

Terapia de reemplazo hormonal (THS) y cáncer de seno

JAIME URDINOLA*

A fines del mes de enero del 2000 apareció el artículo de la Dra. Schairer (1) - quien trabaja en el Instituto Nacional de Cáncer en Washington D.C. - el cual causó notable interés y controversia especialmente en los medios de comunicación, con el énfasis acostumbrado en el aumento del riesgo de cáncer de seno debido a la utilización de la THS.

Básicamente esta investigación pretendía determinar si el aumento en el tiempo asociado con el régimen combinado de estrógeno-progesterona era mayor que con el uso sólo de estrógenos. Para comprobarlo diseñaron un estudio de cohorte de seguimiento de datos entre 1980-1995 del denominado Proyecto de Demostración de la Detección de Cáncer de Seno (BCDDP en inglés), un programa nacional en USA para la búsqueda del cáncer de seno, realizado en veintinueve centros de búsqueda. Participaron 46.355 mujeres postmenopáusicas, con edad promedio de 58 al iniciar el seguimiento, y cuya principal medida del resultado eran los casos de cáncer de seno de acuerdo a qué tan recientemente se habían presentado los casos, y al tipo de hormonas usadas.

Concluye la Dra. Schairer que los datos sugieren que el régimen estrógeno-progesterona aumenta el riesgo para cáncer de seno en mayor medida que el riesgo asociado sólo con el uso de estrógeno.

Si el trabajo se analiza de forma aislada, evidentemente existe un ligero aumento del riesgo asociado con la THS. Pero dichos datos son esencialmente similares a los informados por numerosos estudios previos, y no son sustancialmente diferentes del estudio del Reanálisis Colaborativo del ICRF en 1997 (2). Y a este citado estudio la Dra. Schairer había aportado los casos del BCDDP de los que disponía hasta ese momento. Y el aumento del riesgo se refiere a las usuarias actuales o a las que han abandonado la THS de 1 a 4 años antes, sin demostrar aumento para aquellas usuarias de la THS por menos de 5 años. El riesgo determinado en términos reales aumenta en un exceso de 2 casos a los 5 años, de 6 casos a los 10 años de uso, y de 12 casos después de los 15 años de utilizar la THS x cada 1000 usuarias. Desapareciendo virtualmente el riesgo 5 años después de haber discontinuado la terapia.

Todos estos datos han sido obtenidos de estudios realizados en USA y Europa, donde la incidencia sin haber llegado a utilizar la THS es de 45 casos x 1000 mujeres. En Colombia según los datos oficiales del DANE (3), se estima en 2.8 millones las mujeres > de 50 años, que son aquellas en edad menopausia. Se calcula que 4% de ellas, o sea aprox. 110.000 toman la THS, aunque no más allá del 50% continúan un año después con el tratamiento (4). Y la incidencia calculada para

el cáncer de seno en Colombia es de apenas 4 x cada 1.000 mujeres, y de 4.4 x cada 1.000 en caso de tomar la THS (5).

El mayor riesgo encontrado por la Dra. Schairer para aquellas con el régimen combinado sigue siendo bastante pequeño en forma real. Y debe tenerse en cuenta que su encuesta se refiere a preparados utilizados desde 20 años atrás, los que podrían contener dosis mucho más altas que las utilizadas hoy en día, y tipos de tratamiento diferentes a los usados en la actualidad. Sus resultados pueden por lo tanto no ser necesariamente el fiel reflejo de lo que sucede con las terapias de bajas dosis en boga actualmente. Con esto no se pretende afirmar que los hallazgos no deban ser investigados más a fondo en el futuro.

Paradójicamente poca atención despertó a su vez el trabajo de Ross, Paganini-Hill, Wan y Pike de la Universidad del Sur de California (6) aparecido en el mes de febrero del 2000, que provee evidencia también acerca de que la adición de un gestágeno a la THS con estrógeno aumenta el riesgo para cáncer de seno (10%), y especialmente mayor en el caso de la terapia secuencial (38%) que en la combinada continúa (9%). 1.897 casos con 1.637 mujeres de control en la postmenopausia.

Y si se aprecia el contexto de otros datos obtenidos hasta el momento, existen otros estudios publicados relativamente en forma reciente como el Estudio de Salud de las Mujeres de Iowa (7), la Encuesta Nacional de Salud y el Examen de Nutrición (8), el estudio del Puget Sound en Seattle sobre Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del registro de Cáncer (9), que con otros más no citados aquí, no demuestran una asociación entre la THS y el riesgo global aumentado para cáncer de seno en la mayoría de las mujeres.

Otro estudio reciente de Escocia no encuentra diferencia en el tipo de tumor, tamaño o grado del cáncer de seno, al comparar las usuarias y no usuarias de THS, razón aducida por los del estudio de Iowa de mejor pronóstico bajo (10).

Todos estos datos serios y sólidos reflejan la profunda complejidad del asunto del cáncer de seno, no pudiéndose anticipar por lo tanto una respuesta simplista y única. Complejidad que se insinúa desde el momento en que consideramos que el cáncer de seno se desarrolla en una célula que ha sufrido mutaciones que han causado daño a sus genes, a aquellos comprometidos en el control de su división celular. El daño genético inactiva los genes represores o activa los proto-oncógenos que conllevan a una excesiva proliferación o a cambios estructurales. Los estrógenos no inducen cambios carcinogénicos en células mamarias sanas.

