

Expertos Invitados

GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDEA EN EDAD TEMPRANA

Ayla Güven

Columnista Experto de SIIC

Pediatra, Departamento de Pediatría, Gazi University Medical Faculty

Institucion:

Gazi University Medical Faculty, Zeytinburnu, Estambul, Turquía

La granulomatosis linfomatoidea es una patología poco frecuente en niños y adolescentes; los individuos afectados presentan trastornos a nivel pulmonar, en el SNC o en la piel. Se trata de una enfermedad con mal pronóstico, que se agrava en los pacientes jóvenes.

La granulomatosis linfomatoidea es una forma poco conocida de vasculitis y granulomatosis, y sus características fueron descritas por Liebow^{1,2} en 1972; en la actualidad, todavía no se conoce su etiología. La enfermedad puede ser considerada tanto previa como posterior a un proceso maligno; dentro del 12% de los casos informados, algunos progresaron a linfoma, mientras que otros ya lo padecían con anterioridad a la aparición de la granulomatosis linfomatoidea.² Entre las teorías sobre su origen se incluye la presencia de linfoma de células T polimorfas, una proliferación activa de células T posteriores al timo, y un proceso reactivo frente a un estímulo antigénico viral.³

Esta patología se presenta principalmente en hombres adultos; la frecuencia de aparición es baja entre niños y adolescentes. En los estudios realizados hasta el momento, inclusive en los que contaron con mayor número de participantes, es poco común encontrar pacientes menores de 25 años. En los trabajos efectuados por Katzenstein y colaboradores,² 16 de los 152 pacientes con esta enfermedad presentaban menos de dicha edad, mientras que en los realizados por Beaty y colaboradores,⁴ se determinaron las características clínicas y dermatológicas de 20 pacientes, y sólo 3 eran niños o adolescentes; por otro lado, en el análisis llevado a cabo por Fauci y colaboradores,⁵ participaron 15 pacientes, de los que solamente 5 tenían menos de 25 años. Cabe mencionar que dentro de la literatura en idioma inglés, el paciente más joven contaba con 11 meses de vida.⁶

En el presente trabajo evaluamos las características clínicas, las determinaciones de laboratorio, el pronóstico y el tratamiento de pacientes jóvenes con granulomatosis linfomatoidea informados en la bibliografía en idioma inglés, y analizamos 16 casos en forma detallada (tabla 1).⁷⁻²³

Tabla 1

Del total de participantes, 9 eran hombres (relación hombre/mujer: 1.28/1); este índice fue similar al encontrado en pacientes adultos (relación hombre/mujer: 1.7/1).²

Los síntomas que se encontraron con más frecuencia entre los pacientes jóvenes fueron fiebre y tos (tabla 2).

TABLA 2. Signos y síntomas presentes en niños y pacientes jóvenes con granulomatosis linfomatoidea.

Signos y síntomas	%
Fiebre	50.0
Tos	37.5
Convulsiones	25.0
Pérdida de peso	18.7
Lesiones en la piel	18.7
Disnea	18.7
Dolor de cabeza	12.5
Malestar general	12.5
Detención en el crecimiento	12.5
Drenaje purulento en el oído	12.5

El compromiso pulmonar, característico en casi todos los pacientes adultos, se determinó en el 75% de los jóvenes (tabla 3). El 25% de los niños y adolescentes presentaron signos neurológicos como convulsiones, letargo, debilidad, torpeza, ataxia, inestabilidad al andar, parálisis de nervios craneales, pérdida de memoria y fragilidad emocional (casos 10, 14, 15, 17).

TABLA 3. Organos involucrados en niños y pacientes jóvenes con granulomatosis linfomatoidea.

Organo involucrado	%
Pulmón	75.0
Cerebro	43.7
Piel	31.2
Hígado	31.2
Bazo	25.0
Ganglios linfáticos	18.0
Laringe-tráquea	12.5
Columna vertebral	6.2
Glándula parótida	6.2

Cinco de los participantes evidenciaron anemia (casos 2, 3, 4, 11, 12), mientras que en 3 se detectó leucopenia o linfopenia (casos 3, 11, 15). Al realizar pruebas inmunológicas, se encontró hipogammaglobulinemia en los 6 individuos analizados (casos 2, 3, 5, 6, 8, 9); las pruebas de reacción inmune tipo IV, incluyendo la reacción de tuberculina, coccidiomosis e histoplasmosis, fueron negativas en 3 pacientes (casos 3, 6, 8). En cuanto a las determinaciones de IgG, IgM e IgA, resultaron positivas contra antígeno nuclear y antígeno de cápside viral en quienes se analizó la serología frente al virus de Epstein Barr. Estos resultados muestran que tanto las funciones del sistema inmune humoral y celular como los agentes infecciosos deben ser buscados cuidadosamente en pacientes con granulomatosis linfomatoidea.

Las investigaciones radiológicas se basaron en los síntomas y signos de los pacientes (tabla 1); entre las determinaciones realizadas más comúnmente se encuentra la obtención de imágenes craneales y torácicas. Se determinó infiltración pulmonar bilateral en 10 pacientes, lesiones nodulares en el pulmón en 3 (casos 7, 12, 14) y masa sólida pulmonar en uno (caso 4). También se practicó tomografía computada craneal o resonancia magnética en 6 pacientes con signos neurológicos: 3 mostraron lesiones craneales difusas o multifocales y masas sólidas, en 2 (casos 2 y 7) los resultados fueron normales, y el restante (caso 15) tenía atrofia cerebral. La resonancia magnética de la columna vertebral mostró lesión torácica 2-3 en el paciente número 14, mientras que no hubo información sobre la prueba diagnóstica en el caso 1.

La principal herramienta para el diagnóstico en todos los pacientes fue la realización de biopsia o autopsia. Se efectuaron biopsias a nivel pulmonar en 7 casos (41.7%), cerebral en 3 individuos, de piel en otros 4 participantes y sólo en uno a nivel laríngeo; en algunos pacientes se realizó de forma conjunta biopsia pulmonar y cerebral, mientras que en otros fue efectuada a nivel pulmonar y en la piel. En cuanto a la realización de autopsia, solamente se utilizó para efectuar el diagnóstico en un paciente. Los resultados histopatológicos de las biopsias pulmonares fueron similares, mostrando infiltración por linfocitos, por células plasmáticas y por grandes células modificadas, cuyos alvéolos habían desaparecido; además, se encontró infiltración linfática atípica, la cual formó nódulos irregulares y destruyó las paredes de las células sanguíneas. En cuanto a la biopsia de piel, se determinó vascularización de la epidermis profunda junto con infiltración mononuclear a nivel perivascular y en los vasos. Los marcadores de superficie celular de la infiltración atípica revelaron un fenotipo anómalo de células T, el cual fue CD3 positivo. Las biopsias cerebrales se efectuaron en 3 casos en los que se encontraron pequeños focos de necrosis con gliosis reactiva en el tejido que envuelve al cerebro.

