

N. Mendoza\*,  
F. Álamo\*,  
J. L. García-Espona\*\*,  
M. Álvarez\*,  
A. Rodríguez\*,  
A. Herruzo\*

# Modificación de los patrones de densidad mamográfica en mujeres postmenopáusicas con más de 5 años de tratamiento hormonal sustitutivo

## Modification of mammographic density patterns in postmenopausal women with at least 5 years hormone replacement therapy

### SUMMARY

*The increase of the use of hormone replacement therapy (HRT) during last years, to improve the quality of life in postmenopausal women is limited by the breast cancer risk. Detection of patients at high risk of breast cancer by mammographic patterns is now extended towards women is under HRT. In a group of 112 women with surgical menopause and at least 5 years under HRT, the impact on mammographic patterns was tested. There was no increase in benign pathology nor in breast cancer. The mammographic pattern only increased in 12 patients (10.71%), the majority from N1 to P1. In postmenopausal women under HRT, the estimation of breast cancer risk by mammographic pattern is not a good method because this is hardly modified by HRT.*

\* Departamento de Obstetricia y Ginecología.

\*\* Departamento de Radiología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Correspondencia:  
Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara.  
Departamento de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Virgen de las Nieves.  
Avda. Fuerzas Armadas, s/n.  
18014 Granada.

*Palabras clave*

*Tratamiento hormonal sustitutivo, Postmenopausia, Cáncer de mama.*

*Key words*

*Hormone replacement therapy, Postmenopause, Breast cancer.*

### INTRODUCCIÓN

El incremento de la esperanza de vida en los países occidentales está aumentando paulatinamente el número de mujeres que viven más allá de su edad reproductiva y por este motivo durante las dos últimas décadas se ha acumulado sobrada información sobre los efectos beneficiosos del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en el alivio de los síntomas climatéricos y la prevención de procesos ligados al envejecimiento.<sup>1,2</sup>

El afán en conseguir una mejor calidad de vida en la mujer ha disparado la prescripción y el uso de la THS, limitada, sin embargo, por la alarma difundida entre la población y los propios profesionales de la medicina del posible efecto cancerígeno del THS sobre la mama.<sup>3</sup> Hay estudios que asocian un mayor riesgo de cáncer de mama cuando el THS se mantiene a largo plazo,<sup>4-7</sup> resultando de interés la detección a medio plazo de las pacientes que pudieran presentar una mayor predisposición, en quienes valorar la repercusión que sobre ella pudiera tener la acción

estrogénica continuada. En este sentido, salvando controversias, la densidad mamográfica ya ha sido empleada como medida del riesgo de padecer cáncer de mama en una relación directa entre densidad y riesgo.<sup>8,9</sup>

El objetivo de este estudio es valorar el impacto mamario del THS mantenido a medio plazo en pacientes postmenopáusicas mediante la medida de grados de densidad mamográfica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

De forma retrospectiva, se estudia un grupo de 112 mujeres postmenopáusicas menores de 50 años que acudieron a la Unidad de Menopausia del Hospital Virgen de las Nieves de Granada entre junio de 1995 y julio de 1996. Todas habían sido sometidas a histerectomía más anexectomía bilateral por algún proceso ginecológico benigno y llevaban al menos 5 años recibiendo THS de forma continuada, sin que ninguna hubiese recibido ningún tipo de terapia hormonal previa a la intervención. Se excluyeron del estudio todas las pacientes con antecedente de proceso ginecológico o mamario maligno, de tumor productor de estrógenos, de mastopatía florida, trastornos endocrinos o metabólicos graves, hipertensión incontrolada, enfermedad hepática activa o dermatopatía grave, así como las que presentaban antecedentes familiares de cáncer de mama.

A cada paciente se realizó previamente al inicio del THS un examen médico general, ginecológico, mamario y mamográfico, medidas de la tensión arterial sistólica y diastólica, peso, estatura, citología vaginal, perfiles hormonal, lipídico, hepático y renal, para valorar su adecuación. Posteriormente se revisaron de forma periódica hasta cumplidos al menos 5 años de THS, con repetición de los exámenes clínicos y analíticos.

