El riesgo de cáncer de ovario es mayor con TH

Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA 2009;302:298-305.
Abstract copyright © American Medical Association. All rights reserved. Used with permission.
MORCH LS, LOKKEGAARD E, ANDREASEN AH, KRUGER-KJAER S, LIDEGAARD O.

Nivel de Evidencia: II-2

Contexto. Los estudios han sugerido un aumento del riesgo de cáncer de ovario entre mujeres que toman terapia hormonal posmenopáusica. Los datos son dispersos sobre el efecto de formulaciones diferentes, regímenes y rutas de administración.

Objetivo. Medir el riesgo de cáncer de ovario en mujeres peri y posmenopáusicas recibiendo diferentes terapias hormonales.

Diseño y sitio. Estudio a través de la nación, prospectivo, de cohorte, incluyendo todas las mujeres danesas de 50 a 79 años desde 1995 hasta 2005, a través de contacto individual con registro nacional Danes.

Redeemed. Datos de prescripción del National Register of Medicinal Product Statistics dio información individual actualizada. El National Cancer Register and Pathology Register dio los datos de incidencia de cáncer de ovario. Factores de información y de confusión y efectos modificantes fueron de otros registros nacionales. Análisis de regresión con cinco años de grupos de edad incluyó exposición de hormonas como covariable tiempo dependiente.

Resultados. En un promedio de ocho años de seguimiento (7.3 millones mujeres-año), se detectaron 3.068 cánceres de ovario incidentes de los cuales 2.681 fueron cánceres epiteliales. Comparado con mujeres que nunca tomaron hormonas, las usuarias corrientes de hormonas tenían una incidencia de tasas de relación de todos los cánceres de ovario de 1.38 (IC 95%, 1.26-1.51) y 1.44 (IC 95% 1.30-1.58) para cánceres epiteliales. El riesgo disminuyó con los años desde el último uso: 0 a 2 años, 1.22 (IC 95%, 1.02-1.46); más de 2 a 4 años, 0.98 (IC 95%, 0.75-1.28); más de 4 a 6 años, 0.63 (IC 95%, 0.5-1.05), y más de 6 años, 0.72 (IC 95%), 0.63 (IC 95%, 0.41-0.96). Para usuarias actuales el riesgo de cáncer de ovario no difiere significantemente con diferentes terapias hormonales o duración de uso. Las tasas de incidencia en usuarias actuales y nunca usuarias de hormonas fue de 0.52 y 0.40 por 1.000 años respectivamente, es decir, un aumento de riesgo absoluto de 0.12 (IC, 0.01-0.17) por 1000 años. Esto es aproximadamente un cáncer de ovario por cerca de 8.300 mujeres tomando terapia hormonal cada año.

Conclusión. Sin importar la duración de uso, la formulación, la dosis de estrógenos, el tipo de progestina y la vía de administración, la terapia hormonal se asoció con un aumento del riesgo de cáncer de ovario

Comentario 1. Esta cohorte danesa reporta algo adicional a una larga lista de estudios observacionales, muchos de los cuales indican un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de ovario en usuarias permanentes de terapia hormonal posmenopáusica (TH). Hay una notable falta de consistencia entre los reportes, especialmente con relación a la dosis, duración de exposición, modo de administración, regímenes de tratamiento (cíclico frente a continuo) y aun donde hay un aumento de riesgo. Estudios daneses son notables por la credibilidad de la información derivada de los registros nacionales; esta es una fortaleza de este reporte. Sin embargo, este estudio no se escapa de un problema fundamental común a todos los reportes epidemiológicos sobre este tema. El riesgo de cáncer de ovarios está influenciado por una larga lista de factores, no solo el más familiar como el uso de esteroides anticonceptivos y la historia familiar de cáncer de ovario, sino de condiciones como un aumento del índice de masa corporal, infertilidad y ligadura de trompas. Es muy difícil para estudios observacionales tener información segura de los factores que afectan el riesgo de cáncer de ovario, y un el estudio danés

relacionado con registros nacionales, pueden no tener en cuenta para el uso de anticonceptivos, exceso de peso corporal, uso de AINES, lactancia, ingesta de cafeína, ingesta de alcohol, fumar, y más importante, historia familiar de cáncer de ovario y de mama. Otro posible factor de confusión no tenido en cuenta es un sesgo de detección (las usuarias de TH ven más frecuentemente a los médicos y tienen más exámenes); los autores de varios meta-análisis sobre este tema han asumido inapropiadamente que el contraste de factores riesgo ha sido uniformemente hecho en todos los estudios. No existe ni un solo estudio epidemiológico que haya sido capaz de controlar todos los factores de riesgo conocidos.

Debido a que el cáncer de ovario no es frecuente, ha sido difícil de analizar datos epidemiológicos de acuerdo a los subtipos histológicos. Resta importancia porque es posible que la TH pueda promover el crecimiento de tumores específicos. El cáncer endometrio-ovárico, por ejemplo, es muy posible que sea influenciado por la exposición a estrógenos. Algunos estudios intentan analizar subgrupos para cáncer específico, y es impresionante que un aumento en el riesgo de cáncer de ovario fue influido por el número de casos de cáncer de endometrio o de ovario o fue observado solamente en casos con cáncer de endometrio.[1-3] En el actual reporte danés, hubo 2.681 cánceres epiteliales, de los cuales 377 (14%) fueron tumores endometrioides. Debido a que el aumentado riesgo en el reporte danés no fue grande, es apropiado preguntar si la conclusión final fue influenciada por un fuerte efecto con cánceres endometrioides. Este análisis de subgrupo no se realizó.

