

Terapia hormonal en la menopausia y cánceres diferentes al cáncer de mama. Riesgos y beneficios

Hormonal therapy in menopause and cancers other than breast cancer. Risks and benefits

ARIEL IVÁN RUIZ PARRA*, MD. MSC.

Resumen

Introducción: La terapia hormonal es el tratamiento de elección para la sintomatología vasomotora, así como para los síntomas y signos asociados con el síndrome urogenital. Utilizada dentro de la ventana terapéutica, la terapia hormonal en la menopausia reduce el riesgo cardiovascular y las fracturas por osteoporosis posmenopáusica. Hay abundante literatura en relación con la asociación entre terapia hormonal en la menopausia y cáncer de mama; sin embargo, la información sobre los riesgos y beneficios de la terapia hormonal en la menopausia en relación con otras neoplasias malignas es menos conocida. Este artículo resume los riesgos y beneficios de la terapia hormonal en pacientes con neoplasias malignas diferentes al cáncer de mama.

Métodos: Revisión narrativa, no sistemática, de la literatura, que incluye artículos originales y revisiones sistemáticas publicadas.

Resultados: Se resumen los principales hallazgos de los riesgos y beneficios de la terapia hormonal de reemplazo en pacientes con neoplasias diferentes al cáncer de mama, incluyendo neoplasias de los sistemas digestivo, respiratorio y nervioso, así como neoplasias malignas hematológicas, de la glándula tiroides, el ovario y el endometrio.

Conclusiones: La relación entre la terapia hormonal en la menopausia y las neoplasias malignas es un campo de investigación activa. Considerando la calidad de la evidencia primaria de una buena parte de los estudios incluidos en revisiones sistemáticas encontradas, las dificultades metodológicas derivadas de la baja incidencia de las neoplasias malignas estudiadas y los resultados controversiales, el médico debe tener una actitud crítica ante los hallazgos y estar atento a nuevas pruebas científicas acerca de las asociaciones entre la terapia hormonal y diferentes tipos de cáncer.

Palabras clave: terapia de reemplazo hormonal, riesgos, beneficios, neoplasias.

Summary

Introduction: Menopausal Hormone therapy is the treatment of choice for vasomotor symptoms, as well as for the symptoms and signs associated with urogenital syndrome. Used within the therapeutic window, menopausal hormone therapy reduces cardiovascular risk and fractures due to postmenopausal osteoporosis. There is abundant literature regarding the association between menopausal hormone therapy and breast cancer; however, information about the risks and benefits of hormone therapy in menopause in relation to other malignant

* Médico Cirujano de la Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Biología de la Reproducción del INNSZ. Magíster en Educación de la Universidad Pedagógica Nacional. Magíster en Epidemiología Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana. Profesor titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

neoplasms is less known. This article summarizes the risks and benefits of hormonal therapy in patients with malignant neoplasms other than breast cancer.

Methods: Narrative, non-systematic review of the literature, which includes original articles and published systematic reviews.

Results: This article summarized the main findings in the literature about the risks and benefits of hormone replacement therapy in patients with neoplasms other than breast cancer, including digestive, respiratory and nervous system neoplasms, as well as, hematological, thyroid gland, ovary and endometrium malignancies.

Conclusions: The relationship between menopausal hormone therapy and malignant neoplasms is an active field of research. Considering the quality of the primary evidence of a group of studies included in the systematic reviews found, the methodological difficulties derived from the low incidence of the malignancies studied, and the controversial results, physicians must adopt a critical attitude towards the findings and be attentive to new scientific evidence about the associations between hormonal therapy and different types of cancer.

Keywords: Hormone Replacement Therapy, risks, benefits, malignancies.

Introducción

Mucho se ha escrito sobre la posible asociación entre la terapia hormonal en la menopausia (THM) y el cáncer (Ca) de mama. El primer experimento clínico controlado con placebo que se ocupó del tema fue el denominado «estudio WHI» (por las siglas en inglés de Women's Health Initiative), en el cual se investigaron los riesgos y beneficios de la terapia estrogénica sola –utilizando estrógenos equinos conjugados por vía oral en pacientes sin útero–, y de la terapia hormonal combinada –con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona orales en pacientes con útero intacto–. El estudio WHI había sido planeado para 8,5 años de duración, pero fue suspendido después de 5,2 años de seguimiento. En relación con el Ca de mama, en este experimento se encontró que las mujeres que usaban terapia de remplazo hormonal en la menopausia tenían un aumento del 26% (HR: 1.26; IC95%: 1,00–1,59) del riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo¹. En términos del riesgo absoluto, estos resultados equivalen a 38 nuevos casos de Ca invasivo de mama por cada 10.000 mujeres-año entre las usuarias de terapia hormonal versus 30 casos nuevos por cada 10.000 mujeres-año entre las mujeres que recibieron placebo. El aumento del riesgo ocurrió con la terapia hormonal combinada. En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre los grupos para la incidencia de Ca de mama *in situ*.

