

Cáncer de pulmón y TPE en el WHI

Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2009 Sep 18. [Epub ahead of print] .

CHLEBOWSKI RT, SCHWARTZ AG, WAKELEE H, ET AL, FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS.

Nivel de evidencia: I

Este análisis post-hoc de cánceres de pulmón diagnosticados en el Women's Health Initiative (WHI) en todo el período de seguimiento midió si existía una asociación entre estrógenos y progestinas TEP y un aumento de mortalidad por cáncer de pulmón. Las mujeres en el WHI asignadas a TEP tenían un riesgo mayor de cáncer después de la intervención que las mujeres asignadas a placebo.

La incidencia y mortalidad portadas por los cánceres de pulmón, cánceres de pulmón de células pequeñas y cánceres de pulmón diferentes al de pequeñas células fueron sacados de los datos de tratamiento en el WHI y seguidos post tratamiento en 16.608 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años quienes habían sido randomizados a 0.625 mg día de estrógenos conjugados (EC) más 2.5 mg día de acetato de medroxiprogesterona (AMP) (n 8.506) o placebo (n 8102).

Un total de 109 mujeres en el grupo de TEP fueron diagnosticadas con cáncer de pulmón después de un promedio de 5.6 años (DE 1.3) de tratamiento y 2.4 años (DE 0.4) de seguimiento, comparados con 85 mujeres en el grupo placebo (incidencia por año, 0.16% vs. 0.13%; RR, 1.23; IC 95%, 0.92-1.63; p = 0.16). En el grupo de TEP, 96 tenían cáncer de pulmón diferente a células pequeñas, comparado con 72 asignadas a placebo (0.14% vs. 0.11); RR, 1.28; IC 95% 0.94-1.73; p = 0.12).

Hubo 723 muertes en el grupo de TEP por cáncer de pulmón, comparado con 40 muertes en el grupo placebo (0.11% vs. 0.06%; RR, 1.71; IC 95% 1.16-2.52; p = 0.01) hubo más

muertes por cáncer diferente al de células pequeñas en el grupo de TEP (62 vs. 312 de muertes; 0.09% vs. 0.05%; RR 1.87; IC 95%, 1.22-2.88; p = 0.004). Para cáncer de pulmón de células pequeñas, la incidencia y las tasas de mortalidad fueron similares.

La conclusión de este análisis post-hoc fue que la TEP en mujeres postmenopáusicas aumentaba el número de muertes por cáncer de pulmón, particularmente los cánceres de pulmón diferentes a células pequeñas, lo cual debe ser considerado en la discusión de riesgos y beneficios en mujeres que se consideren TEP.

Comentario 1. Este análisis post-hoc debe ser considerado defectuoso en términos de su diseño y como fue realizado. Los resultados son importantes de dos maneras: primero, las mujeres que toman TEP pueden notar otro evento adverso potencial y segundo, ellas deben estar concientes de que no hay un riesgo significativo mayor.

Se puede desarrollar cáncer de pulmón con el uso de TEP.

No sería sorprendente que muchos de los lectores encuentren estos resultados un poco confusos debido a los pocos defectos inherentes de este tipo de análisis. Éste se basó en un estudio de tratamiento no diseñado para contestar la pregunta de interés, específicamente, la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón. Hay defectos que causan algunas incertidumbres acerca de los resultados reportados por Chlebowski y col.:

1. Algunas mujeres podían haber tenido un cáncer de pulmón asintomático al entrar al estudio, que podía haber sido identifi-

cado por escanografía (u otro método para detectar cáncer de pulmón).

2. Debido a que fumar cigarrillo es una causa profunda de cáncer de pulmón, efectos residuales de confusión aún permanecen después de aparear en estado de fumar y categorías de intensidad (paquetes/día) y duración (años fumando) Podría ser útil comparar la historia de fumar entre los dos grupos, particularmente, intensidad y duración de las fumadoras actuales vs. fumadoras anteriores.
3. Mirando el estadio de la enfermedad y la historia cuidadosamente, es aparente que la significativa diferencia entre los grupos de TEP y placebo fue para cáncer metastático de pulmón (muchos de ellos con histología inespecífica). Una explicación es que hubo cánceres de pulmón existentes que progresaron durante el tiempo de seguimiento, por lo tanto una coincidencia (un hallazgo por azar), o la TEP puede estar relacionada con la agresividad o progresión del cáncer. Esta segunda hipótesis necesita evidencia posterior.

Ping Yang, MD, PhD
Professor of Epidemiology
Mayo Clinic Rochester, MN

Comentario 2. La causa líder de mortalidad por cáncer en hombres y mujeres americanas es el cáncer de pulmón. 87% de las muertes ocurren en fumadoras y hay el doble de muertes en mujeres con cáncer de mama anualmente¹.