El tratamiento en niños y pacientes jóvenes usualmente consiste en la administración de prednisona (75%), ciclofosfamida (56.2% y vincristina (31.2%), las mismas drogas empleadas para adultos. En 2 individuos se adicionó irradiación cerebral a la terapia, mientras que en uno se efectuó un trasplante alogénico de células precursoras de la médula.

El pronóstico de la granulomatosis linfomatoidea es extremadamente malo, con una tasa de supervivencia a los 3 años de 10% a 40% de los casos;² además, se considera un factor negativo si el paciente tiene menos de 25 años.² En los trabajos de Katzenstein,² 16 de los 152 participantes tenían menos de esa edad, y se produjo la muerte de 13 de ellos (81%). Con respecto a los estudios efectuados por Fauci y colaboradores,⁵ 5 de los 15 pacientes eran menores de 25 años y 3 murieron (60%), mientras que en los trabajos de Beaty y colaboradores,⁴ los autores informaron que de los 20 pacientes con esta patología, murió 1 de los 3 participantes de corta edad (33%). Con relación al estudio efectuado por nosotros, el análisis de los 16 jóvenes mostró que la mortalidad fue del 50%; además, se verificó remisión en 4 pacientes (25%), y uno de ellos fue tratado posteriormente por compromiso de la coroides. Por otra parte, un individuo presentó posteriormente linfoma de Hodgkin, mientras que en 2 participantes no pudo continuarse el seguimiento. En los trabajos de Fauci y colaboradores,⁵ se demostró que 8 de los 15 pacientes (53.33%) desarrollaron linfoma maligno, al igual que 18 individuos (12%) que intervinieron en los trabajos de Katzenstein.¹²

BIBLIOGRAFIA

1. Liebow AA, Carrington CRB, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972; 3: 457-558
2. Katzenstein A-L A, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis. A clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979; 43: 360-373
3. Jaffe ES, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis: Pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surveys* 1997; 30: 233-248
4. Beaty MW, Toro J, Sorbara L, Stern JB, Pittaluga S, Raffeld M, Wilson WH, Jaffe ES. Cutaneous lymphomatoid granulomatosis. Correlation of clinical and biological features. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1111-1120
5. Fauci AS, Haynes BF, Costa J, Katz P, Wolff SM. Lymphomatoid granulomatosis. Prospective clinical and therapeutic experience over 10 years. *N Eng J Med* 1982; 306: 68-74
6. Rogers M, de-Launey J, Kemp A, Bishop A. Lymphomatoid papulosis in an 11-month-old infant. *Pediatr Dermatol* 1984; 2: 124-130
7. Lehman TJA, Church JA, Isaacs H. Lymphomatoid granulomatosis in a 13-month-old infant. *J Rheumatol* 1989; 16: 235-238
8. Whelan HT, Moore P. Central nervous system lymphomatoid granulomatosis. *Pediatr Neurosci* 1987; 13: 113-117
9. Karnak I, Ciftci AO, Talim B, Kale G, Senocak ME. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis in a 4 year old. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 103-1035

10. LeSueur BW, Ellsworth L, Bangert JL, Hansen RC. Lymphomatoid granulomatosis in a 4 - year-old boy. *Pediatr Dermatol* 2000;17: 369-372
 11. Bekassy AN, Cameron R, Garwicz S, Laurin S, Wiebe T. Lymphomatoid granulomatosis during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a 6-year old girl. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985; Winter: 377-380
 12. Moertel CL, Carlson-Green B, Watterson J, Simonton SC. Lymphomatoid granulomatosis after childhood acute lymphoblastic leukemia: report of effective therapy. *Pediatrics* 2001; 107:e82
 13. Shen SC, Heuser ET, Landing BH, Siegel SE, Cohen SR. Lymphomatoid granulomatosis- like lesions in a child with leukemia in remission. *Hum Pathol* 1981;12: 276-280
 14. Pearson ADJ, Kirpalani H, Ashcroft T, Bain H, Craft AW. Lymphomatoid granulomatosis in a 10 year old boy. *Br Med J* 1983;286: 1313-1314
 15. Pearson ADJ, Craft AW, Howe JM. Choroidal involvement in lymphomatoid granulomatosis. *B J Ophthalmol* 1991; 75: 688-689
 16. Paspala AB, Sundaram C, Purohit AK, Immaneni D. Exclusive CNS involvement by lymphomatoid granulomatosis in a 12-year-old boy: a case report. *Surg Neurol* 1999; 51: 258-260
 17. Ilowite NT, Flinger CL, Ochs HD, Brichacek B, Harada S, Haas JE, Purtilo DT, Wedgwood RJ. Pulmonary angiitis with atypical lymphoreticular infiltrates in Wiskott-Aldrich Syndrome: possible relationship of Lymphomatoid granulomatosis and EBV infection. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;41: 479-484.
 18. Guven A, Baskin D. Lymphomatoid granulomatosis in a boy with long-term follow- up. *Ped Hematol Oncol* 2001; 18: 377-382
 19. Herdershee D, Troost D, de Visser M, Neve AJ. Lymphomatoid granulomatosis: clinical and histopathological report of a patient presenting with spinal cord involvement. *J Neurol* 1988;235: 432-434
 20. Prapphal N, Limudomporn S, Watana D, Yenrudee S, Viravaidya D, Chomdej S, Cutchavaree A. Lymphomatoid granulomatosis with upper airway obstruction: a case report. *J Med Assoc Thai* 1991; 74: 526-530
 21. Amin SN, Gibbons CM, Lovell CR, MacLeod TIF, Moss TH, Maddison PJ. A case of lymphomatoid granulomatosis with a protracted course and prominent CNS involvement. *B J Rheumatol* 1989; 28: 77-89
 22. Tawfik NH, Magro CMJ, Crowson AN, Maxwell I. Lymphomatoid granulomatosis presenting as a solitary cutaneous lesion. *Int J Dermatol* 1994; 33: 188-189
 23. Kleinschmidt-DeMasters BK, Filley CM, Bitter MA. Central nervous system angiocentric, angiodestructive T-cell lymphoma (Lymphomatoid granulomatosis). *Surg Neurol* 1992; 37: 130-17
-

