

HORMONAS Y CÁNCER DE MAMA

Mesa Redonda

Coordinador: **Dr. Jorge Gori**

Panelistas: **Dres. Eduardo Ábalo, Óscar Verdier, Daniel Allemand.**

Transcripción de la videograbación de los disertantes

Rev Arg Mastol 2003; 22(77):398-414

Dr. Gori: Vamos a dar comienzo a la V Mesa Redonda para discutir y charlar el tema sobre hormonas y cáncer de mama. Como ustedes saben, es un tema que está totalmente en vigencia. Es uno de los puntos de discusión y además de análisis permanente, en estos momentos, por lo que implica al respecto de su génesis, al respecto de su terapéutica e incluso al respecto de su prevención.

Para no perder tiempo, voy a presentar directamente a cada uno de los integrantes de esta Mesa. El Dr. Eduardo Ábalo, que es Jefe de Unidad de Ginecología y Mastología del Instituto CEMIC; el Dr. Óscar Verdier, que es Jefe de Servicio de Ginecología y Mastología del Hospital Español de Buenos Aires; el Dr. Daniel Allemand, que es Jefe de Unidad de Ginecología y Mastología, del Hospital Fernández y además Consultor de Mastología del Hospital Francés.

Ustedes van tomando las preguntas como van queriendo, las van respondiendo y van discutiendo entre ustedes. Si alguno de los integrantes o alguno de los participantes presentes quiere hacer alguna pregunta o algún aporte, simplemente nos lo hace saber.

La primera pregunta que le voy a hacer al panel es: ¿cuál es el rol de los estrógenos y de la progesterona en la promoción del cáncer de ma-

ma?; es decir, cómo participan estas dos hormonas. Por supuesto, que hay más hormonas, muchas más, pero los estrógenos y la progesterona son las que ocupan el primer lugar en importancia. Entonces, yo quisiera saber si ustedes pueden contarnos un poco qué pasa con la génesis, la acción de los estrógenos y la progesterona en la producción de cáncer de mama.

Dr. Verdier: Voy a hacer un comentario que surge después de todos estos últimos trabajos, bien diseñados, que nos cambian de algún modo el concepto. Los estrógenos siempre los hemos relacionado con prevención de enfermedades, los hemos relacionado con mejor calidad de vida de la paciente, hasta un *stop* en el envejecimiento de la paciente y de transformar a esa señora en una mujer vital y mucho más joven. Pero los últimos trabajos nos demuestran que no es tan así; es decir, yo me hago una pregunta, ¿hemos fallado? Tal vez algo de razón hay en todo esto, porque siempre estábamos muy predisuestos a que esta píldora de estrógeno (es decir, hemos soñado con esta píldora) era como la panacea para el tratamiento de distintas patologías y prevención, en la mujer. El estrógeno en la actualidad, diría que debemos ser muy cautos en su indicación. Recordemos que el estrógeno actúa sobre la proliferación de las células epiteliales del conducto; y no solamente del conducto, sino que el estrógeno tiene influencia en el

estroma. Esta proliferación es completada después con la progesterona, que produce la diferenciación del lobulillo y el crecimiento de todo el complejo ducto-lobulillar. Esta sería la fisiología, ¿pero cuándo?, cuando este estrógeno es acumulativo. Evidentemente en algún momento esta gran proliferación celular produce, como siempre, una mutación. Esto pasa en un tejido normal; es decir, es fisiológico. Pero cuando se produce diferenciación de la progesterona (la célula se diferencia); después de la diferenciación va la apoptosis. Y cuando hay un desequilibrio entre la inhibición de la apoptosis y la estimulación de la apoptosis, es cuando estas mutaciones se producen exageradamente en mayor proporción, y eso, diría en alguna medida, es el comienzo de la carcinogénesis en el tejido mamario. Partiendo de esto es como tenemos que seguir charlando (no quiero ocupar todo el tema) sobre la precaución que tenemos que tener con esta hormona, que antes era la felicidad.

Dr. Gori: ¿Alguno de ustedes quiere agregar algo?

Dr. Ábalo: Un poco para circunscribirme a la pregunta en sí, pero que el estrógeno y la progesterona tienen algún acción en el cáncer de mama, lo sabemos desde hace muchos años; yo diría, desde hace 100 años o más, que se describió la ooforectomía como tratamiento del cáncer de mama. Sabemos también que el estrógeno tiene una acción proliferante sobre el epitelio, y que la progesterona tiene una doble acción. Al principio pensábamos que tenía un efecto protector sobre las pacientes (esto podría ser *in vitro*), porque disminuye las mitosis, disminuye este efecto proliferante del estrógeno. No es así *in vivo*, porque *in vivo* disminuye la síntesis de la 17 β -deshidrogenasa, entonces bloquea y estimula, es decir, aumenta la síntesis periférica de estrógeno; o sea, ese podría ser uno de los efectos *in vivo* de que no es tan así este efecto protector. Tanto es así que con respecto a la medroxi-progesterona el último estudio del WHI (ese último

ensayo) demuestra que el gran culpable del aumento de la incidencia de cáncer de mama es la progesterona o la medroxi-progesterona y no el estrógeno, que es el brazo que todavía se continúa.

Dr. Allemand: Dos cosas cortas. Tal vez la experiencia de los últimos años lo que ha mostrado es que en realidad no existe cáncer de mama sin estrógeno, yo creo que esta es la conclusión. El hecho de haber intentado extrapolar la experiencia con los gestágenos para el carcinoma de endometrio, resultó paradójicamente en contra; o sea, no solamente no previene la aparición del carcinoma de mama, sino que también (como decía recién el Dr. Ábalo) tiene acción mitogénica. El otro tema es que la chance de hacer un cáncer está directamente vinculada a la posibilidad de que estas células a lo largo de sus divisiones muten. Estas mutaciones son estadísticamente mucho más altas, teniendo en cuenta que la célula mamaria está sometida a la proliferación y a la apoptosis en cada uno de los ciclos de las mujeres. Quiere decir que la chance de que haya un error o una célula aberrante en estas divisiones, es altísima. De ahí da altísima probabilidad de hacer un cáncer de mama.

Dr. Gori: De acuerdo a lo que vamos escuchando, podemos interpretar varias cosas. Lo primero que dijo el Dr. Allemand, es que no hay cáncer de mama sin estrógeno; pero no el estrógeno siempre va acompañado de cáncer de mama; por lo tanto, no es causa y efecto, sino sería muy sencillo, el estrógeno sería igual a cáncer de mama, y no es así. Entonces, existirían algunos factores de algunas circunstancias especiales en la mama (por ejemplo, receptores, etc.), que hacen que en un grupo de pacientes (casualmente el menor grupo de pacientes) se relacione su aparición de cáncer de mama con el estrógeno. No sé si es clara la pregunta. ¿Hay distintos receptores en las distintas mujeres? ¿Se pueden medir esos receptores? ¿Podemos saber qué mujer va a tener más chances de desarrollar un cán-

cer de mama, ante el mismo elemento, que es la presencia de estrógenos?

Dr. Verdier: Respondiendo un poco a esta pregunta, sabemos que el tejido mamario posee receptores de estrógenos que son receptor α y el clonado receptor β . El α tiene una gran afinidad por el estrógeno y el β regula esa afinidad; el α tiene un efecto proliferante. Es decir, que el balance entre los receptores es importantísimo, porque este balance determina la sensibilidad del estrógeno al tejido mamario. Ahí es cuando se rompe y produce entonces la carcinogénesis.

Dr. Ábalo: Además hay otros factores que influyen, por ejemplo, el tiempo de uso, la dosis usada. Está demostrado que a mayor cantidad, mayor dosis, mayor el riesgo; y a mayor tiempo de utilización, aumenta el riesgo. Después hay otros factores en la misma mujer, la obesidad aumenta el riesgo; o sea, que además de los factores intrínsecos, que decía el Dr. Verdier, existen factores exógenos que contribuyen a aumentar el riesgo de cáncer de mama.