El estudio danés no da ninguna información nueva que ayude al clínico y a los pacientes a pensar acerca del riesgo de cáncer de ovario y TH. En general, hay una indicación de que en las usuarias permanentes de TH, sin importar la formulación, el progestágeno, o el régimen de tratamiento, tiene un pequeño aumento en el riesgo de cánceres epiteliales de ovario. Los datos son consistentes con un efecto promocional sobre malignidades existentes, debido a que el riesgo disminuye después de descontinuar el tratamiento. El riesgo es pequeño, tal vez porque es limitado a tumores específicos y hormona sensibles, tales como los cánceres endometrioides.

Leon Speroff, MD
Professor Emeritus of Obstetrics and Gynecology
Oregon Health & Science University
Portland, OR
Member, NAMS Board of Trustees

Referencias

1. Purdie DM, Bain CJ, Webb PM, Whiteman DC, Pirozzo S, Green AC. Body size and ovarian cancer: case-control study and systematic review (Australia). *Cancer Causes Control* 2001;12:855-863.
2. Lacey Jr JV, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288:334-341.
3. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:497-504.

Comentario 2. Las ventajas y desventajas en salud del uso de la TH posmenopáusica son importantes de entender porque muchas mujeres están tomando actualmente TH o han tomado TH. Está bien establecido que diferentes tipos de TH posmenopáusica aumentan el riesgo de cáncer de mama, pero el resultado de estudios pasados de cáncer de ovario son menos claros. Morch y colaboradores en unos de los estudios prospectivos más grandes al momento con cerca de 90.000 mujeres, tenían la habilidad de examinar el papel de diferentes tipos de TH; variando dosis y vías de administración influyeron en el riesgo de cáncer de ovario. En general, ellos reportaron que el uso de TH posmenopáusica de cualquier tipo aumentaba el riesgo.

La contribución más importante de este artículo fue la habilidad de examinar la terapia de estrógenos solos frente a la terapia de estrógeno más progesterona puesto que la mayoría de los estudios anteriores habían considerado solo la terapia de estrógenos solos. Ya que se mostró que ambas formas de TH aumentaban el riesgo de cáncer de ovario en este estudio, las mujeres con

historia familiar de cáncer de ovario quienes están en un riesgo mayor de cáncer de ovario deben considerar alternativas para el uso de TH. Otro hallazgo clave fue que las mujeres que habían suspendido el uso de TH estaban en un ligero aumento de riesgo de cáncer de ovario. Así, es importante que mujeres que usan TH ahora o en el pasado experimentaron síntomas abdominales o sangrados que duraron más de siete días.

Por último, este estudio confirma trabajos previos según los cuales la TH posmenopáusica puede aumentar el riesgo de cánceres reproductivos femeninos y que esa medicación debe ser usada juiciosamente y solo por corta duración.

Shelley Tworoger, PhD
Assistant Professor of Medicine and Epidemiology
Harvard Medical School and the Brigham and Women's Hospital
Harvard School of Public Health
Boston, MA

Menopausia al día

Relación causal de PCR y ECV

Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. JAMA 2009;302:37-48.

Abstract copyright © American Medical Association. All rights reserved. Used with permission.

ELLIOTT P, CHAMBERS JC, ZHANG W, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Contexto. Los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR) se asocian independientemente con el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC), pero es incierto si la PCR está causalmente asociada con ECC o solo es un marcador de arterioesclerosis de base.

Objetivo. Investigar la asociación de un locus genético con niveles de PCR y riesgo de ECC.

Diseño, sitio y participantes. Primero realizamos una amplia asociación genómica (n 17 967) y estudio de replicación (n 13 615) para identificar un locus genético asociado con las concentraciones plasmáticas de PC. La colección de datos entre 1989 y 2008 y la tipicación genómica entre 2003 y 2008. Hicimos un estudio de randomización mendeliana de los polimorfismos simples de nucleótidos (SNP) más cercanamente asociados.

Con el locus de PCR y datos publicados de otras variantes de PCR relacionando un total de 28.112 casos y 100.823 controles, para investigar la asociación de variantes de PCR y riesgo de ECC. Comparamos nuestros hallazgos con los estudios observacionales y meta-análisis de niveles de PCR y riesgo de ECC. Para otros locus asociados con niveles de PCR, seleccionamos los SNP más asociados para probarlos contra ECC entre 14.365 casos y 32.069 controles.

Principales resultados medidos: riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC). Polimorfismos en cinco locus genéticos se asociaron fuertemente con niveles de PCR (porcentaje de diferencia por el alelo menor):SNP rs6700896 en LEPR (-14,8%; IC 95%-17.6% a -12%; p=6.2x10(-22)), rs4537545 en ILGR (-11.5%; IC 95%, -14.4%/-8.5%; p=1.3x10(-12), rs7553007 en el locus PCR (-20.7%; I(C 95%,-23.4%/-17.9%; p=1.3x10(-38)), rs1183910 en HNF1A (-13.8%; IC 95%, -16.6%/-10.9%; p=1.9x10(-18)), y rs4420638 en APOE-CICII (-21.8%; IC 95%, -25.3%/-18.1%; p=8.1x10(-26)). La asociación de SNP rs7553007 en el locus de PCR con ECC dio RR de 0.98 (IC 95%, 0.94-1.01) por 20% menos niveles de PCR.

Nuestro estudio de randomización mendeliana de variantes en el locus del PCR no mostró asociación con ECC: RR 1.00; IC 95%, 0.97-1.02; por 20% menos niveles de PCR, comparado con RR 0.94; IC 95% 0.94-0.95; predijo de