MORTALIDAD POR CÁNCER DE ESTÓMAGO EN ANDALUCÍA, ESPAÑA



Miguel Ruiz Ramos

Columnista Experto de SIIC

Médico del Registro de Mortalidad de Andalucía. Instituto de Estadística de Andalucía. Pabellón de Nueva Zelanda, Sevilla, España

Institución:

Instituto de Estadística de Andalucía. Pabellón de Nueva Zelanda, Sevilla, España

Introducción

El cáncer de estómago es la segunda localización tumoral más frecuente en el mundo tanto para hombres como para mujeres. Su incidencia en los países en vías de desarrollo difiere de la observada en los países desarrollados: en los primeros, los nuevos casos en hombres son muy parecidos en número a los de cáncer de pulmón; y en los segundos, se sitúa por detrás del cáncer de próstata y colorrectal.¹ En las mujeres, las diferencias en la incidencia entre los países desarrollados y en vías de desarrollo son menores, pero se mantienen. Japón, Chile y Costa Rica se encuentran entre los países que presentan mayor mortalidad, con tasas entre los japoneses siete veces superiores a la de los hombres blancos de Estados Unidos.² En Europa, la Federación Rusa tenía las tasas de mortalidad más elevadas y Dinamarca y Francia, las más bajas.³ En la mayoría de los países la tendencia ha sido descendente en las últimas décadas. Aunque no se conoce el porqué de este fenómeno, se ha relacionado con mejoras en la conservación de los alimentos debida a mayor disponibilidad de la cadena del frío, reducción en el consumo de conservas en salazón, ahumados y otras que utilizan nitratos, y aumento del consumo de verduras y frutas.^{4,5} En años más recientes, se ha comenzado el estudio de la relación entre los tratamientos erradicadores del *Helicobacter pylori* y el descenso en la incidencia y mortalidad por cáncer de estómago.⁶ España, en líneas generales, tiene evolución de la incidencia y mortalidad parecida al resto de países de su entorno.⁷ La mortalidad se sitúa en una posición intermedia en relación con los países europeos y, al igual que ellos, los hombres presentan tasas más elevadas que las mujeres.⁸ Las provincias de Castilla León tenían las tasas más altas de mortalidad con riesgos de morir superiores en 50% a la media española y más del doble con respecto a las provincias de baja mortalidad.⁹ El rápido descenso de la incidencia y mortalidad por esta localización tumoral hace pensar que las causas determinantes están más racionadas con factores ambientales que genéticos,² aunque también se ha confirmado cierta susceptibilidad genética al desarrollo de este tipo de cáncer, en estudios llevados a cabo en grupos étnicos cerrados¹⁰ y familiares de pacientes¹¹ tras controlar factores de confusión como la dieta.¹² El objetivo de este trabajo es describir la tendencia de la mortalidad por cáncer de estómago en Andalucía entre los años de 1975 y 2001, así como conocer su distribución geográfica por distritos de atención primaria de salud.

Material y métodos

Para realizar el análisis temporal de la mortalidad, se han incluido las defunciones por cáncer de estómago (rúbrica 151 de la octava y novena Clasificación Internacional de Enfermedades y Causas de Muerte y C16 de la décima revisión) procedentes de los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, para los años 1975-1991,¹³ y por el Instituto de Estadística de Andalucía (IEA), para los años 1992-2001 (los datos de este último año son provisionales). El criterio de inclusión utilizado ha sido el lugar de residencia, es decir, se analizan todas las defunciones de residentes en Andalucía durante los años del periodo estudiado.

Las poblaciones proceden de las proyecciones realizadas por el IEA.

Para el cálculo de indicadores se han utilizado las poblaciones estimadas a mitad de año en grupos quinquenales hasta 85 años y más. Las franjas de menores de un año, de 1 a 4 años y 85 años y más no se han agrupado en rangos quinquenales.

Los indicadores elaborados fueron: tasas brutas de mortalidad por cáncer de estómago (TB); tasas ajustadas por edad, utilizando como estándar la población europea (TED); tasas teóricas estimadas mediante los modelos de regresión lineal (TT); tasas truncadas

de 35 a 64 años de edad ajustadas por edad mediante la población europea (Ttru); tasas acumuladas de 0 a 74 años por 100 (TA), como una buena aproximación al riesgo de morir por cáncer de estómago en ausencia de otras causas;¹⁴ y las tasas ajustadas por edad mediante el mismo procedimiento de años potenciales de vida perdidos (APVP). Todas las tasas se han calculado por 100 000 personas-año, para mujeres y hombres por separado y para cada uno de los años de la serie.

Los 27 años incluidos en el trabajo fueron divididos en dos períodos: de 1975 a 1987 y de 1988 a 2001, para mujeres y hombres por separado; se calcularon las tasas específicas por grupos de edad por 100 000 personas-año y se graficaron las curvas de mortalidad por edad.

Mediante análisis de regresión lineal, utilizando como variable independiente el año de defunción (1975-2001) y como variable dependiente la tasa ajustada por edad, se estimaron los coeficientes de la regresión y se calcularon las tasas teóricas (TT) para cada uno de los años. Además se calculó el porcentaje de cambio, a lo largo de todo el período, de la mortalidad por cáncer de estómago: a la tasa teórica de 2001 se restó el valor de la de 1975, dividiendo la diferencia por la tasa de 1975 y multiplicando por cien. Para realizar el análisis espacial de la mortalidad por cáncer de estómago, la unidad de observación ha sido el distrito sanitario de atención primaria de salud de Andalucía (DS), definido como "la demarcación geográfica para la planificación, prestación y gestión de los servicios de atención primaria".¹⁵ La delimitación territorial de los DS fue la oficial, publicada en el Boletín Oficial de la Junta de Andalucía.¹⁶ Para cada DS y para mujeres y hombres por separado en el período de 1992 a 2001 fueron calculados los mismos indicadores que para el conjunto de Andalucía en la serie de años estudiados. Es decir, se calcularon las tasas brutas, ajustadas por edad, truncadas, acumuladas y de APVP. Con las tasas ajustadas por edad de mujeres y hombres se determinó el patrón geográfico de la mortalidad por cáncer de estómago. Para representarlos gráficamente fueron construidos sendos mapas, uno para mujeres y otro para hombres, con las tasas ajustadas por edad, organizadas en quintiles.