Dr. Gori: Usted ahora dijo una cosa interesante, que en un principio se pensaba que tanto el estrógeno como la progesterona por actuar en forma similar con el blanco receptor mama con respecto al endometrio y que se demostró que no; que los dos son proliferantes. Ahora, en el endometrio sucede que para que la progesterona actúe se necesita siempre previa acción del estrógeno, sino la progesterona no puede actuar, dado que el estrógeno produce receptores de progesterona. En la mama, ¿por sí sola la progesterona puede actuar o necesitaría la presencia de estrógeno? No sé si fue clara la pregunta.

Dr. Allemand: El hecho es similar; aparentemente la acción del estrógeno también induce la proliferación de receptores para progesterona. Por eso se dice que uno podría estar induciendo el mayor número de receptores de progesterona con la administración de estrógenos.

Quería hacer un comentario con respecto a lo que habían dicho los Dres. Ábalo y Verdier. Cuando uno habla de cáncer de mama, no se habla siempre de la misma enfermedad; es decir, hay un porcentaje muy alto de carcinomas de mama que en realidad no responden a estos patrones; por eso lo difícil de investigarlos. Es decir, cuando uno habla del cáncer de mama con este perfil, habla en general del cáncer de mama esporádico. En cambio, los cánceres de mama familiares se comportan independientemente de estos patrones y no responden al estímulo hormonal de la misma forma. Es decir, el factor de promoción del estrógeno en el carcinoma de mama esporádico, no tiene el mismo rol que tiene en una mujer con la predisposición genética. Esto explica en parte que estas mujeres desencadenen el cáncer de mama mucho más jóvenes.

Dr. Gori: ¿Podríamos identificar de alguna manera esos grupos?

Dr. Allemand: Sabemos que alrededor del 95% de los carcinomas son formas esporádicas; aparentemente no tiene ningún "pedigrí" que explique su antecedente para ser un cáncer; el 5% restante, la forma de investigarlo sería haciendo la determinación genética para el BRCA-1 y BRCA-2. A tal punto es importante esto, que todos los protocolos de quimioprevención, pensando que el estrógeno es estimulante, en realidad cuentan con el lado opuesto de que esta quimioprevención no sería eficaz en aquellas pacientes que no expresan los receptores. Para esas pacientes deberíamos buscar algún otro tipo de quimioprevención, dado que no se manifiestan por este tenor de estrógeno.

Dr. Gori: ¿Tendría alguna aplicación clínica, en este momento con respecto a este tema, determinar si la paciente es BRCA-1 o BRCA-2?

Dr. Allemand: Sí, si estas pacientes expresaran este tipo de mutación, deberían estar exclui-

das de cualquier protocolo convencional de quimioprevención; irían o deberían ir a otro tipo de tratamiento preventivo, que podríamos discutirlo, que es si está indicada o no la mastectomía profiláctica. Ahora hay toda una nueva línea de investigación, que es el uso de los inhibidores de la ciclooxigenasa. Como que aparentemente ese uso de inhibidores de la ciclooxigenasa podría reemplazar al uso de los antiestrógenos como quimiopreventivos.

Dr. Gori: ¿Quieren agregar algo?

Dr. Verdier: La mutación del BRCA-1 y sobre todo del BRCA-2, ya Fisher había condicionado que estas pacientes con antecedente hereditario, también serían pasibles de tratamiento con el tamoxifeno.

Dr. Gori: ¿Qué papel jugaría el HER-2/neu con respecto a la relación del estrógeno y la progesterona, en la génesis del cáncer de mama?, que es otro elemento.

Dr. Verdier: La sobreexpresión (diría la amplificación genética) del gen HER-2/neu, como así la sobreexpresión de la proteína modificada, tiene mucha importancia, porque tiene un valor de pronóstico, y es el único gen que tiene además un valor de predicción. El valor de pronóstico está dado porque lo que sobre amplifica o sobreexpresa la proteína codificada, que ustedes saben que esto se hace por dos métodos; el método Fish que es positivo o negativo o sino el método del *erb test*, que tiene un *score* (1 cruz negativa, 2 cruces positivo débil y 3 cruces positivo fuerte). Esta sobreexpresión no solamente nos está hablando de que en general en el 30% de los carcinomas de mama está sobreexpresada esta proteína. Está hablando de factor de pronóstico, porque corresponde a pacientes habitualmente con axila positiva, son receptores negativos, y además tienen un menor tiempo libre de enfermedad y menor sobrevivida. Pero lo importante además, que tiene un valor de predicción

positivo. Este valor de predicción positivo se establece con relación a la resistencia a ciertos tratamientos (por ejemplo, al metotrexato y al tratamiento del manipuleo hormonal) y es sensible a otros como la doxorubicina, la adriamicina, y además es sensible a los anticuerpos monoclonales. Es decir, que tenemos la posibilidad de establecer una terapéutica dirigida por este valor de predicción. Atención, que en la actualidad no estamos autorizados internacionalmente en estadios tempranos a cambiar el tratamiento; sí, estamos autorizados en el estadio IV a poder rotar el tratamiento hacia los anticuerpos monoclonales.

Dr. Gori: ¿Están todos de acuerdo con esto?

Dr. Ábalo: Con respecto a la sobreexpresión del HER-2/neu, el grupo nuestro hizo una Comunicación a este Congreso sobre 120 pacientes en estadios iniciales de cáncer de mama, donde analizamos la presencia o no del HER-2/neu, y lo comparamos con otros factores de pronóstico como ser el tamaño del tumor, la presencia de ganglios axilares positivos, el grado histológico y la presencia o no de receptores hormonales. Encontramos la mayor correlación en las pacientes que sobreexpresaban el HER-2/neu, que fueron el 38% de las pacientes en estadios iniciales. Esto es un poco que lo que uno ve en la literatura, que es entre el 20% y el 30%; ligeramente superior la sobreexpresión que nosotros observamos en nuestras pacientes. Todas éstas coexistían con receptores negativos, con tumores más grandes, el grado histológico no se modificaba y con ganglios positivos. Quiere decir que consideramos la sobreexpresión HER-2/neu como un factor de pronóstico adverso, en las pacientes que lo tienen.

Dr. Allemand: ¿Existe algún factor de pronóstico más pesado que el de una paciente que tenga compromiso axilar? Realmente, creo que no. Creo que en estas pacientes la evaluación del HER-2/neu agrega muy poco. Sí creo, a fu-

turo, en la investigación y la búsqueda de factores de predicción de respuesta. Hasta ahora tenemos uno solo consolidado y que no ha sido todavía desbancado, que es el tema de los receptores hormonales. Hoy sabemos que la paciente que expresa los receptores hormonales, va a responder al uso del tamoxifeno; salvo un subgrupo, que es el que tal vez debería ser investigado, que es la paciente que expresa el receptor para estrógeno y sobreexpresa la proteína del erb-2, que en este uno caso podría pensar como alternativa de tratamiento no usar tamoxifeno, sino usar inhibidores de las aromatasas; como se comentó ayer en la charla de Sainsbury. Éste sería el único grupo donde uno podría discutir el uso del HER-2/neu como factor de predicción de respuesta o como factor de no respuesta al uso del tamoxifeno. Igual creo que todo esto, para las pautas o guías habituales de tratamiento, todavía no está consensuado y debemos esperar a que sea discutido y cerrado, así que no debemos apurarnos. Lo mismo con respecto a la selección del tratamiento quimioterápico citotóxico en los casos de sobreexpresión del HER-2/neu, dado que las pacientes que tienen alto compromiso axilar, sabemos que van todas a protocolos con adriamicina, es excepcional que no reciban este tipo de protocolo.

