

**Manejo de los síntomas
climatéricos en situaciones
especiales: Patología benigna y
maligna de la mama.
Otras patologías oncológicas.**



Dr FRANCISCO BASILIO

- Doctor de la Universidad de Buenos Aires.
- Prof. Regular Adjunto de Ginecología- *UBA*.
- Ex Jefe de Departamento Materno Infantil del Hospital Carlos Durand de Bs As.

Cuándo utilizar THR?

- Hay una indicación clara
- Se ha realizado una historia clínica completa con examen físico
- Se cuenta con mamografía reciente
- Se descartaron contraindicaciones
- Se han discutido los potenciales riesgos y beneficios individuales con la paciente

Cáncer de mama en el mundo

- Hoy, uno cada dos hombres y una cada tres mujeres tendrá algún tipo de cáncer en su vida.
- Hay más de un millón de casos nuevos de ca de mama por año en el mundo, que comprenden el 23% de todos los cánceres en mujeres.
- Más de la mitad son en los países industrializados.

LOS ESTROGENOS AUMENTARIAN EL RIESGO DE CANCER DE MAMA POR

- **PROMOVER PROLIFERACION CELULAR y AUMENTO de TAMAÑO del TUMOR**
- **DIFICULTAR el DIAGNOSTICO → producen MAYOR DENSIDAD RADIOLOGICA y aumentan el TIPO HISTOLOGICO LOBULILLAR**

EFEECTO DE LA THR DEL CLIMATERIO SOBRE LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA.

Constituye un factor de riesgo independiente para el ca de mama. Correlaciona con ciertos factores de riesgo modificables, como los niveles de hormonas circulantes, la dieta, y el IMC.

El uso de THR aumenta la densidad de la mamografía en 10 a 30% de los casos antes de 4 meses, aunque no está claro si esto correlaciona con > riesgo de ca.

Boyd N. New England Journal of Medicine. 2007;356:227–236.
Chlebowski RT. J Natl Cancer Inst. 2003;95:4–5.
Bisanti T. Minerva Ginecol 2004;56(2):125-30.

Cáncer de Mama y Uso de THR

Chen C. JAMA 2002, 287:734:41.

Depart. of Epidemiology-University of Washington, Seattle-USA.

- ➔ **Encuentran asociación significativa entre uso de THR y riesgo de cáncer de mama de tipo histológico lobulillar.**
- **THR uso prolongado > 57 meses: 3 veces mayor (OR 3.07)**
- **THR uso combinado actual: 4 veces mayor (OR 3.91)**

Otros estudios previos similares:

Newcomer LM, Am J Epidem 1999, 149-579.

Li CI et al. Cáncer 2000, 88:2570-7

Utilización de THR en mujeres sanas durante 5 años. Riesgo de carcinoma mamario invasor.

NHS. Nurse Health Study. *JAMA* 1993.

RR: 1,46

Colaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cáncer. *Lancet* 1997.

RR: 1,35

HERS. Heart & Estrogen/progestin Replacement Study. *JAMA* 1998.

RR: 1,27

WHI. *JAMA* 2002.

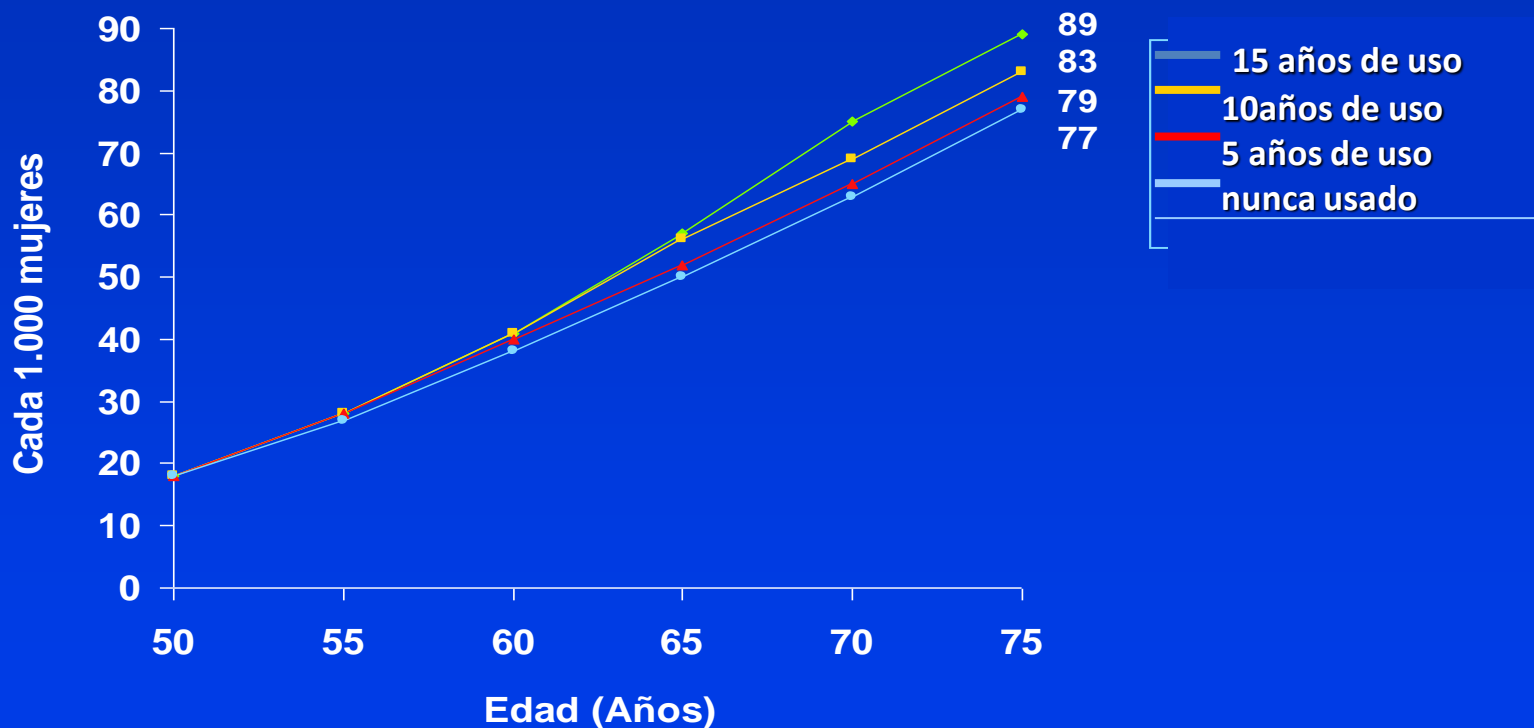
HR: 1,26.

