

## **TRATAMIENTO HORMONAL POR ESTERILIDAD ¿AUMENTA EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA? EN QUÉ PACIENTES ESTARÍA CONTRAINDICADO**

**Daniel Allemand \***

Cuando uno va a atribuirle alguna acción nuestra a la etiología del cáncer de mama, hay que tener mucha cautela. La primera condición para hacer un cáncer de mama es fundamentalmente genética; las mujeres que son XX tienen una incidencia de cáncer de mama mucho más alta que aquellas que no son XX, sino que son XY.

Insisto, cuando uno va a hablar con algo que tiene que ver con la etiología del cáncer de mama hay que tener mucho cuidado. Y con respecto a las acciones que tomamos desde el punto de vista hormonal, los especialistas en patología mamaria tenemos determinada cautela en su uso, y voy a tratar de explicar esto.

Si me limito a las evidencias, podría terminar mi charla ahora y decir: "que en realidad no sabemos qué pasa". Podría ser muy necio mi relato, terminar en este momento y decirles: "van a terminar esta charla como cuando empecé". Voy a tratar de mostrar las dudas que tenemos nosotros como especialistas en patología mamaria.

Hace muy poco se hizo el mundial de patología mamaria en Valencia y me invitaron a dar un relato vinculado a esta cuestión. Traté de buscar cuál era la información disponible, más allá de mi experiencia. Uno puede tener una sensación con respecto a esto, pero cuando se habla de grandes números, la experiencia personal en realidad es muy pobre.

El simposio que se hizo en Valencia se llamaba "Fertility and Breast Cancer"; y el tema del relato era: "Qué pasa con la terapia de induc-

ción en las pacientes infértiles".

Haciendo historia de las cuestiones hormonales en el cáncer de mama, podemos afirmar que desde hace más de 100 años sabemos cuál es la vinculación que hay entre los tratamientos hormonales (y/o la manipulación hormonal) y el cáncer de mama. Pero a pesar de los años que conocemos esta historia, todavía hay discusiones y son motivo de controversias, la supresión de la función ovárica como tratamiento o como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama. Así que, a pesar que tal vez sea el primer tratamiento adyuvante descripto en el cáncer de mama, es una cuestión no cerrada.

Pero tal vez no sepamos lo que sucede con la manipulación hormonal, pero sabemos mucho más desde el punto de vista molecular del cáncer de mama. Hoy conocemos inmunofenotipos que hace 20 o 25 años no imaginábamos conocer. Sabemos que hay un porcentaje grande de carcinomas de mama que tienen que ver con el medio ambiente hormonal; en general, el medio ambiente hormonal propio de la mujer y el medio ambiente hormonal de ese tumor que se está desarrollando. Aproximadamente el 75% al 80% de los carcinomas de mama, tienen que ver con inmunofenotipos que expresan los receptores hormonales para estrógeno y/o para progesterona.

Existen escenarios diferentes en esta cuestión hormonal. Por un lado las mujeres infértiles que uno va a inducir para lograr el embarazo. Para que tengan una idea (estuve averiguando en instituciones), una Institución como el Hos-

---

\* Especialista en Senología. Presidente de la Sociedad Argentina de Mastología.  
Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires.



Cuadro 1

pital Italiano en el Centro de Esterilidad genera entre 500 a 700 ciclos provocados, a lo largo del año, en distintas mujeres; es decir, es una cifra muy grande. El caso de jóvenes con cáncer de mama y deseos de preservar la fertilidad es todo un capítulo. Lo vamos a ver cada vez más, porque la mujer ha demorado la edad de parición. El Dr. Núñez De Pierro, que trabaja en el sanatorio Mater Dei, ha comentado que la edad media de las primíparas es ahora alrededor de los 32 a 33 años. Nosotros cada vez (no sabemos si con cifras reales o con sesgo) vemos mujeres más jóvenes con cáncer de mama. Es decir, que este escenario de la preservación de la fertilidad y el cáncer de mama, será una cuestión casi cotidiana.