Dr. Verdier: Es incuestionable lo que expresa el Dr. Allemand, porque además, así sobreexpresa el HER-2/neu dos cruces, por ejemplo, todavía internacionalmente no están de acuerdo para ver si realmente se podría dar la medicación que corresponda (por ejemplo, la adriamicina); no hay un consenso mayoritario. Así que diría que si bien tiene un valor de predicción, como dice el Dr. Allemand, el valor de predicción en realidad está claramente demostrado por los receptores. Este valor de predicción sobre la expresión del HER-2/neu, también está en alguna relación con el cáncer un poco más avanzado; es decir, que la axila positiva es protagonista en este caso. Pero de cualquier manera pienso que hay tendencia a individualizar el tratamiento en

estos casos.

Dr. Allemand: Tanto en la reunión de la Asociación Americana de Oncología Clínica, como en San Antonio y en Saint Gallen, se ha insistido mucho en este tema de las firmas genéticas de las pacientes. Lo más probable que dentro de muy poco cuando hayan kit que puedan ser reproducibles, seguramente va a haber pacientes o un gran número de pacientes que inicialmente van a ser excluidas de cualquier tipo de tratamiento, porque en realidad no responden a nada. Todos los que hacemos la práctica cotidiana y vemos muchas pacientes, sabemos que hay pacientes que no responden a ninguno de los tratamientos que le indicamos. Evidentemente esto está expresando un patrón de conducta tumoral que en realidad nos va a favorecer inicialmente, por supuesto con mucho pesar para nosotros, pero para beneficio de la paciente, porque la paciente no va a ser sobretratada. Tomando una frase de Bernard Fisher, con todas las críticas que podamos hacer o con todos los méritos (no debemos dejar de reconocer los méritos que ha tenido en la investigación sobre cáncer de mama), él dijo ahora en Saint Gallen, hace muy poco, una frase que a mí me pegó mucho que es: "Las pacientes deben recibir lo mínimo necesario". Es decir, atención que muchas veces estamos sobretratando pacientes, sin saber si van a responder o no; entonces, hagámosle bien lo mínimo y necesario.

Dr. Gori: La pregunta vino a cuenta porque muchas veces tenemos tendencia a repetir las cosas sin analizarlas. Como bien dijo el Dr. Allemand, uno de los factores de pronóstico más importantes es axila positiva. Tienen muy poca importancia, por ejemplo, los factores de pronóstico histológicos en un cáncer de mama si tiene metástasis cerebrales, ninguna importancia. En consecuencia, cuando nosotros manejamos los factores de pronóstico, ya sea para proyectar ciertas terapéuticas, tenemos que tener en cuenta en qué situación de las pacientes esta-

mos, sino no tienen ningún sentido. Por eso es muy importante aclarar esas circunstancias. El elemento más importante de respuesta al tamoxifeno es la presencia de receptores; todos ustedes dijeron eso. ¿Qué pasa cuando tengo receptores de estrógeno negativos y de progesterona positivos? Si bien no es una circunstancia de lo más común, pero sí existente. Eso significa que es respondedora al tamoxifeno, ¿significa que sí?, ¿significa que puede ser?

Dr. Allemand: Nosotros cuando hablamos de receptores, hablamos de todas las combinaciones. Es decir, cuando calificamos a una paciente de receptores negativos, es receptores negativos para estrógeno y progesterona. Después están las dos combinaciones; es decir, que tengan expresión de progesterona y negativos para estrógeno o receptores de estrógeno positivos y negativos para progesterona, y estas pacientes reciben tratamiento igual. Hay algunas publicaciones que dicen que las pacientes con receptores negativos para estrógeno y positivos para progesterona, son aún más respondedoras que aquellas que tienen receptores para estrógeno solos. Esta es nuestra experiencia.

Dr. Gori: ¿Alcanza con que sean receptor positivo o importa la cuantificación de ese receptor? Porque no es lo mismo 90% que 20%. Entonces, me gustaría saber la experiencia de ustedes y las recomendaciones que harían.

Dr. Ábalo: El tema receptores, nosotros lo usábamos, me acuerdo cuando hacíamos los receptores biológicos que andábamos con el hielo seco en el bolsillo para llevar las muestras de tumor y hacer las determinaciones; y con estos receptores biológicos quizás la cantidad era importante. En las determinaciones actuales con inmunohistoquímica, yo creo que solamente la presencia es importante y no le hace tanto a que sean 10%, 20% o 90%; a pesar que uno pensaría que cuanto mayor cantidad de valor tienen, obviamente va a ser más respondedora, pero no

es así. Es decir, la sola presencia es la que indica si va a responder o no al tratamiento hormonal.

Dr. Allemand: Es muy difícil, cuando uno lee trabajos publicados con relación a este tema, poder sacar conclusiones por los distintos kits que se han evaluado y los distintos tiempos que se han evaluado. Nosotros en nuestra institución, hemos participado en algunos protocolos internacionales (donde nos han exigido los tacos para después evaluar los receptores), y nos llamaba la atención que en realidad la valoración muchas veces no coincidía con la valoración nuestra, y esto puede generar un sesgo en la información. Esto hasta puede tener que ver con la vigencia del kit, que no esté vencido; creo que esto es una problemática que tiene hoy nuestro país, así que hay que tener mucha cautela. Lo que debemos exigir, o por lo menos saber, con que kit se está haciendo y poder siempre sacar conclusiones sobre el mismo kit utilizado, porque a veces cambia. Igual coincidí con el Dr. Ábalo, que a diferencia de lo que sucedía con el método de los fentomoles y el método bioquímico, que era demasiado operador dependiente, este sistema con inmunohistoquímica es muy simple y en realidad es solamente saber mirar por el microscopio. No estoy con esto subestimando a los patólogos, pero creo que técnicamente es bastante más simple poder contar un número de células.

Dr. Ábalo: Realmente, como dice el Dr. Allemand, en la época de los fentomoles era mucho más complicado y operador dependiente, en la actualidad diría que con los métodos histoquímicos es más cualitativo; y en realidad, tenemos marcadores positivos o negativos y la cuantificación de los mismos no es tan importante para el manipuleo hormonal.

Dr. Gori: Si bien entonces el porcentaje no parece ser importante, mi pregunta es si la distribución es importante; o sea, cuando tenemos una distribución homogénea de receptores hormonales dentro de un tumor o cuando tenemos

una distribución no homogénea, es decir, una porción del tumor marca mucho y otra porción del tumor prácticamente no marca. Eso también indicaría alguna diferencia o estamos autorizados a emplear el tratamiento hormonal (ya sea tamoxifeno o cualquier otro) en circunstancias semejantes, y si esperaríamos lo mismo. No sé si fue clara la pregunta. Porque antes teníamos un problema de cantidad y ahora podría ser que tengamos un problema de distribución.

Dr. Allemand: Por lo menos en nuestro grupo de trabajo, la no indicación de tratamiento hormonal, es que directamente el patólogo exprese que la evaluación de los receptores es negativa. No tenemos ningún argumento, desde el punto de vista terapéutico, para una paciente con receptores negativos (estoy hablando de tratamiento adyuvante, no estoy hablando de quimioprevención) indicarle tratamiento con tamoxifeno o algo similar.

Dr. Gori: O sea, que como conclusión de esta Mesa (la conclusión de ustedes, no mía) es que la sola presencia de los receptores ya indicaría posibilidad de respuesta a ese tratamiento. El tratamiento más antiguo que conocemos es la castración. Hoy en día la castración, ya sea quirúrgica, actínica o distintos tipos de castración, como puede ser hormonal, empieza a tener más vigencia. La castración quirúrgica implica, evidentemente, una agresión física, ¿en qué circunstancias nosotros estamos autorizados a hacer este tipo de terapéutica? Para cualquier tipo de carcinoma, ¿en qué circunstancias está indicada la castración quirúrgica?

