

Los niveles hormonales y la densidad mamaria están asociados independientemente con el riesgo de cáncer de mama

Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1178-1187.

TAMIMI RM, BYRNE C, COLDITZ GA, HANKINSON SE.

Nivel de evidencia: III

Niveles circulantes de hormonas (estrógenos y testosterona) y la densidad mamaria son cada uno fuertemente e independientemente asociados con el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, de acuerdo a un estudio prospectivo, de un grupo de casos y controles dentro del estudio Nurse's Health. El estudio de una subcohorte incluyó 253 casos con cáncer de mama y 520 controles y se realizó entre 1989 y 1998. Las participantes fueron mujeres posmenopáusicas quienes no estaban usando hormonas al momento de la colección de las muestras de sangre y la mamografía. El estudio evaluó los niveles de estradiol, estradiol libre, testosterona, testosterona libre y la densidad mamográfica para establecer si estos bien conocidos predictores de riesgo de cáncer de mama estaban independientemente asociados con riesgo.

En mujeres posmenopáusicas el cáncer de mama fue confirmado por los registros médicos. Comenzando en 1995, las mamografías se obtuvieron para determinar la densidad mamaria de las participantes. El promedio de edad en este momento fue de alrededor de 63 años. El estradiol y la testosterona se midieron de la sangre en casos y controles. Para el análisis multivariado, los potenciales factores de confusión fueron el IMC, la paridad y edad al primer parto, consumo de alcohol, historia familiar de cáncer de mama, edad a la menopausia y de la menarca, y duración del uso de hormonas posmenopáusicas.

Las mujeres con el más alto nivel de densidad mamográfica tuvieron cuatro veces más riesgo de cáncer de mama comparadas con mujeres con el nivel más bajo de densidad mamaria (RR, 3.8; IC 95%, 2.2-6.6; para tendencia <0.001). Esto relativamente no cambió después de ajustarlo para niveles circulantes de estradiol o testosterona. Las

mujeres con el más alto nivel de hormonas circulantes comparadas con aquellas del más bajo nivel tuvieron un aumento de dos veces de riesgo de cáncer de mama. Las mujeres del más alto nivel de estradiol circulante comparadas con las del más bajo nivel tenían un RR de 2.4 (IC 95%, 1.4-4.0); las mujeres con el más alto nivel de testosterona circulante comparadas con las del más bajo nivel tenían un RR de 2.0 (IC 95%, 1.2-3.1). Estos riesgos no cambiaron después de ajustarlos con la densidad mamográfica.

El riesgo de cáncer de mama fue particularmente alto para mujeres con ambas mamas densas y altos niveles de hormonas. Para aquellas con el más alto nivel de testosterona y densidad mamaria, el RR fue de 6.0 (IC 95%, 2.6-14.0) y para aquellas con el más alto nivel de estrógenos y densidad mamaria el RR fue 4.1 (IC 95%, 1.7-9.8).

Los niveles de esteroides sexuales y el porcentaje de densidad mamográfica fueron independientemente cada uno un predictor fuerte asociado con riesgo de cáncer de mama, el cual puede indicar que el mecanismo por el cual la densidad mamaria aumenta el riesgo es independiente de los niveles hormonales.

Comentario. Debido al volumen de datos sobre la respuesta de la densidad mamaria a la manipulación por agentes hormonales, la densidad mamaria se cree reflejada a la exposición acumulativa de los estrógenos. Sin embargo, los resultados de este estudio muestran que la densidad mamaria no tiene una asociación significativa con los niveles séricos de estrógenos y progesterona en mujeres posmenopáusicas. Las preguntas más intrigantes en este artículo son: ¿Cuál es el mecanismo a través del cual la densidad mamaria aumenta el riesgo de cáncer de mama? ¿Si, en efecto, la densidad mamaria

no refleja los niveles endógenos de hormonas esteroides sexuales, qué es lo que refleja? Los autores puntualizan que la densidad mamaria, al menos en parte, es mediada genéticamente, y reconocen estudios previos que muestran una asociación entre la densidad mamaria y el factor insulina IGF-1. Tal vez la densidad mamaria refleja un proceso no hormonal que aumenta el riesgo de cáncer de mama.

Aunque el estudio muestra una falta de asociación entre la densidad mamaria y los niveles séricos de hormonas, una asociación con los niveles hormonales del tejido en la mama puede estar presente. Los niveles de estrógenos son más altos en las mamas de las mujeres con cáncer de mama. La densidad mamaria puede reflejar una mayor producción local de estrógenos o una menor degradación de estrógenos localmente en la mama. Los promotores de la producción de aromatasa, que convierte los andrógenos en estrógenos, por ejemplo, varían en actividad de acuerdo al tipo de tejido. Algunas mujeres pueden tener una hiperactividad de los promotores de producción de aromatasas en las mamas sin tener una gran producción de estrógenos en otro sitio. La producción/degradación local específica del tejido puede también explicar la falta de asociación de alta

densidad ósea con aumento del riesgo de cáncer de mama; otro hallazgo que se piensa que refleja la exposición acumulativa de estrógenos.

Los resultados de este estudio no dan un soporte adicional a la inclusión de la densidad mamográfica de la mama en modelos de medición del riesgo de cáncer de mama.

Las categorías BI-RADS de densidad mamaria son rápidamente disponibles en los informes de mamografía, aunque limitadas por la variabilidad entre los lectores de ellas. Los métodos cuantitativos son más consistentes y mejor validados pero no son usados en la práctica clínica.

La medida automatizada de la densidad mamaria podría ser muy útil y puede llegar a ser práctica con el uso de la mamografía digital. La densidad mamaria podría ser fácilmente incorporada en los modelos de medición del riesgo de cáncer de mama.

Jennifer A. Harvey, MD
Professor of Radiology
Chief, Division of Breast Imaging
University of Virginia Health System
Charlottesville, VA