MWS. Million Women Study. *Lancet* 2003.

RR: 2,00

Se ha sugerido que en el estudio WHI la THR combinada promovió principalmente el crecimiento de tumores ocultos mínimamente iniciados, más que la iniciación de tumores nuevos (Santen RJ. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;137:150-6).

Incidencia acumulada estimada de cáncer de mama con THR



WHI

RESULTADOS DE CANCER DE MAMA INVASOR

- **5° año uso THR** (HAZARD RATIO - RR valorado año a año) **1,26** (IC 0,83-1,92)

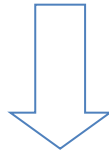
Aprox. un caso de ca mamario extra por año, después de 5 años de uso de THR, cada 1000 mujeres.

Riesgo < que factores de estilo de vida como poca actividad física u obesidad.

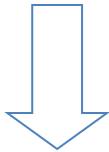
1° año HR: 0,62 ; 2° año HR: 0,83.

**-WHI-
RIESGO DE CANCER DE MAMA
EN MUJERES SIN THR PREVIA**

HR : 1,06



Corresponde a un incremento ínfimo del riesgo



0,12 % en 5,2 años

WHI-rama con estrógenos solos- y Ca de mama

- Después de 11,8 años de seguimiento, el uso de ECE, durante 5,9 años (mediana), no se asoció con $>$ ó $<$ riesgo de EC, TVP, ACV, fractura de cadera, ca colorrectal, o de la mortalidad total.
- Hubo reducción paradójica de la incidencia de ca de mama del 23% (RR 0.77) y de la mortalidad por el ca (RR 0,37) estadísticamente significativa.

(Esta disminución en el riesgo de ca de mama, no se observó ni en el MWS-RR 1.30, ni en el EPIC-RR 1.42).

Anderson G. Lancet Oncol 2012;13(5):476-86

LaCroix AZ. JAMA 2011;305:1305-14.

Bakken K. Int. J Cancer 2011;128(1):144-56.

Beral V. Lancet 2003; 362 (9382):419-27.

THR y Riesgo de cáncer de mama

- Los estudios no han clarificado si el riesgo varía significativamente según los distintos estrógenos/progestágenos/andrógenos, las diferentes dosis, tipos de esquema -continuo o secuencial- y/o vías de administración.

Estrogen and progestagen use in postmenopausal women:2010 position statement of The North American Menopause Society, Menopause 2010;17(2):242-55

Tanto la utilización de progesterona micronizada o de dydrogesterona, como la administración secuencial, parecen ser menos riesgosas que la de otros progestágenos o del régimen continuo(*resultados del E3N Cohort Study*).

*Fournier A J. Breast Cancer Res Treat. 2008; 107(1): 103–111.
Lyytinen H. Obstet Gynecol 2009;113(1):65-73.
Kim JJ. Endocr Rev. 2013;34(1):130-62.
Gompel A. Climacteric. 2012;15 Suppl 1:18-25.*

Riesgo de Ca mama, por el uso de THR, en mujeres con Antecedentes Familiares de Ca de mama

-RESULTADOS CONTROVERTIDOS-

Varios estudios no encontraron aumento significativo del RR entre usuarias de THR > 5 años vs no usuarias.

-Colditz GA. J Natl Cancer Inst. 1996; 88(6):365-71.

-Stanford J. JAMA. 1995; 274(2):137-42.

-Sellers T. Ann Intern Med. 1997;127(11).

