1,31, con Prog 1,41.

1997 Beral y col, “cuando se utiliza THR por más de 5 años, se produce un aumento del riesgo de un 35%.RR 1,35”.

1999 Persson demostró que el RR de ca de mama con 6 años o más de THR aumentaba un 70% con terapia combinada , comparada con ningún aumento con E2 solos.



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y CÁNCER DE MAMA

THR y Cáncer de mama

- Nurses' Health Study - 1976 - 1992
- 121.700 enfermeras (30-55 años)
- 725.550 personas/año - 1935 ca. de mama
- ✓ E2 - RR 1.32 (95% CI 1.14-1.54)
- ✓ E2+Pg - 1.41 (95% CI 1.15-1.74)
- ✓ > 5 años - RR 1.46 (95% CI 1.22-1.74)
- ✓ 60-64 años - R.R. 1.71 (95% CI 1.34-2.18)

Colditz - Junio 1995 - N.Eng.J.Med.

Dr. Luciano Cassab



**“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”**

THR y Cáncer de mama

THR y CÁNCER DE MAMA

EL RIESGO RELATIVO AUMENTA PROGRESIVAMENTE
CON LA EDAD Y EL TIEMPO DE USO

DE LA THR (E2 ó E2 + Pg)

COLDITZ,G.A.;HANKINSON,S.E.;HUNTER,W.C.et.al.: “The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in post menopausal women”.
N.Eng.J. Med.1995 ; 332 : 1589 - 1593.



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Evidencia Epidemiológica

Estudios Randomizados



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Evidencia Epidemiológica

HERS 2002, estudio aleatorio , ciego control – placebo de 4,1 años . 2763 mujeres postmenopáusicas con enf coronaria.

Al azar 0,625 mg de E2 equinos y 2,5 de AMP y grupo placebo. Concluye que la THR no revierte fenómenos coronarios. El número de ca de mama en el grupo tratado fue de 49 vs el placebo de 39, solo un incremento del 0,9% en el RA.

Hulley S. et al. Non cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and estrogen / progestin replacement study follow up (HERS II) Jama 2002. 288; 58-64.



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women

Riesgo aumentado para cáncer de mama

(RR 1.26 - 95 % IC 1 - 1.59) TRH \geq 5 años

Riesgo absoluto 8 por 10000 mujeres/año

**Principal results from the Women's Health Initiative Randomized
Controlled Trial**

Writing Group For the Women's Health Initiative Investigators

JAMA, Julio 17 2002, vol 288: 321-333



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

EVENTOS	R.R.	Riesgo/10.000/año
ENF.CORONARIA	+ 29 %	7 EVENTOS MÁS
STROKE	+ 41 %	8 EVENTOS MÁS
Tromboemb.venoso	+ 111 %	10 EVENTOS MÁS
CÁNCER de MAMA	+ 26 %	8 EVENTOS MÁS
Ca.COLORECTAL	- 37 %	8 EVENTOS MENOS
Fractura CADERA	- 34 %	5 EVENTOS MENOS