Una de las críticas fundamentales que se ha hecho al estudio WHI es que incluyó pacientes entre los 50 y los 79 años de edad; de hecho, una proporción importante de las pacientes del estudio tenían edades superiores a las que en la práctica clínica se acostumbra a iniciar la THM. Esto dio lugar a numerosos re-análisis del estudio WHI, particularmente estratificando por grupos etarios. Los re-análisis y otros estudios en los que se incluyeron pacientes que iniciaron la terapia dentro de los primeros 10 años de la menopausia llevaron al concepto de la «ventana terapéutica», lo que significa que si la THM se inicia tempranamente (dentro de los primeros cinco a diez años de la menopausia), los beneficios globales superan a los riesgos. Como veremos posteriormente, el concepto de la ventana terapéutica aplica no solo para la protección cardiovascular y ósea sino también para algunos tipos de neoplasias malignas.

Recientemente se publicó una revisión sistemática en relación con el riesgo de Ca de mama asociado a la THM. Esta revisión retoma investigaciones previamente conocidas y encuentra que entre las usuarias actuales el riesgo relativo de Ca de mama durante los años 1 a 4 con terapia combinada fue 1,60 (IC95%: 1,52–1,69) y con terapia estrogénica sola fue 1,17 (IC 95%: 1,10–1,26), y durante los años 5 a 14 de uso fue de 2,08 (IC 95%: 2,02–2,15) para la THM combinada y de 1,33 (IC 95%: 1,28–1,37) para la terapia estrogénica sola². Varias asociaciones

internacionales y la Asociación Colombiana de Menopausia se han pronunciado señalando aspectos metodológicos de esta revisión sistemática que pueden dar lugar a potenciales sesgos y que deben ser considerados en el momento de evaluar la publicación y de tomar decisiones para prescribir THM.

Es indudable que la mayoría de las muertes en las mujeres posmenopáusicas ocurren por enfermedad cardiovascular y no por cáncer³. El aumento del riesgo cardiovascular es aún mayor si la privación estrogénica o la menopausia ocurre antes de los 51 años de edad^{4,5}. En las mujeres posmenopáusicas también hay morbi-mortalidad derivada de la osteoporosis secundaria a la privación estrogénica, ya que la aceleración de la remodelación ósea lleva a pérdida y fragilidad ósea⁶. La THM utilizada apropiadamente, dentro de la ventana terapéutica, analizando los riesgos individuales y evaluando cuidadosamente las indicaciones, formas terapéuticas y vías de administración, no solo disminuye el riesgo cardiovascular, sino el de las complicaciones derivadas de las fracturas osteoporóticas⁷. Así mismo, la THM mejora la calidad de vida al controlar la sintomatología vasomotora, los síntomas asociados al síndrome urogenital, la función sexual y el bienestar general de la mujer posmenopáusica.

Pero, ¿existe alguna relación entre THM y neoplasias malignas diferentes al Ca de mama? El interés por revisar si la THM modifica el riesgo o el pronóstico de neoplasias malignas diferentes al Ca de mama surge a partir de varios hallazgos:

1. El descubrimiento de la existencia de dos tipos de receptores de estrógenos con distribución diferencial en varios tejidos.
2. La comprensión de mecanismos de acción estrogénica a través de la activación de expresión génica y de acciones mediadas por receptores estrogénicos localizados a nivel del núcleo, la membrana, el citoplasma e incluso las mitocondrias.
3. El hallazgo de mecanismos mediadores comunes entre la acción de hormonas sexuales –principalmente de estrógenos– y otros factores con acción sobre el ciclo celular, la expresión génica o las metástas-

sis, tales como el factor de crecimiento epidérmico y su receptor, la osteopontina y las vías RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/IKK/NFB y PI3K/AKT/mTOR, entre otros, que contribuyen a la plausibilidad biológica de la asociación entre THM y cáncer.

3. El descubrimiento de dos tipos de receptores de progesterona.
4. Las diferencias en la incidencia y la mortalidad por diversas neoplasias entre hombres y mujeres y entre la edad reproductiva y la posmenopausia.
5. Los resultados de estudios experimentales en cultivos de tejidos y en modelos animales.
6. Los resultados de estudios epidemiológicos que abordan la relación entre variables reproductivas, uso de anticonceptivos y uso de THM con diversos cánceres.
7. Los resultados de estudios sobre el uso de moduladores o antagonistas hormonales en el tratamiento de algunas neoplasias.

Este escrito resume los hallazgos relacionados con la asociación positiva o negativa entre THM y algunas neoplasias malignas, excluyendo el Ca de mama.

Métodos

Se presenta una revisión narrativa, no sistemática, de la literatura, que incluye artículos originales y revisiones sistemáticas publicadas en inglés. Se usaron términos MESH y términos no MESH para la búsqueda en la base de datos PubMed, de cada una de las neoplasias incluidas en la revisión. Las neoplasias se incluyeron por importancia o frecuencia de presentación clínica y no constituyen una lista exhaustiva de todas las neoplasias que pueden presentarse en mujeres posmenopáusicas.

Resultados

A continuación, se resumen los hallazgos principales publicados en relación con los riesgos y beneficios de la THM en relación con neoplasias malignas diferentes al cáncer de mama.