Resultados

La tendencia de la mortalidad por cáncer de estómago en Andalucía entre 1975 y 2001 es claramente descendente (tablas 1 y 2).

[Tabla 1](#)

[Tabla 2](#)

En las mujeres, por 100 000 personas-año, las tasas brutas pasaron de 14.75 defunciones en 1975 a 8.02 en el 2001; las tasas ajustadas por edad, de 16.07 a 5.94 defunciones entre los mismos años; las tasas truncadas, de 10.58 a 5.77 defunciones para el primer y último año de la serie; los riesgos de morir por cáncer de estómago, de 1.08 por ciento en 1975 a 0.40 por ciento en el 2001; los APVP igualmente descendieron de 71.2 años en 1975 a 46.18 años en 2001. En los hombres, en el mismo período y por 100 000 personas año, las tasas brutas descendieron de 22.79 a 14.00 defunciones; las tasas ajustadas por edad, de 34.41 a 13.85 defunciones; las tasas truncadas, 25.44 a 11.87 defunciones; las tasas acumuladas, de 2.51 por ciento a 1.04; y los APVP igualmente se han reducido de 179.54 años por 100 000 personas-año en 1975 a 90.35 en el 2001. La razón de las tasas ajustadas por edad entre hombres y mujeres se ha mantenido superior a 2 a lo largo de toda la serie de años, con algunas fluctuaciones. En la figura 1 se representan las tasas ajustadas por edad, las ecuaciones de regresión y las tendencias obtenidas para cada uno de los sexos al aplicar el modelo lineal, que es el que mejor se ajusta a la evolución observada.

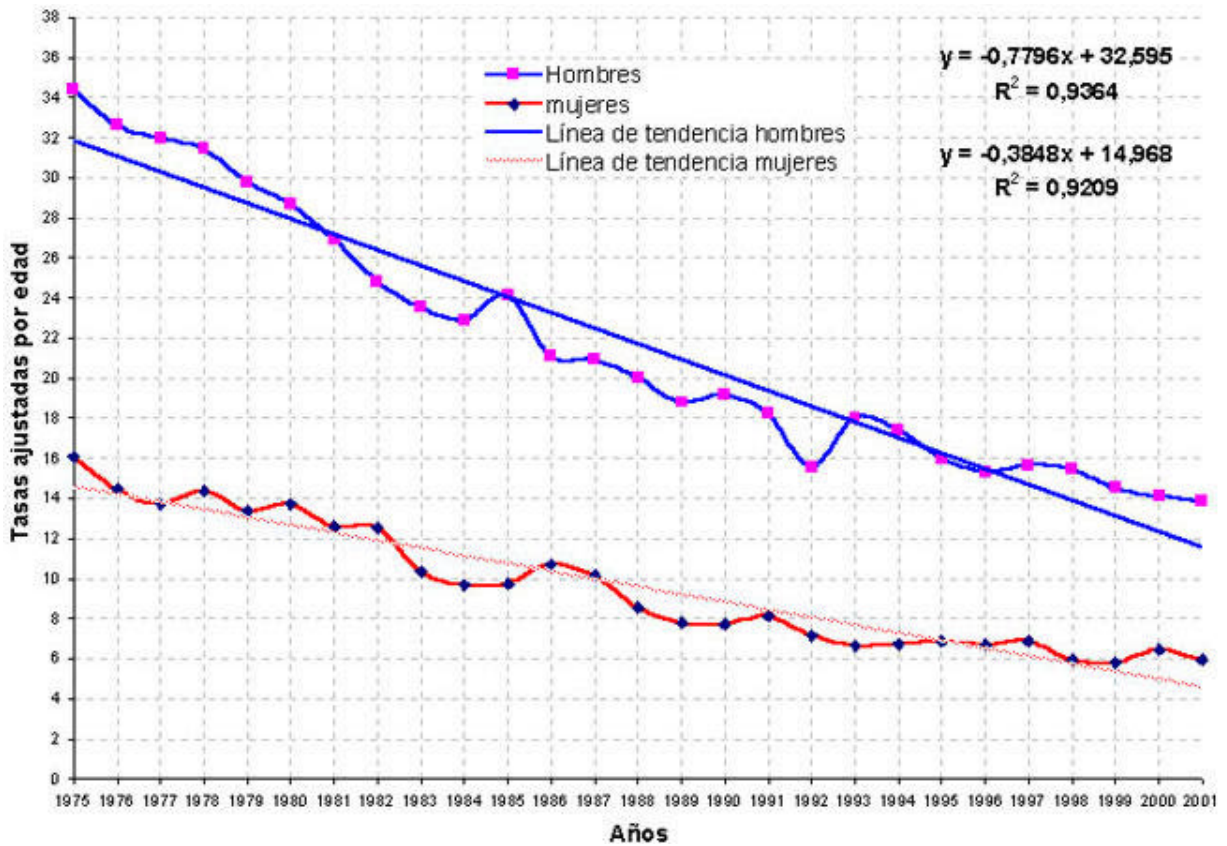


Figura 1. Evolución de la mortalidad por cáncer de estómago en Andalucía, en el periodo 1975-2001.

Las TT se pueden estimar utilizando las ecuaciones que aparecen en dicha figura. Mediante las mismas se ha obtenido un porcentaje de descenso de las tasas ajustadas por edad de mortalidad por cáncer de estómago de un 63,04% en las mujeres y de un 59,73% en los hombres para todo el periodo. En la figura 2 y tabla 3 se presentan las tasas de específicas de mortalidad por grupos de edad, formando las curvas de mortalidad por edad. Para los hombres y las mujeres, y para el periodo de 1975 a 1987 y de 1988 a 2001 las forma de la curva es muy similar (en forma de J), con una baja mortalidad en los grupos más jóvenes y con un ascenso exponencial a partir de los 50 años de edad. También se puede observar como la mortalidad se ha reducido en todos los grupos de edad entre el primer y segundo periodo, y en el último periodo tanto en los hombres como en las mujeres el incremento se ha enlentecido en el grupo de mayores de 84 años.