Writing Group For the Women s Health Initiative Investigators

JAMA, Julio 17 2002, 288 (3): 366-368

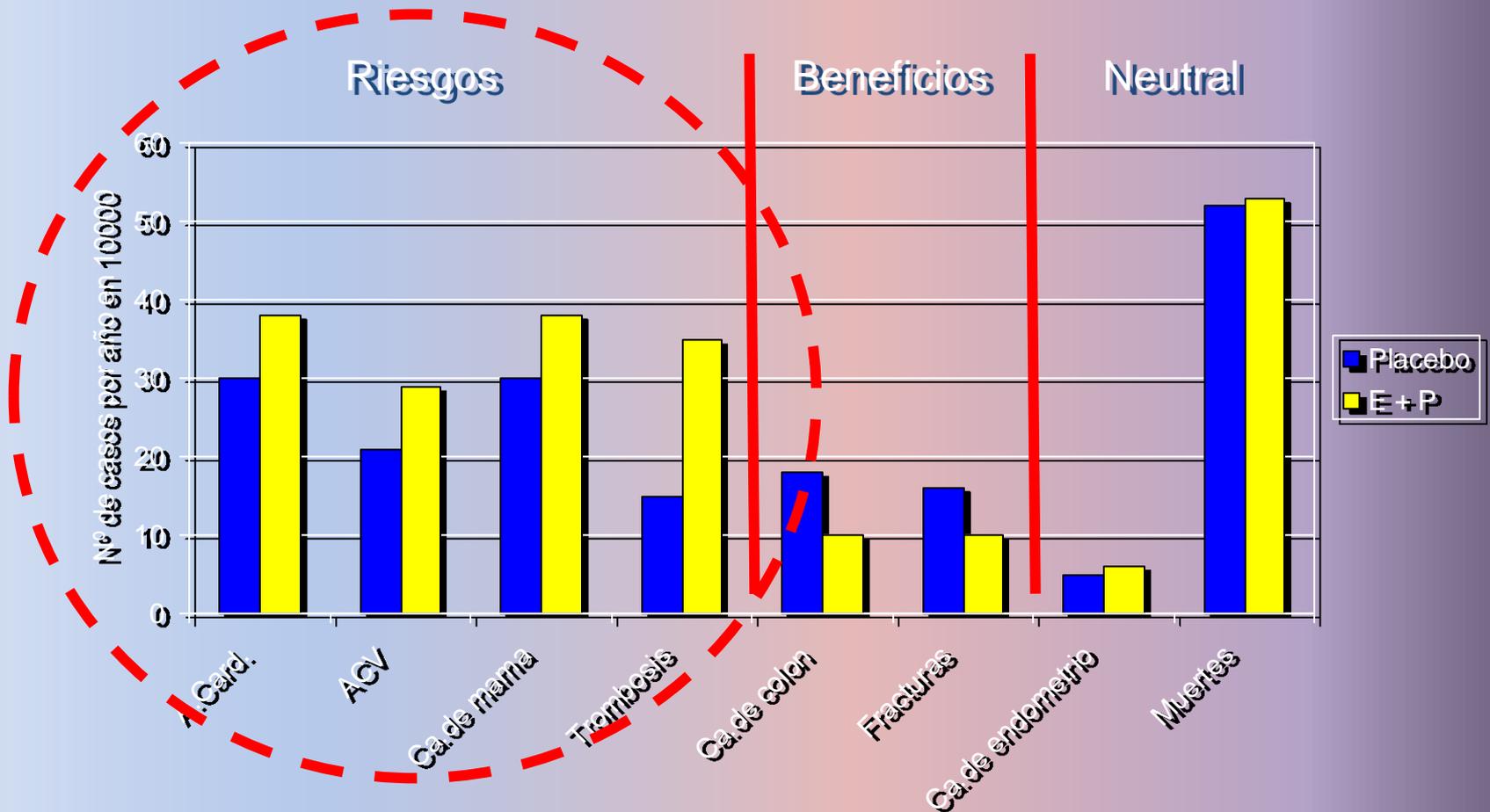
Dr. Luciano Cassab



"CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO"

THR y Cáncer de mama

Tasas de eventos en el grupo tratado vs. placebo





“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

CLIMATERIO - T.H.R.

**Las mujeres que recibieron THR combinada
presentaron menor incidencia de cáncer de colon
pero aquellas que desarrollaron la enfermedad
fueron diagnosticadas en estadíos más avanzados**

*Chlebowski, R.T.; Wactawski-Wende, J.; Ritenbaugh, C.
N Engl J Med 2004 Mar 4;350(10):991-1004*

Se recomienda el estudio minucioso del colon entre las mujeres bajo THR.



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

OBSERVACIONES - 1

- ❖ **NO SE REGISTRARON DIFERENCIAS ENTRE EL BRAZO HORMONAL Y EL PLACEBO EN LA INCIDENCIA DE CARCINOMA IN SITU DE MAMA .**
- ❖ **AL TOTALIZAR LOS CARCINOMAS INVASORES DE MAMA NO SE TUVO EN CUENTA EL ANTECEDENTE DE OTRO TRATAMIENTO HORMONAL PREVIO .**
- ❖ **MUCHAS PACIENTES INCLUÍDAS EN EL PROTOCOLO PRESENTABAN RIESGOS INTRÍNSECOS PARA ENFERMEDAD CORONARIA .**



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

OBSERVACIONES - 2

❖ LAS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS Y

LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

NO SON LAS ÚNICAS EMPLEADAS USUALMENTE .

❖ LAS DOSIS RECOMENDADAS EN LA ACTUALIDAD

SON INFERIORES A LAS DEL ENSAYO .



