

Comentario Presidencial

Monografía del Programa de la Agencia de Investigación del Cáncer de la OMS sobre la carcinogénesis de los anticonceptivos hormonales combinados y de la terapia hormonal

H.P.G. Schneider, Presidente de la Sociedad Internacional de Menopausia, en colaboración con A.O.Mueck y H. Kühl

En Junio del 2005, la Agencia de Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (AIC) catalogó la terapia hormonal combinada y la anticoncepción hormonal como factores carcinogénicos en humanos.

El objetivo de la AIC es la identificación de potenciales factores de carcinogénesis en relación con la alimentación, medio ambiente y productos farmacéuticos, sin embargo, nunca realizan un análisis de coste/beneficio para cada país o población. Sus conclusiones son altamente controvertidas pues no aportan pruebas de que exista una relación causal entre los estrógenos y el cáncer del aparato reproductor, demostrables a través de un mecanismo de acción o de la evidencia experimental en un modelo animal. No se pueden comparar los compuestos naturales, como el estradiol, con carcinógenos bien definidos como el asbesto o el humo del tabaco. Por ello, no existen nuevas razones para cambiar los principios del actual manejo terapéutico de la terapia hormonal y de los anticonceptivos hormonales combinados.

INTRODUCCIÓN

En Junio del 2005 el grupo de trabajo de la AIC de la OMS se reunió en Lyon, Francia, para evaluar la capacidad carcinogénica de la terapia anticonceptiva y la hormonoterapia en humanos (evaluación que será publicada en el Volumen 91 el próximo año). El 29 de Julio se publicó (Reuters)¹ *Lancet Oncology* (Agosto 2005) un informe de prensa (nº167) con unas breves conclusiones de esta reunión².

Después de examinar toda la evidencia, el grupo clasificó a los anticonceptivos orales y a la terapia hormonal en la menopausia como carcinógenos en humanos (grupo 1). En varios países la respuesta subsecuente fue más equilibrada que la acostumbrada en años recientes en relación a este tema. Entre otras razones, esto puede deberse a la especialización del Grupo de Trabajo en la identificación de potenciales factores de carcinogénesis en el ámbito de la nutrición, medio ambiente y productos farmacéuticos sin la realización nunca de un análisis de riesgo-beneficio. Por lo tanto, no calcularon el riesgo absoluto estimado por edad para cada tipo de cáncer, la accesibilidad y efectividad del seguimiento del cáncer, así como tampoco la accesibilidad y

¹ World Health Organization. IARC Monograph finds combined estrogen-progestogen contraceptives and menopausal therapy are carcinogenic to humans. Press Release No. 167, 29 July 2005

² Coglianò V, Grosse Y, Baan R, et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005;6:552-3

efectividad del tratamiento como de los efectos colaterales del mismo ni ningún otro efecto social de salud que pudiera ser beneficioso o adverso. Sin embargo como estos factores variaban en relación al lugar del mundo, el Grupo sugirió que los análisis específicos de riesgo/beneficio fueran realizados en función de cada país y población. Consecuentemente el Grupo admite que esta afirmación no cumple los requisitos necesarios para poder aplicarse de manera global al mundo en general.

El mensaje por tanto, es que cualquier clasificación de la AIC por sí misma no tiene consecuencias prácticas. No existe razón para cambiar las actuales pautas clínicas, en especial en casos de riesgo de embarazos no deseados. Como siempre, la prescripción tanto de los anticonceptivos orales como de la terapia hormonal estará basada en la evaluación del riesgo individual según las posibles contraindicaciones y las características clínicas.

CUÁLES SON LOS ARGUMENTOS DEL GRUPO AIC

Anticonceptivos orales

Consta una mención de que existe la posibilidad de un leve incremento del riesgo de cáncer de mama en las usuarias de anticoncepción hormonal, riesgo que desaparece a los diez años de la suspensión del mismo, equiparándose así al riesgo de las no usuarias. Hay citas a su vez, de un incremento del riesgo del cáncer de cervix en relación con el tiempo de uso de la terapia anticonceptiva.

El carcinoma hepatocelular se observó con mayor frecuencia en usuarias a largo plazo con baja prevalencia de infección por VHB y de hepatopatía crónica.

Por otro lado, se ha observado de forma consistente una disminución del riesgo del cáncer de endometrio y de ovario en las mujeres usuarias de anticonceptivos orales combinados. Además, existe una relación entre esta disminución del riesgo y un mayor tiempo de uso, asimismo esta reducción del riesgo persiste hasta 15 años después de la suspensión de la anticoncepción hormonal.