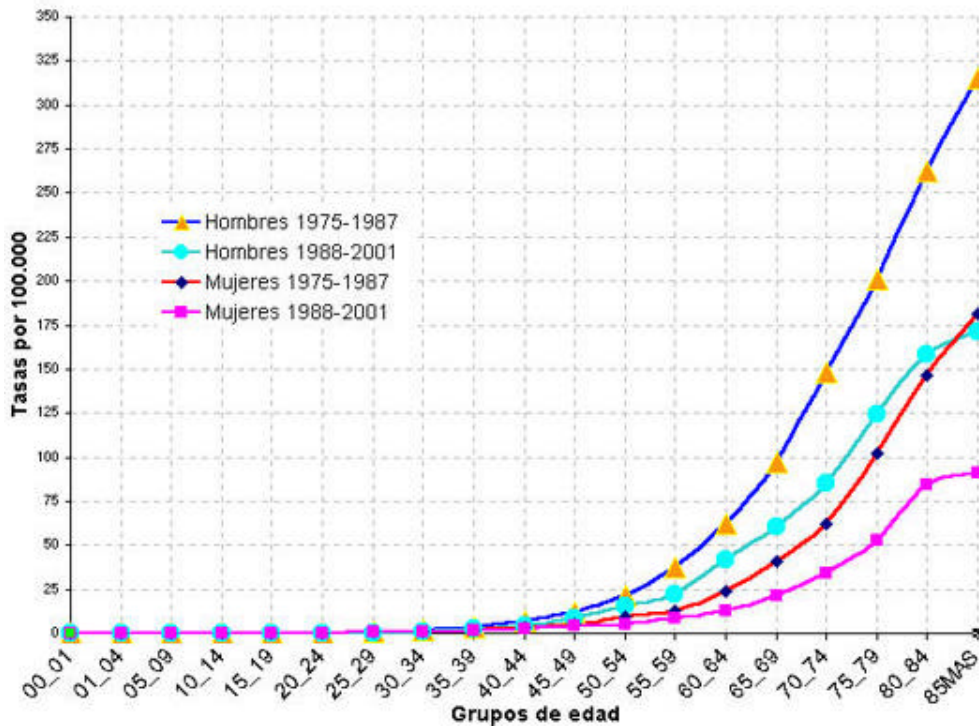


Figura 2. Curvas de mortalidad por edad. Andalucía, 1975-1987 y 1988-2001.

[Tabla 3](#)

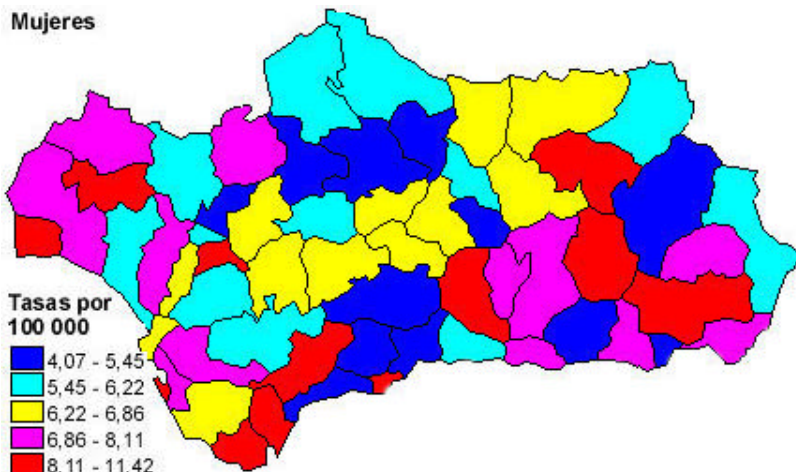
En las tablas 4 y 5 se presenta una serie de indicadores correspondientes a los distintos DS, para mujeres y hombres, durante el periodo de 1992 a 2001.

[Tabla 4](#)

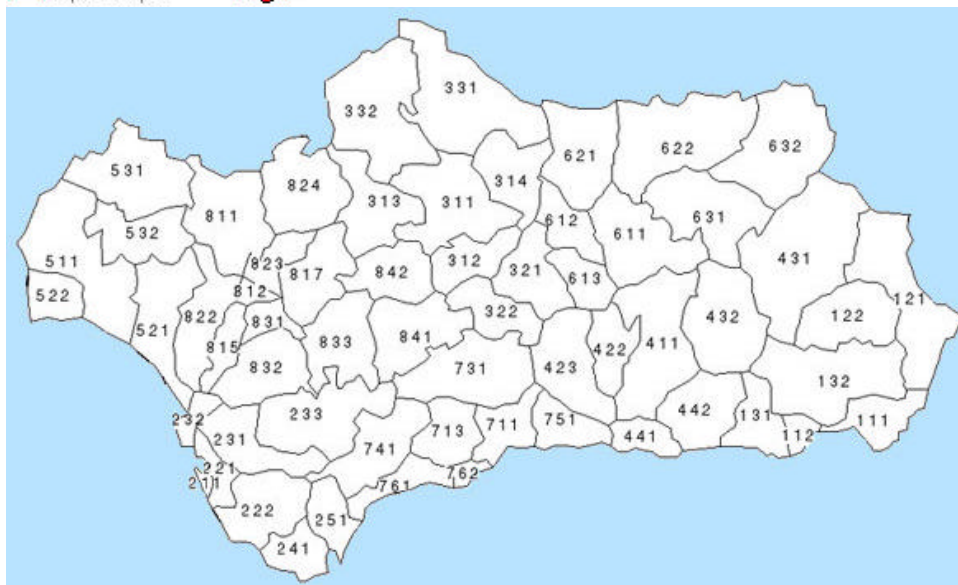
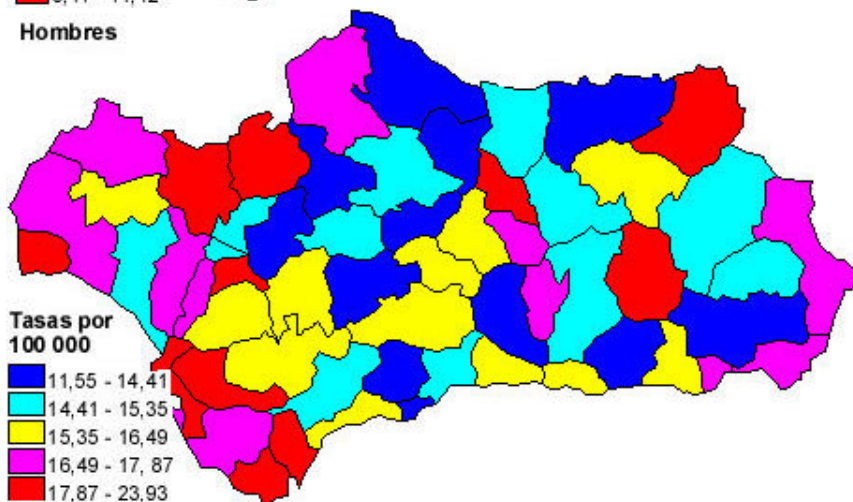
[Tabla 5](#)