Tradicionalmente, en mujeres con historia personal de cáncer de mama, el uso de THR ha sido considerado como una contraindicación absoluta, debido al temor de reactivar una enfermedad oculta.

PRIMUM NON NOCERE
(primero no dañar)

THR en pacientes con Ca de mama

- Metaanálisis: Se identificaron 15 estudios con un total de 1416 pacientes con Ca mama usando THR. No se encontró incremento de la recurrencia, ni de la mortalidad. *Batur P. Maturitas. 2006;53(2)*
- Los estudios observacionales no muestran aumento del riesgo. *Chlebowski RT. Lancet 2004;363(9407):410-1.*

HABITS

(Hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?)

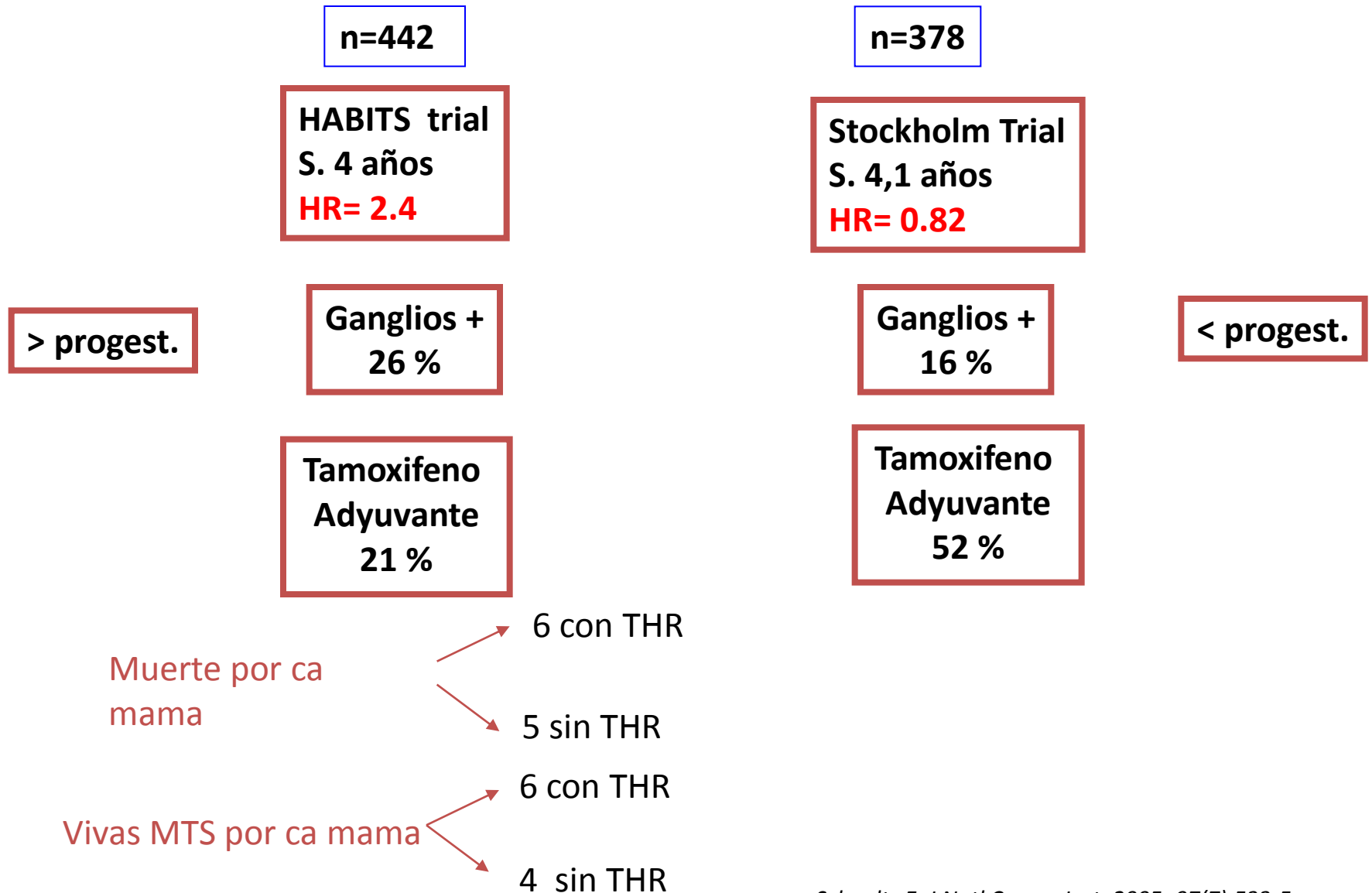
Primer estudio prospectivo y randomizado para evaluar
la seguridad de uso de THR en mujeres
con cáncer de mama

- Finaliza en diciembre 2003 cuando alcanzó un Hazard Risk de 3,3 superando al máximo el previamente estimado de 1,36
- Se evaluaron 345 pacientes con 2.1 años de seguimiento promedio, tras 2 años de THR

Holmberg L. Lancet 2004;363(9407):453-455.