1. Cáncer de pulmón. Se ha encontrado que el Ca de pulmón que se presenta en no fumadores es más frecuente en mujeres y que el tipo histológico predominante es el adenocarcinoma. En estos tumores se ha observado que predomina el receptor beta de estrógenos (ER β). En la tabla 1 se muestran las características de los receptores de estrógenos.

Los resultados de los estudios epidemiológicos sobre el riesgo de desarrollar Ca del pulmón han sido contradictorios. Algunos estudios sobre la mortalidad por Ca de pulmón han señalado aumento asociado al uso de THM. Un análisis secundario del estudio WHI⁸ encontró que el uso previo de THM combinada por menos de 5 años disminuía el riesgo de todos los cánceres pulmonares (HR 0.84; IC95%: 0.78-0.98) y que el uso de cualquier hormona por 5 a menos de 10 años disminuía el riesgo de Ca de células no pequeñas (HR: 0,84; IC95%: 0,71-0,99). Un meta-análisis de 14 estudios de cohorte⁹ encontró que no hay aumento del riesgo de Ca de pulmón con el uso de THM (resumen del efecto estimado: 0,99; IC95%: 0,90-1,09).

2. Cáncer de esófago. El adenocarcinoma de esófago es nueve veces más frecuente en hombres que en mujeres y la razón hombre/mujer es particularmente alta en la edad

reproductiva. Un metaanálisis¹⁰ que incluyó dos estudios de cohortes, dos de casos y controles y uno que agrupaba cuatro estudios de casos y controles encontró que el uso alguna vez de THM disminuye el riesgo de adenocarcinoma de esófago (OR: 0,75; IC95%: 0,58-0,98) en comparación con el no uso de THM. Con base en ello se ha considerado como una de las oportunidades de prevención del adenocarcinoma de esófago¹¹.

3. Cáncer de páncreas. La incidencia de Ca de páncreas es discretamente mayor en hombres que en mujeres y la administración de hormonas sexuales a ratas castradas inhibe el desarrollo y crecimiento de lesiones preneoplásicas del páncreas. Un análisis que agrupó 11 estudios de casos y controles del Consorcio Internacional de Casos-Controles de Cáncer Pancreático (PanC4)¹² encontró que el uso de THM no modificaba el riesgo de Ca de páncreas (OR: 0,84; IC95%: 0,64-1,10), y que la histerectomía más uso de THM reducía el riesgo (OR: 0,64; IC95%: 0,48-0,84).

Así mismo, el Estudio Malmö de Dieta y Cáncer¹³, un estudio de cohorte prospectiva de base poblacional, encontró que el uso alguna vez de terapia estrogénica (TE) disminuyó el riesgo de Ca de páncreas (HR ajustado por edad: 0,21; IC95%: 0,05-0,87; HR ajustado por

Tabla 1. Tipos y características de los receptores de estradiol.

Tipos	ER β o ESR1	ER β o ESR2
Codificación	Cromosoma 6	Cromosoma 14
Distribución	Mama, ovario y endometrio.	Cerebro, hueso, colon, endotelio, riñón, pulmón, ovario, testículo y próstata.
Dominios	5	5
Variantes (splicing)	3	5
Afinidad por E₂	Similar	Similar
Afinidad por E₁	Mayor	
Afinidad por E₃		Mayor

Abreviaturas: ER β o ESR1: receptor alfa de estrógenos, ER β o ESR2: receptor beta de estrógenos, E₂: estradiol, E₁: estrona, E₃: estriol.

edad, fumar, consumo de alcohol e índice de masa corporal: 0,22; IC95%: 0,05-0,90); el uso alguna vez de THM disminuyó el riesgo ajustado solo por edad (HR: 0,47; IC95%: 0,23-0,97) y no se modificaron los riesgos ajustados con el uso de progestinas solas o de estrógenos más progestinas (tabla 2).

4. Cáncer colorrectal. El Ca de colon es más frecuente en hombres en todos los grupos etarios y la mortalidad por Ca de colon es menor en mujeres, especialmente en mujeres premenopáusicas. El efecto protector de los estrógenos se ejercería previniendo la pérdida del ER β . En el estudio WHI se encontró una disminución del

riesgo de Ca de colon (RR: 0,44; IC 95%: 0,38-0,81). Un análisis secundario de este estudio¹⁴ mostró que la TE sola no modifica significativamente la incidencia (HR: 1,13; IC 95%: 0,83-1,58) ni la mortalidad por Ca de colon (HR: 1,46; IC 95%: 0,86-2,46). Un estudio de una cohorte multiétnica¹⁵ encontró disminución del riesgo de Ca colorrectal con el uso previo (HR: 0,87; IC 95%: 0,78-0,97) y el uso actual de THM (HR: 0,75; IC 95%: 0,66-0,84) cuando se compara con el no uso. Así mismo, se encontró reducción del riesgo de Ca colorrectal con el uso de TE solo (HR: 0,85; IC 95%: 0,76-0,94) y con THM combinada (HR: 0,76; IC 95%: 0,68-0,86) (tabla 3).

Tabla 2. Resumen de los resultados del Estudio Malmö de Dieta y Cáncer. Riesgo de cáncer de páncreas según terapia hormonal de la menopausia (HR e IC del 95% en comparación con nunca haber usado THM).