Dr. Ábalo: Yo simplemente quería hacer un comentario u observación a esto. La medicina tiene muchas cosas pendulares, que son distintas técnicas y tratamientos que por ahí están en un lado, van y vienen. Esto de la castración quirúrgica, yo recuerdo en la década del 70 que las pacientes que tenían ganglios positivos, eran sistemáticamente sometidas a una castración qui-

rúrgica, en la premenopausia por supuesto. En esa época veíamos y decíamos que con esto lo que se lograba era aumentar el período libre de enfermedad, pero que no modificaba la supervivencia global. En definitiva, no modificaba la supervivencia de estas pacientes, sí mejoraba el período libre. Después esto se fue abandonando. Obviamente, cuando se empezó a usar el tamoxifeno, comenzó a ser la castración química la utilizable, y hoy en día (por eso decía aquello del péndulo) estamos volviendo a hablar de castración quirúrgica como posibilidad. En realidad, en la premenopáusica lo que vamos a conseguir es un 40% de disminución de incidencia, probablemente en mujeres de riesgo de cáncer de mama. Pero teniendo a mano los análogos y teniendo a mano la combinación de análogos con tamoxifeno, yo creo que a la castración quirúrgica, por ahora, no le veo una viabilidad o por lo menos, un uso masivo.

Dr. Nores: Recuerden que la castración quirúrgica en aquella época era de rutina o sistemática (en la década del 50 y del 60). Pero acuérdense ustedes que los tumores que veíamos en esa época no era como los que vemos hoy; eran tumores de un enorme tamaño para lo que hoy vemos. Antes venían con la pelota grande y venían con la axila positiva, y se hacía la mastectomía radical de aquella época. Así que la castración era un beneficio en esa época para ese tipo de tumor. Hoy ya hay que tomarlo en otra forma.

Dr. Gori: Sin embargo, es cierto lo que dice usted, pero hoy existe el cáncer avanzado de mama, exactamente igual que hace 100 años; lo que pasa, que con menos frecuencia. Por lo tanto, las terapéuticas pueden tener vigencia, nada más que en menor cantidad, pero vigencia al fin.

Dr. Allemand: A propósito de lo que decía el Dr. Nores, es cierto que no vemos cánceres tan avanzados, o depende del centro, pero es cierto que se ven menos de los que veíamos hace 30 ó

40 años. Pero también es cierto que hoy casi el 90% de las pacientes con cáncer de mama reciben algún tipo de tratamiento adyuvante; es decir, es excepcional aquella paciente que no recibe tratamiento adyuvante. También es cierto que las que reciben tratamiento adyuvante, el 60% o el 70% reciben algún tipo de protocolo de quimioterapia. A su vez, las que reciben algún tipo de protocolo de quimioterapia, puntualmente con CMF, casi el 70% al 80% de las pacientes quedan en amenorrea definitiva. Entonces, en realidad la cuestión de la castración quirúrgica hoy se ha ido achicando, porque muchas de las pacientes, (insisto, casi el 70% de las pacientes con CMF, menos con adriamicina) van a inducción de amenorrea, así que no tienen fuente de estrógenos por la acción de la quimioterapia.

Dr. Verdier: Realmente es así, porque si bien el cáncer de mama avanzado es igual hace tres décadas atrás que en la actualidad, como dice el Dr. Allemand, todos los tratamientos adyuvantes logran producir lo que en esa época hacíamos, la castración quirúrgica. Pero lo que dice el Dr. Ábalo también, es que hay alguna tendencia actual de hacer a veces castración por vía laparoscópica en enfermas premenopáusicas. Es decir, hay algunos trabajos que insinúan esa situación, pero si comparamos esto con la castración hormonal, realmente no tendría cabida la castración quirúrgica.

Dr. Gori: ¿En qué país? Porque la castración quirúrgica tiene un valor y la castración hormonal tiene otro valor totalmente distinto.

Dr. Ferreyra: En parte estaba por mencionar lo que está diciendo el Dr. Gori. Es decir, primero, ¿está o no está indicada? y si está indicada, creo que los valores son absolutamente diferentes. Un día de internación, laparoscopia, castración, contra 2 años (por lo menos) de análogos, ¿cuánto sale?; ése es un tema. El segundo tema es, ¿cuándo está indicado?, porque en algunos

casos, axila negativa, alto riesgo, premenopáusicas, receptores positivos; por ejemplo, axila positiva, ya habría que ver si quimioterapia es mejor. Pero en esa adyuvancia, es algo que prácticamente lo podemos resolver rápidamente y todos conocemos el mejor pronóstico (que ya lo acaban de decir en la Mesa) de la amenorrea definitiva contra la amenorrea no definitiva. Aparentemente ha salido un trabajo en ASCO, ahora último, donde aparentemente es igual amenorrea de 2 años por análogos contra castración quirúrgica. Entonces dice, por qué a una paciente la vamos a privar ya de por vida de sus ovarios. Pero claro, eso se puede hacer en Norteamérica, pero aquí en este momento, generalmente cuando tenemos que indicar una castración, no es un tumor muy inicial, es un tumor de alto riesgo o con alguna posibilidad de que necesitamos una adyuvancia importante. Entonces yo creo que a los fines prácticos, es una excelente opción para los casos en que esté indicada la ooforectomía o la ooforectomía quirúrgica trans-laparoscópica.

Dr. Gori: Es decir, que el tema de la castración quirúrgica vuelve nuevamente al tapete como una posibilidad, no significa que haya que castrar a todas las pacientes, por supuesto; pero como una posibilidad de acuerdo al medio en el que nos estemos desarrollando. El médico es, lo que sabe, adecuando al medio donde está. A mí no se me va a ocurrir donde yo trabajo, en el Hospital Alemán, hacer una castración quirúrgica, porque no tiene sentido, por todos los factores que nosotros disponemos, lo que no significa que no tenga sentido en ninguna parte de nuestro país.

Dr. Rabellino: Yo le quería hacer una pregunta a la Mesa que está integrada por ginecólogos; es una pregunta muy concreta, no espero que la contesten todos. A pesar de que el tratamiento del climaterio es muy personalizado, con algo tenemos que empezar. A cada uno de los participantes de la Mesa, si es necesario el estró-

geno por determinadas circunstancias, ¿cuál sería el estrógeno que empezarían?, y si lo acompañarían con progesterona o no.

Dr. Gori: Pero todavía no llegamos a eso.

Dr. Allemand: A propósito de lo que dijo el Dr. Ferreyra, vuelvo atrás con el tema de la castración, ya se saben los resultados de un ensayo muy grande (en el cual tuve el honor de haber participado) que fue el ensayo ZEBRA, que comparó CMF (es decir, un protocolo de quimioterapia convencional) *versus* análogos, y en las pacientes con receptores hormonales positivos la sobrevida global y el tiempo libre de enfermedad fue igual; es decir, que la castración química con análogos (con goserelín, puntualmente) durante 2 años, logró o tuvo los mismos resultados *versus* 6 ciclos de CMF. Éste es un dato muy importante porque abrió toda una línea de investigación del ensayo GOG, un ensayo austríaco, italiano, etc., usando análogos más tamoxifeno. Evidentemente, la fuente de supresión hormonal es uno de los objetivos a lograr en el tratamiento del cáncer de mama.

Dr. Gori: O sea, que la castración quirúrgica tiene cierta vigencia en determinadas circunstancias. Hay una cosa que también es cierta, su aplicación es cada vez más reducida por lo que dijo el Dr. Allemand. La castración se hace con la quimioterapia y en general, los esquemas de primera línea son quimioterápicos y producen una castración química definitiva en la mayoría de las circunstancias, ¿por qué? Porque las pacientes que tienen cáncer, en general, no tienen 32 años, están en la premenopausia. La castración química está en relación a la edad; es decir, en la mujer muy joven tal vez no se logre la castración y en la mujer de más edad sí.