En las mujeres, los distritos de Costa de Huelva, Algeciras y Guadix fueron los que mayor mortalidad presentaron, con tasas anuales medias y ajustadas por edad de 11.41, 10.19 y 9.06 defunciones por 100 000 personas-año, respectivamente; y los distritos de Palma del Río en Córdoba, Roquetas en Almería y Alcalá la Real en Jaén fueron los de menor mortalidad, con tasas anuales medias ajustadas por edad de 4.07, 4.51 y 4.78 defunciones por 100 000 personas-año. La razón de tasas entre el distrito con mayor y menor mortalidad fue de 2.8, es decir, el riesgo de morir fue de casi tres veces superior en las zonas de alta mortalidad con respecto a las de baja mortalidad por cáncer de estómago en las mujeres andaluzas. Las diferencias aumentaron si se comparan los APVP: de 8.38 se pasó a 99.60 años por 100 000 entre Alpujarras en Granada y Costa de Huelva. En los hombres, los distritos de Guadix, Bahía de Cádiz y Algeciras, con tasas anuales medias ajustadas por edad de 23.92, 22.15 y 21.78 defunciones por 100 000 personas-año fueron los que presentaron la mayor mortalidad; y Montilla, Osuna y Valle de los Pedroches, con tasas de 11.55, 12.11 y 12.39 defunciones por 100 000 personas-año, las de más baja mortalidad por cáncer de estómago; la razón de tasas entre el distrito de mayor y menor mortalidad fue inferior que en las mujeres (ver mapas).

Mujeres



Hombres



Discusión

Los resultados de este trabajo muestran notable descenso de la mortalidad por cáncer de estómago en Andalucía entre 1975 y 2001, más acusado en las mujeres que en los hombres. Esta tendencia concuerda con la observada en España, que presentó sus tasas más elevadas a mediados de los años sesenta y desde entonces el descenso ha sido continuo.¹⁷ Las causas de este descenso, observadas en otros países desarrollados, están asociadas con disminución de la incidencia y aumento de la supervivencia. Durante décadas la supervivencia al cáncer de estómago fue muy baja, inferior al 10% a los 5 años, por lo que se aceptaba que la reducción de la mortalidad era buen indicador del descenso de la incidencia¹⁸ en los registros de cáncer de España y de otros países

occidentales. Recientemente se han publicado estimaciones de supervivencia a los 5 años ligeramente superiores, 19.3% en hombres y 23.6% en mujeres, como promedio europeo, con un rango que oscila entre 8.4% y 10.1% para hombres y mujeres respectivamente en Polonia, hasta 25.3 en hombres en España, y 32.1% en mujeres en Islandia, que claramente contribuyen al descenso de las tasas de mortalidad. La tendencia observada en Andalucía, puesta ya de manifiesto en otro trabajo publicado recientemente,¹⁹ coincide con la esperada.

La distribución geográfica por Distritos Sanitarios de Atención Primaria muestra grandes diferencias entre ellos. Habría que descartar que fuesen debidas a errores tanto de la fuente de información como de los indicadores utilizados para medir las desigualdades en mortalidad. En cuanto a los datos, la exhaustividad de los sistemas de información de mortalidad en Andalucía y en el conjunto del Estado Español es cercana al cien por cien; en cuanto a la fiabilidad de la información sobre las causas de mortalidad por cáncer, no existen estudios específicos para Andalucía, pero por trabajos realizados en otras zonas del Estado Español se conoce su alta fiabilidad;²⁰ y se ha elegido el intervalo de los últimos diez años disponibles para disminuir la variabilidad de los indicadores calculados. Otro aspecto relacionado con los datos y la metodología son los usos de técnicas estadísticas sofisticadas,²¹ que resultaron muy útiles para buscar patrones de distribución geográfica pero que pueden alejar los resultados de los datos reales²² necesarios sobre todo para la planificación de los recursos sanitarios; por ello, se ha optado por presentar las tasas de mortalidad ajustadas por edad.

Andalucía en conjunto presenta tasas de incidencia²³ y mortalidad bajas como para pensar programas de detección precoz generalizados del tipo de los llevados a cabo en Japón. Estos programas utilizan técnicas estandarizadas de doble contraste de bario y posterior gastroscopia (en personas de más de cuarenta años), que han hecho del cáncer de estómago una enfermedad curable detectada en estadios precoces. Sí sería razonable pensar en intervenciones parecidas en áreas pequeñas donde la mortalidad es muy elevada y existe un dispositivo sanitario capaz de tomar medidas apropiadas a la situación epidemiológica. Previamente sería necesario analizar la morbilidad, los patrones dietéticos, la susceptibilidad genética y la prevalencia de infección por *H. pylori* a través de estudios analíticos que tuvieran en cuenta posibles factores de confusión como las exposiciones ocupacionales y el nivel socioeconómico. En este sentido, numerosos trabajos recientes relacionan la presencia del *H. pylori* con el riesgo de padecer cáncer de estómago²⁴⁻²⁶ y esto puede abrir una nueva perspectiva en el tratamiento tanto curativo como preventivo de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents. Vol I. IARC. Lyon, 1992.
2. Hawson CP, Himaya T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiologic Reviews* 1986; 8: 1-27.
3. Levi, Lucchini, Negri, Boyle P, La Vecchia C. Cancer Mortality in Europe, 1990-1994, and Overview of Trends from 1955 to 1994. *European Journal of Cancer* 1999; 35 (10): 1477 - 1516.
4. Wu AH, Yang D, Pike MC. A meta-analysis of soyfoods and risk of stomach cancer: the problem of potential confounders. *Cancer Epidemiology Biomedical and Prevention* 2000; 9: 1051-1058.
5. Sano T, Sasako M. Green tea and gastric cancer. Editorials. *N Engl J Med* 2001; 344(9): 675-676.
6. Akre K, Signorello LB, Engstrand L, Bergström R, Larson S, Eriksson BI, Nyrén O. Risk for gastric cancer after antibiotic prophylaxis in patients undergoing hip replacement. *Cancer Research* 2000; 60(22): 6376-6380.
7. López-Abente G, Pollán M, Vergara A, Ardanaz E, Moreno P, Moreno C, Ruiz M. Tendencia de la cáncer en Navarra y Zaragoza. *Gac Sanit* 2000; 14(2): 100-109.
8. Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, Negri E. Trends in cancer mortality sex ratio in Europe, 1950-1989. *Wld hlth statist. Quart.*, 45 (1992)
9. López-Abente G, Pollán M, Escolar A, Errezola M, Abaira V. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España 1978-1992. Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer. Madrid, 1996.
10. Feldman GE. Do Ashkenazi Jews have a higher than expected cancer burden? Implications for cancer control prioritization efforts. *Isr Med Assoc J* 2001; 3(5): 341-346.