Holmberg L. J Natl Cancer Inst. 2008;100(7):475-82

2 estudios Suecos, randomizados, de tamaño comparable, mostraron divergencia en la recurrencia de Ca de mama:



Hay cánceres de mama que se pueden seleccionar para poder utilizar THR?

- No hay cánceres “buenos”.
- Todavía la biología individual no es conocida.

Que dice la Sociedad Norteamericana de Menopausia sobre el uso de THR en pacientes con Ca de mama?.

- Las evidencias son controversiales → divergencias entre los estudios observacionales sin $>$ RR de recurrencia y los randomizados con $>$ RR.
- Sin embargo, los datos sugieren que en estas pacientes el uso de TRH no es seguro, y puede ser asociado con un incremento del riesgo de recurrencia del ca de mama.

THR/TEP y Cáncer de mama

- La TEP incrementa la proliferación celular mamaria, la mastalgia, y la densidad mamográfica. Los progestágenos tendrían la acción mitogénica en la mama.
- Un caso de Ca mamario extra por año, después de 5 años de uso de TEP, cada 1000 mujeres (WHI 8 casos/10000 /con TEP por 5 o más años)-(< 0,1% por año).
- El riesgo de Ca aumenta a partir del 4^{to} año de uso, es mayor cuando la terapia se inicia cercana a la menopausia, y en las mujeres delgadas.
- En el WHI, este riesgo, estuvo limitado a las mujeres que habían recibido TEP previo al enrolamiento.
- Modesta evidencia sugiere que el riesgo desaparece después del 3^o-5^o año del cese del tratamiento.

THR. Ventana de oportunidad?

Tanto el WHI, como el EN3 francés, y el Million Women Study inglés, han reportado datos que muestran que el riesgo de contraer Ca de mama es mayor cuando la THR se inicia en la posmenopausia temprana, en contraste con las conclusiones sobre las enfermedades cardíacas, derrame cerebral, TEV, y mortalidad por cualquier causa, que sugieren una mayor seguridad en las mujeres jóvenes más cerca de la menopausia.

Para todos los resultados, con el uso de THR, el riesgo absoluto de eventos en las mujeres más jóvenes es inferior al de las mujeres mayores.

Prentice R. Am J Epidemiol.2008;167:1407–1415.

Anderson GL. Maturitas. 2006;55:103–115.

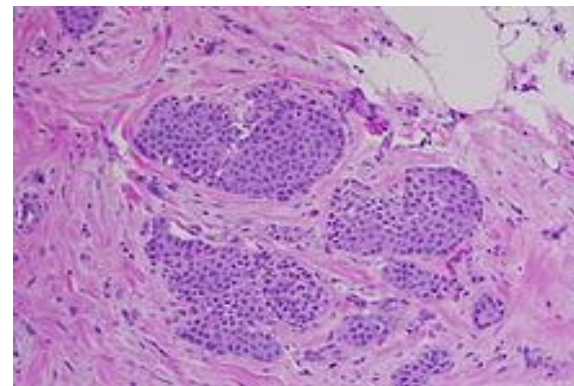
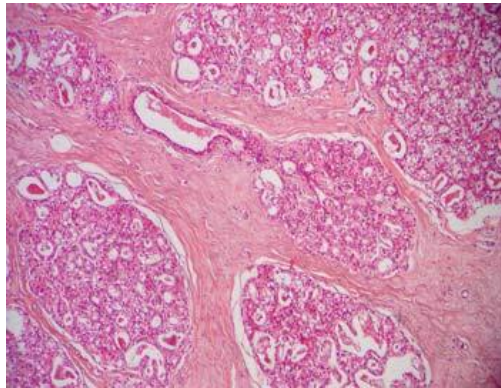
Fournier A. J Clin Oncol. 2009;27:5138–5143

Beral V. J Natl Cancer Inst.2011;103:296–305.

Lesiones Mamarias Benignas

El término “enfermedad mamaria benigna”

- Se refiere a diversas anomalías histológicas, que abarcan más de 35 procesos diferentes, y es por lo tanto confuso.



Clasificación Colegio Americano de Patólogos (1986)

Lesiones mamarias benignas según el RR de ca de mama invasor.

I. Lesiones mamarias no proliferativas (sin riesgo aumentado)

- Quistes y metaplasia apócrina
- Ectasia ductal
- Hiperplasia epitelial ductal leve.
- Calcificaciones
- Fibroadenoma y lesiones relacionadas

II. Trastornos mamarios proliferativos sin atipía (riesgo ligeramente aumentado 1,5-2 veces)

- Adenosis esclerosante
- Lesiones esclerosantes y complejas
- Hiperplasia epitelial ductal moderada y florida
- Papilomas intraductales

III. Lesiones proliferativas atípicas (riesgo moderadamente aumentado 4-5 veces)

- Hiperplasia lobulillar atípica
- Hiperplasia ductal atípica
- *El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) y el ductal in situ (CDIS) tienen un riesgo relativo 8-10 veces >*