Dr. Allemand: Con respecto a la calidad de vida, éste es un dato que me dice el Dr. Ferreyra que es muy importante, por supuesto que no es lo mismo el tratamiento con quimioterapia

convencional que con análogos. Recién la calidad de vida se igualaba pasados los 7 u 8 meses. Es decir, que en realidad los primeros meses de quimioterapia tienen peor calidad de vida que las pacientes con análogos; por supuesto, porque esa paciente está pelada, o está con náuseas, o está con vómitos, mientras que la otra paciente tenía sofocos que se suplían con un abanico.

Dr. Gori: Veo que no voy a poder contestar todas las preguntas que quiero, porque ustedes tienen muchos datos realmente y son muy interesantes; entonces estoy tratando de hacer un resumen. No voy a preguntarles sobre quimioprevención, etc., sino que vamos a entrar el tema que tanto le inquieta al Dr. Rabellino y que es el tema que nos inquieta a todos nosotros, que es la terapia hormonal de reemplazo. Pero yo empecé de esta manera porque lo único importante no es la terapia hormonal de reemplazo, hay muchas cosas de hormonología y cáncer de mama, que son tan trascendentes como la terapia hormonal de reemplazo y de las que debemos seguir familiarizándonos y conociéndolas. Pero vamos a entrar en la terapia hormonal de reemplazo. Vamos con una pregunta. La terapia hormonal de reemplazo a la evidencia actual, ¿aumenta o no el riesgo de cáncer de mama?

Dr. Verdier: Esta pregunta si la hacíamos una década atrás digo sí.

Dr. Gori: Dr. Verdier, es despótico, ¿sí o no?

Dres. Verdier, Allemand y Ábalo: Sí.

Dr. Gori: O sea, que la Mesa está de acuerdo que sí. Ahora vamos a ver qué importancia tiene ese sí; porque por ahí aumenta el riesgo de cáncer de mama de 1 en 25 millones y no tendría ninguna importancia. Entonces, tenemos que analizar ahora no el número, sino la importancia biológica de ese aumento de la incidencia del cáncer de mama. Y es eso lo que debemos discutir. ¿Cuál es la importancia que ustedes

consideran, realmente trascendente, biológica de ese sí? No sé si me expresé. Hay un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama con terapia hormonal de reemplazo. ¿Cuál es la importancia de ese riesgo relativo?; porque yo hice un ejemplo absurdo, si es 1 en 25 millones, no tendría ninguna importancia, pero sería un sí. Si es 10 en 100, sería tremendo; entonces, ¿cuál es esa importancia?

Dr. Ábalo: Cualquiera que nos escuche de afuera va a creer que estamos todos locos; porque hace 40 minutos que estamos hablando cómo hacer para sacar los estrógenos y ahora vamos a empezar a hablar cómo hacer para darle estrógenos. Que aumenta el riesgo de cáncer de mama lo sabemos desde el principio de la terapia hormonal de reemplazo. Ésta fue una de las primeras conclusiones; lo que pasa que en ese momento decían que los beneficios eran superiores a los riesgos y entonces se justificaba su uso. Se calculaba que en 6 casos por cada 10.000 mujeres, aumentaba el riesgo de tener cáncer de mama. En el estudio WHI, que tiene sus últimas conclusiones en el 2002 y 2003, se ha demostrado que el uso de estrógenos y de medroxiprogesterona aumenta a 8 por 10.000; o sea, que habría 2 casos más por cada 10.000 mujeres, que hacen cáncer de mama. No es tanto lo que ha aumentado el riesgo con las conclusiones de este estudio, sino que se han perdido los beneficios. Se ha demostrado que los beneficios no eran tantos; entonces, nos quedamos con solamente el riesgo. Esto es lo preocupante, porque los que durante muchos años nos hemos resistido a la terapia hormonal de reemplazo, finalmente nos han convencido, porque se había hecho casi obligatoria. Entonces, empezamos a hacer terapia hormonal de reemplazo y ahora nos encontramos con que todos esos beneficios que creíamos que eran útiles para las mujeres, no son tales y nos quedamos solamente con el riesgo. Entonces, hemos generado probablemente un daño a una cantidad indeterminada de mujeres, que probablemente nos reclamen en algún

momento esto y no sé que respuesta le vamos a dar.

Dr. Verdier: Está bien lo que dice el Dr. Ábalo, pero tengamos en cuenta una cosa, son 8 casos por 10.000 mujeres (que sería 8.000 en 10 millones), esto puede ser un impacto a nivel de salud pública, pero no es un impacto a nivel individual. Es, digamos estadísticamente poco significativo (sería el 0,7% anual, es muy poco). Pero el impacto a nivel de población, es decir, si uno maneja un área poblacional de salud pública, evidentemente el impacto es importante; no es importante a nivel individual. Este incremento ya lo teníamos en los estudios anteriores, el de Colditz, es decir, en todos los estudios teníamos un incremento, sobre todo en el tratamiento combinado, y acumulativo; es decir, más de 5 años. Pero la sorpresa de este trabajo no es, digamos, parecería que chivo expiatorio es el cáncer de mama y no es así. El fracaso de esto es que no sirve para la prevención; o sea, aumenta el tromboembolismo, los accidentes cardiovasculares, etc. Nosotros somos ginecólogos y se lo indicamos a la paciente como tratamiento sintomático del climaterio. Además, evidentemente estos estudios con buena metodología, *randomizados*, no han mostrado que sirva a la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares; ahí estamos limitados.

Dr. Gori: ¿Están de acuerdo con todo lo que se dijo?

Dr. Allemand: En parte, porque esto viene a referencia de la pregunta que había hecho el Dr. Rabellino. Creo que las pacientes sintomáticas, en el climaterio deben recibir terapia hormonal de reemplazo, como la han recibido hasta ahora, a dosis muy baja y por muy poco tiempo, que es lo que está consensuado en todo el mundo, no hay ninguna discusión. Lo que pasa que desde este modelo (que es un modelo que conocíamos nosotros hace muchos años), se armó toda esta estructura de la prevención (que es un

poco el tema de la fuente de *juvencia*) y en realidad lo que debemos evaluar en la terapia hormonal de reemplazo, es lo que se llama riesgo atribuible o fracción de riesgo atribuible. La mujer va a seguir creciendo, la mujer va a seguir cumpliendo años y va seguir teniendo la chance de hacer cáncer; entonces, lo que debemos de hacer es tratar que esa fracción de riesgo atribuible al estrógeno que la conocemos (y la conocemos hace 20 años), no agregársela por diez. Sabemos que si esa paciente recibe este tratamiento por muy breve tiempo y a muy baja dosis, este riesgo aumenta muy poco. Pero atención, en un comentario muy bueno que hace la Dra. Monica Morrow, que es una cirujana de Chicago, dice: "La hormonoterapia de reemplazo es un arma, no de dos filos, de un solo filo; dificulta el diagnóstico y aumenta la incidencia de cánceres mucho más agresivos". Esto que decíamos antes: "No, las pacientes hacen un cáncer más lindo", mentira; es difícil diagnosticarlo, aumenta el número de carcinomas lobulillares y aumenta el número de pacientes con compromiso axilar. Atención, poco tiempo, bajas dosis y solamente en aquellas pacientes sintomáticas.