La edad media de la menopausia fue de  $40,22 \pm 3,29$  años (rango de 29 a 49 años). Entre la intervención y el inicio del THS se dio un tiempo promedio de  $7,96 \pm 12,82$  meses (de 0 a 87), siendo la duración total de éste hasta el momento del estudio de  $69,01 \pm 8,16$  meses (60-97). Todas las pacientes recibieron como fórmula de THS  $17\beta$ -estradiol transdérmico a dosis de  $50 \mu\text{g}$  diarios de forma continua, ininterrumpidamente durante todo este tiempo, sin utilizar progestágenos en ninguna de ellas.

TABLA 1  
PARÁMETROS MAMOGRÁFICOS

<i>N1</i>	— Densidad radiológica nula o escasa. No son visibles los ductos.
<i>P1</i>	— Prominencia ductal en menos de un cuarto del tejido mamario.
<i>P2</i>	— Patrón ductal lineal o nodular en más de un cuarto del tejido mamario. Margen superficial liso.
<i>DY</i>	— Mama de densidad generalizada. Existen densidades irregulares con margen festoneado o zonas laminares hiperdensas.

Tomado de Wolfe.

Como grupo control se escogieron 112 mujeres sin THS, de semejantes características socioculturales y clínicas, con menopausia natural antes de los 50 años, sin patología ginecológica o mamaria, que se hicieran revisiones rutinarias normales en nuestras consultas de mama o diagnóstico precoz del cáncer ginecológico y con dos mamografías, pasada la menopausia, de 5 años de diferencia entre ambas.

Se empleó un mamógrafo Mammo Diagnost UC de Phillips a 28 kV con expositometría automática. En la agrupación y cuantificación de los hallazgos mamográficos se utilizaron los parámetros de Wolfe modificados por Carlile et al,<sup>9</sup> que permiten clasificar las mamas en función de la densidad del parénquima mamario y del patrón ductal existente en cuatro grupos (tabla 1). La evaluación fue realizada por dos observadores distintos y sólo se tuvieron en cuenta para la estimación estadística aquellos casos donde los dos observadores coincidieron en la valoración del patrón de densidad mamario.

Como test estadísticos se utilizaron la  $\chi^2$  y la «t» de Student, con un nivel de significación del 95%.

## RESULTADOS

En la tabla 2 aparecen los procesos mamaros benignos detectados clínica y radiológicamente en las mujeres del estudio, el diagnóstico de benignidad del nódulo axilar y el de los fibroadenomas se hizo también por citología tras punción-aspiración, técnica que se utilizó en sólo parte de los diagnósticos de

TABLA 2

**PROCESOS BENIGNOS DE LA MAMA TRAS ESTUDIO CLÍNICO Y RADIOLÓGICO**

	Previo al THS		A los 5 años de THS	
	N	%	N	%
MFQ leve .....	12	10,71	18	16,07
MFQ moderada-severa .....	5	4,46	4*	3,57
Fibroadenoma .....	5	4,46	5	4,46
Nódulo axilar .....	1	0,89	1	0,89

\* En una paciente se hizo exéresis quirúrgica de placa de MFQ.

MFQ. Como puede observarse en la tabla, no existieron diferencias entre la tasa de procesos mamarios benignos antes y a los 5 años de recibir THS. No se presentó ningún proceso maligno en ninguna de las pacientes con más de 5 años de THS incluidas en este estudio.

La tablas 3 y 4 recogen la distribución de los patrones mamográficos de las 112 pacientes con THS y las 112 del grupo control, respectivamente. El patrón mamográfico se modificó en 12 pacientes con THS (10,71%); la mayoría de éstas, siete, pasaron de una densidad N1 a P1, en dos se observó una modificación de P1 a P2 y en otras dos de P2 a P3; en una mujer la densidad mamaria bajó de P2 a P1. Dentro del grupo control (tabla 4) sólo en 18 mujeres se apreció una variación del patrón de densidad mamaria, siempre al escalón inmediatamente inferior (una de DY a P2, seis de P2 a P1 y 11 de P1 a N1), sin que en ninguna se observara un incremento del mismo. La valoración de las diferencias entre los patrones a los 5 años, confrontando grupo de mujeres con THS y grupo control con el test de la «t» de Student, no resultó significativo.