THR EN POSTMENOPAUSIA NO AUMENTA EL RIESGO DE CANCER DE MAMA EN MUJERES CON HISTORIA DE ENFERMEDAD BENIGNA DE LA MAMA

Año **1°Autor**

1986

Brinton

1987

Wingo

1988

Rohan

1991

Dupont

1991

Kaufman

1991

Palmer

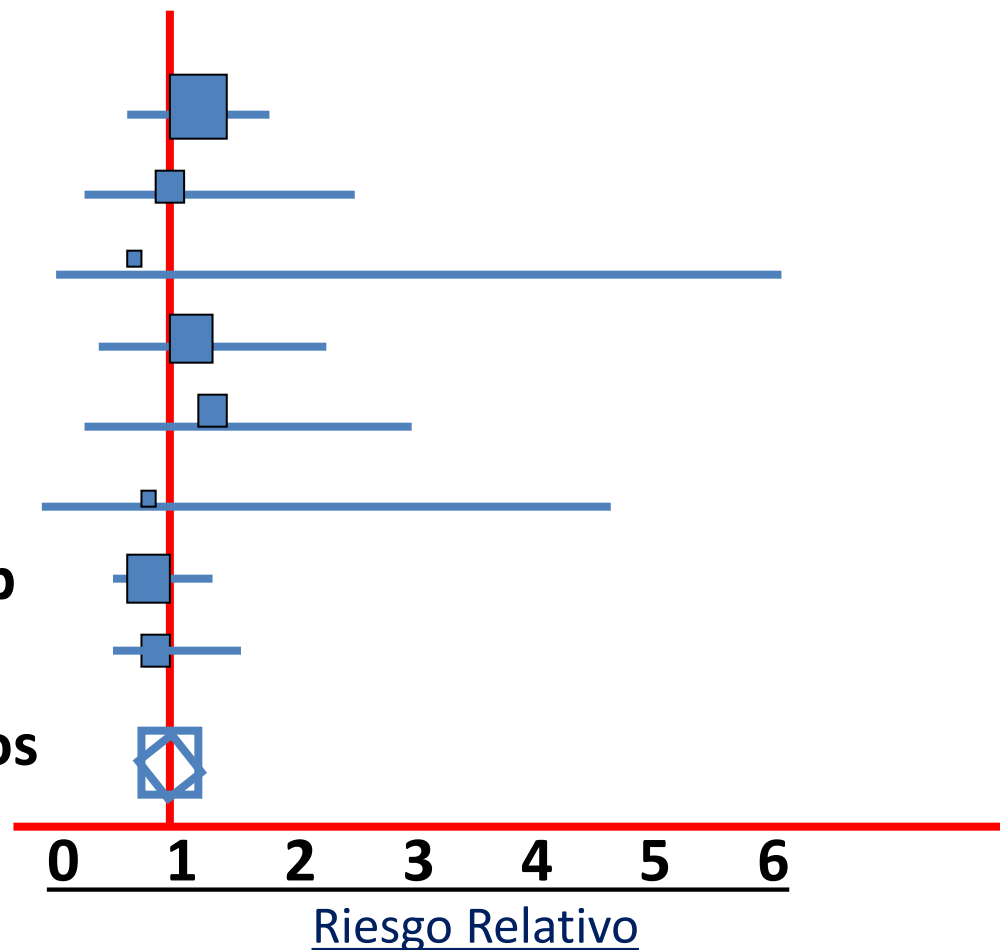
1995

Newcomb

1995

Stanford

Todos los estudios



RIESGO RELATIVO DE CARCINOMA INVASIVO DE MAMA EN MUJERES MENOPAUSICAS QUE RECIBIERON THR, CON HISTORIA DE ENFERMEDAD BENIGNA DE LA MAMA.

<u>THR</u>	<u>Nºpacientes</u>	<u>RR (95%IC)</u>
SI - duración	3374	0.91 (0.68-1.2)
1 - 12 meses	707	1.00 (0.65-1.6)
1 - 5 años	888	0.78 (0.51-1.2)
> 5 años	1779	0.98 (0.69-1.4)
NO	2028	1.00

Los 2 estudios principales sobre la asociación entre enfermedades benignas de la mama y THR

→ Tienen *bajo poder estadístico*



- No permiten detectar una elevación moderada del riesgo de cáncer de mama con THR en PMB
- La mayoría de las mujeres en ambos estudios recibió THR durante menos de 5 años

Byrne C. Cancer 2000;89(10):2046-52.

Dupont WD, Page DL. En: Bland KI, Copeland III EM. The Breast. Ed. Saunders; 2009.

Cuales son las llamadas lesiones Premalignas de la mama?

- Son las *enfermedades mamarias proliferativas*, que poseen ciertas condiciones, que asociadas a un riesgo futuro, pueden desarrollar un cáncer invasor.

Hiperplasia moderada, Cicatriz radiada, Papilomatosis múltiple, Hiperplasia ductal y lobulillar atípica, y Carcinoma lobulillar in situ.