Exposición	HR (IC95%) Ajustado por edad	HR (IC 95%) Ajustado por edad, fumar, consumo de alcohol e IMC
Uso alguna vez de TRH	0.47 (0.23-0.97)	0.48 (0.23-1.00)
Estrógenos solos, alguna vez	0.21 (0.05-0.87)	0.22 (0.05-0.90)
Gestágenos solos, alguna vez	1.41 (0.34-5.76)	1.43 (0.35-5.86)
Gestágenos + estrógenos	0.89 (0.39-2.07)	0.91 (0.39-2.11)

Con base en Andersson G, Borgquist S, Jirstrom K¹³

Tabla 3. Terapia hormonal menopáusica y riesgo de Ca colorrectal.

Comparación/tipo de terapia	HR (IC95%)
Uso previo vs. nunca	0,87 (0,78-0,97)
Uso actual vs. nunca	0,75 (0,66-0,84)
Estrógenos solos	0,85 (0,76-0,94)
Estrógenos + progesterona	0,76 (0,68-0,86)
Ca de recto (alguna vez vs. nunca)	0,67 (0,54-0,83)
Ca de colon izquierdo	0,78 (0,65-0,94)
Ca de colon derecho	0,89 (0,78-1,01)

Con base en Park S-Y, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L.¹⁵

Por otro lado, el Estudio de Dieta y Salud NIH-AARP¹⁶ encontró reducción significativa de la mortalidad específica por Ca de recto solo con el uso actual de THM (HR: 0,48; IC 95%: 0,25-0,92), sin modificación del riesgo de mortalidad específica por Ca de colon o de recto con el uso anterior o del Ca de colon con el uso actual de THM (tabla 4).

5. Neoplasias linfoides y mieloproliferativas. Se han encontrado receptores de estrógenos en células de origen linfoide y mieloide, así como de leucemia y linfoma. Los estrógenos son inmunomoduladores y tienen efectos sobre la diferenciación, división y apoptosis celulares, incluyendo al de las células hematopoyéticas, así como sobre la producción de citocinas. Se han publicado resultados contradictorios sobre la asociación entre THM y el riesgo de linfomas. Un análisis *post hoc* del WHI¹⁷ no encontró asociación entre linfoma no Hodgkin y TE sola con estrógenos equinos conjugados (HR: 1,02; IC 95%: 0,74-1,39), TRH combinada con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (HR: 0,98; IC 95%: 0,76-1,28) o ambas combinadas (HR: 1,00; IC 95%: 0,82-1,22) en comparación con placebo. Tampoco se encontró asociación entre THM y leucemia mieloide aguda del adulto (OR: 1,03; IC 95%: 0,67-1,57 para usuarias previas y OR: 0,80; IC 95%: 0,39-1,61 para usuarias actuales de TRH)¹⁸. En cuanto al mieloma múltiple, un análisis agrupado de siete

estudios de casos y controles encontró que no hay asociación con el uso de THM posmenopáusica (OR: 0,65; IC 95%: 0,37-1,15) aunque había heterogeneidad entre los estudios¹⁹.

Un estudio de cohorte de base poblacional²⁰ señala que la THM no modifica el riesgo total de neoplasias mieloproliferativas (RR: 1,23; IC 95%: 0,96-1,58), mientras que el análisis individual muestra que aumenta el riesgo de trombocitosis esencial (RR: 1,63; IC 95%: 1,19-2,23) y disminuye el de policitemia vera (RR: 0,58; IC 95%: 0,34-0,98), reforzando la idea de que se trata de dos entidades de fisiopatología diferente (tabla 5).

6. Glioma. La incidencia de gliomas es mayor en hombres que en mujeres. Se han encontrado receptores de hormonas sexuales en células gliales tanto benignas como malignas. Un análisis que agrupó los resultados de tres estudios de casos y controles²¹ encontró no solo que el uso alguna vez de THM disminuye el riesgo de padecer glioma (OR: 0,55; IC 95%: 0,44-0,68) sino que existe una tendencia estadísticamente significativa de reducción del riesgo a medida que aumenta el tiempo de uso, así: uso por menos de un año: OR 0,83 (IC 95%: 0,57-1,20); uso entre uno y cinco años: OR: 0,60 (IC 95%: 0,43-0,83); uso entre seis y 10 años: OR: 0,55 (IC 95%: 0,37-0,80) y uso por más de 10 años: OR: 0,53 (IC 95%: 0,40-0,72). (Tabla 6).

Tabla 4. Riesgos ajustados [HR (IC 95%)] de mortalidad según localización del cáncer colorrectal y uso de THM

Uso de TRH	Colon		Recto	
	Todas las causas de mortalidad	Mortalidad por Ca colorrectal	Todas las causas de mortalidad	Mortalidad por Ca colorrectal
Nunca	1,00	1,00	1,00	1,00
Anterior	1,03 (0,78-1,37)	1,02 (0,68-1,53)	1,36 (0,86-2,15)	0,93 (0,40-2,17)
Actual	0,86 (0,71-1,05)	0,84 (0,64-1,10)	0,61 (0,43-0,87)	0,48 (0,25-0,92)

Con base en Arem H, Park Y, Felix AS, Zervoudakis A, Brinton LA, Matthews CE, et al.¹⁶

Tabla 5. Riesgo relativo de neoplasias mieloproliferativas en relación con el uso de terapia hormonal de la menopausia.