Terapia combinada en la menopausia

Hacen una insistente referencia a las conclusiones de varios estudios epidemiológicos (incluyendo dos estudios aleatorios) que demuestran que la combinación de estrógenos y progestágenos incrementan el riesgo de cáncer de mama en la mujer. Estos estudios limitan este efecto a las actuales o recientes usuarias y ponen de manifiesto un incremento del riesgo con la duración del uso, riesgo atribuido al uso estrógenos. El riesgo de cáncer de endometrio aparentemente se relaciona con el tiempo de uso de progestágeno. No hubo evidencia alguna que demostrara un efecto protector frente a cualquier otro tipo de cáncer con el uso de la terapia hormonal.

Ninguna nueva información sobre riesgos

En 1987 y más tarde también en 1999, el AIC analizó los estudios epidemiológicos existentes y no pudo demostrar una relación con la carcinogénesis^{3,4}.

Se calculó el riesgo estimado de cáncer de mama a partir de dos revisiones de diferentes estudios, uno del año 1996, en referencia al uso de anticonceptivos orales y otro de 1997 con terapia hormonal, el primero analiza 54 estudios y el segundo 51 resultando un total de 50.000 casos de cáncer de mama y más de 100.000 casos control^{5,6}. Por primera vez, se estableció el riesgo absoluto en usuarias menores de 20 años de anticonceptivos orales, con sólo un caso adicional por cada 20.000 mujeres. El incremento del riesgo fue debido a dosis de más de 50 µg de etinilestradiol apareciendo éste al año del uso, siendo independiente del tiempo de duración y desapareciendo a los 10 años de su suspensión, por lo tanto era indicativo de que se trataban de tumores que ya existían previamente al inicio de la toma de anticonceptivos y que por tanto éstos podrían influir en su desarrollo. Eran tumores localizados, no invasores y que no producían aumento del riesgo para la vida a largo plazo. Además la propia biología apoya el argumento de que los anticonceptivos orales suprimen la producción ovárica de hormonas sexuales, reemplazándolas por hormonas sintéticas.

La nueva valoración del AIC está basada en datos de riesgo de producción del cáncer de mama de los anticonceptivos combinados en 60.000 pacientes. Empleando mismo metodología que la vez anterior se analizaron distintos estudios publicados desde 1999 lo cuales manifestaron que no existía ningún incremento del riesgo; entre ellos estaban, un estudio americano de casos y controles con 4575 casos y 4682 controles⁷, un estudio de cohorte alemán que analizó 14.825 mujeres, de las que 12.519 tomaban anticonceptivos orales⁸, así como también el gran estudio observacional "Women's Health Initiative" (WHI) con 161.899 mujeres, de las que 67.000 habían tomado anticonceptivos orales⁹.

³ International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Lyon, France: IARC Monograph 1987 (Suppl 7):280-5

⁴ International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans: hormonal contraception and postmenopausal hormone therapy. Lyon, France: IARC Monograph 1999;72:474-530

⁵ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27

⁶ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59

⁷ Marchbanks PA, Mac Donald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32

⁸ Heinemann LAJ, Lewis MA, Kühl-Habich D, et al. The risk of breast tumors and lifetime history of oral contraceptive use. *Geburtsh Frauenheilk* 2002;62:750-7

⁹ Victory R, D'Souza C, Diamond MP, et al. Reduced cancer risk in oral contraceptive users: results from the Women's Health Initiative. Presented at the *American Society for Reproductive Meeting*, Philadelphia, October 20, 2004, Abstr No O-259

NINGÚN MECANISMO PRUEBA UNA RELACIÓN CAUSAL CON CARCINOGENÉISIS

La AIC ha basado su clasificación de “carcinógeno” en la evidencia de algunos estudios experimentales y aleatorios que muestran que los estrógenos y progestágenos (anticonceptivos orales y terapia hormonal) causan un aumento de la proliferación epitelial de la glándula mamaria². Sin embargo existen datos clínicos y experimentales que señalan una menor acción proliferativa de los esteroides sintéticos versus los naturales tanto en el tejido mamario como en el endometrio^{10,11,12,13}. Esto sugiere un menor riesgo de la anticoncepción hormonal al suprimir la secreción ovárica de estradiol.