Los estrógenos y probablemente la progesterona, aceleran la frecuencia de la división celular epitelial del seno, incrementando así la posibilidad dada de un cambio mutacional crítico. Posteriormente, el estrógeno sí puede influenciar el desarrollo del cáncer al alterar la permeabilidad de las membranas basales, interfiriendo con las defensas inmunológicas y aumentando la angiogénesis en el nido tumoral. Puede comprenderse así el concepto de la hormona esteroidea como aceleradora, facilitadora o estimuladora del proceso neoplásico, pero no como la causante del mismo. Dentro de un proceso - como es el del cáncer - con una base genética, como lo señalan los genes del BRCA1 y BRCA2.

Además, el riesgo aumenta dramáticamente con la edad, de acuerdo con los datos del Estudio de las Enfermeras (11). La incidencia acumulada hasta los 50 años es del 2% = 18 casos x 1000 mujeres. De los 30 a los 60 años es del mismo 2% = 24 casos x 1000 mujeres. Y de los 60 a los 70 años sube al 3.5% = 36 casos x 1000 mujeres. En el mundo se presentan alrededor de 500.000 nuevos casos por año.

Pero cuando hay que explicarle a la paciente su riesgo individual, este es muy bajo. Es de 0.13% por año en USA. Si la mujer utiliza la THS un año, el riesgo aumenta sólo 2.3%, hasta 0.132% (cifra obtenida al multiplicar 0.13 por 1.023). Sólo el consumo excesivo de alcohol significa un riesgo mayor, un 60% si la mujer bebe más de dos tragos diarios. Por la falta de ejercicio regular el riesgo también aumenta en un 60%. Y si la menopausia se postpone, el riesgo aumenta un 2.8% por año, mayor que el 2.3% de aumento bajo THS. De acuerdo con estas cifras, el riesgo es realmente muy bajo comparado con otros factores conocidos de riesgo.

También hay que anotar que los estudios realizados hasta ahora son de carácter observacional, o sea sin intervención, y especialmente de cohorte, con todos los sesgos metodológicos que ello significa: de detección o vigilancia en la averiguación, diagnóstico o verificación de los casos. Y si se habla de riesgo relativo, se calcula es la relación entre los sujetos expuestos al riesgo y los que no lo han estado. El riesgo biológico como tal implica una probabilidad pero no la certeza de que el evento se producirá inexorablemente. Por ello hasta el momento, no existe evidencia de Nivel I, de acuerdo con los postulados de la Medicina Basada en la Evidencia. La Evidencia Tipo II y III derivada de los estudios epidemiológicos como se ha visto hasta ahora, es variable e inconsistente. Y si se tiene en cuenta que el cáncer de seno es una patología relativamente rara, pocos de los estudios hasta ahora publicados tienen el suficiente poder estadístico y metodológico para estimar de manera precisa el riesgo relativo de cáncer de seno asociado con la THS.

Las respuestas hacia el futuro -aunque pueden llegar a ser limitadas como en el caso del estudio HERS - probablemente estén en el estudio de la Iniciativa de la Salud Femenina (12) de los Institutos Nacionales de Salud de USA _experimento

clínico comparativo, aleatorizado y controlado de 64.500 mujeres y 100.000 en el estudio observacional_ y cuyos resultados se espera sean publicados entre el 2005 y 2006.

La THS se indica en el alivio de los síntomas del climaterio, para prevenir amenazar serias a la vida y a su calidad como son la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular, etc., y se debe tener en cuenta que sus beneficios tangibles sólo se obtendrán con el tratamiento a largo plazo, por lo menos de una década. Y teniendo en cuenta que las cifras objetivas y concretas indican que el riesgo real para cáncer de seno es muy bajo con la THS, lo que se debe recordar es la recomendación para que la mujer acuda y conserve con su médico, quien si la conoce, y que es quien con ella podrá valorar realmente el supuesto aumento del riesgo para cáncer de seno de acuerdo con sus propios factores de riesgo y sus reales necesidades en salud.

Bibliografía

1. Schairer, C., Lubin J., Troissi R et al. Menopausal Estrogen and Esrogen-Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk. JAMA 2000; 283: 485-491.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and HRT: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350; 10: 57-59.
3. Chiappe de Villa, ML. Demografía actual: Proyecciones sobre la Menopausia y el Climaterio en Colombia. Rev Col Menop 1995; 1: 51-56.
4. Urdinola, J., Cabrera, AE., Piñeros, JA., Deladillo, LF. "Compliance" o cumplimiento con la THS en mujeres del Hospital Simón Bolívar en Santafé de Bogotá. Rev Col Menop. 1999.
5. Posso, H., M.D. Subdirector Investigaciones y Epidemiología - Instituto Nacional de Cancerología - Santafé de Bogotá: Comunicación personal el 4 de febrero de 1998.
6. Ross, RK., Paganini-Hill, A., Wan, PC., Pike, MC. Effect of HRT on Breast Cancer Risk. Estrogen versus Estrogen Plus Progestin. J Natl Cancer Institute 2000; 92(4): 328.
7. Gapstur, SM., Morrow, M., Sellers, TA. HRT and the risk of breast cancer with a favourable histology: results of the Iowa Women's Health Study. JAMA 1999; 281: 2091-97.
8. The National Health and Nutrition Examination Survey of the CDC (NHANES). Am J Prevent Med. 1999.

9. Stanford, JL., Weiss, NS., Voigt LF et al. Combined Estrogen and Progestin HRT in relation to Risk of Breast Cancer in Middle-aged Women. *Jama* 1995; 274: 137-42.
10. Stallard S, Litherland JC., Cordiner CM et al. Effect of HRT on the pathological stage of breast cancer: population based, cross sectional study. *BMJ* 2000; 320: 348-49.
11. Colditz, GA., Hankinson, SE., Hunter, DJ et al. The use of estrogens and progestagens and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
12. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61-109.