TABLA 3

**PATRONES MAMOGRÁFICOS ANTES Y DESPUÉS DE THS DURANTE 5 AÑOS**

	Antes del THS		A los 5 años del THS	
	N	%	N	%
N1 .....	41	36,61	34	30,36
P1 .....	38	33,93	44	39,28
P2 .....	32	28,57	31	27,68
DY .....	1	0,89	3	2,68

Chi<sup>2</sup> NS.

TABLA 4

**PATRONES MAMOGRÁFICOS EN PACIENTES DEL GRUPO CONTROL EN MAMOGRAFÍA EN LA MENOPAUSIA Y A LOS 5 AÑOS DE ÉSTA**

	Mamografía previa		A los 5 años	
	N	%	N	%
N1 .....	49	43,75	60	53,57
P1 .....	41	36,61	36	32,14
P2 .....	20	17,86	15	13,39
DY .....	2	1,79	1	0,89

Chi<sup>2</sup> NS.

## DISCUSIÓN

En la actualidad la mayoría de las mujeres sobreviven casi un tercio de su existencia pasado el hito de la menopausia, por lo que parece razonable ofertarles el beneficio de los estrógenos en aras de mejorar su calidad de vida en esos años. Algunos aspectos de este beneficio requieren del mantenimiento del THS a largo plazo,<sup>10, 11</sup> pero diferentes argumentos amenazan su cumplimiento; el principal, el miedo al cáncer ginecológico o mamario. Si bien el riesgo de padecer cáncer de endometrio se aproxima al que padece la población general si se añade un gestágeno al tratamiento estrogénico,<sup>3</sup> la cuestión sobre el riesgo mamario mantiene viva la llama de la controversia.

El análisis de los ensayos epidemiológicos al respecto ofrece resultados discordantes. Por ello se ha extendido la elaboración de metaanálisis<sup>12-17</sup> en un intento de esclarecer dudas, aunque la metodología aclaradora sea exclusivamente estadística y se solapen con ellos los sesgos de los estudios individuales utilizados. Casi todos coinciden en algo esperado, la existencia de una relación dosis-respuesta; a mayor tiempo de exposición al estrógeno, mayor riesgo de presentar cáncer de mama, todo ello matizado con una mayor incidencia de cánceres *in situ* o de menores tasas de mortalidad,<sup>17</sup> testimonios de su buen pronóstico cuando infelizmente sucede.

Por los metaanálisis conocemos que tanto la dosis como la duración del tratamiento están implicados en el riesgo de padecer cáncer de mama, pero si se emplean dosis bajas de estrógenos, lo que ocurre con todas las formulaciones empleadas como THS, el riesgo estimado no es relevante si se mantiene du-

rante menos de 5 años y sólo es notorio a partir de los 10, con un incremento del riesgo estimado entre el 20 y el 50%.<sup>12-17</sup>

La cuestión es ahora identificar a las mujeres a quienes el uso prolongado del THS pueda elevar el riesgo de padecer cáncer de mama, bien para estrechar su vigilancia, bien para no prolongarlo más allá del tiempo estimado para ejercer su efecto preventivo. Desafortunadamente esta identificación es difícil y para ello habría de recurrirse a técnicas genéticas<sup>18</sup> aún no disponibles en la mayoría de los centros o bien limitarse a la apreciación de factores de riesgo como antecedentes familiares de cáncer de mama, la hiperplasia epitelial o gestación tardía o la realización de técnicas indirectas como el estudio de la densidad mamográfica.

