



ACADEMIA
INTERNACIONAL
DE SENOLOGÍA



FEMA

FUNDACIÓN
DE ESTUDIOS
MASTOLÓGICOS



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



ACADEMIA
INTERNACIONAL
DE SENOLOGÍA



FEMA

FUNDACIÓN
DE ESTUDIOS
MASTOLÓGICOS



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Dr. Miquel PRATS DE PUIG,
MÀSTER EN PATOLOGIA MAMARIA-SINOLOGIA
mpratsdepuig@ub.edu
UNIVERSITAT DE BARCELONA



ACADEMIA
INTERNACIONAL
DE SENOLOGÍA

Φ FEMA

FUNDACIÓN
DE ESTUDIOS
MASTOLÓGICOS



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Influencia de los tratamientos hormonales en el cáncer de mama.

Dr. Miquel PRATS DE PUIG,
MÀSTER EN PATOLOGIA MAMARIA-SINOLOGIA
mpratsdepuig@ub.edu
UNIVERSITAT DE BARCELONA

ÍNDICE

- **Introducción**
- **Anticoncepción Hormonal (ACH)**
- **Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS)**
- **Tratamientos de Fertilidad (TR)**
- **Resumen**

OBJETIVO:

Resumir de manera práctica la evidencia más relevante, sin ser exhaustivos, cara a la práctica diaria.

Hormonas y cáncer de Mama

HECHOS

Abundantes datos sugieren que el riesgo de cáncer de mama aumenta con exposiciones prolongadas a altos niveles de estrógenos endógenos.

-Factores de riesgo **reproductivos**: menarquia temprana, edad del primer parto, menopausia tardía, paridad, lactancia materna

-Se asocia a más riesgo de cáncer de mama, especialmente Luminal tanto en pre como en post-menopáusicas

-La **DMO** es un marcador surrodado de exposición a largo tiempo a estrógenos, tanto endógenos como exógenos: DMO elevada=más riesgo

-Un **IMC >30** y ganancia de peso post-menopausia aumentan riesgo de cáncer de mama en ese período de edad. El IMC alto implica niveles altos de Es por aromatización periférica en la grasa.

¿Cómo se comportan los estrógenos exógenos?

Tratamientos hormonales:

- **anticoncepción hormonal convencional**

 - mini-píldora

- **tratamiento hormonal sustitutivo**

 - implantes hormonales (DIU LNG e implantes subdérmicos)

 - tratamientos de fertilidad

 - tratamientos de reasignación de género (de hombre cis a mujer trans o de mujer cis a hombre trans)

 - xenoestrógenos (tratado en la siguiente lección)

EFFECTOS DE LAS HORMONAS EN LA GLÁNDULA

E2 y Pg

Papeles en proliferación, diferenciación, apoptosis y remodelación de glándula

Pg

- Estimulan proliferación
- Efecto controvertido según tipo, modelo experimental, dosis, tiempo, microambiente

E2

- Estimulan proliferación
- Pro-mitóticos (riesgo mutación)
- Genotóxicos?

Endocrine	Paracrine	Paracrine RECEPTOR	
Estrogen	AREG HEREG EGF	EGFR	PROLIFERATION
Progesterone	RANKL	RANKR	
	WNT4 11	Frizzled R Lrp5/6 CoR	MAINTENANCE S/PC populations
	GH	GHR	
	SDF1 α	CXCR4	



ESTRÓGENOS

Efectos E2 endógenos sobre RR de cáncer de mama, relación con la duración:

Menarquia <12	1.7-3.4
Menarquia >17 a	0.3
Menopausia <45 a	0.5-0.7
Menopausia 50a	1
Menopausia >55a	1.5
Menstruar >40 a	2.5-5
Ovariectomía 35 a	0.4

PROGESTERONA

Efectos Pg

Son variables según: compuesto, modelo animal, microambiente mamario, dosis, tiempo de exposición

Menor riesgo:

- progesterona micronizada, gestodeno, acetato de ciproterona

Más riesgo compuestos sintéticos:

- medroxiprogesterona



ANDRÓGENOS

Se usan en algunas situaciones (p.e. con THS, mejorar líbido...)

En particular la testosterona: efecto dual sobre el desarrollo tumoral*

**Sobre RE proliferativo, sobre AR anti-proliferativo*

No parecen aumentar el riesgo de cáncer de mama al añadirse a TH.