Hay otro escenario, que es la mujer ya tratada por cáncer de mama y que desea embarazarse; también lo vamos a ver por qué, insisto, vemos mujeres con cáncer de mama más jóvenes. Finalmente un capítulo, ya tal vez cerrado, que es el cáncer de mama y el embarazo.

¿Qué pasa con las hormonas y el cáncer? En la década del noventa todos participamos de lo que sucedió con la terapia hormonal de reemplazo y el cáncer de mama, a tal punto que en publicaciones, después del ensayo WHI y de la encuesta del "one million", aparecieron estadísticas donde mostraban un aumento, casi en función lineal, de la incidencia del cáncer de mama con relación al uso de la terapia hormonal de

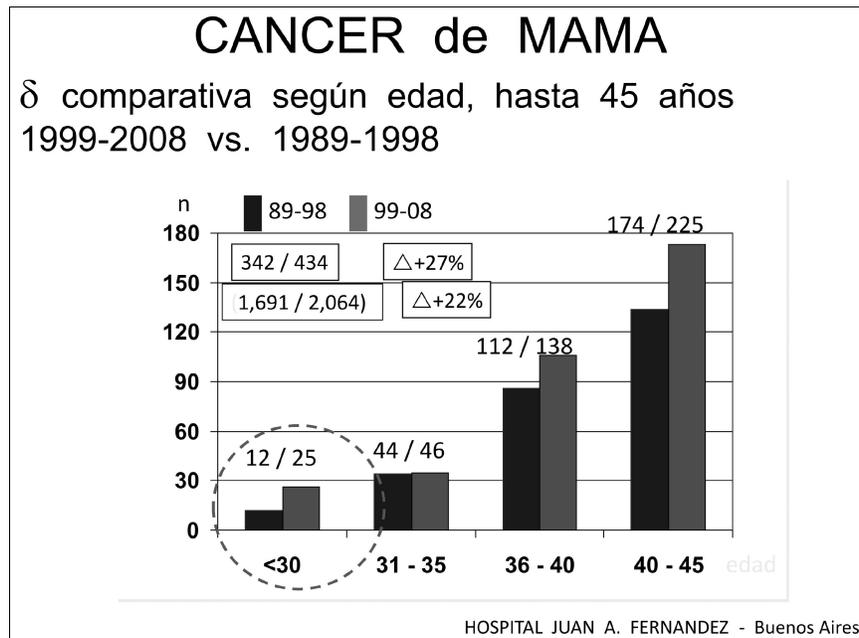
reemplazo. Esto llevó a una alarma; es decir, "señores ¡cuidado!, no parece ser inocua la administración de la terapia hormonal de reemplazo". Evidentemente la vinculación entre hormonas y cáncer sigue siendo algo cotidiano y lo vemos en casi todas las manipulaciones que hacemos.

El Cuadro 1 muestra una publicación reciente sobre el aumento de la incidencia del cáncer de mama y la terapia hormonal de reemplazo. No es que esto sea similar a la situación anterior, sino lo que estoy tratando de manifestar es cuál es la vinculación íntima entre administración de estrógeno o de estrógeno y progesterona combinados, y la incidencia del cáncer de mama.

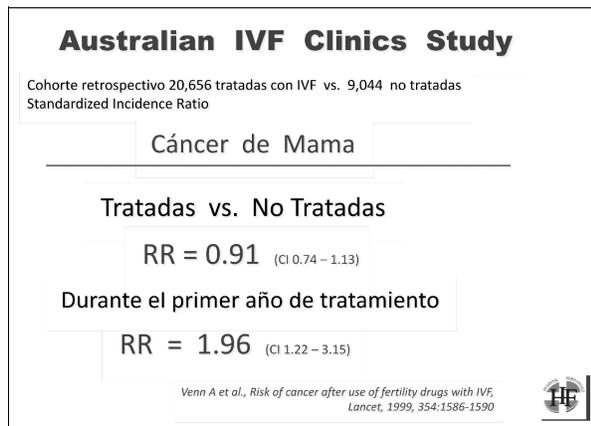
En los números publicados por la OMS, que seguramente tienen sesgo, se calcula que hay en el mundo entre 60 y 80 millones de parejas infértiles. Estas parejas serían candidatas a ser sometidas a algún tipo de terapia de inducción de la ovulación. A pesar de los recientes avances tecnológicos en el diagnóstico y seguimiento, en el 10% al 20% de las parejas no se logra reconocer la causa de la enfermedad; es decir, que se sigue sin saber cuál es el motivo de la infertilidad o la esterilidad.