Es incuestionable el valor de la mamografía en el diagnóstico de las enfermedades mamarias, detección de cánceres ocultos y *screening* de la población de mujeres por encima de los 40 años, siendo por estas razones la técnica de imagen más empleada.<sup>19</sup> Sin embargo, es más difícil la identificación por la imagen radiológica de las pacientes con riesgo de cáncer. El trabajo de Wolfe fue pionero en mostrar una asociación entre la densidad mamográfica y riesgo de aparición de cáncer de mama y, aunque alimentó la controversia literaria desde su publicación,<sup>20</sup> su clasificación puede ser al menos interesante para delimitar las pacientes con THS a las que la prolongación del THS más allá del tiempo consensuado para ejercer su efecto preventivo podría acarrear cierto riesgo.

La densidad mamográfica tiene un carácter variable y por lo común se atenúa con la edad, reflejo de la regresión glandular, cuando cesa la función ovárica. La persistencia de una mama densa tras la menopausia es para algunos autores un marcador de riesgo, bien porque al haber más densidad la sensibilidad de la mamografía disminuye y la actuación terapéutica es más tardía, bien porque a más densidad, más tejido glandular, con el consiguiente aumento de unidades susceptibles de malignización.<sup>20</sup> Para otros tal magnitud es, probablemente, pequeña y relacionada con otros factores, como la nuliparidad o el hiperestrogenismo.<sup>21</sup> En recientes estudios se justifican lo inapropiado de utilizar estos esquemas, pues aceptando que los estrógenos aumenten la densidad mamográfica, sólo se reduce la especificidad y sensibilidad del *screening* mamográfico, pero no se incrementa el riesgo de cáncer de mama.<sup>22</sup>

El juicio que se extrae de lo publicado sobre el impacto del THS sobre la imagen radiológica de la mama es confuso debido verosímilmente a la heterogeneidad en la selección de las pacientes, tratamientos empleados y tiempo en que éstos se han prolongado.<sup>23-25</sup> Si la observación epidemiológica nos revela que el uso de THS inferior a 5 años no incrementa el riesgo de sufrir cáncer de mama, la idoneidad de los criterios de densidad mamográfica parece superior cuando el THS se mantiene al menos ese tiempo. En el presente estudio, después de al menos 5 años de tratamiento, en 11 de nuestras pacientes (9,82%) se incrementó el patrón de densidad mamográfica y sólo en una (0,89%) disminuyó, lo que coincide con otros estudios y nos confirma el mínimo impacto del THS sobre la mama desde el punto de vista radiológico. En ninguno de los casos en que aumentó la densidad mamográfica se retiró el THS. La proporción de mujeres que tras la menopausia mantienen un mismo patrón de densidad mamográfica a los 5 años, aunque no reciban THS, es también muy alto (83,93%) (tabla 4).

La idea de que la adición de gestágenos al tratamiento estrogénico de reposición pueda ofrecer a la mama una protección frente al cáncer semejante a la que otorga frente al de endometrio está de nuevo en consideración.<sup>26-28</sup> Sin embargo, primero, porque los metaanálisis donde se ha valorado la acción gestagénica<sup>15-17</sup> no han ofrecido ninguna diferencia cuando se comparan con las pacientes sometidas a tratamiento estrogénico exclusivo y, segundo, debido a sus efectos secundarios, en ocasiones opuestos a la acción beneficiosa de los estrógenos, se ha evitado su uso en mujeres histerectomizadas, como es el caso de las pacientes incluidas en nuestro estudio. En este caso la eliminación de pacientes con menopausia natural o con tratamiento gestagénico se realiza en aras de evitar su posible interferencia en la valoración del efecto estrogénico. Se necesitan más ensayos para determinar si el uso de los nuevos gestágenos naturales pueden ser de utilidad en pacientes histerectomizadas con intención de evitar el cáncer de mama.

En conclusión, el tratamiento estrogénico empleado durante 5 años al menos no modifica apenas el grado de densidad radiológica de la mama. Por tanto, en pacientes postmenopáusicas sometidas a THS la estimación del riesgo oncológico sobre este órgano mediante los patrones de densidad radiológica no es un método de rigurosa selección.