Los niveles elevados de andrógenos se asocian a más riesgo de Ca de mama pre y post menopáusico.

Los hombres y mujeres trans parecen tener un riesgo de cáncer de mama intermedio entre el de las mujeres cis y los hombres cis.

Faltan más estudios.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Combinados: estrógeno + gestágeno

Sólo gestágeno (mini-pill)

Vía

oral

transdérmica

transmucosa (vaginal)

inyectable / intramuscular o implante

diu LNG

AH en POBLACIÓN GENERAL

Beaver 2014: Aumento del RR de cáncer de mama especialmente con niveles altos de E2 (OR 50%)

Morch 2017: Incremento relativo de riesgo en usuarias > 5 años respecto a no usuarias

Inversen 2017: Aumento de riesgo en usuarias recientes, desaparece tras 5 años de cese

RR 1.2 “promedio de diferentes estudios”

Fórmulas sólo con gestágenos “parecen” no modificar el riesgo, excepto la inyección “depot” de acetato de medroxiprogesterona que sí lo aumenta (RR 2.2 con uso > 1 año)

AH y Cáncer

Aumenta:

Ca de Mama (RR 1.2)

Ca de Cérvix

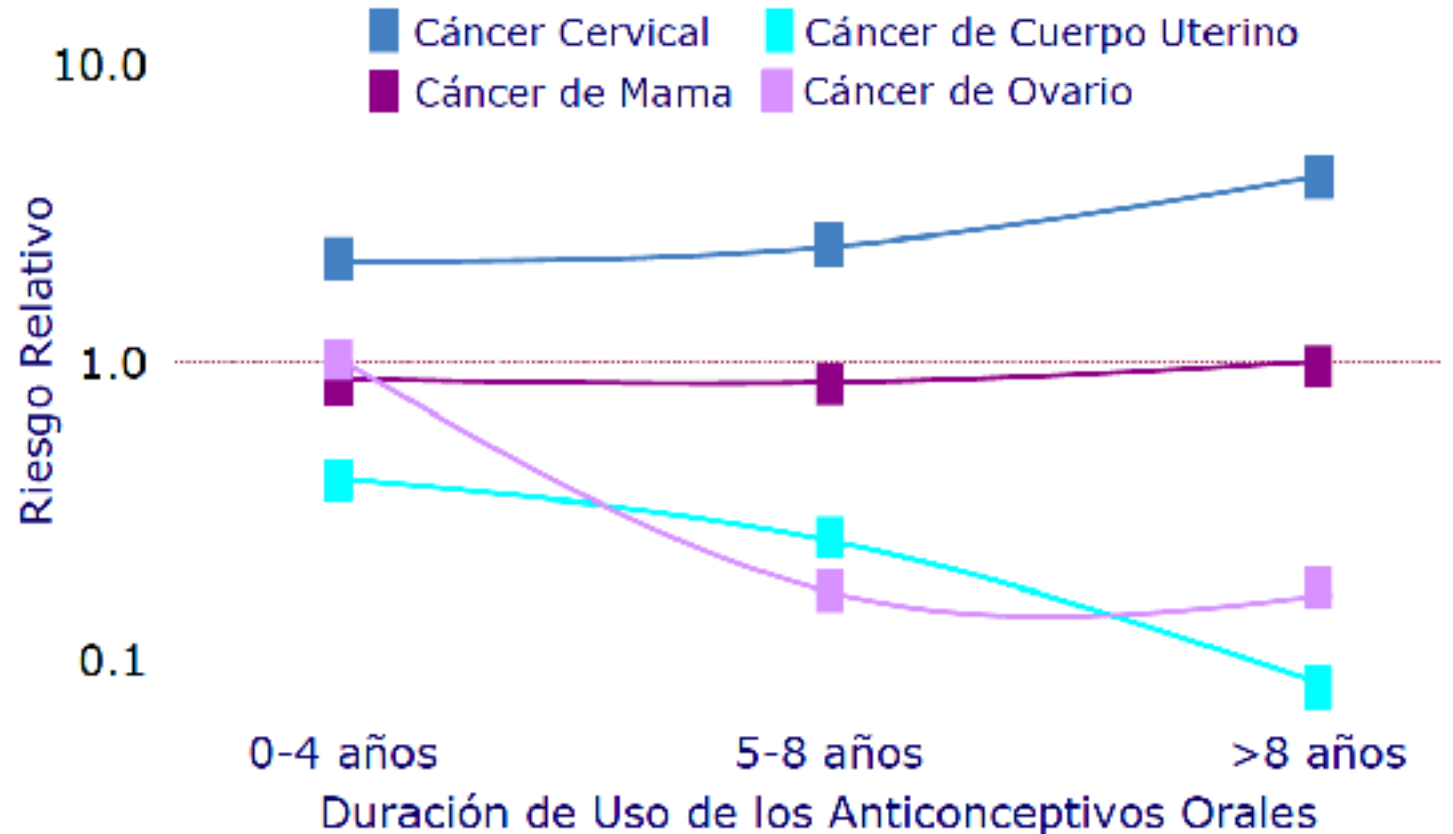
Disminuye:

Ca Colo-Rectal (RR 0.81)

N Hematopoyéticas (RR 0.74)

Ca de Ovario (RR 0.67)

Ca Endometrio (RR 0.66)



Y otros beneficios: embarazos no deseados, dismenorrea, e. ectópico, patología mamaria benigna, hemorragias, anemia...

ACH en riesgo

Antecedentes de Patología Benigna: asociación inversa (uso de ACH reduce el riesgo de patología benigna, esta reducción aumenta con el tiempo de uso), reduce el riesgo de cirugía por fibroadenoma y MFQ

Lesiones de riesgo: mujeres con HEA y CLIS tienen una elevación del riesgo entre x5 y 10 respecto al poblacional, en estos casos se recomienda evitar ACH y usar anticonceptivos de otro tipo.

Antecedentes de Patología Benigna

Historia Familiar de Ca de Mama. No aumenta riesgo CM

Portadoras de BRCA

Metaanálisis Iodice 2010: disminuir RR de Ca ovario a 0.5, 36% adicional por cada 10 años de uso, no aumenta el RR de Ca de Mama

Kaunitz 2018: no aumenta RR de Ca de mama, independiente de tiempo de uso y dosis de Etinilestradiol. El gestágeno podría influir con menor riesgo si es gestodeno y acetato de ciproterona.

No se puede excluir un aumento mínimo de RR de cáncer de mama, que queda compensado por un claro descenso del RR de cáncer de ovario, por lo que los ACO son una buena opción contraceptiva en estas mujeres

ACH en Pacientes con Ca de Mama

ACH contraindicada desde diagnóstico y durante el tratamiento
> 5 años tras diagnóstico: valorar individualmente riesgo/beneficio (ACH, categoría 3 riesgo>beneficio), el DIU-LNG puede tener indicación en metrorragias.

DIU LNG: retirar el dispositivo si la paciente lo lleva en el momento del diagnóstico. (si no se retira aumenta riesgos)

Si se inicia el IUD tras el diagnóstico no aumentan los riesgos.

Una vez tratada, si nunca llevó DIU-LNG puede ser una opción para controlar sangrado durante TMX.

AH y tratamiento de Cáncer

Al diagnóstico: suspender, está contraindicado en todas las biologías, si se necesita anticoncepción usar barrera o DIU Cu

Durante el tratamiento: contraindicado en todas las biologías

Tras el tratamiento:

- riesgo teórico de AH mayor que beneficios
- en metrorragias DIU-LNG* puede tener indicación

*DIU LNG en mujeres en tto con TMX: controla sangrados, limita efecto endometrial. No aumenta el riesgo ni la gravedad de recaída salvo en las que lo usaban al diagnóstico (no usar de nuevo).

DIU LNG: Dudas

- Dinger 2011: Compara DIU LNG vs DIU Cu: no varía RR de cáncer de mama
- Li 2012: Inyección Depot de acetato de medroxiprogesterona: uso reciente más de 12 meses RR 2.2, riesgo desaparece con el tiempo.
- Soini 2014: Aumento de riesgo discreto en usuarias DIU-LNG entre 30 y 49 años, disminuyen riesgo Ca endometrio, ovario, páncreas y pulmón.
- Heikkinen 2016: Caso-control: DIU-LNG no aumenta riesgo ca de mama
- Morch 2017: RR usuarias DIU-LNG 1.21