Si esta acción proliferativa sobre el epitelio normal pueden causar o no una transformación maligna como resultado de la replicación de errores aún no ha sido probado, aunque la reparación del ADN esté anulada por la propia activación de la proliferación¹⁴. Test estandarizados de mutagenicidad que permiten un análisis de posibles mutaciones genéticas tampoco han demostrado ninguna mutación. Con estudios de “mutación cromosómica”, si se han observado numerosas aberraciones cromosómicas (aneuploidias) con estrógenos naturales como con sintéticos y con progestágenos, sin embargo, no hay ninguna prueba que demuestre que estos efectos induzcan la producción de tumores^{15,16,17}. Todo este mecanismo de investigación se basa fundamentalmente en estudios *in vitro*. Aún hoy, no somos capaces de discriminar si las hormonas promueven o inducen el cáncer de mama¹⁸.

La categorización de un compuesto como carcinógeno implica la demostración biológica según unos mecanismos de acción de la inducción de tumor en modelos experimentales con animales. Los estrógenos han demostrado que pueden acelerar el crecimiento de tumores de mama ocultos, de modo que cualquier mujer de entre 45-49 años que tenga lesiones ocultas en mama, tiene una probabilidad del 39% de malignidad y del 1.3% de atipia celular¹⁹; sin

¹⁰ Longman SM, Buehring GC. Oral contraceptives and breast cancer. *In vitro* effect of contraceptive steroids on human mammary cell growth. *Cancer* 1987;59:281-7

¹¹ Seeger H, Lippert C, Wallwiener D, et al. Comparison of the effect of 17 β ethinylestradiol on the proliferation of human breast cancer cells and human umbilical vascular endothelial cells. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29:87-90

¹² Anderson TJS, Battersby S, King RJB, et al. Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Hum Pathol* 1989;20:1139-44

¹³ Brosens IA, Pijnenborg R. Comparative study of the estrogenic effect of ethinylestradiol and mestranol on the endometrium. *Contraception* 1976;14:679-85

¹⁴ Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000;21:427-33

¹⁵ Lang R, Reimann R. Studies for a genotoxic potential of some endogenous and exogenous sex steroids. *Environ Mol Mutagen* 1993;21:272-304

¹⁶ Seibert B, Günzel P. Animal toxicity studies performed for risk assessment on the once a month injectable contraceptive Mesigyna. *Contraception* 1994;49:303-33

¹⁷ Hundal BS, Dhillon VS, Sidhu IS. Genotoxic potential of estrogens. *Mutat Res* 1997;389:173-81

¹⁸ Dietel M, Lewis MA, Shapiro S. Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini-review. *Human Reprod* 2005;20:2052-60

¹⁹ Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, et al. Breast cancer and atypia among young and middle age women: a study of 110 medico-legal autopsies. *Br J Cancer* 1987;56:814-19

embargo, a lo largo de la vida de una mujer el porcentaje de riesgo de padecer un cáncer de mama clínicamente manifiesto es del 10% para las poblaciones occidentales. En la revisión de la literatura experimental, Liehr clasifica al estradiol como un factor carcinógeno y mutágeno débil, induciendo lesiones genéticas con baja frecuencia²⁰.

Los estudios de toxicidad en modelos animales permiten alguna predicción similar con la fisiología humana. Sin embargo, efectos específicos de especie de los esteroides sexuales sobre el sistema endocrino para la inducción de tumores hormonosensibles en ratones o perros no permite ser extrapolado a condiciones humanas. Dosis suprafisiológicas de estradiol en ratas pueden inducir tumores en glándula mamaria, hipófisis, endometrio uterino, cervix, vagina y hueso. Tumores de mama e hipófisis han sido inducidos en ratones, y tumores malignos de riñón en "guinea pigs". No existe un modelo animal sobre el que con bajas dosis de estrógeno se haya inducido algún tumor. El hecho de que la aplicación simultánea de vitamina C disminuyera la incidencia de tumores renales, señala el papel causal de los catecol-estrógenos y radicales libres respectivamente²¹. Sin embargo todo este conocimiento está basado en estudios *in vitro*/o estudios en animales.

Cualquier relación causal sólo puede demostrarse a partir de estudios clínicos con una adecuada referencia epidemiológica.