Dr. Gori: Es muy interesante todo lo que se está diciendo, pero empiezan a aparecer contradicciones. Bajas dosis, sirve para poco; poco tiempo, sirve para poco; no previene absolutamente nada; y entonces, de esa manera evitamos el riesgo relativo, que nos sirve para poco; ¿para qué la damos? Porque a una paciente que le vamos a hacer terapia hormonal de reemplazo, si se le hacemos 6 meses, 1 año o 2 años, les puedo asegurar que no sirve para nada, porque al tercer año no sabemos lo que hacer. Si queremos prevenir la osteoporosis, no lo podemos hacer a bajas dosis, porque no previene absolutamente nada, necesitamos dosis altas. Entonces, todos los beneficios de la terapia hormonal de reemplazo los vamos eliminando en pro de evitar el riesgo relativo de cáncer de mama. Entonces, volvemos a estar todos en una trampa de confrontación de conceptos. Lo que sí sabemos

es que se lo debemos dar puntualmente a quien lo necesita, pero no tan poco tiempo.

Dr. Ferreyra: Quería hacer un comentario respecto a lo que se dijo. Con la coincidencia con la Mesa de inicio, se dijo estrógeno y mama van unidos. Hace muchísimo tiempo que tenemos conciencia del impacto de los estrógenos y el desarrollo en la carcinogénesis, como inductor, promotor, cofactor, etc. El punto actual es que todos los estudios que se señalaron (de corte, metaanálisis, etc.), marcaban, como también se comentó, un aumento de la incidencia del cáncer de mama en los distintos esquemas asociados de estrógenos y progesterona. El WHI pone un corte en 1,26 a propósito de que va a seguir avanzando la incidencia, por eso se interrumpió el trabajo. En el último trabajo que salió en agosto de 2003 en Lancet, está marcando sobre un millón de mujeres, con todos los esquemas (no con estrógenos conjugados y medroxi-progesterona), un aumento importante (1,45 para tibolona, nada menos, que era un poco el referente de bajo impacto) con toda sustancia de acción estrogénica. Independientemente que el brazo WHI con estrógeno solo sigue, no quiere decir que siga para dar un resultado favorable; se siguió porque no se había marcado esa situación todavía. Por eso, está muy bien la aclaración de bajas dosis, es digamos, una variante de menor impacto (poco tiempo, variante de menor impacto). Pero digamos, el cofactor es muy importante y trascendente a 5 años, que es el estándar de tratamiento básico que se ha utilizado siempre. La incidencia es muy importante, el impacto es muy importante y ahora está categóricamente demostrado ese impacto; no hay simplemente una incidencia relativa, hay mayor cantidad de casos. De los 8 casos por 10.000 mujeres, es por año.

Dr. Gori: En el último trabajo, que menciona, del millón de mujeres, el que más riesgo tenía es el de la asociación de estrógenos y progesterona, después le sigue la tibolona y después

estrógenos solos. O sea, que la tibolona es una sustancia que tiene acción estrogénica; y todas las sustancias que tienen acción estrogénica, tienen aumento del riesgo. Mi pregunta es la siguiente y para todos. La paciente que necesita terapia hormonal de reemplazo, la necesita porque tiene síntomas realmente importantes (porque no puede dormir, no puede tener relaciones sexuales, porque no puede vivir). ¿Cuál es el esquema que le tenemos que dar? ¿Cuál es el tiempo que tenemos que aplicar? Es un esquema de dosis muy pequeñas o es un esquema como el que teníamos, convencional. No para toda la población; no que abra la canilla a la mañana y salga terapia hormonal de reemplazo. Para la paciente que necesita terapia hormonal de reemplazo. ¿Cuál es la terapia hormonal de reemplazo que tenemos que hacer? La de bajas dosis, poco tiempo o hacer la terapia hormonal de reemplazo convencional. Esa es la pregunta.

Dr. Verdier: Es interesante la pregunta del Dr. Gori. Está claro que uno, como hipótesis, diría: "Bajas dosis que cumplan su función terapéutica y en el menor tiempo posible". En la conferencia en Salta, de Gilmore, que realmente fue muy interesante, habla de hipótesis de bajas dosis, porque dice: "La baja dosis, ¿tendrá también el riesgo?, no lo sabemos. Esto es una hipótesis, pero no está demostrado." No hay trabajos, en este momento, demostrando que la baja dosis disminuye el riesgo relativo de cáncer.

Dr. Gori: En general, todos los trabajos demuestran que las bajas dosis tienen menor riesgo relativo y que el tiempo corto tiene menor riesgo relativo. Lo que no pueden demostrar es que no tengan ningún riesgo relativo, pero ya están tan bajos que realmente tienen poco trascendencia.

Dr. Ábalo: Yo sería muy cauto con este tema, porque el estudio WHI es el primer estudio *randomizado* que se hace, donde consideran pacientes usuarias *versus* no usuarias, y las comparan. Un año después salió una comunicación

de Schebolsky, y de la cual Monica Morrow hace el comentario que mencionó el Dr. Allemand recién, donde dice que no importa cuánto es lo que reciban de terapia hormonal, es el hecho de recibirla. Tanto es así que un año después, las modificaciones en la densidad mamográfica de las pacientes son el doble en las mujeres usuarias que en las no usuarias. Entonces, como hace este comentario: "Estamos dificultando el diagnóstico y estamos aumentando la incidencia"; esto es una cosa muy peligrosa realmente. Yo sería muy cauto en decir cuánto sería, no sé. La verdad que no sé cuál sería el tiempo; si serían 2 meses, 3 meses, 6 meses, 1 año.

Dr. Gori: Mi pregunta fue otra y no me contestaron. ¿Cuál es la terapia hormonal de reemplazo que tengo que hacerle a esa paciente que me va a venir hoy a la tarde al consultorio y tiene una sintomatología climatérica terrible?

Dr. Ferreyra: Con relación a su pregunta, tampoco me gusta lo que nos sucede siempre a los argentinos, que somos tan pendulares. Llenamos la Plaza de Mayo para sacar a los militares y llenamos la Plaza de Mayo cuando fueron a las Malvinas. Somos muy pendulares, no me gusta ni una cosa ni la otra, creo que tenemos que ser un poco más equilibrados. La pregunta del Dr. Gori está perfecta. También tenemos que ver el tratamiento personalizado. No es lo mismo una paciente que ingresa a la menopausia a los 45, a los 48, a los 50, a los 52 o a los 54 años, porque todos sabemos también, que un año de más para que venga la menopausia, es un riesgo casi similar (a pesar que los estrógenos endógenos no son los mismos que los exógenos); pero es casi similar que el riesgo por año de edad u hormonoterapia. Entonces, yo creo, y para la gente, que ahora no podemos decir: "El que da hormonoterapia lo mandamos a la inquisición", porque el tema no es así, hay que personalizar los tratamientos (y eso va respondiendo la pregunta del Dr. Gori) y posiblemente, como él dijo, en los primeros años (los primeros 2 años, los

primeros 3 años) el WHI es claro que no hay absolutamente riesgo (o no es absolutamente, siempre hay algún riesgo, pero el riesgo es muy leve). Entonces, uno podría entrar en esquemas intermedios, altas dosis no más de 2 años, y luego pasar a bajas dosis para mantener la parte urogenital y digamos la tersura de la piel. No quisiera que a todas las señoras nuestras a los 45 años le saquen los ovarios. Es cierto que van a tener menos cáncer de mama.

Dr. Gori: Estamos yendo al camino, pero no son movimientos pendulares. La política puede ser pendular, pero nosotros vamos viendo o vamos siguiendo, no por capricho sino por evidencias de demostraciones médicas; y eso no es un capricho, es lo que la información nos va diciendo. Yo no creo que la medicina tenga movimientos pendulares, tiene distintos conocimientos en distintos momentos de la historia, entonces nos vamos adecuando a esos conocimientos. Usted fíjese que la revolución más grande que se está produciendo en este tema, es que antes dábamos terapia hormonal de reemplazo para prevenir. Ése ya es un concepto que quedó de lado, porque no podemos prevenir algo y producir algo que por ahí es peor.