ACH: Resumen

Hacer balance riesgo/beneficio individual

Mejor dosis bajas de E2 y gestágeno de bajo riesgo en los combinados

En general RR aproximadamente 1.2* (incremento moderado) en usuarias ACH

**Implica un caso adicional de cáncer por año y 7690 usuarias*

El riesgo aumenta con los años de uso

Desaparece entre 5 y 10 años tras el cese

Las usuarias de ACH con cáncer de mama no parecen tener más mortalidad

No están contraindicados en pacientes con historia familiar de cáncer de mama o patología benigna

Están indicados en mujeres BRCA+ (beneficio con Ca Ovario)

INDICACIONES DE TSH

*Mujeres con síntomas climatéricos en la posmenopausia temprana (síntomas vasomotores y urogenitales)

*Mujeres con menopausia precoz (sobre todo <40 años)

No se recomienda utilizar la THS solamente para tratar la osteoporosis

No se debe utilizar la THS como prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular

CONTRAINDICADA en: Tumores hormonodependientes (mama, endometrio, adenocarcinoma de células claras de ovario) actuales o pasados.

TSH

ESTRÓGENOS

Naturales: 17β Estradiol, Estriol, Estrona

Sintéticos: promiestreno, valeriana de estradiol

Equinos conjugados

GESTÁGENOS

Progesterona natural micronizada

Dihidrogesterona

Medrogesterona

Acetato de Medroxiprogesterona

Levonorgestrel

Norgestrel

Acetado de Noretisterona

TIBOLONA

Sintético: acción estrogénica, gestagénica y androgénica

THS: Administración

Por Vías

ORAL

PARENTERAL

transdérmica

percutánea

INTRAVAGINAL

Por Posología

CONTÍNUA: misma dosis diaria (E ó E+P ó E+SERM)

SECUENCIAL O BIFÁSICA: E continuo + gestágeno durante 14 días
periódicamente (con posible sangrado por deprivación)

THS y riesgo cáncer de mama

Aumento de riesgo 1.023 por año

5 años de uso 1.35 (1.21 a 1.49)

Incidencia acumulada de cáncer entre 50 y 70 años:

- No usuarias 45/1000
- Usuarias desde los 50:
 - * + 2 si 5 años
 - * + 6 si 10 años
 - * + 10 si 15 años

Riesgo equivalente al de menarquia tardía

Riesgo mayor si E+P

A los 5 años de cese se diluye

Evidencias con TH

Mujeres con normopeso en primer mundo, 5 años de THS iniciada a los 50 años. Riesgo de Cáncer de Mama entre los 50 y 60 años:

1/50 TH E+P continúa

1/70 TH E+P intermitente

1/200 TH con E monoterapia

Con 10 años de uso el riesgo se dobla

Mujeres en población general riesgo 2.8 de cada 100, con THS x 5 años pasan a 3.5/100)

Evidencias con TH

108647 menopáusicas, seguimiento prospectivo. El 51% de las que desarrollaron Ca de mama fueron usuarias de TH

Todas las vías de administración se asocian incremento de riesgo, salvo los estrógenos por vía vaginal

TH combinada (E+P) más riesgo que E en monoterapia.

TH combinada con gestágeno continuo más riesgo que intermitente

Riesgo en función de duración:

- 1-4 años RR 1.6 E+P y 1.17 E
- 5-14 años RR 2.08 E+P y 1.33 E

Menor riesgo si el inicio es antes de los 60 y mujer obesa

Tras la TH el riesgo va decayendo durante más de 10 años

E3N-EPIC: Resultados

* Estradiol y progesterona micronizada

RR=1.00 [0.83-1.22] casos: n=129

* Estradiol y didrogesterona

RR=1.16 (0.94-1.43) casos: n=108

* Estradiol y progesterona sintética

RR=1.69 [1.50-1.91] casos: n=527

* Estrógenos solos

RR: 1.10 [0.60-1.65] casos: n=76

* Mixed (538/130,594)

RR:1.25 [1.11-1.41] casos: n=527

Riesgo depende del tipo de progesterona!