LOS ESTUDIOS CLÍNICOS NO REFIEREN UNA RELACIÓN CAUSAL

El estudio aleatorio controlado con placebo WHI suministra una base de datos acerca de los efectos clínicos de la terapia hormonal, el cuál de acuerdo a la medicina basada en la evidencia, ha sido clasificado como de nivel I. La terapia estrogénica disminuyó la incidencia de cáncer de mama, con un resultado casi estadísticamente significativo y que probablemente lo hubiera sido si se hubiera realizado un seguimiento posterior²². Con la terapia combinada estrógeno-progestágeno si se puede confirmar la existencia de una relación con el cáncer de mama aunque según los estándares de la medicina basada en la evidencia esta asociación debe ceñirse a las condiciones del estudio WHI. Un análisis subsecuente del WHI, del grupo con estrógeno y progestágeno reveló un incremento de la incidencia del cáncer de mama sólo en mujeres que previamente habían sido tratadas con hormonas²³. Esto sucedió porque, en el quinto año del estudio, hubo una inexplicada y transitoria caída en las tasas de diagnóstico en el grupo placebo mayor que el aumento de incidencia en el grupo con la terapia hormonal. Las pequeñas diferencias, en números absolutos, en cuanto al diagnóstico entre los grupos durante el estudio hacen que las conclusiones relacionadas al posible valor de la terapia hormonal

²⁰ Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 2000;21:40-54

²¹ Liehr JG. Modulation of estrogen-induced carcinogenesis by chemical modifications. *Arch Toxicol* 1984;55:119-22

²² WHI Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-12

²³ WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:3243-53

combinada sean inciertas y devalúa o invalida las expectativas iniciales del WHI^{24,25}.

Los progestágenos normalizarán el incremento del riesgo del cáncer de endometrio en relación a la terapia de estrógenos no asociados^{26,27,28}, e incluso lo reducen cuando es administrado por un mínimo de 12 días por cada ciclo de tratamiento^{29,30}. Una reducción substancial del riesgo de cáncer de ovario se objetiva con los anticonceptivos orales. Tanto para cáncer de endometrio como de ovario, estos efectos son biológicamente demostrables y han sido consistentemente observados^{31,32,33,34,35}.

El cáncer cervical está causado por la infección del papilomavirus humano (HPV)^{36,37}. Como su prevalencia no está aumentada en mujeres con anticonceptivos orales, no existe evidencia clínica de causalidad. Existe un riesgo aumentado en más de 500 veces de cáncer de cervix en la infección por el HPV, el sesgo de una mayor actividad sexual, los controles citológicos y otros factores de riesgo como el tabaco podrían aumentar este riesgo; por lo tanto parece imposible atribuir la toma de los anticonceptivos orales como único factor de riesgo. El riesgo relativo estimado para anticonceptivos orales se ha demostrado que fluctúa sobre el nivel 2 de evidencia³⁸. El AIC presentó una sola razón que manifestaba un incremento del riesgo de cáncer de cervix basado en estudios con anticonceptivos orales realizados *in vitro* que

²⁴ Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artefact? Letter to the Editors. *Climacteric* 2004;7:319-23

²⁵ Naftolin F, Schneider HPG, Sturdee DW, for the Writing Group of the IMS Executive Committee. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society (Revised October 15, 2004). *Climacteric* 2004;7:333-7

²⁶ Grady D, Gebretadik T, Kerlowski K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-15

²⁷ Pike MC, Peters RK, Cozen W, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1110-16

²⁸ WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen-progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33

²⁹ Hill DA, Weiss NS, Beresford SAA, et al. Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1456-61

³⁰ Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-51

³¹ Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, et al. The collaborative analysis of 12 US case control studies. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184-203

³² Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995;71:1340-2

³³ Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, et al. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:32-8

³⁴ Walker GR, Schlesselman JJ, Ness RP. Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian cancer risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:8-14

³⁵ Heinemann LAJ, Lewis MA, Kuhl-Habich D, et al. Lifetime history of oral contraceptive use and development of tumours of the uterus and ovary. *Geburtsh Frauenklinik* 2002;62:566-73

³⁶ IARC Working Group on the evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcino Risks Hum* 1995;64:1-409

³⁷ Wallboomers JM, Jacobs MV, Manos M. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19

³⁸ Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-67

supuestamente demostraban un aumento de la expresión de ciertos genes del papilomavirus dependientes del estrógeno y progestágeno.