11. Bakir T, Can G Erkul S, Siviloglu C. Stomach cancer history in sibling of patients with gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9(6): 401-408.
 12. Dhillon PK, Farow DC; Vaughan TL, Chow WH, Risch HA, Gammon MD et al. Family history cancer risk of esophageal and gastric cancer in the United States. *Int J Cancer* 2001; 93 (1): 148-152.
 13. INE. Movimiento Natural de la Población Española. Defunciones según la causa de muerte. Vol III. Años 1975-1991. Madrid. Instituto Nacional de Estadística, 1993.
 14. Breslow NE, Day EN. Statistical methods in cancer research. Vol II. The dising analysis of cohorte studies. Lyon: IARC, 1987.
 15. Sánchez Burson JM. Compendio de legislación sanitaria andaluza. Sevilla. Consejería de Salud y Asuntos Sociales, 1989.
 16. Consejería de Salud y Asuntos Sociales. Orden por la que se modifica el Mapa de Atención Primaria de Salud de Andalucía. Sevilla, BOJA 1991; 11: 598-601.
 17. World Health Organization. WHO Databank. WWW-dep.iarc.fr
 18. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. Lyon: IARC, 1993.
 19. Ruiz Ramos M, Nieto García MA, Mayoral Cortés JM. Mortalidad por cáncer en Andalucía: tendencia y distribución espacial. *Aten Primaria* 2001. Diciembre. 28 (10): 634-461.
 20. Benavides F, Bolumar F, Peris R. Quality of death certificates in Valencia, Spain. *Am J Public Health* 1989; 79 (10): 1352-1354.
 21. Yasuri Y, Liu H, Benach J, Winget M. An empirical evaluation of various priors in empirical Bayes estimations of smoll area disease risks. *Stat Med* 2000; 19 (17-18): 2409 - 2420.
 22. Hsio CK, Tzeng JY, Wang CH. The performance of two indices for spartial model selection: application to two mortality data. *Stat Med* 2000; 19 (14):1915-1930.
 23. Ferlay J, Black SL, Whelan SL, Parkin DM. Electronic database of cancer incidence in five continents. IARC Cancerbase 2. Lyon: IARC, 1997.
 24. Enroth E, Kraaz W, Engstrand L, Nyrén O, Rohan T. Helicobacter pylory Strain Types and Risk of Gastric Cancer: A Case-Control Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2000; 9: 981-985.
 25. Brown Morris L. Helicobacter pylory: Epidemiology and routes of transmisión. *Epidemiol Rev* 2000; 22(2): 283-97.
 26. Yuan JM, Yu MC, Xu WW, Cockburn M, Gao YT, Ross RK. Cancer epidemiology biomarkers and prevention 1999; 8: 621-624. in Spain, 1975-98
-

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN LA MENOPAUSIA Y CANCER



Carlo La Vecchia

Columnista Experto de SIIC

Jefe del Laboratorio of Epidemiología. Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri», Milán

Institución:

Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri», Milán, Italia

Los efectos potencialmente favorables y desfavorables más marcados de la TRH sobre el riesgo de cáncer se restringen a las usuarias actuales. Sobre la base de los datos epidemiológicos de observación, la estimación de riesgo relativo (RR) de cáncer mamario se encuentra moderadamente elevada en usuarias actuales y recientes de TRH, y crece 2.3% por año al aumentar la duración de su empleo; este efecto decae tras la cesación del tratamiento y, marcada o totalmente, al cabo de cinco años. El uso de estrógenos sin oposición se relaciona fuertemente con el riesgo de cáncer endometrial, pero el tratamiento combinado cíclico con estrógenos-progestágenos parece reducir en gran medida o totalmente este efecto adverso si el progestágeno es utilizado por al menos 14 días por ciclo. Sin embargo, la TRH combinada puede asociarse con mayor riesgo de cáncer mamario, en comparación con los estrógenos sin oposición. La TRH ha sido inversamente relacionada con el cáncer colorrectal, pese a que este tema de relación causal permanece abierto al debate. No se ha informado una asociación consistente con el cáncer de ovario, de hígado u otros cánceres digestivos o con las neoplasias pulmonares.¹ En un análisis conjunto de estudios de casos y controles europeos acerca del cáncer ovárico,² participaron alrededor de 2 500 mujeres que padecían cáncer epitelial ovárico histológicamente confirmado y 5 880 controles, que habían conformado la población de 5 estudios de casos y controles: 2 llevados a cabo en Grecia, 1 en el Reino Unido, 1 en Italia entre 1979 y 1991, y 1 realizado en cuatro localidades italianas entre 1992 y 1999. En comparación con las mujeres que nunca habían utilizado TRH, el *odds ratio* (OR) para las que alguna vez la habían utilizado era de 1.28 (intervalo de confianza del 95% (IC 95%), 1.05-1.56). El riesgo fue 1.11 para la utilización de por menos 2 años, y 1.41 para su uso por 2 años o más. En relación al tiempo transcurrido desde la última utilización de TRH, el OR fue 1.37 para un intervalo de menos de diez años desde el último uso, 1.13 para 10-14 años, y 0.95 para 15 o más años desde el último uso (tabla 1).