Comparación	Desenlace	RR (IC 95%)
Uso alguna vez vs. no uso	Riesgo total de NMP	1,23 (0,96-1,58)
Uso alguna vez vs. no uso	Trombocitosis esencial	1,63 (1,19-2,23)
Uso alguna vez vs. no uso	Policitemia vera	0,58 (0,34-0,98)
Ooforectomía bilateral	Trombocitosis esencial	1,58 (1,11-2,25)
Ooforectomía bilateral	Policitemia vera	0,32 (0,12-2,14)

NMP: neoplasia mieloproliferativa. Con base en Leal AD, Thompson CA, Wang AH, Vierkant RA, Habermann TM, Ross JA, et al.²⁰

Tabla 6. Riesgo de glioma según el uso de terapia hormonal de la menopausia.

TRH	OR (IC95%) vs. no uso
Uso alguna vez	0,55 (0,44-0,68)
Uso < 1 año	0,83 (0,57-1,20)
Uso 1-5 años	0,60 (0,43-0,83)
Uso 6-10 años	0,55 (0,37-0,80)
Uso > 10 años	0,53 (0,40-0,72)

p para tendencia $\leq 0,0001$. Con base en Krishnamachari B, Ilyasova D, Scheurer ME, Bondy M, Wrensch M, Davis F.²¹

7. Meningioma. La incidencia de meningioma es dos veces más alta en mujeres que en hombres y la tasa de crecimiento de estos tumores aumenta en la vida reproductiva. Se han identificado receptores de estrógenos y progesterona en los meningiomas y se ha reportado una asociación entre meningiomas y Ca de mama. Un metaanálisis de estudios de cohorte y de casos y controles²², la mayoría estudios retrospectivos, encontró un discreto aumento del riesgo de meningioma con el uso de THM; RR: 1,19; IC 95%: 1,01-1,40); el riesgo fue mayor en el subgrupo de los cinco estudios prospectivos incluidos (RR: 1,27; IC 95%: 1,16-1,39), mientras que no se encontró asociación en el subgrupo de los nueve estudios retrospectivos (RR: 1,11; IC 95%: 0,83-1,48).

8. Cáncer de endometrio. Existen dos tipos de carcinoma endometrial: el tipo I que se desarrolla a partir de proliferaciones anormales (hiperplasia endometrial) y tiene dependencia hormonal y el tipo II que surge en endometrios atróficos y tiene menor dependencia hormonal. Estos dos tipos de carcinomas también presentan diferencias histológicas (tabla 7).

El estudio de un millón de mujeres examinó la asociación entre TRH combinada y Ca de endometrio, encontrando una reducción del riesgo (RR: 0,71; IC 95%: 0,56-0,90)²³. Sin embargo, un estudio danés de cohorte²⁴ encontró que la TRH **combinada continua** era la única que reducía el riesgo de carcinoma endometrial tipo II (RR: 0,45; IC 95%: 0,20-1,01), mientras que

Tabla 7. Tipos de carcinomas endometriales.

Característica	Carcinoma endometrial tipo I	Carcinoma endometrial tipo II
Histología	Endometrioide, adenocarcinoma tubular, papilar, escamoso, mucinoso o no especificado.	Seroso, de células claras, seroso-papilar, de células escamosas, adenoescamoso, de células pequeñas y adenocarcinoma de células mixtas.
Desarrollo a partir de	Proliferaciones anormales (hiperplasia)	Endometrio atrófico
Mecanismo	Dependencia hormonal	Menor hormono-dependencia

Adenocarcinomas: adenocarcinomas, Células: células.

no modificó el riesgo del carcinoma tipo I (RR: 1,09; IC: 0,92-1,30). Como era de esperarse, la TE sola aumentó el riesgo de carcinoma tipo I (RR: 2,95; IC 95%: 2,61-3,33), sin modificar el riesgo del carcinoma tipo II. La TRH combinada de **ciclo largo** se asoció con aumento del riesgo del carcinoma tipo I (RR: 3,25; IC 95%: 2,52-4,29), sin modificar el del tipo II, mientras que la TRH combinada cíclica se asoció con aumento del riesgo de ambos tipos (tipo I: RR: 2,16; IC 95%: 1,94-2,40 y tipo II: RR: 1,81; IC 95%: 1,26-2,81). (tabla 8).

Además, un análisis de extensión del WHI[25] mostró que la TRH combinada con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona disminuyó el riesgo de carcinoma endometrial (HR: 0,65; IC 95%: 0,48-0,89).

9. Carcinoma de ovario. Los estrógenos pueden aumentar la proliferación y transformación de células premalignas y malignas de ovario y podrían interactuar con variantes de susceptibilidad genética. Un metaanálisis que incluyó 13 estudios de base poblacional mostró que la

Tabla 8. Riesgo relativo (IC 95%) de cánceres endometriales tipo I y II según terapia hormonal en usuarias actuales.