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL CONCLUSIONES

- LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO COMBINADA **NO ESTÁ INDICADA** PARA EL TRATAMIENTO O LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
- SI BIEN EL INCREMENTO DEL CÁNCER INVASOR DE MAMA CONSIDERADO EN FORMA INDIVIDUAL (<1%/año) PARECE NO TENER IMPORTANCIA, SI SE TOMAN EN CUENTA MUCHOS AÑOS DE TRATAMIENTO EN MILLONES DE MUJERES, SE CONVIERTE EN UN **VERDADERO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA .**



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THE MILLION WOMEN STUDY

A confidential national study of women's health

1.084.110 mujeres (50 - 64 años)

- La mitad había utilizado THR
- Se registraron **9364** cánceres invasores
- Se produjeron **637** muertes por la enfermedad

- 🇺🇸 Estrógenos R.R. 1.30 (IC 1.21 - 1.40) $p < 0.0001$
- 🇺🇸 E₂ + Progestágenos R.R. 2.0 (IC 1.88 - 2.12) $p < 0.0001$
- 🇺🇸 Tibolona R.R. 1.45 (IC 1.25 - 1.68) $p < 0.0001$



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THE MILLION WOMEN STUDY

A confidential national study of women's health

**Breast cancer and hormone-replacement therapy in the
Million Women Study**

Million Women Study Collaborators

*Prof Valerie Beral, Cancer Research UK Epidemiology Unit, Gibson
Building, Radcliffe Infirmary, Woodstock Road, Oxford OX2 6HE, UK*



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THE MILLION WOMEN STUDY
A confidential national study of women's health

**Las usuarias actuales de THR
tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama incidental
y de muerte por la enfermedad.**

**El efecto es sustancialmente mayor con
los esquemas de estrógenos más progestágenos
que con otro tipo de drogas .**



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Otras formas de THR

Fitoestrogenos y riesgo de Cáncer de mama

Los estrógenos de origen vegetal, las Isoflavonas que se encuentran en la soja, al aumentar la SHBG, disminuirían los riesgos del E2 libre en el cáncer de mama.

Las Isoflavonas , al tener una doble función estrogénica y antiestrógeno, le permite balancear los síntomas de la menopausia.



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Otras formas de THR

Fitoestrogenos y riesgo de Cáncer de mama

- ✓ Alivian los síntomas de la menopausia
- ✓ Aumentan la densidad osea de las ptes en la postmenopausia
- ✓ Disminuyen los riesgos coronarios al disminuir la placa arterial
- ✓ Mejoran los niveles de colesterol
- ✓ Un estudio realizado en el Medical Research Council en el Reino Unido. Ptes con el gen de la SHBG aumentada, estaban protegidas del cáncer de mama. Muy bajo N^o de ptes.

Yen L. ET AL. Imperfections of gen variants in cancer de mama. An example f dietary isoflavones and the D356N in the SHBG gen. Cancer res 2006, 66: 8980-3.



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

TRATAMIENTO DEL CLIMATERIO

TIBOLONA

Compuesto sintético

Sus metabolitos, 3 alfa y beta OH tibolona

se unen a receptores de E2

Otros a receptores de Prog y Andrógenos

Tienen efecto E2 en cerebro, vagina y hueso

No actuarían sobre la mama y el endometrio



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Densidad Mamográfica y Mastalgia (expresada en porcentajes)

	Aumento de densidad mamográfica	Mastalgia (EA)
Tibolona	5.9	3.6
E2/NETA	50.0¹	33.3
Placebo	0.0	0.0