Otras: *Adenosis esclerosante?, Hiperplasia juvenil focalizada, Adenoma de pezón.*

Factores de riesgo mayores para Ca de mama

(aumento RR > de 2)

- Historia Familiar de 1° grado antes de los 60 años
- Mutación *BRCA1/2*
- Radiación del “campo manto” antes de los 30 años
- Historia personal de CDIS, CLIS, HDA, HLA
- Historia personal de cáncer de mama u ovario
- Incremento de la densidad mamaria (controversial)

Factores de riesgo mayores para Ca de mama
Riesgo de desarrollar ca de mama por año

<i>BRCA 1/2</i> > 30años	2–3%
<u>CDIS</u>	<u>1–2%</u>
<u>CLIS</u>	<u>1%</u>
<u>Atipía + ant.familiar</u>	<u>1%</u>
<u>Sólo atipía</u>	<u>0.5%</u>
Ca invasor previo en la otra mama	0.75%
Age > 60	0,33 %

Factores de riesgo menores para Ca de mama

Menor a 2 veces el promedio de riesgo

- Historia de uso de THR (controversial)
- Nulípara o 1^{er} hijo después 35 a
- Lactancia (ninguna vs cualquiera)
- Menarca temprana (< 12 a)
- Obesidad
- Estilo de vida sedentario
- Ca de mama en familiar de 2^{do} o 3^{er} grado
- Tabaquismo prolongado
- Consumo de alcohol prolongado
- Status socio-económico elevado
- Deficiencia de Vitamina D

-Riesgo promedio: afecta a la población femenina en general
(ausencia de cualquiera de los factores de riesgo aceptados).

Quistes, Fibroadenoma, Hiperplasias leves

-Riesgo moderado: RR es menor a 5 veces.

Cicatriz radiada, Papilomatosis múltiple, Hiperplasia moderada

-Riesgo alto: el RR es > 5 veces y < 10 veces.

Carcinoma lobulillar in situ, Hiperplasia ductal atípica, e Hiperplasia lobulillar atípica

(comparable al riesgo de tener 2 familiares de primer grado con cáncer de mama).

-Riesgo muy alto: RR mayor a 10 veces

Carcinoma ductal in situ

(comparable con poseer una mutación en los genes BRCA 1 o 2).

Riesgo promedio para Ca de mama.

Población femenina en general

Quistes, Fibroadenomas, Hiperplasias leves

- THR para la menopausia con estrógeno solo para mujeres sin útero, se considera segura, hasta por lo menos 10 años de uso.
- Uso de THR combinada durante un máximo de 5 años presenta un riesgo mínimo, para el tratamiento de cuestiones de calidad de vida.

Riesgo moderado para Ca de mama.

-RR menor de 5 veces-

Cicatriz radiada, Papilomatosis múltiple, Hiperplasia moderada

- THR para la menopausia con estrógeno solo para mujeres sin útero, se considera segura, hasta por lo menos 10 años de uso.
- Se puede utilizar THR combinada para tratamiento de cuestiones de calidad de vida, pero en las mujeres con útero intacto se debe utilizar la dosis más baja posible, durante el menor período de tiempo.

Riesgo alto para Ca de mama.

RR mayor de 5 veces pero menor de 10.

*Hiperplasia ductal atípica, Hiperplasia lobulillar atípica,
Carcinoma lobulillar in situ.*

Tanto la **THR estrogénica sola como la combinada**,
no son recomendables en ninguna dosis/vía/esquema
en estas pacientes.

MULTIDISCIPLINARIO PANEL DE MUJERES EXPERTAS EN SALUD

En caso de riesgo elevado para cáncer de mama, cuando es apropiado prescribir THR?

En presencia de *síntomas menopáusicos intolerables*, que no responden a terapias alternativas.

En las mujeres sin útero, **puede recomendarse Terapia Estrogénica sin oposición**, mientras que otros riesgos no estén elevados.

La **THR combinada No es recomendable** en ninguna dosis/vía/esquema en estas pacientes.

HAY OPCIONES PARA UTILIZAR THR EN ESTAS PACIENTES DE RIESGO MAMARIO?

A. Tibolona? 21/5/07– Organon informó el cese del estudio LIBERATE.

B. ¿Uso de estrógenoterapia (sin progesterona) en mujeres con útero?

(RR en mujeres > 50 años: mama 12%/endometrio 3% -menos frecuente y más curable)

Chlebowski RT. JAMA 2003;289./ Morrow M. JAMA 2003;289./ Beral V. LANCET 2003;362.

C. Esquemas de THR flexibles- Bimensual/ Trimestral/Semestral o con dosis bajas o ultrabajas?

Bjarnason K. Maturitas. 1999;16;32(3):161-70.

D. ¿Administración local de progestágenos a través de DIU?

Backman T, Obstet Gynecol. 2005;106:813-817

Trinh XB, Fertil Steril. 2008;90:17-22

Bakkum-Gamez JN. Mayo Clin Proc.2011;86(3):229–240

*El profesional, en general, siempre está atento ante la presencia de una mujer con su madre y/o abuela con ca de mama o de ovario,
o ante una paciente portadora de un CLIS....*

Pero, en la práctica diaria el médico no siempre está atento a 2 casos clínicos.....