Comparación/terapia	Carcinoma tipo I	Carcinoma tipo II
Nunca vs. uso actual	2,17 (2,02-2,34)	1,34 (1,03-1,74)
Nunca vs. uso previo	1,55 (1,42-1,69)	1,31 (1,00-1,73)
Tipo de terapia		
Estrógenos solos	2,95 (2,61-3,33)	1,43 (0,85-2,41)
Tibolona	1,81 (1,66-1,98)	1,20 (0,86-1,67)
Combinado ciclo largo	3,25 (2,52-4,29)	0,54 (0,08-3,86)
Combinado cíclico	2,16 (1,94-2,40)	1,81 (1,26-2,81)
Combinado continuo	1,09 (0,92-1,30)	0,45 (0,20-1,01)

Con base en Mørch LS, Kjær SK, Keiding N, Løkkegaard E, Lidegaard Ø.²⁴

TE sola se asoció con aumento el riesgo de Ca de ovario (RR por cinco años de uso: 1,22; IC 95%: 1,18-1,27); así mismo, hubo un aumento del riesgo, aunque menor, asociado con la THM combinada (RR por cinco años de uso: 1,10; IC 95%: 1,04-1,16)²⁶.

Otra investigación, que consolida datos de 10 estudios de casos y controles²⁷, mostró que el uso de TE sola se asocia con aumento del riesgo de Ca de ovario (OR: 1,30; IC 95%: 1,06-1,59) y que el uso actual/reciente de TE se asocia con aumento del riesgo de los tipos seroso (OR: 1,63; IC 95%: 1,27-2,09) y endometriode de Ca ovárico (OR: 2,00; IC 95%: 1,17-3,41); en este estudio no hubo asociación significativa con los tumores mucinosos ni los de células claras (tabla 9).

En este mismo sentido están los resultados de un metaanálisis de bases de datos de 52 estudios epidemiológicos²⁸ que mostró una asociación positiva entre el uso actual de THM y Ca de ovario (uso <5 años: RR: 1,27; IC 95%: 1,18-1,37; uso mayor o igual a 5 años: RR: 1,34; IC95%: 1,28-1,41). El uso actual-reciente de THM se asoció con aumento de riesgo total de Ca de ovario en comparación con el no uso de la terapia en los estudios prospectivos (RR: 1,37; IC 95%: 1,27-1,48), no así en los estudios retrospectivos (RR: 1,04; IC 5%: 0,93-1,16). En este metaanálisis también la TE sola y la THM combinada se asociaron con aumento del riesgo de tumores de tipo seroso y endometriode,

tanto en los estudios prospectivos como en los retrospectivos; mientras que no hubo asociación significativa entre THM con estrógenos solos o con estrógenos más progestinas y el riesgo de tumores de células claras o de tumores mucinosos.

10. Cáncer de tiroides. El Ca papilar de tiroides alcanza su pico de incidencia en el periodo reproductivo de la mujer. En los hombres, por el contrario, la incidencia de Ca papilar de tiroides aumenta con el incremento de la edad. La incidencia es tres veces más alta en mujeres que en hombres. Se conoce, además, que los estrógenos y el receptor de estrógenos juegan un papel en el crecimiento de la glándula tiroides al estimular la secreción de TSH; así mismo, los estrógenos influyen en la proliferación e invasión de células malignas modulando vías de señalización de crecimiento y función tiroideas. Una revisión sistemática que incluyó nueve estudios encontró que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el uso de THM y el riesgo de Ca de tiroides (RR: 1,07; IC 95%: 0,91-1,25, para todos los estudios, y RR: 1,09; IC 95%: 0,89-1,25, para los estudios de cohorte)²⁹.

11. Melanoma maligno. Se han encontrado receptores estrogénicos en los keratinocitos y, de acuerdo con estudios preclínicos y clínicos, los estrógenos pueden estar relacionados con el desarrollo de cáncer de piel. En el estudio WHI se observó que la incidencia de Ca de piel de

Tabla 9. Riesgo de cáncer de ovario según terapia hormonal de la menopausia y tipo histológico.

Comparación/terapia	Desenlace	Riesgo OR (IC 95%)
Uso de TE	Ca de ovario	1,30 (1,06-1,59)
Uso actual-reciente	Ca seroso	1,63 (1,27-2,09)
Uso actual-reciente	Ca endometriode	2,00 (1,17-3,41)
Uso actual-reciente	Ca mucinoso	0,93 (0,43-2,00)
Uso actual-reciente	Ca de Cels. claras	0,87 (0,40-1,88)
Uso por $\geq$ 10 años	Ca seroso	1,73 (1,26-2,38)

TE: terapia estrogénica, Ca: carcinoma, Cels: células. Con base en Lee AW, Ness RB, Roman LD, Terry KL, Schildkraut JM, Chang-Claude J, et al.²⁷

Tabla 10. Riesgo de melanoma maligno según la terapia hormonal de la menopausia.

