



AVANCES EN MEDICINA

Cáncer de ovario y tratamiento hormonal en la menopausia



Ovarian cancer and hormone treatment in the menopause

M. Seguí Díaz^{a,b}

^a Medicina de Familia y Comunitaria, UBS Es Castell, Menorca, España

^b Miembro del Grupo de Diabetes de SEMERGEN

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: Individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015;385:1835-1842.

Resumen

Fundamento: No existe mucha información que relacione el tratamiento hormonal sustitutorio (THS) en la menopausia, y el cáncer de ovario (CO). La mitad de los estudios permanecen sin publicar y los que hay, fundamentalmente retrospectivos, adolecen de sesgos de selección de las participantes. El objetivo de este estudio es evaluar con los mínimos sesgos los efectos de la THS en el CO.

Método: Se buscó para ello en bases de datos de 52 estudios epidemiológicos, y se hizo un análisis centralizado. La mayoría de ellos fueron estudios prospectivos (con al menos la utilización de THS durante 4 años estimados), aunque en el análisis se incluyeron también estudios retrospectivos. Se aplicó para el análisis una regresión ajustada de Poisson para el cálculo del riesgo relativo (RR) frente a la no utilización de la THS.

Resultados: En el seguimiento prospectivo de 12.100 mujeres posmenopáusicas, el 55% (6.601) que habían

utilizado el THS habían contraído CO. Entre las mujeres que se documentó que utilizaban la THS, pero con menos de 5 años de uso, el RR fue de 1,43 (IC 95%: 1,31-1,56; $p < 0,0001$). Entre aquellas que se combinaba la utilización reciente y habitual (con cualquier duración, pero que la interrumpieron al menos 5 años antes del diagnóstico) el RR fue de 1,37 (IC 95%: 1,29-1,46; $p < 0,0001$). Este riesgo fue similar entre los estudios prospectivos ya fueran europeos o americanos con estrógenos únicamente o con preparaciones combinadas con estrógenos y progestágenos, aunque hubo diferencia según el tipo de tumor (heterogeneidad $p < 0,0001$). Se encontraron fundamentalmente 2 clases de tumores, el seroso RR 1,53 (IC 95%: 1,40-1,66; $p < 0,0001$) y el endometriode RR 1,42 (IC 95%: 1,20-1,67; $p < 0,0001$). El riesgo disminuyó tras cesar la administración de TSH, aunque a los 10 años de la interrupción de la THS todavía existía un exceso de riesgo de tumor endometriode RR 1,25 (IC 95%: 1,07-1,46; $p = 0,005$).

Conclusiones: Podemos decir que existe un exceso de riesgo de CO con la utilización de la THS que se mantiene con el tiempo, incluso tras haber cesado su consumo. Señalan que si una mujer de 50 años tomó THS durante 5 años tendría un riesgo extra de presentar un CO por cada 1.000 mujeres que lo utilizaron, y un riesgo de muerte por esta causa de uno por cada 1.700.

Discusión

La THS tuvo su esplendor en la década de los 90, de tal modo que la mayoría de las mujeres menopáusicas que acudían a un servicio de ginecología salían con una receta de THS, fuera en parches o pastillas. Eran los fármacos de la

Correo electrónico: mseguid5@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.06.016>

1138-3593/© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

eterna juventud en las mujeres, evitaban o retrasaban la osteoporosis, al tiempo que trataban los síntomas comunes de la menopausia. Sin embargo, la publicación del Women's Health Initiative (WHI)¹, un estudio multicéntrico prospectivo doble ciego sobre 164.500 mujeres posmenopáusicas —50-79 años— en EE.UU., mostró la otra cara de la moneda, con un incremento de cánceres de mama y aumento del riesgo cardiovascular. Así a los 5,2 años del inicio del estudio se suspendió al observarse un aumento del riesgo cardiovascular, con más episodios de infarto agudo de miocardio, de accidente vascular cerebral y de tromboembolismo, lo que obligó a publicar una alerta sanitaria. A su vez el tratamiento con THS en mujeres con útero produjo un aumento de la incidencia de cáncer de mama (8 cánceres de mama por cada 10.000 mujeres, frente a placebo), y de CO, pero protegió contra el cáncer de colon y sobre la fractura de cadera. Sin embargo, del CO se habló poco, pues eran menos frecuentes, y los estudios al respecto no mostraban suficientes evidencias. Y es que los CO, aun no siendo muy abundantes (13 casos por cada 100.000 mujeres), tiene una alta mortalidad (5.^a causa de muerte por cáncer en las mujeres), de modo que se apunta que de 21.000 mujeres diagnosticadas de CO en EE.UU., 15.000 mueren anualmente por esta enfermedad. Sin embargo, si el CO se detecta en sus primeras fases, sus tasas de supervivencia llegan al 92%, pero en fases avanzadas la supervivencia a los 5 años no pasa del 30%, de ahí que se ha propuesto la detección precoz. Una detección precoz que no ha sido avalada por los grandes organismos como la US Preventive Services Task Force², que no encuentran suficientes evidencias de que el cribado rutinario en mujeres sin sintomatología o factores de riesgo de CO, mejore la mortalidad al tiempo que se constata que aumentan los daños colaterales (falsos positivos) en forma de procedimientos quirúrgicos innecesarios. Los factores que reducirían el riesgo de presentar un CO son la utilización anticonceptivos orales (ACO), el embarazo, la lactancia materna, la ligadura de trompas bilateral y la exéresis de los ovarios (ooforectomía). Los macro-estudios de seguimiento con ACO, sorprendentemente al tratarse estos también de estrógenos y de progestágenos, muestran menor riesgo de muerte por CO³. El estudio que comentamos realizado por

el Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (creado en el 1998), siendo conscientes de que las evidencias en la incidencia y mortalidad por CO, y su relación con la utilización del THS son bajas (pocas mujeres, escaso tiempo de seguimiento, estudios retrospectivos, pocos controles), intenta en forma de revisión agrupar todos los datos disponibles (52 estudios) con las que, reduciendo el riesgo de sesgo al mínimo, extraer conclusiones sobre la utilización pasada o presente de la THS. La ventaja de utilizar estudios prospectivos es que la información que se dispone es de antes de padecer el CO, y esto se pone de manifiesto en este metaanálisis cuando los datos sobre el CO no variaron en uno u otro continente. En este caso las conclusiones fueron las mismas cuando los resultados se hicieron sobre estudios prospectivos que cuando se hicieron sobre todos los estudios (prospectivos y retrospectivos juntos). No sin embargo, cuando se analizaron solo los estudios retrospectivos, lo que supone que existe una introducción de sesgos de selección en el análisis. Concluyen que aunque pueda parecer que este es un asunto finalizado, aún existen 6 millones de mujeres en EE.UU. y en el Reino Unido en tratamiento con THS, y que proporcionalmente este número estiman sería parecido en otros lugares del mundo occidental, como España. Por lo que no es un asunto baladí y hay que tenerlo en cuenta a la hora de dar recomendaciones.

Bibliografía

1. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290:1739-48.
2. Moyer VA and on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force Screening for Ovarian Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 11 September 2012 [consultado 30 Jul 2015]. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1357339>
3. Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Missmer SA, Rosner BA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: Prospective cohort study. *BMJ*. 2014;349:g6356.