¹ p<0.001 versus tibolona y placebo

Von Schoultz, (2000) 8th World Congress of Gynecological Endocrinology

Densidad mamográfica

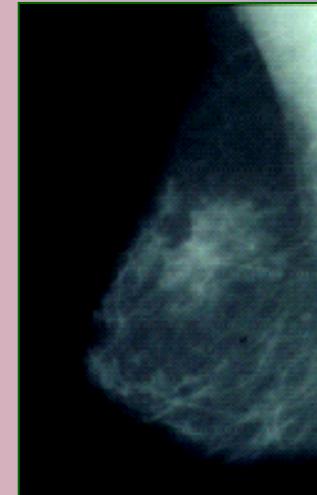
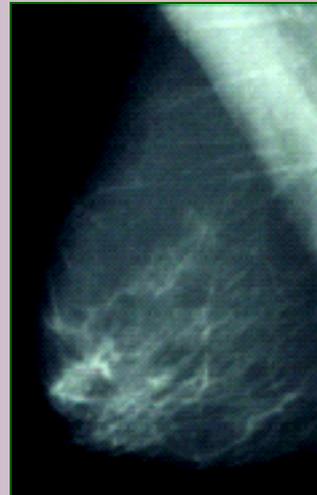
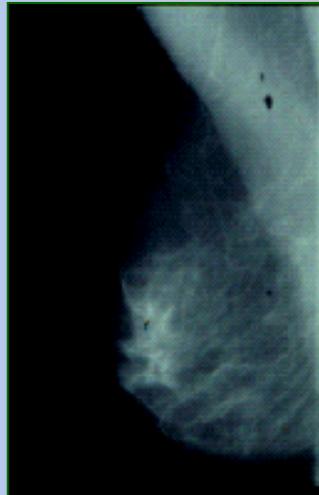
Modificaciones en la densidad mamográfica de 3 pacientes

E₂/NETA

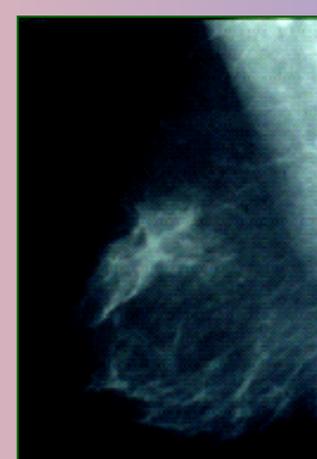
Tibolona

Placebo

Antes



*Después de
seis meses de
tratamiento*





“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Tibolona y Mama: Observaciones Clínicas

- + Baja incidencia de mastalgia
- + No aumenta la densidad mamográfica



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THR en pacientes con Cáncer de mama

TIBOLONA

Ensayo LIBERATE, selección de pacientes al azar, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de Tibolona para el alivio de los síntomas de la postmenopausia en pacientes con antec de cáncer de mama. Comenzó en el 2002 y fue suspendido por aumentar las recurrencias de la enfermedad.

Von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal Hormone Therapy after Breast Cancer: The Stockholm Randomized Trial. J Natl Cancer Inst 2005; 97; 533-535.



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

TRATAMIENTO DEL CLIMATERIO

TIBOLONA

Se propone como una alternativa útil en mujeres con antecedentes de tumores hormono-dependientes, endometriosis, mastopatías benignas ó mamografías con aumento de la densidad

Colacurci, N.; Melle, D.; Franciscis, P. et al: “Effects of Tibolone on the breast”.
Eur. J Obst Gynecol Reprod Biolog. 1998 ; 80 : 235 - 238



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THR después del Cáncer de mama

HABITS Hormonal Replacement Therapy after Breast Cancer.

Incluyó 434 ptes con seguimiento medio de 2,1 años. 33 recurrencias, 26 en el grupo de THR y 7 en el grupo de terapias no hormonales. RR 3,3. Interrumpido por aumentar el riesgo.

Estudio de Estocolmo

378 mujeres , seguimiento 4,1 años. 24 recurrencias . 11 en el grupo de THR y 13 en el grupo de otras no hormonales.

Holmberg L, et al. HABITAS steering and datamonitoring commitees HABITS. A randomised comparison: trial stopped. Lancet 2004, 7: 453-455.

Von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal Hormone Therapy after Breast Cancer: The Stockholm Randomized Trial. J Nath Cancer Inst 2005; 97; 533-535.



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO y MASTOLOGÍA

- ❖ Efecto sobre el tejido mamario
- ❖ Efecto sobre ‘la enfermedad benigna’
- ❖ Efecto sobre la incidencia de cáncer
- ❖ Efecto sobre la densidad mamográfica



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Densidad mamográfica y TEP

Pike MC. Breast Cancer Research, 2002;4(6):222-3

- “Hay pruebas suficientes que apoyan el uso de cambios en las densidades mamográficas como una señal de riesgo de cancer de mama”.

National Women’s Health Network (Prima Publishing, 2002)

- “Las mamas radiológicamente densas son un problema, ya que dificultan la detección del cáncer con la mamografía .”