Tipo de terapia	RR (IC 95%)
Uso actual	1,19 (1,03-1,37)
TE sola	1,49 (1,21-1,73)
TE oral	1,45 (1,09-1,93)
TE vaginal	1,44 (1,14-1,84)
THM combinada	0,91 (0,70-1,19)
THM combinada por 10 mg/mes	0,71 (0,57-0,89)

TE: terapia estrogénica, THM: terapia hormonal. Con base en Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind S, et al.³¹

tipo no melanoma fue similar entre los grupos de THM combinada (HR: 0,95; IC 95%: 0,83-1,07) o TE sola (HR: 1,03; IC 95%: 0,89-1,18) y el grupo placebo. De igual forma, tampoco hubo diferencias en la tasa de incidencia de Ca de piel tipo melanoma entre la THM combinada (HR: 0,96; IC 95%: 0,57-1,61) o la TE sola (HR: 0,85; IC 95%: 0,45-1,61) en comparación con el placebo³⁰.

Sin embargo, un estudio de cohorte realizado en Noruega que incluyó a 684.696 mujeres entre 45 y 79 años, que fueron seguidas desde 2004 hasta 2008 (en promedio 4,8 años de seguimiento), en el cual se identificaron 1.476 casos incidentes de melanoma maligno, encontró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de melanoma maligno con el uso actual de THM (RR:1,19; IC 95%: 1,03-1,37), con la TE sola (RR: 1,49; IC 95%: 1,21-1,73), con la TE oral (RR: 1,45; IC 95%: 1,09-1,93) y la TE por vía vaginal (RR:1,44; IC 95%: 1,14-1,84), mientras que no hubo asociación significativa con la THM combinada (RR: 0,91; IC 95%: 0,70-1,19) y hubo disminución del riesgo con la THM combinada con 10 mg/mes de la progestina (RR: 0,71; IC 95%: 0,57-0,89)³¹ (tabla 10).

Discusión y conclusiones

El efecto de la THM sobre el riesgo de diversas neoplasias malignas es un campo nuevo y fascinante de la investigación básica, epidemiológica y clínica. Considerando la calidad de la evidencia primaria de una buena parte

de los estudios incluidos en revisiones sistemáticas, las dificultades metodológicas, la baja incidencia de los desenlaces aquí planteados y los resultados controversiales de las investigaciones publicadas hasta el momento, el médico debe tener una actitud crítica ante los hallazgos, considerar que se trata de evidencia preliminar y estar atento a nuevas pruebas científicas acerca de las asociaciones entre TRH y diferentes tipos de cáncer. La tabla 11 resume la evidencia consultada.

La prescripción de THM debe ser altamente particularizada teniendo en cuenta también factores de riesgo o protectores para diferentes neoplasias malignas. El entendimiento de los mecanismos de acción de las hormonas sexuales permitirá el desarrollo futuro de nuevas intervenciones terapéuticas para neoplasias malignas de diferentes tipos, lo que sin duda formará parte de la medicina individualizada.

Conflicto de interés

Declaro no tenerlo.

Financiación

No hubo.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia por el tiempo disponible para llevar a cabo la revisión y por el uso de las bases de datos del Sistema Nacional de Bibliotecas.

Tabla 11. Resumen de hallazgos de la asociación entre THM y neoplasias malignas diferentes al Ca de mama.

Tipo de cáncer	Efecto sobre el riesgo	Notas
Pulmón	R. contradictorios	Neutro en estudios de cohorte
Linfoma de Hodgkin	R. contradictorios	Posible reducción en ventana terapéutica
Melanoma	R. contradictorios	
Esófago	Protector	
Páncreas	Protector	
Colon	Protector	Neutro sobre mortalidad
Glioma	Protector	Mayor protección a mayor tiempo de uso
Policitemia vera	Protector	
Ca endometrial tipo I	Protector	Protector solo con THM combinada continua
Ca endometrial tipo II	No asociación	Protector solo con THM combinada continua
Mieloma múltiple	No asociación	
Leucemia mieloide aguda	No asociación	
Neoplasias mieloproliferativas todas	No asociación	
Papilar de tiroides	No asociación	Posible aumento con estrógenos solos
Trombocitosis esencial	Aumento	
Meningioma	Aumento	Aumento marginal. Evidencia primaria de baja calidad
Ca de ovario	Aumento con TE	Solo serosos y endometrioides. R. contradictorios con THM combinada

R: resultados, TE: terapia estrogénica (sola), THM: terapia hormonal en la menopausia, Ca: carcinoma.

Referencias

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; 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* 2002; 288(3):321-33.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence.

www.thelancet.com Published online August 29, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).