Ejemplo de uno de los estudios más recientes WHI (E2 conjugado equino y medroxiprogesterona),
Milion Women Study con más compuestos etc datos parecidos



TH EN POBLACIÓN GENERAL



Valorar individualmente la indicación (severidad de síntomas, calidad de vida)

Valoración riesgo/beneficio individual suele ser favorable

Informar de riesgo de cáncer de mama secundario a TH:

- es similar al asociado al sedentarismo (aprox 3%)
- menor que el asociado al alcohol (6%)
- menor que el asociado a sobrepeso y obesidad (9%)

USO DE TH EN SUPERVIVIENTES DE CA DE MAMA

Contraindicado formalmente en Ca de Mama

Dos ensayos randomizados (HABITS y Estocolmo) cerrados prematuramente*
**riesgo inaceptable de TH en estas mujeres debido al aumento del Hazard Relativo entre 2 y 7 según grupos, menor en tumores no-Luminales (1.9) y mayor en Luminales (4.8) y usuarias previas (6.9).*

En algunas mujeres, el alivio de los síntomas (ganancia en calidad de vida) podría superar los riesgos potenciales de la TH: individualizar cuidadosamente, informar claramente.

En caso de realizarlo: dosis bajas de E y progesterona natural

TIBOLONA: contraindicada en mujeres que han tenido cáncer de mama

TH EN POBLACIÓN DE ALTO RIESGO

Mujeres con antecedentes familiares

Mujeres con lesiones de riesgo (CLIS, HEA, biopsia con atípicas...)

En este grupo no se ha demostrado aumento de riesgo adicional al suyo basal

Se recomienda usar tratamientos no hormonales y modificación de hábitos (p.e. ejercicio y modificaciones de dieta)

Caso especial: las portadoras de BRCA tras SOP bilateral pueden recibir THS como “add-back” hasta los 50 años

TH EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA

Contraindicada en cáncer de mama Luminal

Contraindicada en cáncer de mama no-Luminal por aumentar riesgo de nuevo contra-lateral Luminal o metástasis Luminales

Se han hecho estudios, sin resultados al cancelar precozmente...

Si la paciente sufre un cuadro climatérico importante:

- Tratamientos NO hormonales
- Únicamente considerarla en casos refractarios a otras medidas y que condicionen gran trastorno de calidad de vida, tras valorar muy bien riesgo/beneficio con la paciente
- . Nunca administrar en pacientes con tratamiento actual con IA

RR medio aproximadamente 1.24

Incremento ligero de RR cáncer de mama, especialmente E+P

Diferentes RR según gestágeno (más con sintéticos, menos con didrogesterona o natural micronizada)

El riesgo aumenta con el tiempo de uso

Tras el cese, normaliza a los 10 años

Está contraindicada en mujeres con antecedente de cáncer de mama

Representa un aumento de riesgo cuantitativamente similar al del sedentario y menor que el consumo de alcohol y el sobrepeso.

Su utilización debe valorarse haciendo un balance riesgo/beneficio individual

Exposición teórica a niveles muy altos de estrógenos, riesgo de cáncer de mama en mujeres infértiles superior al de la población normal.

La infertilidad *per se* es un factor de riesgo (nuliparidad RR 1.2 a 1.7, embarazos tardíos aumenta 5% riesgo si >35)

Problemas metodológicos para analizar el problema:

- tratamientos heterogéneos
- tamaños muestrales pequeños
- información incompleta en relación a dosis y duración de los tratamientos
- estudios retrospectivos
- la mayoría con seguimientos relativamente cortos

Metaanálisis de 8 estudios de cohortes con más de 1'5 millones de mujeres: no incremento de riesgo en mujeres con antecedente de FIV vs población general o vs población femenina infértil (1).

Estudio de cohortes de 12.193 mujeres seguidas 30 años no muestra aumento de riesgo tras estimulación ovárica con nitrato de clomifeno o gonadotrofinas comparando con controles infértiles (2)

Publicaciones menores hablan de aumento de riesgo si más de 6 ciclos de clomifeno, inicio de FIV a edades jóvenes... no contrastados en estudios más amplios.

1. Risk of breast cancer following fertility treatment—a registry based cohort study of parous women in Norway. *Int J Cancer* 2015; 136: 1140-1148.

2. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 584-593.