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACIÓN EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

DENSIDAD MAMOGRÁFICA

- ❖ **PROLIFERACIÓN DEL EPITELIO Y DEL ESTROMA**
- ❖ **ASOCIACIÓN CON : EDAD, STATUS MENOPÁUSICO,
PARIDAD, PESO Y ALTURA**
- ❖ **POSIBLES ASOCIACIONES : RAZA, NUTRICIÓN, ALCOHOL,
ACTIVIDAD FÍSICA E HISTORIA FAMILIAR**

Boyd et al: Cancer Epid. Biomarkers & Prev., 1998 ; 1133 - 1144



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

DENSIDAD MAMOGRÁFICA

- ASOCIADA CON LA FUNCIÓN OVÁRICA
- AUMENTA EN LA MENARCA TEMPRANA
- AUMENTA EN LA FASE LÚTEA
- AUMENTA CON LA THR

Boyd et al: Cancer Epid. Biomarkers & Prev., 1998 ; 1133 - 1144



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THR y Mamografía

Efecto sobre la especificidad y la sensibilidad del screening mamográfico

- Programa de screening mamográfico en 8779 pacientes postmenopáusicas

- ☰ Especificidad :
 - No usuarias 86%
 - Usuarias anteriores 86%
 - Usuarias corrientes 82%
 - RR de falsos positivos para usuarias corrientes y anteriores 1,71% vs. no usuarias 1,16%(CI 95%)
- ☰ Sensibilidad :
 - RR falsos negativos para usuarias corrientes vs. no usuarias fue de 5,23%, usuarias anteriores vs. No usuarias 1,06% (CI 95%)

Conclusión - Baja especificidad : incrementa el costo del screening
- Baja sensibilidad : disminuye la efectividad



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

Densidad mamaria y TRH

THR y Cáncer de mama

Efecto de la edad en la densidad mamaria

- La sensibilidad aumenta con la edad
- Menos de 40 años 54%
- 40 a 49 años 77%
- 50 a 64 años 78%
- Mayor de 64 años 89%

☰ Con TRH : 74 %

☰ Sin TRH : 81%

Conclusión: La edad es un factor determinante en la sensibilidad mamográfica en mayores de 40 años. Esta se encuentra disminuída con el uso de TRH, pero no existen recomendaciones de un screening diferente en aquellas pacientes bajo tratamiento hormonal.

Rosemberg RD, et al. Effects of age, breast density and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity. Review of 183.134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. Radiology 1998, 209 (2):511-8.

Dr. Luciano Cassab



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Cáncer de mama y TRH

TRH y Screening mamográfico

- Fueron testeadas 41.062 mujeres bajo algún tipo de tratamiento sustitutivo.
- Reducción de la sensibilidad entre usuarias vs. no usuarias (71 vs. 92%)
- La incidencia de cáncer de intervalo entre usuarias de TRH era 3,5 veces mayor que las no usuarias en el primer año y de 1,7 veces mayor en los siguientes dos años.

Seradour B, et al. Arcades Hopital de la Timone, Marseille, France.

J.Med.Screen. 1999; 6 (2):99-102.

Dr. Luciano Cassab



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Cáncer de mama y TRH

Pronóstico durante la TRH

- Diagnóstico precóz
- Grado histológico favorable
- Menor porcentaje en fase S
- Mayor proporción de receptores positivos

Sobrevida

- Mejor sobrevida global y disminución de la mortalidad general
- ¿Regresión del tumor después de la supresión ?
- Mayor susceptibilidad al tratamiento antiestrogénico

Bergkvist L., et al. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen progestin replacement therapy. Am. J.Epidemiol 1998; 130:221-8.