Dr. Allemand: Yo le iba a plantear lo de la conducta pendular. En realidad, desde la década del 80 hasta acá hemos sido inundados de publicaciones que hablaban sobre la prevención (pero publicaciones pesadas), que había que prevenir el Alzheimer, había que prevenir los trastornos de la memoria, había que prevenir la osteoporosis, había que prevenir la incontinencia de orina; y uno lee las publicaciones en estos últimos meses (yo diría 6 ó 7 meses), hay muchos trabajos de gente muy seria, donde no solamente no previene, sino que induce enfermedad. Esto es lógico que nos lleve de golpe a la cautela de decir: "Señores, las pacientes sintomáticas con cuadros menopáusicos, merecen ser tratadas". Yo no soy especialista en menopausia, no sé de esto, no entiendo, no me animo a decir cuál es

el tratamiento. Creo que deben ser tratadas con cautela y exclusivamente aquellas pacientes sintomáticas. Hay muchas pacientes que pasan su menopausia (y esto, por supuesto, las mujeres lo pueden contestar mejor que yo), que no tienen ningún síntoma; y pasan su menopausia como un evento más de cualquiera de la evolución nuestra, no es una enfermedad. Yo creo que se ha generalizado el tema de la menopausia como una enfermedad que requiere un tratamiento determinado; personalmente creo que no es así, creo que esto ha sido una exageración (no importa por qué), pero creo que los documentos han demostrado lo contrario.

Dr. Ferreyra: El Dr. Allemand ha dicho, con razón, que el estrógeno corta con un solo filo. Entonces, si el problema está dado en la paciente que ya ha sido tratada (no sé tampoco cuánto es el corto tiempo, 2 años, 3 años, 4 años), pero uno quiere decir: "No debe seguir más", pero la paciente sigue siendo sintomática y eso es un hecho relativamente común. No tiene filo para la mama, porque no dificulta el diagnóstico, lo puede mejorar la tibolona (no digo que no tenga riesgo, digo que mejora la imagen de la palpación e imagenológica). Entonces pudiera ser una alternativa para esas pacientes, la rotación de la hormonoterapia.

Dr. Allemand: Yo no me animo a contestar. Realmente no tengo experiencia y creo que hay que esperar las publicaciones. Es llamativo que en este ensayo del millón, que se acaba de publicar en Inglaterra, ellos prácticamente tienen el mismo riesgo que la combinación de estrógenos y progesterona. Muchas veces se habla del ensayo ideal; el ensayo ideal es el ensayo *randomizado*, multicéntrico, doble ciego, etc. Atención, los ensayos de corte tienen muchísimo peso estadístico; lo que pasa es que no se pueden hacer porque son costosísimos, pero tienen muy buen valor estadístico. Los rechazan o están menoscabados muchas veces, y no es así; son carísimos, son imposibles de hacer, pero son estudios muy

valiosos. Este estudio informa que la tibolona se comporta de la misma forma que la combinación de estrógeno y progesterona. En la publicación salió el esquema, donde se pone el riesgo de un lado y el no riesgo del otro, y todas están de la derecha con una pendiente muy llamativa.

Dr. Verdier: Nosotros tenemos medianamente claro, entre comillas, que en las pacientes con el tratamiento de reemplazo hormonal, teníamos un mejor diagnóstico, porque eran controladas clínicamente más seguido, porque con la mamografía (a pesar de las dificultades de la densidad) se hacía el diagnóstico y teníamos tumores en estadio más temprano, más diferenciados. Pero el trabajo de junio de Schebolsky, realmente demuestra totalmente lo contrario; es decir, la densidad mamaria aumenta, los diagnósticos son más tardíos, el estadio es más tardío, menor sobrevida, evidentemente peor pronóstico. Esto realmente es así, porque además la densidad mamaria aumenta en el 20% de las enfermas con tratamiento. El trabajo de Pepi, tenía cuatro ramas, creo, y la que tenía estrógeno y progesterona intermitente, tenía un 26% de aumento de la densidad. Entonces va a llegar un momento en que la enferma viene con el tumor palpable y con una mamografía falsamente negativa. Entonces, acá debemos tener cuidado.

Dr. Gori: Pero la pregunta de él es otra. La tibolona no aumenta la densidad mamaria como el resto de las combinaciones hormonales, eso es cierto. A eso se refería, por eso le estoy diciendo que eso es cierto. Lo que pasa es que falta mucho tiempo, porque en el estudio del millón si bien la tibolona está ocupando el lugar intermedio, el número de pacientes estudiadas con tibolona es realmente bajo en comparación con los demás; o sea, que la tibolona es la que todavía tiene un signo de interrogación, pero la hipótesis y el camino es más o menos el mismo, aunque la densidad mamaria puede ser menor que con los otros productos.

Dr. Ábalo: Yo creo que todo esto nos hace bien, porque nos hace tomar conciencia sobre un problema (que es un real problema), y hace que las pacientes cambien su actitud. Es muy probable que las mujeres ahora no nos vengan a demandar la terapia hormonal, porque a la amiga se la dieron, a la prima se la dieron o a la hermana se la dieron (es una especie de fuente de *juventud*); entonces, nos va a hacer tomar una actitud de consentimiento y de consensuar con la paciente que realmente lo necesita, como dice el Dr. Gori, las muy sintomáticas, qué tipo de terapia hormonal va a recibir; o sea, una especie de terapia hormonal a medida para ella. No nos olvidemos también que hay medidas higiénico dietéticas, por ejemplo, la Sociedad Americana de Climaterio las publica y son muy interesantes de ver; algunas son hasta jocosas, por ejemplo, no tomar la sopa caliente, abrir la ventana, dormir destapada, en fin, toda una serie de cosas que hacen o ayudan a controlar esto. También están las isoflavonas o los fitoestrógenos, que no sabemos muy bien científicamente qué alcance pueden tener, pero ayudan también con los síntomas. En la muy sintomática, yo coincido con la Mesa de que algún tratamiento hormonal habrá que darle, obviamente, pero a medida, no a mano abierta, como hacíamos hasta hace poco tiempo.

Dr. Gori: O sea, que tenemos más dificultades para diagnosticar o diagnosticamos más tarde, son todos los inconvenientes. Otra pregunta, la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama bajo tratamiento hormonal de reemplazo y la sobrevida de las pacientes que desarrollan un cáncer fuera de la terapia hormonal de reemplazo, ¿es diferente?

Dr. Ábalo: Aparentemente va ser peor, por los resultados que hay de los últimos trabajos.

Dr. Gori: Aparentemente significa puede ser o puede no ser.

Dr. Ábalo: Yo creo que todavía no lo sabemos esto.

Dr. Gori: Es decir no sé.

Dr. Ábalo: No sé, pero por el tipo de cáncer que se está viendo en las usuarias de terapia hormonal, tienen tumores más grandes, con mayor cantidad de ganglios positivos, con mayor agresividad histológica, probablemente sea así.

Dr. Allemand: No puedo contestar lo que pregunta el Dr. Gori, pero sí lo que puedo contestar es que de los cánceres diagnosticados en los últimos dos años en Inglaterra, el 70% están vinculados a pacientes usuarias de terapia hormonal de reemplazo. Así que habrá que esperar ahora los resultados sobre el tratamiento de estas pacientes. Esto salió publicado en un *addendum* al trabajo del millón, sobre estos nuevos cánceres. No es que fueron atribuibles, sino que han sido diagnosticados durante la terapia hormonal de reemplazo el 70% de ellos en estos últimos dos años. Habrá que esperar a ver qué pasa dentro de diez años.