También, la demostración de un incremento de riesgo del carcinoma hepatocelular en usuarias a largo plazo de los anticonceptivos orales combinado en poblaciones con baja frecuencia de infecciones por VHB y hepatopatía crónica carece de cualquier evidencia de investigación controlada con placebo. La evidencia disponible está basada en estudios de casos y controles con insuficiente número de casos, mientras que estudios en países con alta prevalencia de cáncer de hígado inducido por hepatitis no han revelado efecto alguno de los anticonceptivos orales. Una vez más, estos efectos de causalidad y desarrollo no pueden ser consiguientemente distinguidos. Todos estos cánceres son extremadamente raros.

LA ETIQUETA DEL AIC DE “CARCINOGENO” NO TIENE RELEVANCIA CLÍNICA SUBSTANCIAL

La afirmación de que existe un riesgo incrementado se ha introducido en la etiqueta y en la información impresa de todas las preparaciones del mercado de los anticonceptivos orales y del tratamiento de la menopausia. Sea justificado o no clasificar a los anticonceptivos orales y la terapia estrógeno-progestágeno como terapia carcinógena para los humanos, no ha sido aún comunicado por el IARC a la prensa. Puesto que esta afirmación está basada en estudios *in vitro* y en investigación animal experimental, aplicando dosis suprafisiológicas de estrógeno y progestágeno para la inducción de varios tumores solo puede ser admitida en términos de fármaco toxicidad. Además esta asociación de las hormonas con cualquier producto farmacéutico por lo general es altamente controvertida, dado que compuestos naturales como el estradiol son equiparados a sustancias como el asbesto o el humo del tabaco como carcinógenos. Sin embargo drogas indispensables como la aspirina, el tamoxifeno y los derivados del dietilestilbestrol han sido clasificadas también como carcinogénicas^{39,40}.

El pequeño potencial de mutación o posible metabolitos carcinogénicos debiera ser comparado con la exposición diaria de la humanidad a poderosos carcinógenos y mutágenos. Los humanos estamos expuestos diariamente a una variedad de mutágenos y carcinógenos ya sean de origen ambiental o nutricional, los mecanismo de defensa inespecíficos de amplio espectro (particularmente el sistema de enzimas dependientes de citocromo P450) proporcionan una adecuada desintoxicación⁴¹. Una taza de café por ejemplo, contiene un mínimo de 19 carcinógenos definidos, y el hecho de calentar comida (hervir, freír, o cocer al carbón) produce carcinógenos que la población ingiere en grandes cantidades^{42,43}. La evolución ha provisto a la humanidad de

³⁹ Schernhammer ES, Kang JH, Chan AT, *et al.* A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:22-8

⁴⁰ Shibutani S, Ravindernath A, Suzuki N, *et al.* Identification of tamoxifen-DNA adducts in the endometrium of women treated with tamoxifen. *Carcinogenesis* 2000;21:1461-7

⁴¹ Kuhl H. Are estrogens carcinogens? *J Menopause* 2002;2:19-28

⁴² Swirsky Gold L, Slone TH, Stern BR, *et al.* Rodent carcinogens: setting priorities. *Science* 1992;258:261-5

respuestas adaptativas; sin embargo mecanismos inmunes de defensa insuficientes (ej. genéticos) pueden permitir la expresión clínica de un carcinógeno.

¿Qué consecuencias tiene la clasificación como carcinógenos dada por la AIC de la terapia hormonal y de la anticoncepción en la práctica clínica? No existen nuevas razones para cambiar nuestros principios de manejo actual, tanto de los anticonceptivos orales como de la terapia hormonal en la menopausia. Cada paciente debe ser aconsejada e informada acerca de los riesgos y beneficios de los anticonceptivos orales y la terapia hormonal en la menopausia, de modo que ella pueda tomar una decisión individual y apropiada, acerca de si iniciar, continuar o suspender el tratamiento. Dicha discusión debe ser parte del análisis anual de riesgo/beneficio de cada paciente y en el contexto de los controles periódicos⁴⁴. El riesgo absoluto, mejor que el relativo, servirá para presentar a la mujer sus riesgos individuales, particularmente respecto al cáncer. El riesgo de complicaciones con anticonceptivos orales y terapia hormonal en la menopausia permanece como un tema importante sujeto a discusiones entre pacientes y profesionales de la salud.

⁴³ Ames BN, Magaw R, Swirsky Gold L. Ranking possible carcinogenic hazards. *Science* 1987;236:271-80

⁴⁴ Birkhäuser M, Barlow DH, Notelovitz M, Rees M, eds. *Health Plan for the Adult Woman. Management Handbook*. London: Taylor & Francis, 2005