El clomifeno, que es una de las drogas que se utiliza como inductor de la ovulación, paradójicamente es bastante parecido o primo del tamoxifeno. Al revés, uno podría decir que el tratamiento con clomifeno en realidad no tiene un efecto inductivo del cáncer, sino que tiene un efecto de protección. Éste también es un motivo de controversia y discusión.

Con relación a la edad, en el Hospital, nosotros tenemos un banco de datos con más de 3.500 pacientes cargadas y sabemos la incidencia de la edad, de la edad media, etc., y hemos visto o hemos notado un aumento en las mujeres más jóvenes. Es muy difícil sacar una conclusión, porque para sacar conclusiones de esta calidad, uno debería hablar de grandes números. Son números pequeños, pero lo hemos visto. En el Cuadro 2 se observa que en las muje-



Cuadro 2



Cuadro 3

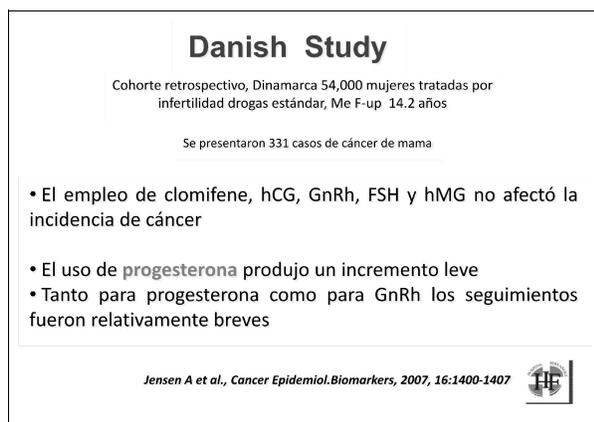
res de menos de 30 años hubo un incremento de casi el doble. También se ve un incremento en las pacientes de 36 a 40 años. Ésta es nuestra información, insisto no sabemos si esto se refleja en todas las bases de datos que hay disponible en el país. Notamos o tenemos una sensación, que el cáncer de mama ha aumentado en las mujeres más jóvenes. No he leído publicaciones que cierren esta cuestión, pero es un motivo, por

lo menos, de alerta.

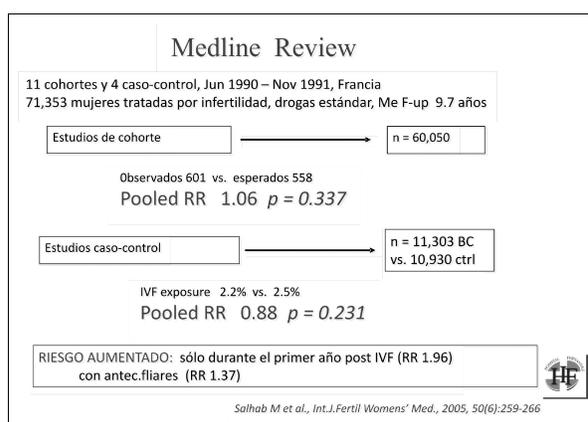
¿Qué pasa con la fertilización asistida y el impacto oncológico? Se puede bucear en Internet y la información que disponemos es bastante pobre y es la que voy a transmitir. Las cosas no son concluyentes.