-Paciente con hiperplasia atípica

-Paciente con varios factores menores de riesgo para ca de mama,
sumatoria de factores → conducen a un alto riesgo

Hiperplasia Atípica de la mama-HDA-

Seguimiento de 14 años de 199 mujeres con HDA.

Riesgo absoluto de desarrollar cáncer invasor 8-10%.

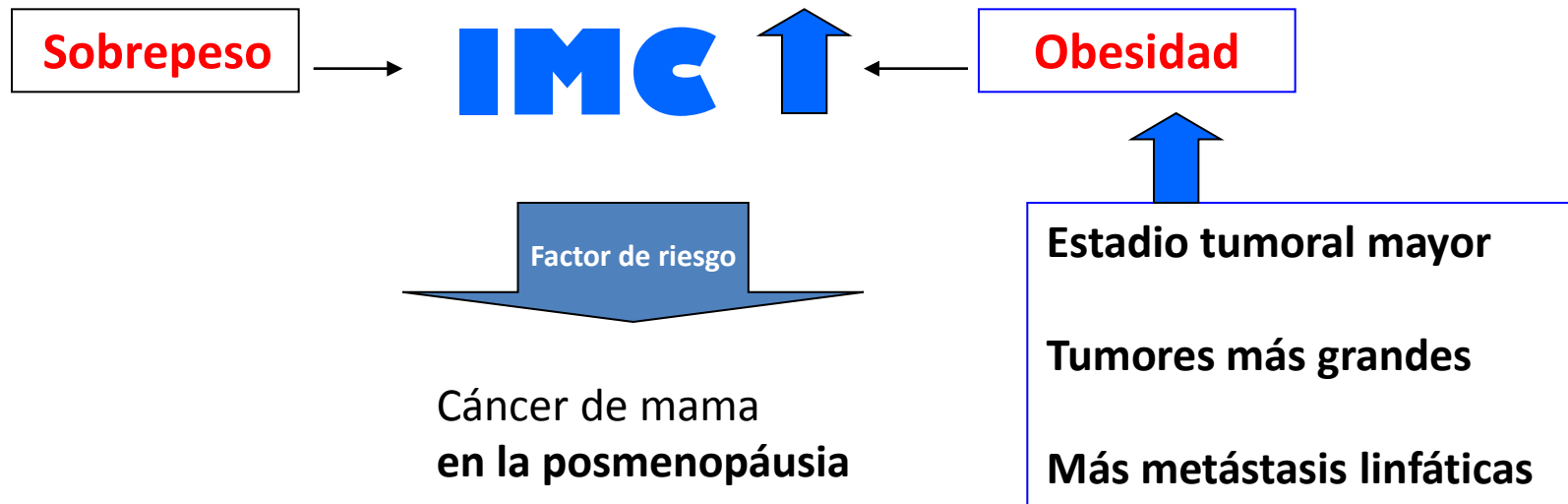
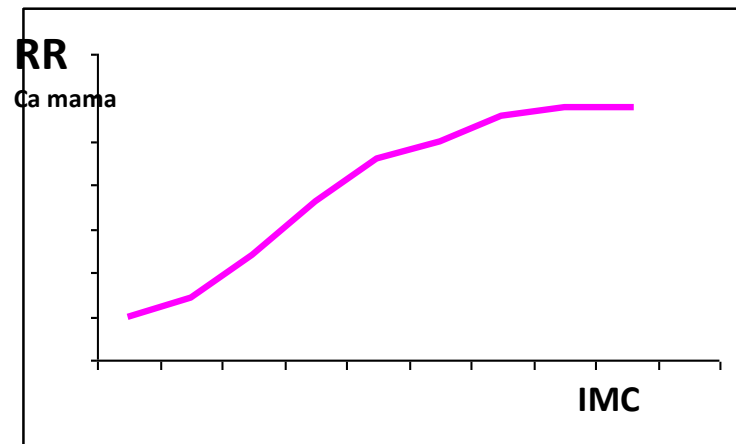
Tiempo promedio de ca invasor 8,3 años.

En 35 pacientes HDA se asoció con adenosis esclerosante:
17% desarrollaron ca de mama.

En 9 pacientes HDA se asoció con adenosis esclerosante
+ microcalcificaciones: 50% tuvo cáncer posterior.

Evidencias epidemiológicas

- Huang Z, 1997 JAMA 278:1407–1411;
- Carpenter CL, 2003 Int J Cancer 106:96–102;
- Key TJ, 2003 J Natl Cancer Inst 95:1218–1226;
- Reeves GK, 2007 BMJ 335:1134.



Administración de THR en pacientes con Riesgo Alto o Muy Alto.

Decisión de la paciente basada en una ecuación riesgo/beneficio tras el asesoramiento y aval de sus médicos de cabecera.

Sólo en casos que no respondan a tratamientos alternativos.