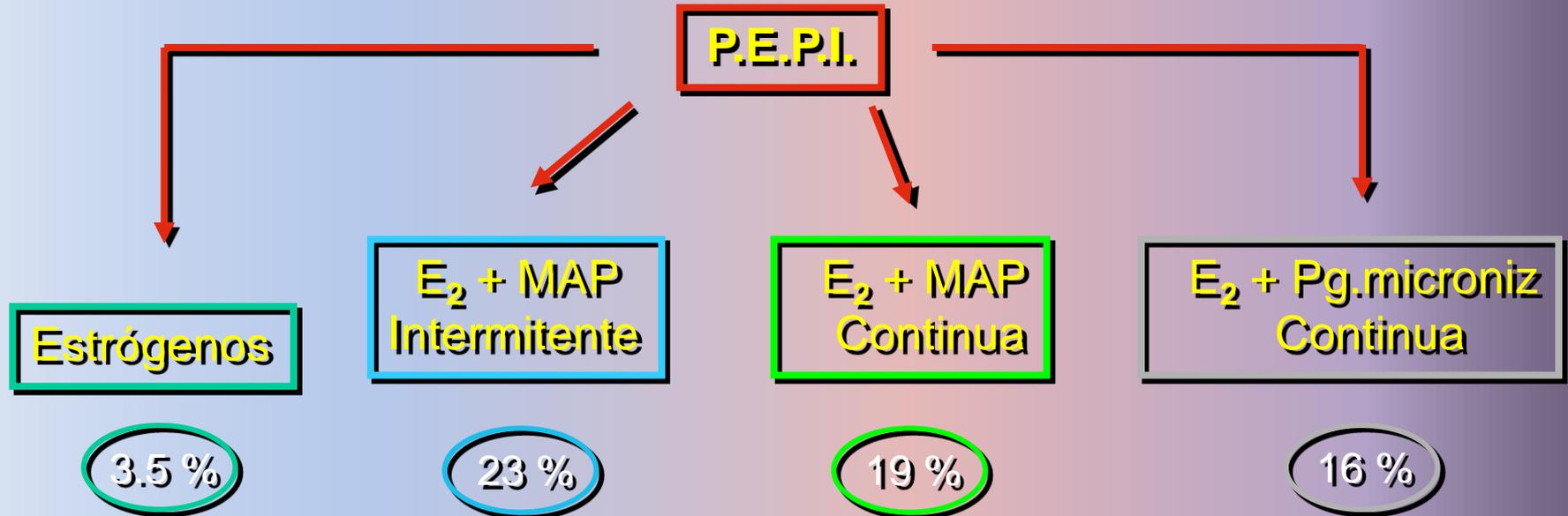


“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

PATOLOGÍA MAMARIA

THR y Cáncer de mama

Progesterona



PEPI : Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions .

Greendale, G.A.; Reboussin, B.A.; Sie, A.: “Effects of estrogen and estrogen/progestin on mammographic parenchymal density”. *Ann.Intern.Med.* 1999, 130 : 262 - 269.