## RESUMEN

El aumento en el uso del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) durante los últimos años, en aras de mejorar la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas, se ve limitado por su riesgo oncogénico sobre la mama. La detección de las pacientes con mayor peligro de padecer cáncer de mama, propósito ya pretendido mediante el uso de patrones de densidad mamográfica, se extiende ahora hacia las mujeres sometidas a THS.

En un grupo de 112 mujeres con menopausia quirúrgica y al menos 5 años recibiendo THS ininterrumpidamente se midió el impacto de éste sobre la mama utilizando los patrones de densidad radiológica de Wolfe. No aumentaron los procesos benignos y tampoco se presentó ningún cáncer de mama durante este período. El patrón mamográfico sólo se modificó en 12 pacientes (10,71%), la mayoría, pasando de una densidad N1 a P1.

En pacientes postmenopáusicas sometidas a THS la estimación del riesgo de presentar cáncer de mama mediante los patrones de densidad radiológica no es un método de rigurosa selección, en tanto apenas se modifica por el THS.

## REFERENCIAS

- Harlap S. The benefits and risks of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1986-92.
- Hammond CB. Menopause and hormone replacement therapy: an overview. *Obstet Gynecol* 1996;87:2S-15S.
- Hermite L. Risks of estrogens and progestogens. *Maturitas* 1990;12:215-46.
- Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87:44S-54S.
- Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, et al. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12 year follow-up from the Nurse's Health Study. *Cancer Causes Control* 1992;3:433-9.
- Schairer C, Byrne C, Keyl PM, Brinton LA, Sturgeon SR, Hoover RN. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:491-500.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
- Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976; 126:1130-9.
- Carlisle T, Kopecky KJ, Thompson DJ, et al. Breast cancer prediction and the Wolfe classification of mammograms. *JAMA* 1985;254:1050-3.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PWF, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329:1141-6.
- Goersky RD, Koplan JP, Peterson HB, Thacker SB. Relative risk and benefits of long-term estrogen replacement therapy: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994;83:161-6.
- Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151:67-72.
- Steinberg KK, Thacker SB, Smith J, Stroup DF, Zack MM, Flanders D, Berkelman RL. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-90.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox S, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
- Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: result from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1473-80.
- Sillero-Arenas M, Delgado-Rodríguez M, Rodríguez-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Gálvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79: 286-94.
- Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M, Sánchez R. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia y riesgo de cáncer de mama. Un metaanálisis. *Prog Obstet Ginecol* 1994;37:601-14.
- Evans DGR, Fentriman IS, McPherson K, Asbury D, Pouder BAS, Howell A. Familial breast cancer. *Br Med J* 1994;308:183-7.
- Chan HL, Doi K, Galhotra S, Vyborny CJ, MacMahon H, Jokich PM. Imagen feature analysis and computer, aided diagnosis in digital radiography. I. Automated detection of microcalcifications in mammography. *Med Phys* 1987;14:538-48.
- Boyd NF, O'Sullivan B, Fishell E, Simor Y, Cooke G. Mammographic patterns and breast cancer risk: methodologic standard and contradictory results. *JNCI* 1984;72:1253-9.
- De Ward F, Rombach JJ, Collette HJA, Stotboom B. Breast cancer risk associated with reproductive factors and breast parenchymal patterns. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:1277-82.
- Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White C. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:643-9.
- McNicholas MM, Heneghan MM, Milner MH, Tunney T, Hourilane JB, McErlaine DP. Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy. A prospective study. *Am J Roentgenol* 1994;163:311-5.
- Laya MB, Gallagher JC, Schreiman JS, Larson EB, Watson P, Weinstein L. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995;196:453-7.
- Doyle GJ, McLean L. Unilateral increase in mammographic density with hormone replacement therapy. *Clin Radiol* 1994;49:50-1.
- Gambrell RD Jr, Vásquez JM. Estrogen therapy and breast cancer: is the verdict in? *Contemp Obstet Gynecol* 1982;19:38-45.
- Di Saia PJ. Hormone replacement therapy in patients with breast cancer. A reappraisal. *Cancer* 1993;71:1490-500.
- Wrenn BG. Hormonal replacement therapy and breast cancer. *European Menopause J* 1995;2:13-9.