Mesa redonda, noviembre de 2012, Sociedad Internacional de Menopausia

- **La opción de THR es una decisión individual en base a la calidad de la vida y evaluación de los factores personales de riesgo: edad, tiempo de menopausia, riesgo de tromboembolismo venoso, de ACV, de enfermedad coronaria, o de ca de mama.**
- **El riesgo de ca de mama en mujeres mayores de 50 años vinculado con THR es un tema complejo. Este riesgo es bajo y disminuye cuando el tratamiento se detiene.**
- **El riesgo se asocia principalmente con el agregado de un progestágeno al estrógeno y con la duración del uso de la terapia.**
- **La dosis y la duración de THR debe ser compatible con las metas del tratamiento y la seguridad del fármaco, y debe ser individualizada.**

Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients.

Turkoz FP. Breast 2013;22(3):344-50.

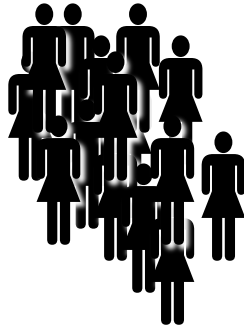
Estudio transversal, 1.884 casos de ca de mama invasor
Objetivo: evaluar las asociaciones entre varios factores de riesgo hormonales y no hormonales y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

Las mujeres posmenopáusicas que utilizaron THR 5 años o más, mostraron aumento de los riesgos para los cánceres con sobreexpresión de HER-2 (RR 2.20) y luminal A (RR 1.87).

El sobrepeso (RR 1,89) y la obesidad (RR 1,90) aumentaron significativamente el riesgo de subtipo triple negativo

CANCER DE ENDOMETRIO Y THR

Cada 1000



50 años



64 años



5 desarrollarán Ca de Endometrio en países desarrollados



4 casos más cuando usan estrógenoterapia (sin P) durante 5 años



10 casos más con estrógenoterapia durante 10 años

Con THR (E+P), no hay aumento del Riesgo

Menopausal hormone therapy and risks of melanoma and nonmelanoma skin cancers: WHI randomized trials.

Tang JY. J Natl Cancer Inst. 2011;103(19):1469-75.

RESULTADOS:

Las tasas de cáncer de piel no melanoma y melanoma fueron similares entre la hormona activa y los grupos con placebo

Ca de piel no melanoma, HR = 0,98;

melanoma, HR = 0,92;

Resultados similares tanto para el E + P, como para el E solo.

THR no afectó la incidencia general de cáncer de piel no melanoma y de melanoma.

OTRO ESTUDIO CON RESULTADO SIMILAR SOBRE 5.626 MELANOMAS:

Gandini S. *Eur J Cancer* 2011;47(17):2607-17.

Pacientes con otros cánceres ginecológicos y uso de THR. Conclusiones I.

- 1) La seguridad del uso de THR en estos pacientes es controvertida.
- 2) La principal preocupación es el riesgo teórico de la estimulación de células cancerosas residuales.
- 3) Ningún estudio hasta la fecha ha encontrado un efecto perjudicial con el uso de THR sobre la supervivencia en pacientes con ca de endometrio de etapa temprana, ca epitelial de ovario, ca cervical, o con tumores vulvares.
- 4) Hay sólo contraindicación absoluta en sarcomas del estroma endometrial de bajo grado y el adenocarcinoma de cervix, y es mejor evitarlo en los tumores de ovario endometroides y de células granulosas.

Letendre I. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2012;41(7 Suppl):F33-7.

Arteaga-Gómez AC. Ginecol Obstet Mex. 2011;79(1):11-7.

Chu MC. Gynecol Oncol. 2003;90(1):170-6.

Purdie DM. Br J Cancer 1999;81(3):559-63.

Pacientes con otros cánceres ginecológicos y uso de THR.

Conclusiones II.

- 4) La utilización de THR no se debe impedir en la mayoría de estas pacientes.
- 5) Las pacientes deben ser asesoradas sobre riesgos y beneficios de la THR, y también de la falta de pruebas sólidas en este tema, para que puedan tomar decisión informada sobre su tratamiento.
- 6) La investigación futura debe aclarar esta relación a través de ensayos controlados aleatorios a largo plazo.

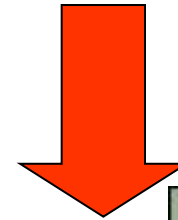
Shim SH. Eur J Cancer 2014;50(9):1628-37.
Biliatis I. J Obstet Gynaecol. 2012;32(4):321-5.
Lacey JV. Gynecol Oncol 2000;77(1) 149-154.
Weiss NS. J Natl Cancer Inst 1982;68(1):95-8.

USO de ESTROGENOS en el CLIMATERIO BALANCE RIESGO/BENEFICIO

- No existe hoy día consenso general sobre el resultado de esta ecuación.
- Prudencia es necesaria para considerar su utilización.
- Se acepta el valor de las decisiones individuales, apoyadas, en el futuro, sobre base genética.

*Colditz GA. Breast Cancer
Res.2005;7(4):168-70*

Riesgo de Cáncer de Mama



Gracias por su atención