	Niveles elevados de esteroides sexuales endógenos	Contracepción Hormonal	Tratamiento Hormonal Sustitutivo	Inducción de la Ovulación
Efecto / Propósito / Causa	Sobrepeso, Obesidad, sedentario, menarquia temprana, menopausia tardía	Inhibición de la ovulación	Control sintomático de la menopausia Prevención de las consecuencias del hipoestrogenismo	Inducción de la ovulación (normalmente múltiple)
Composición	E2 (estradiol) Pg (Progesterona)	Gestágenos sintéticos potentes con dosis bajas de Etinil-Estradiol (EE2) o E2	Estrógenos naturales a dosis ultra-bajas y progesterona natural o parecida a la natural.	Antiestrógenos (Clomifeno, Letrozol) o Gonadotrofinas
Niveles Estradiol	Elevados premenopausia (fisiológico) Elevados tras menopausia (p.e. obesidad)	Pg suprimida, sustituida principalmente por dosis bajas de E2 / EE2	Dosis menores que los niveles premenopausia. A veces se prolongan durante años.	E2 a niveles altos o muy altos producidos en los ovarios
Niveles Progesterona	Bajo o ausente (PCOS) Elevados (ovulación, menarquia temprana, menopausia tardía)	Inhibición completa, sustituido por gestágeno exógeno durante el tratamiento	Sustituida por gestágeno externo de manera continua o discontinúa según tipo de tratamiento	Progesterona natural o di-hidrogesterona como suplemento
Riesgo Principal	Cánceres sensibles a estrógeno o progesterona.	Trombosis	Trombosis	Hiperestimulación ovárica Gestación múltiple
Riesgo de cáncer de Mama	Aumentado (obesidad postmenopausia, menarquia temprana, menopausia tardía, sedentarismo). Infertilidad	Neutro (discreta elevación en estudios más antiguos)	Discretamente aumentado con E2 y gestágeno sintético. Quizás neutro con Pg micronizada Reducido sólo con E2 (Equino Conjugado)	Quizás neutro
Riesgo de cáncer de Endometrio	Muy elevado (obesidad, menarquia temprana, menopausia tardía, sedentarismo, anovulación)	Muy reducido	Neutro a protector si buen balance E2 / Pg	Quizás neutro
Riesgo de cáncer de Ovario	Elevado (obesidad, menarquia temprana, menopausia tardía, sedentarismo, infertilidad)	Muy reducido	Neutro o discretamente elevado	Quizás neutro



IDEAS A RECORDAR



ACH

RR 1.2 (moderado)

Aumenta con tiempo

Normalizado 5-10 años tras cese

Indicados en BCA+

Otros beneficios

Valorar riesgo/beneficio
individualmente

THS

RR 1.24 (moderado)

Mayor en E+P que E monoterapia

Mayor si P sintética y continúa

Contraindicada en mujeres con
Ca de Mama

Valorar riesgo/beneficio
individualmente

TRA

No parece aumentar riesgo

Datos limitados



ACADEMIA
INTERNACIONAL
DE SENOLOGÍA



UNIVERSITAT DE
BARCELONA





ACADEMIA
INTERNACIONAL
DE SENOLOGÍA



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

GRACIAS POR SU ATENCIÓN!



Dr. Miguel PRATS DE PUIG,
MÁSTER EN PATOLOGÍA MAMARIA-SENOLOGÍA
mpratsdepuig@ub.edu
UNIVERSITAT DE BARCELONA
www.master-senologia.com

Bibliografía recomendada:

Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228–39.

Hunter DJ. Oral Contraceptives and the Small Increased Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2276–7.

Group C, Cancer B. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet [Internet]*. 2019;394(10204):1159–68. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)

Khan SA. Progesterone Exposure and Breast Cancer Risk—Addressing Barriers. *JAMA Netw Open [Internet]*. 2020;3(4):e203608. Available from: <http://10.0.3.233/jamanetworkopen.2020.3608>

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases *BMJ*

Risk of breast cancer following fertility treatment—a registry based cohort study of parous women in Norway. *Int J Cancer* 2015; 136: 1140-1148.

Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;216(6):580.e1-580.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28188769.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019 Sep 28;394(10204):1159-1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474332; PMCID: PMC6891893.

Del Pup L, Peccatori FA, Levi-Setti PE, Codacci-Pisanelli G, Patrizio P. Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Nov;22(22):8042-8059. doi: 10.26355/eurrev_201811_16434. PMID: 30536354.

Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 584-593.

Beral V, Peto R, Pirie K, Reeves GK, for the Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormonal therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence *Lancet* 2019 394: 1159-1168.