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

Estudio PEPI

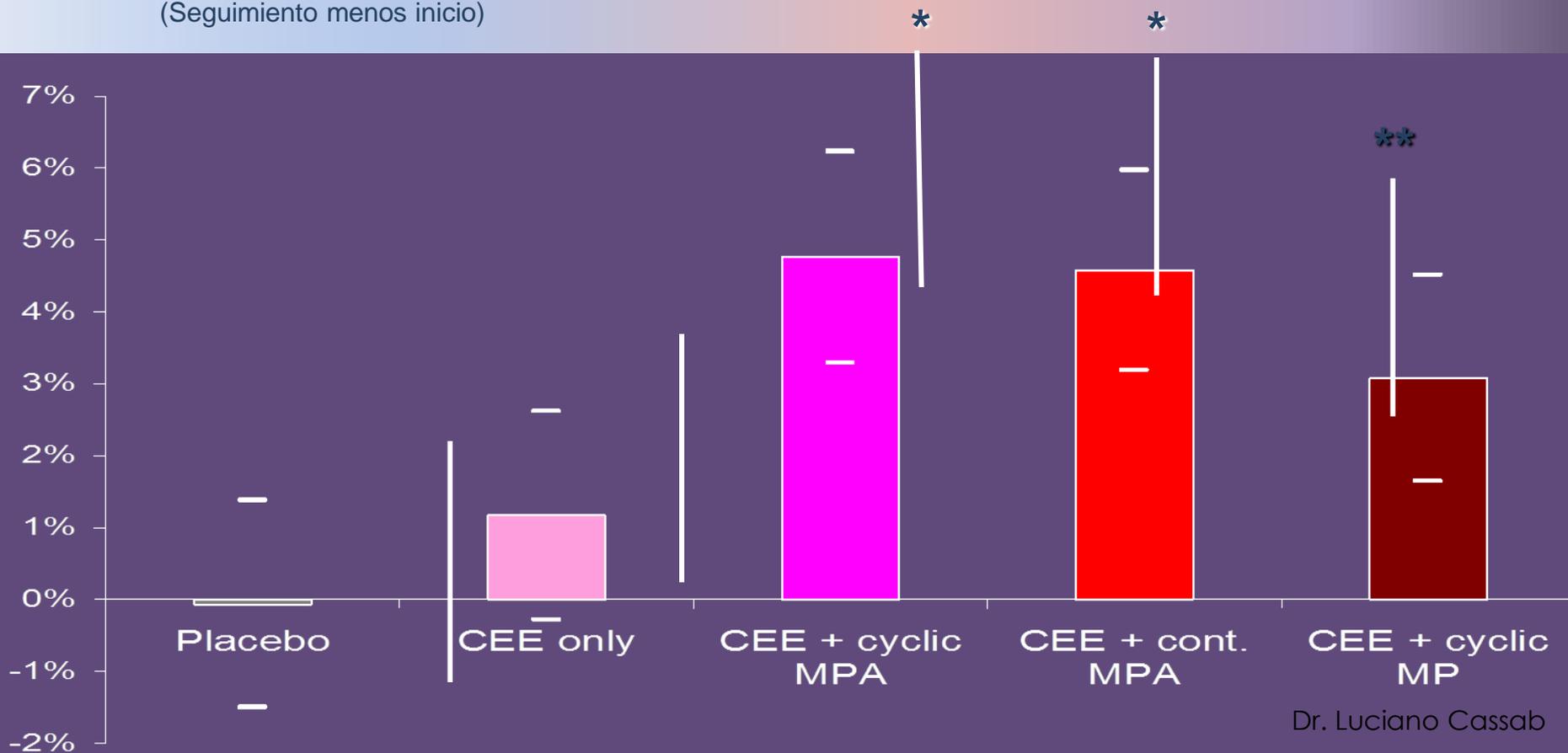
THR y Cáncer de mama

Cambios en el porcentaje de densidad desde el inicio hasta 12 meses de seguimiento

Greendale et al. *J. Nat. Cancer Inst.* 2003;95(1):30-7

Cambio de la densidad en porcentaje
(Seguimiento menos inicio)

* $P < 0.001$ ** $P = 0.002$





“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

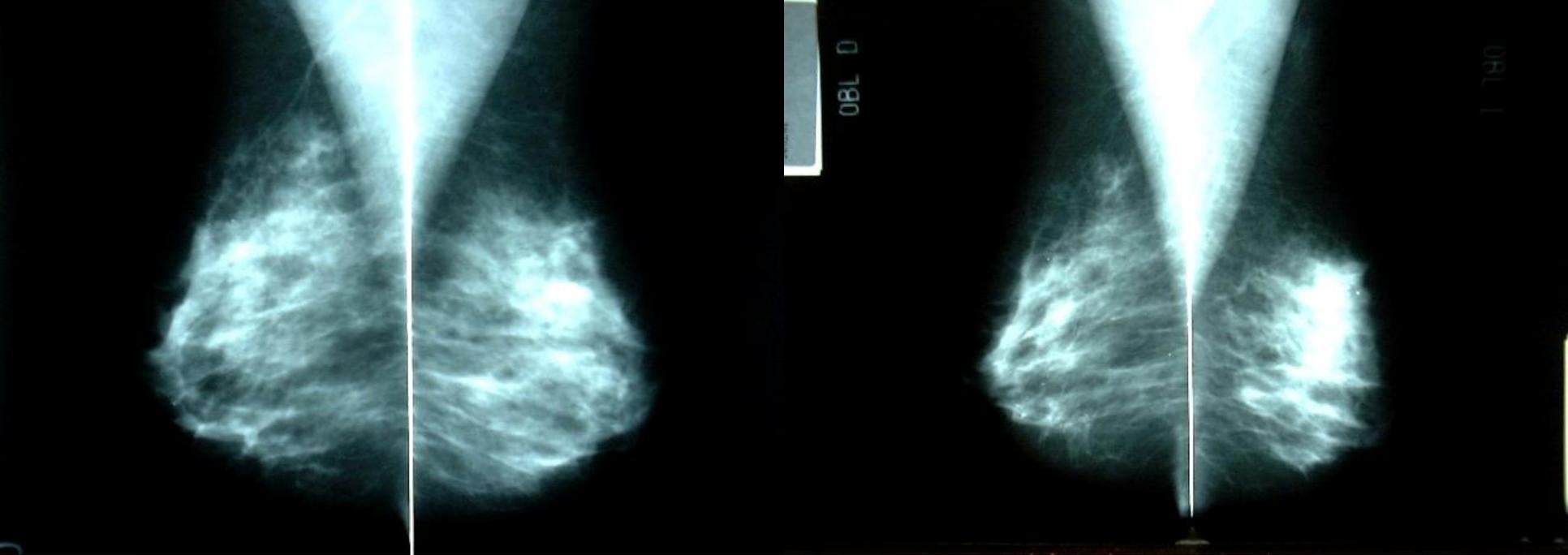
THR y diagnóstico de cáncer

La Mamografía es el mejor test diagnóstico en mujeres > 50 años

La TRH puede inducir cambios mamográficos

- Incremento difuso de la densidad (THR)
- Aumento del tamaño de fibroadenomas (THE)
- Desarrollo ó aumento del tamaño de quistes (THE)