En una publicación de un grupo australiano de varios años atrás, se podía ver que en la incidencia del cáncer entre tratadas y no tratadas, no había diferencia en cuanto al riesgo relativo, pero aumentaba este riesgo al doble durante el primer año del tratamiento (Cuadro 3). ¿Por qué durante el primer año de tratamiento?, no hay explicación, esto es lo que se publicó. Todos estos estudios son con cohortes retrospectivas; es muy difícil hacer un ensayo *randomizado* para esto. Cuando uno quiere buscar el nivel de evidencia mejor, que son los ensayos *randomizados*, etc., éstos no existen. Lo que tenemos son estudios retrospectivos.

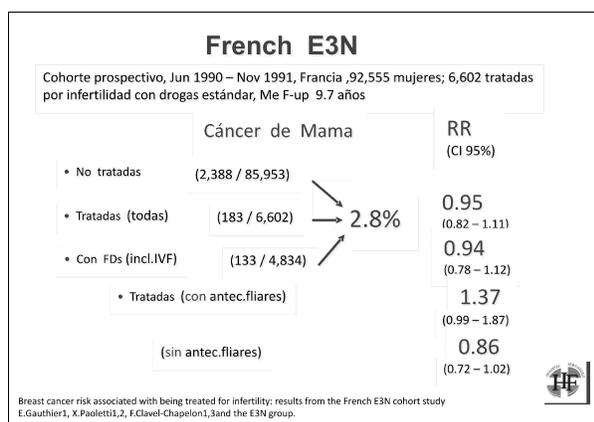
En un estudio danés se observó que el empleo del clomifeno y otras drogas (hCG, GnRh, FSH y hMG) no afectaron la incidencia de cáncer. Lo que se vio en el ensayo WHI fue que



Cuadro 4



Cuadro 6



Cuadro 5

la combinación de estrógeno/progesterona era peor (Cuadro 4). En este caso también, el uso de la progesterona a los inductores de la ovulación aumenta el riesgo de cáncer para ellos; es decir, que la combinación estrógeno/progesterona no sería una combinación neutral. Lo que sucede que en realidad tanto para progesterona como para análogos, el seguimiento fue breve.

En el Cuadro 5 se observa un estudio francés que se llama E3N. Ésta es una cohorte prospectiva de junio 1990 a noviembre de 1991 en 92.000 pacientes mujeres. En este estudio se ven pacientes no tratadas, todas las pacientes tratadas y pacientes con algún procedimiento tipo IVF. Se puede ver la incidencia de cáncer de mama y que el riesgo fue igual o similar. Y

cuando se discute la etiología, lo que aparece como elemento adicional es el antecedente familiar. Entonces podemos decir que en estas pacientes el estímulo hormonal actuó como un cofactor, pero la paciente ya tenía la predisposición genética como para hacer el cáncer. Sin antecedentes familiares, el gesto de inducir la ovulación se demostró como neutral; en cambio en las pacientes con antecedentes familiares esto aumentó el riesgo relativo en un porcentaje significativo.

La conclusión de este estudio es que puede haber una interacción entre la historia familiar y la aparición del cáncer. En consecuencia, uno no tiene por qué atribuirlo a la inducción de la ovulación, sino que puede atribuirlo como cofactor y desencadenante. Creo que en nuestra especialidad todos los cofactores actúan sobre un terreno predisponente; esto es lo que en realidad sentimos. Esto es lo mismo que sucede con los trastornos psicológicos, con los trastornos de la ansiedad, con la angustia, uno puede atribuirle el cáncer de mama a cualquier causa. La realidad es que es tan pesada la incidencia, que uno puede atribuirle la causa a cualquier cosa.