- 3 Karvinen S, Jergenson MJ, Hyvärinen M, Aukee P, Tammelin T, Sipilä S, et al. Menopausal status and physical activity are independently associated with cardiovascular risk factors of healthy middle-aged women: cross-sectional and longitudinal evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Aug 30;10:589. doi: 10.3389/fendo.2019.00589. eCollection 2019.
- 4 Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65:161-6.
- 5 Malek AM, Vladutiu CJ, Meyer ML, Cushman M, Newman R, Lisabeth LD, et al. The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status. *Prev Med Rep*. 2019 Jul 14;15:100955. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.100955. eCollection 2019 Sep.
- 6 Farlay D, Bala Y, Rizzo S, Bare S, Lappe JM, Recker R, et al. Bone remodeling and bone matrix quality before and after menopause in healthy women. *Bone*. 2019; 128:115030.
- 7 Cobin RH, Goodman NF, on behalf of the AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause 2017 Update. *Endocr Pract*. 2017; 23(7):869-1488.
- 8 Schwartz AG, Ray RM, Cote ML, Abrams J, Sokol RJ, Hendrix SL, et al. Hormone use, reproductive history and risk of lung cancer: The Women's Health Initiative Studies. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(7): 1004-13.
- 9 Bae J-M, Kim BE. Hormonal replacement therapy and the risk of lung cancer in women: an adaptive meta-analysis of cohort studies. *J Prev Med Public Health*. 2015; 48: 280-6.
- 10 Lagergren K, Lagergren J, Brusselaers N. Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014; 135: 2183-90.
- 11 Maret-Ouda J, El-Serag HB, Lagergren J. Opportunities for preventing esophageal adenocarcinoma. *Cancer Prevention Res. Published Online First September 13, 2016. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0170*.
- 12 Lujan-Barroso L, Zhang W, Olson SH, Gao Yu-Tang, Yu Herbert, Baghurst PA. Menstrual and reproductive factors, hormone use and risk of pancreatic cancer: analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Pan4). *Pancreas*. 2016; 45(10): 1401-10.
- 13] Andersson G, Borgquist S, Jirstrom K. Hormonal factor and pancreatic cancer risk in women: The Malmö Diet and Cancer Study. *Int J Cancer*. 2018 Feb 9. DOI: 10.1002/ijc.31302.
- 14 Lavasani S, Chlebowski RT, Prentice RL, Kato I, Wactawski-Wende J, Johnson KC, et al. Estrogen and colorectal cancer incidence and mortality. *Cancer*. 2015; 121:3261-71.
- 15 Park S-Y, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L. Inverse associations of dietary fiber and menopausal hormone therapy with colorectal cancer risk in the Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer*. 2016; 139(6): 1241-50.
- 16 Arem H, Park Y, Felix AS, Zervoudakis A, Brinton LA, Matthews CE, et al. Reproductive and hormonal factors and mortality among women with colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *B J Cancer*. 2015; 113: 562-8.
- 17 Kato I, Chlebowski RT, Hou L, Wactawski-Wende J, Ray RM, Abrams J, et al. Menopausal estrogen therapy and non-Hodgkin's lymphoma: a post-hoc analysis of women's health initiative randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2016; 138: 604-11.
- 18 Poynter JN, Fonstad R, Blair CK, Roesler M, Cerhan JR, Hirsch B, et al. Exogenous hormone use, reproductive history and risk of adult myeloid leukaemia. *B J Cancer*. 2013; 109: 1895-8.
- 19 Costas L, Lambert BH, Birmann BM, Moysich KB, De Rooss AJ, Hofmann JN, et al. A pooled analysis of reproductive factors, exogenous hormone use and risk of multiple myeloma among women in the International Multiple Myeloma Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25(1): 217-21.
- 20 Leal AD, Thompson CA, Wang AH, Vierkant RA, Habermann TM, Ross JA, et al. Hormo-

- nal and reproductive factors and risk of myeloproliferative neoplasms in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(1): 151-7.
- 21 Krishnamachari B, Ilyasova D, Scheurer ME, Bondy M, Wrensch M, Davis F. A pooled multisite analysis of the effects of female reproductive hormones on glioma risk. *Cancer Causes Control.* 2014; 25(8): 1007-13.
 - 22 Qi Z-Y, Shao C, Huang Y-L, Hui G-Z, Zhou Y-X, Wang Z. Reproductive and exogenous hormone factors in relation to risk of meningioma in women: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(12): e83261.
 - 23 Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England).* 2005; 365(9470): 1543-51.
 - 24 Mørch LS, Kjær SK, Keiding N, Løkkegaard E, Lidegaard Ø. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: a nationwide cohort study. *Int J Cancer.* 2016; 138: 1506-15.
 - 25 Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque SR, Runowicz CD, Aragaki AK, et al. Continuous combined estrogen plus progestin and endometrial cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(3): djv350. DOI: 10.1093/jnci/adv350.
 - 26 Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer.* 2009; 115(3): 531-9.
 - 27 Lee AW, Ness RB, Roman LD, Terry KL, Schildkraut JM, Chang-Claude J, et al. Association between menopausal estrogen-only therapy and ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol.* 2016; 127(5): 828-36.
 - 28 Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015; 385(9980): 1835-42.
 - 29 Wang P, Lv L, Qi F, Qiu F. Increased risk of papillary thyroid cancer related to hormonal factors in women. *Tumor Biol.* 2015; 36(7): 5127-5132.
 - 30 Tang JY, Spaunhurst KM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Keiser E, Thomas F, et al. Menopausal hormone therapy and risks of melanoma and nonmelanoma skin cancers: women's health initiative randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1469-75.
 - 31 Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind S, et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer.* 2017. 1;141(9):1763-70.