En este análisis post-hoc que combina los datos de 0 a 4 años de seguimiento en el período de tratamiento del cancelado brazo de TEP del WHI, la incidencia de cánceres diferentes de células pequeñas (tipo que cuenta el 80% de los cánceres de pulmón) fue aumentado no significativamente, pero el número de muertes y el número de tumores pobremente diferenciados y metastáticos aumentó en el grupo de tratamiento. Los casos fueron esencialmente limitados a fumadoras anteriores y actuales y a mujeres sobre los 60 años de edad. Aunque el WHI no fue diseñado para medir cáncer de

pulmón, y la radiografía de tórax no fue parte del protocolo de estudio, los resultados son proactivos y preocupantes.

Hay razones para creer que el cáncer de pulmón puede ser un tejido blanco de estrógenos; al mismo tiempo, hay evidencia que indica que el impacto no es dañino, sino protector. Los receptores de estrógenos están presentes en células normales y en cánceres diferentes a las células pequeñas;² sin embargo, estudios casos controles han indicado una disminución de riesgo de cáncer de pulmón, específicamente tumores de células no pequeñas³⁻⁷. Dos estudios aún encontraron efectos protectores en usuarias de hormonas contra el cáncer de pulmón, especialmente en fumadoras^{8,9}. El estudio Nurses's Health encontró un aumento en mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres que fueron a ooforectomía bilateral temprana y que no usaron estrógenos¹⁰. A pesar de esos resultados alentadores, la expresión génica es estimulada en células de cáncer de pulmón no pequeños por estrógenos, y la proliferación de esas células se reduce con un antagonista estrogénico^{11,12}.

El editorial que acompañó el estudio de Ganti, un oncólogo que previamente reportó una disminución de sobrevivencia en mujeres con cáncer de pulmón quienes usaron terapia hormonal (TH),¹³ concluyeron que esos resultados "cuestiona seriamente si la terapia de reemplazo hormonal tiene algún papel en la medicina actual". El editorial convenientemente ignora la falta de impacto del cáncer de pulmón en no fumadoras y en mujeres menores de 60 años, también como el reporte del WHI indicando protección contra la enfermedad cardíaca coronaria en mujeres postmenopáusicas más jóvenes. Además, en contraste con el editorial de Ganti, otros no han detectado una disminución de la sobrevivencia en pacientes con cáncer de pulmón que han usado TH^{14,15}.

Los datos generales, incluyendo el análisis del WHI, sugieren que el inicio de la terapia de TEP en mujeres más viejas con historia de fumadoras puede promover el crecimiento de cánceres de pulmón preexistentes. La evidencia del WHI en mujeres debajo de los 60 años es tranquilizador, y datos de cohortes, caso y controles reflejan que el uso de hormonas en una

población más joven que la del WHI indica que los estrógenos están asociados con alguna protección contra el cáncer de pulmón.

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

Referencias

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. Available at: http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp Accessed October 1, 2009.
2. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002;62: 2141-2150.
3. Blackman JA, Coogan PF, Rosenberg L, et al. Estrogen replacement therapy and risk of lung cancer. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2002;11:561-567.
4. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, Spitz MR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004; 10:113-123.
5. Chen KY, Hsiao CF, Chang GC, et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in Chinese. *Cancer* 2007;110:1768-1775.
6. Rodriguez C, Spencer Feigelson H, Deka A, et al. Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the cancer prevention study II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:655-660.
7. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, et al. Reproductive factors, hormone use, and estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2007;25:5785-5792.
8. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003;32:263-271.
9. Olsson H, Bladstrom A, Ingvar C. Are smoking-associated cancers prevented or postponed in women using hormone replacement therapy? *Obstet Gynecol* 2003;102:565-570.
10. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2009;113:1027-1037.
11. Hershberger PA, Vasquez AC, Kanterewicz B, Land S, Siegfried JM, Nichols M. Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands. *Cancer Res* 2005;65: 1598-1605.
12. Marquez-Garban DC, Chen HW, Goodglick L, Fishbein MC, Pietras RJ. Targeting aromatase and estrogen signaling in human non-small cell lung cancer. *Ann NY Acad Sci* 2009;1155:194-205.
13. Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, Tendulkar KK, Potti A. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:59-63.
14. Huang B, Carlloss H, Wyatt SW, Riley E. Hormone replacement therapy and survival in lung cancer in post-menopausal women in a rural population. *Cancer* 2009; 115:4167-4175.
15. Ayeni O, Robinson A. Hormone replacement therapy and outcomes for women with non-small-cell lung cancer: can an association be confirmed? *Curr Oncol* 2009;16:21-25.