El Cuadro 6 muestra una revisión del Medline sobre 11 cohortes. Se puede ver que se trata de 71.000 mujeres. En estudios de cohorte se ve el riesgo y la "p" no es significativa. En las pacientes expuestas a algún tipo de procedimien-

VOLUME 23 · NUMBER 19 · JULY 1 2008  
 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

**Fertility Preservation in Breast Cancer Patients: A Prospective Controlled Comparison of Ovarian Stimulation With Tamoxifen and Letrozole for Embryo Cryopreservation**  
*Kutluk Oktay, Erkan Buzuk, Natalie Libertella, Munire Akar, and Zev Rosenwaks*

Cohorte prospectivo, 60 ptes.CM, edad 24–43, Me F-up 18.5m  
 33 tratadas para IVF vs. 31 controles

	n	F-up	Rec.	HR
• Tam60-IVF	12	20.3	2 (17%)	
• Tam60FSH150-IVF	7	14.0	1 (14%)	1.5 (0.29–7.4)
• Let5FSH150-IVF	11	9.1	---	

Cuadro 7

to tipo fertilización asistida el riesgo tampoco se modificó y la "p" no es significativa. Lo que se ve nuevamente es el aumento de riesgo en el primer año y en las pacientes que tienen antecedentes familiares. La pregunta que surge es que si nosotros vemos que el aumento se ve en el primer año, lo más probable es que esta paciente ya tenía el carcinoma antes y lo tenía en un estadio subclínico; es decir, que atribuirselo al gesto creo que no corresponde; lo que puede haber puesto de manifiesto un carcinoma que estaba subyacente o un carcinoma que no tenía diagnóstico clínico. De hecho sabemos que hay posiciones milimétricas que no tienen manifestación ni mamográfica, ni ecográfica, ni de resonancia, ni en ningún tipo de estudio complementario.

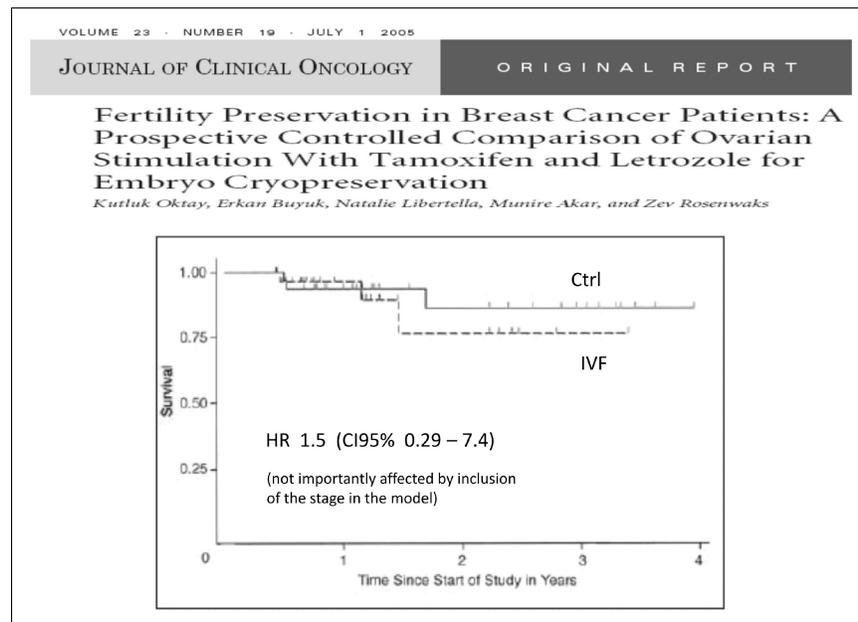
En otro estudio, (Cuadro 7) que no es puntualmente con la inducción de la ovulación en las pacientes infértiles, sino que tiene que ver con las pacientes a las cuales sometemos a un tratamiento, previo al tratamiento sistémico para el cáncer de mama, para preservar su condición; o sea, la criopreservación o ahora la vitrificación (técnicas que yo no conozco, pero las he leído). Entonces, cómo va a impactar este procedimiento a las pacientes. Son pacientes que son estimuladas un breve tiempo. Hay dos drogas, una está hecha con tamoxifeno y otra con letrozol. En el Cuadro 8 se ve que las pacientes tratadas

con tamoxifeno tienen un riesgo de recaída superior a las pacientes tratadas con un derivado de aromatasa. Insisto, el tratamiento con letrozol no para el cáncer de mama, sino para la inducción de la ovulación, o para la criopreservación.