THR puede disminuir la sensibilidad para el diagnóstico precoz



**AUMENTO DE LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA
con Terapia Hormonal de Reemplazo**



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

DENSIDAD MAMOGRÁFICA y T.H.R.

Conclusiones de diferentes publicaciones (1)

- ✓ La T.H.R. produce aumento de la densidad mamográfica en algunas mujeres .
- ✓ El aumento de la densidad Mx. está más relacionado con el tipo de T.H.R. que con factores de riesgo conocidos para cáncer de mama.
- ✓ Las preparaciones con estrógenos/progesterona continua producen mayor aumento de la densidad, pero no se observan los mismos efectos en todas las mujeres.

Ruth Warren: Hormones and Mammographic Breast Density.

Maturitas Master Class. Lisboa, 22-24 Octubre 2003

Dr. Luciano Cassab



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

DENSIDAD MAMOGRAFICA y T.H.R.

Conclusiones de diferentes publicaciones (2)

- ✓ Los estrógenos solos y la Tibolona producen menos modificaciones
- ✓ Mujeres con baja densidad mamográfica pre-tratamiento tienen mayores probabilidades de aumentarla
- ✓ El aumento de la densidad se produce rápidamente y disminuye al suspender la medicación .

Ruth Warren: Hormones and Mammographic Breast Density.

Maturitas Master Class. Lisboa, 22-24 Octubre 2003

Dr. Luciano Cassab



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

Densidad mamográfica y THR

“La terapia hormonal combinada reduce la sensibilidad mamográfica creando una situación casi única, en la que el agente aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad y al mismo tiempo, demora su detección.”



“CURSO SUPERIOR DE ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

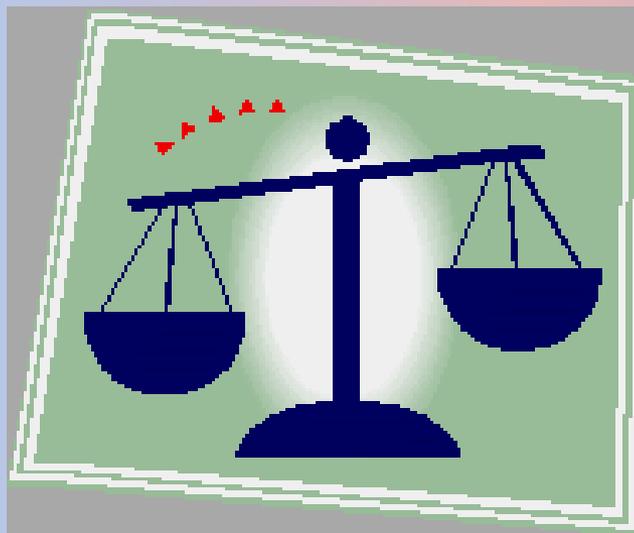
THR y Cáncer de mama

THR

Tal vez los riesgos de cáncer de mama sean mínimos.

Riesgos

- Cáncer de mama
- Cardiovasc.
- A.C.V.
- otros



Beneficios = ?

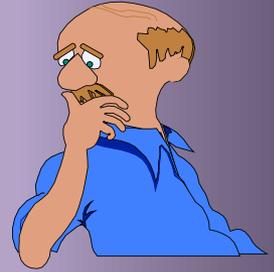
- Sólo la mejoría de los síntomas



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

THR y Cáncer de mama



**Conviene tener siempre presente, que lo que más importa
en el soporte médico de la mujer menopáusica,
no es si la THR está indicada ó contraindicada,
sino cuál es el mejor tratamiento para ella,
después de tener en cuenta los riesgos y beneficios.**



“CURSO SUPERIOR DE
ACTUALIZACION EN CLIMATERIO”

THR y Cáncer de mama

**Luces
por favor**

Gracias por su atención