Tabla 1: Uso de TRH entre pacientes con cáncer ovárico y controles pareados.

	Casos	Controles	OR ^a (95% CI)
Uso de TRH			
Nunca	2,330	5,385	1(Referente)
Alguna vez	171	297	1.28 (1.05-1.56)
Duración del uso de TRH, y			
Nunca	2,030	4,806	1(Referente)
<2 años	75	156	1.11 (0.83-1.48)
≥2 años	46	75	1.41 (0.97-2.05)
Tiempo desde el último uso de TRH, y			
Nunca	2,030	4,806	1(Referente)
<10 años	65	108	1.37 (1.00-1.89)
10-14 años	20	42	1.13 (0.66-1.95)
≥15 años	29	72	0.95 (0.61-1.48)

(Bosetti et al., 2001)

La relación entre el TRH y el cáncer de vesícula biliar fue analizada en mujeres con edades superiores a 45 años, utilizando datos de un estudio de casos y controles llevado a cabo en Italia entre 1985 y 1997 sobre 31 casos incidentales, confirmados

histológicamente, y 3 702 controles hospitalizados por condiciones agudas no neoplásicas. El OR multivariado fue 3.2 (IC 95%, 1.1-9.3) para aquellas mujeres que alguna vez habían utilizado TRH, y el OR tendió a aumentar con la mayor duración.³ Entre 1979 y 1998, en el estudio de cohorte *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (BCDDP) se observaron 329 casos de cáncer de ovario.⁴ El riesgo relativo (RR) para la TRH sólo con estrógenos fue de 1.6 (IC 95%, 1.2-2.0) en las mujeres que alguna vez habían utilizado TRH, y aumentaba hasta 1.8 para las que la habían utilizado por 10-19 años, y hasta 3.2 (95% CI 1.7-5.7) para un uso por más de 20 años. Los datos fueron inadecuados para evaluar la TRH combinada.

La información reciente más importante acerca del riesgo de cáncer en usuarias de TRH combinada (estrógenos y progestágenos) proviene del Women's Health Initiative (WHI),⁵ un estudio aleatorizado controlado acerca de la prevención primaria que incluyó 8 506 mujeres de edades comprendidas entre 50 y 70 años, tratadas con TRH combinada, y 8 102 mujeres no tratadas. La terapia combinada fue suspendida el 9 de julio; en ese momento los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. emitieron un comunicado de prensa⁶ donde se establecía que la medicación hormonal combinada utilizada en el estudio producía más riesgos que beneficios. Los NIH tuvieron en cuenta el aumento del riesgo de cáncer mamario invasor, de enfermedad cardiovascular, accidentes cerebrovasculares y trombosis sanguínea. Se encuentra aún en marcha un estudio adicional de estrógenos en comparación con placebo como único grupo de tratamiento en el mismo estudio WHI. En relación con el riesgo de cáncer, se proveyeron datos acerca de la incidencia de cáncer mamario, endometrial y colorrectal. No se hizo evidente diferencia alguna en el riesgo durante los primeros cuatro años de iniciado el tratamiento, pero se observó elevación del riesgo de cáncer mamario a partir de ese momento, así como reducción del de cáncer colorrectal. Globalmente, a los siete años de seguimiento, 166 casos de cáncer mamario fueron registrados en el grupo de TRH, vs. 124 del grupo placebo, lo cual corresponde a un RR de 1.24 (IC 95%, 1.3-1.66). Se encuentran disponibles datos provenientes de otros dos estudios aleatorizados más pequeños; el HERS, con una terapia combinada de estrógenos y progestágenos,⁷ y el WEST, con estrógenos solamente.⁸ En un análisis combinado de los tres estudios aleatorizados,⁹ se observaron 205 casos de cáncer mamario en los grupos de tratamiento vs. 156 en los de placebo; ello corresponde a un RR agrupado de 1.27 (IC 95%, 1.03-1.56).

Se encuentran disponibles datos acerca de cáncer endometrial provenientes del WHI y el HERS, ambos basados en el empleo de TRH combinada. Globalmente, 24 casos fueron observados en los grupos de TRH combinada, vs. 30 en los grupos placebo; es decir, un RR agrupado de 0.76 (IC 95%, 0.41-0.92). El análisis combinado con los datos del HERS incluyó 56 casos en el grupo de tratamiento con TRH combinada y 83 casos en el grupo placebo (RR = 0.64; IC 95%, 0.45-0.92).

Así, en relación a la TRH y el riesgo de cáncer, los hallazgos recientes de los estudios aleatorizados concuerdan ampliamente con los ensayos de observación (de cohortes y de casos y controles)¹⁰ y proveen evidencias concluyentes de que:

- La TRH, especialmente la combinación de estrógenos y progestágenos, se asocia con moderada elevación del riesgo de cáncer mamario, que se hace evidente luego de pocos años de uso
- La TRH combinada no se asocia con aumento del riesgo material de cáncer endometrial.
- La TRH ejerce un efecto favorable sobre el riesgo de cáncer colorrectal, lo cual es de interés para cualquier evaluación global de riesgos y beneficios.

BIBLIOGRAFIA

1. La Vecchia C., Brinton L.A., McTiernan A. Menopause, hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas* 39: 97-115, 2001.
2. Bosetti C., Negri E., Franceschi S., Trichopoulos D., Beral V., La Vecchia C. Relationship Between Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Ovarian Cancer. *JAMA* 285: 3089, 2001.
3. Gallus S., Negri E., Chatenoud L., Bosetti C., Franceschi S., La Vecchia C. Post-menopausal hormonal therapy and gallbladder cancer risk. *Int. J. Cancer* 99: 762-763, 2002.

4. Lacey JV Jr, Mink P J, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 288: 334-341, 2002.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333, 2002.
6. Digest Page: Postmenopausal Hormone Use. http://www.nci.nih.gov/clinical_trials
7. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D, HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 288: 58-66, 2002.
8. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 345: 1243-1249, 2001.
9. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 360: 942-44, 2002.
10. La Vecchia C, Franceschi S. Hormone replacement therapy and cancer: an update. *Eur J Cancer Prev* 12:3-4, 2003.