Lo más probable es que esta respuesta vinculada a estos gestos, no la podamos contestar hoy ni la podamos contestar nunca; es decir, sabemos que el cáncer de mama tiene que ver con la manipulación hormonal. Ahora, ¿cuál es el peso en la etiología de la enfermedad?, no lo puedo contestar.

No vamos a disponer nunca de evidencias a nivel 1. No esperemos a tener el resultado de ensayos *randomizados*, no creo que nunca los haya; los casos que tenemos son pocos. Si tuviera que contestar en mi práctica individual sobre 11.000 pacientes tratadas, yo podría decir: "sí realmente, esto lo escucho frecuentemente, pacientes que vienen de haber sido tratadas por infertilidad por muchos años"; pero insisto, si yo esto lo transmito como experiencia personal no tiene ningún peso desde el punto de vista estadístico, es una sensación que tengo. Los datos son escasos y fuertemente afectados por los sesgos; y el sesgo mayor es la tasa de incidencia de cáncer de mama. Creo que hay que seguir trabajando; que éste es un desafío para los que hacemos esta especialidad y para los colegas que se dedican al estudio de la infertilidad.

Desde el punto de vista oncológico, el embarazo espontáneo no parece afectar la evolución del cáncer. No se ha demostrado un mayor riesgo con los procedimientos de fertilización asistida; por lo menos, en términos de números que uno pueda probar. La decisión final del costo-beneficio es una decisión absolutamente autónoma; es decir, la paciente debe recibir la información adecuada. Si a mí una paciente me pregunta: ¿en el procedimiento existe riesgo?, no le puedo contestar que sí, le puedo contestar que no sé. De lo que estoy seguro es que cualquier manipulación hormonal no es neutral. Puntualmente en la paciente que va a hacer tra-



Cuadro 8

tamientos prolongados y con ciclos reiterados de inducción de la ovulación, personalmente creo que ese "riesgo" puede existir. Entonces, creo que la decisión final es de ella, no puedo cambiar su decisión, creo que desde el punto de vista bioético se debe transmitir esta información. Hoy no sabemos qué es lo que sucede.

Con respecto a un embarazo ulterior, lo mismo. Cuando hace 15 o 20 años decíamos usted tiene que esperar 2 años para embarazarse, ¿de dónde sacamos esa cifra? no lo sé. Se repitió como leyenda urbana, porque hay pacientes que recaen a los 12 años. Entonces no sé realmente si yo le puedo contestar cuál es el tiempo que tiene que esperar. Creo que debemos contestar con duda.

La realidad es que no sabemos, no creo que sepamos pronto esto. Las acciones que tomamos nosotros no son neutrales, sobre todo con respecto a la administración hormonal. Me resulta bastante difícil entender que por un lado planteamos como tratamientos adyuvantes medicación que tiene que ver con antiestrógenos o con los análogos, y por otro lado usamos de manera

absolutamente liberal. Creo que esto genera por lo menos un mensaje "esquizofrenógeno"; es decir, sabemos que por un lado la inhibición hormonal está indicada como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama; supongo que el estímulo hormonal tiene un efecto en contra, pero no lo puedo afirmar.

Como digo, contra el embarazo nadie puede. Las mujeres tienen el derecho a tener sus hijos, criar sus hijos, etc.

Hace poco contaba un episodio personal. Una paciente tratada con quimioterapia, con drogas muy pesadas; después hizo un año de trastuzumab. La paciente tiene 24 años, se embarazó y tuvo su hijo sin ningún estímulo hormonal. La naturaleza puede mucho más que nosotros, así nos opongamos, así hagamos todos los ensayos, nadie va a evitar que esa mujer tenga su hijo después del tratamiento. Si me hubieran dicho ¿cuál es el pronóstico de la fertilidad de esa chica a los 24 años? yo hubiera dicho cero; sin embargo, hoy tiene su hija en brazos. Finalmente, insisto, la decisión es de la paciente.

Muchas gracias.