Dr. Gori: Hay un tema que es conexo con esto. Es estrógenos, cáncer de mama, peor pronóstico, etc., ¿qué pasa con la mujer embarazada, que tiene cáncer de mama? ¿Tiene peor pronóstico? ¿Su sobrevida es mejor, es peor?, porque el cáncer de mama está en un medio ambiente hormonal muy importante. ¿Qué pasa con el cáncer de mama y embarazo?

Dr. Ábalo: Aparentemente corren por caminos diferentes. No lo agrava, no lo empeora, no lo modifica. Lo que sí se ha visto y hay algunas últimas comunicaciones que lo dicen, es que la mujer embarazada tiene un período de riesgo posterior al embarazo mayor para desarrollar cáncer de mama; que hace un pico a los 5 años posparto y después vuelve a equipararse con la mujer no embarazada. Pero en el hecho concreto del embarazo coincidente con el cáncer de

mama, no hay modificaciones. Las modificaciones hormonales aparentemente no lo afectan.

Dr. Allemand: Tal vez voy a contestar una cosa distinta, porque yo entendí la pregunta del Dr. Gori en forma distinta. La evolución de las pacientes de cáncer de mama y embarazo (de esto también hay discusión con respecto a la definición, porque algunos incluyen hasta el año siguiente del puerperio) en general, de lo publicado tampoco hay grandes cifras, porque este evento todavía no es común; va a ser más común más adelante porque las mujeres tienen embarazos más tardíos y los cánceres de mama se ven en mujeres más jóvenes, así que vamos a ver un aumento de la incidencia, pero en general está vinculado directamente a la demora en el diagnóstico. Hay un trabajo muy grande publicado acá por nuestro colega Dr. Juan Carlos Lamattina, hace muchos años en el Hospital Italiano, que hicieron una recopilación nacional, y cuando uno compara (no cuando comparamos peras y manzanas, sino cuando comparamos peras y peras) las pacientes axila negativa, embarazadas y no embarazadas evolucionan igual; y las pacientes axila positiva embarazadas y no embarazadas, evolucionan de acuerdo a su compromiso axilar. Así que el tema es en realidad, la demora en el diagnóstico, lo que pone en el tapete la responsabilidad de los médicos que hacen atención primaria en las embarazadas.

Dr. Gori: O sea, que la mujer que tiene un cáncer de mama y se embaraza, parece ser que el medio ambiente no lo altera mucho. Y qué pasa con la mujer que tiene cáncer de mama o ha tenido un cáncer de mama y necesitamos hacerle terapia hormonal de reemplazo. ¿Modifica la sobrevida? ¿Aumenta el riesgo de la recaída? ¿Aumenta el riesgo de cáncer contralateral? ¿O no pasa absolutamente nada? Porque la pregunta viene a cuenta de que es distinto algo que genera algo, a algo que se da cuando ya está generado. No sé si me expliqué. Entonces, ¿qué pasa con la mujer que tiene un cáncer de mama es-

tadio I, y necesita terapia hormonal de reemplazo? ¿Le agregamos agresión?

Dr. Allemand: Hay un ensayo todavía no cerrado, que es el HABITS, que se supone que va a contestar esta pregunta. Éste es un ensayo de terapia hormonal de reemplazo en pacientes ya tratadas con cáncer de mama, libres de enfermedad por 2 años, pero no están todavía los resultados de este ensayo.

Dr. Gori: Pero los resultados parciales, sí ya están.

Dr. Allemand: No, pero no de eso.

Dr. Gori: Sí.

Dr. Allemand: Yo no los conozco. Sé que no hay nada, absolutamente nada.

Dr. Gori: Hasta ahora, parecería ser que no hay ninguna modificación. Incluso, con respecto al cáncer contralateral. Parecería ser no significa que es, falta que termine el ensayo.

La última pregunta, porque no tenemos más tiempo. Es decir, que la mujer embarazada no cambia. La que tiene un cáncer de mama y le hacemos terapia hormonal de reemplazo, no sabemos. Los anticonceptivos hormonales, ¿qué pasa? Los estamos dando a mujeres muy jóvenes por tiempos muy prolongados. Eso aumenta el riesgo relativo de cáncer de mama, ¿sí o no?

Dr. Allemand: Uno de los estudios más grandes que se hizo con respecto a los anticonceptivos hormonales y cáncer, que en realidad no se puede extrapolar a la fecha actual porque se hizo con dosis alta, que era el estudio CASH, demostró en realidad que no aumentaba la incidencia de cáncer de mama ulterior. Esto seguramente con las dosis actuales de anticonceptivos (que cada vez son menores), en realidad se supone que la paciente está expuesta a una venta-

na de estrógenos menor que la que ella produce. Es decir, que a la exposición de estrógenos, valga la redundancia, a la que está expuesta, es menor a su fuente propia hormonal. Así que tal vez confirme lo del estudio CASH, que no aumenta la incidencia de cáncer de mama.

Dr. Ábalo: Hay algunas últimas comunicaciones que dicen que las pacientes usuarias de anticonceptivos hormonales por 10 años o más, es cierto que no aumentan el riesgo, pero de ese grupo las que después hacen terapia hormonal de reemplazo, esas sí tienen un riesgo aumentado. La adición de la terapia hormonal de reemplazo a ese grupo de pacientes, incrementa el riesgo.

Dr. Allemand: Yo creo que habría que excluirlas de terapia hormonal de reemplazo.

Dr. Gori: O sea, que las que tomaron durante 10 años anticonceptivos, no pueden recibir terapia hormonal de reemplazo. Bueno, es una hipótesis.

Dr. Verdier: Quería completar lo mencionado por el Dr. Allemand. El CASH fue un estudio de 1986, y en 1996 aparece un metaanálisis importante, con 54 centros, donde hace referencia a un aumento relativo de incidencia (1,24) en las usuarias de anticonceptivos orales, que empezaban antes de los 20 años. Entonces, aparece después el trabajo dirigido por Mashbank, que es el estudio CARE, que era Anticonceptivo Femenino y Experiencia en la Reproducción, donde convalida claramente el trabajo de CASH. Es decir, que no solamente el riesgo relativo era 1,0 en las usuarias habituales, sino que era 0,9 en las usuarias iniciales.

Fue tan importante el estudio CARE, que pudo establecer subgrupos. Por ejemplo, el subgrupo donde la incidencia en las usuarias iniciales adolescentes no aumentaba el riesgo; en las pacientes con más de 10 años de anticonceptivo,

tampoco aumentaba el riesgo (tampoco aumentaba el riesgo con respecto a la dosis); y también un subgrupo estableció que en aquellas pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama, no aumenta el riesgo. Hay un subgrupo, que recién se comentó, que es el de aquellas pacientes con anticoncepción y tratamiento hormonal de reemplazo (que fue muy pequeño el número de pacientes, porque eran pocas las mayores de 45 años), no se pudo establecer diferencia. Pero hay un trabajo que apareció en el 2000, de la Universidad de Minnesota, donde aclara que hay un aumento del riesgo en las pacientes con antecedentes familiares; es decir, hijas o hermanas de pacientes con cáncer de mama. Este riesgo se establece aparentemente, por las altas do-

sis de la anticoncepción, que ahora con las bajas dosis, diría que habría que ver qué pasa.

Dr. Gori: Para resumir todo lo que se dijo, que me pareció muy bien, el anticonceptivo parece ser que no influye sobre el cáncer de mama. Hay una cosa que es interesante. Cuando vamos a un congreso de oncología, parecería ser que los estrógenos están prohibidos; evidentemente el grupo de médicos que está en ese consenso, es muy parcializado. Cuando vamos a un congreso de climaterio, parece ser que el tratamiento hormonal de reemplazo es la bendición. Cuando vamos a un congreso de ginecólogos, parece ser que éstos ven en conjunto a la mujer y saben cuándo darlo. Muchas gracias.