Datos del WHI muestran que los estrógenos-progestinas no tienen efectos significativos sobre los cánceres ginecológicos

Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 290: 1739-1748.

ANDERSON GL, JUDD HL, KAUNITZ AM, ET AL., FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS

La terapia combinada continua de estrógenos más progestina (TEP) no tiene efectos estadísticamente significativos sobre el cáncer de ovario ni sobre el cáncer endometrial, comparada con el placebo, de acuerdo con este reporte de los datos del Women's Health Initiative, WHI. En este estudio aleatorio, doble ciego controlado con placebo, 16.608 mujeres se asignaron a dos grupos: uno recibió estrógenos equinos conjugados, EEC, (0.625 mg/día) más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, AMP, el otro recibió un placebo. Ninguna de las mujeres había sido histerectomizada. Después de un seguimiento promedio de 5.6 años hubo 20 casos de cáncer de ovario invasivo entre las usuarias de TEP (n 8.506) y 12 casos entre las que recibieron placebo (n 8.102). Comparado con el placebo, el riesgo de peligro, RR, para cáncer de ovario entre las recipientes de TEP fue no significativo: 1.58 (IC 95%, 0.77-3.24, ajustado IC 95%, 0.59-4.23).

Para cáncer endometrial se presentaron 27 y 31 casos respectivamente, que igualmente no presenta significancia estadística; RR para usuarias TEP 0.81 (IC 95%, 0.48-1.36). No hubo diferencias apreciables en la distribución de los tumores, histología, estado o grado o cáncer in situ. Sin embargo, significativamente más mujeres usando TEP requirieron biopsias endometriales (3% versus 6%; $p < 0.001$). Para cánceres cervicales, se reportaron 8 y 5 casos, respectivamente, con un RR no significativo de 1.44 (IC 95%, 0.47- 4.42).

Evidencia nivel I

Comentario. Los autores han analizado los datos del WHI para determinar el riesgo de terapia combinada de estrógenos progestinas (TEP) para cánceres ginecológicos.

Puesto que el estudio se suspendió al poco tiempo el riesgo sólo se puede determinar a relativamente corto plazo (5-6 años) de uso de TEP. Se reportó un aumento no significativo del riesgo de cáncer de ovario y una disminución no significativa de la disminución del riesgo de cáncer endometrial. Algunos, aunque no todos, de los estudios observacionales previos han sugerido un modesto aumento del riesgo de cáncer de mama con la TEP. Un factor de confusión puede ser el estatus socio económico de las mujeres que usan TEP, ya que ambos cánceres de endometrio y de ovario se aumentan con el uso de TEP y son más comunes en mujeres con mayores ingresos . Es interesante, además, porque la incidencia de cáncer de endometrio y cáncer de ovario en las participantes del estudio WHI estuvo por debajo de la incidencia estimada en esta población, basado en los datos del reporte de la Surveillance, Epidemiology, and Results (SEER).

Los autores concluyen que la TEP puede incrementar el riesgo de cáncer de ovario pero no tiene efectos significativos en el riesgo de cáncer endometrial. Puede ser de interés un seguimiento a largo plazo en mujeres sin útero y que estén bajo terapia estrogénica sola, puesto que en el modelo animal la terapia con progestinas sugiere disminución del riesgo de cáncer de ovario (Rodríguez J Soc Gynecol Investig 1998).

Peter G. Rose, MD
Professor of Reproductive Biology
and Oncology
Case Western Reserve University
Director of Gynecologic Oncology
MetroHealth Medical Center and Hillcrest
Hospital
Cleveland, OH

Comentario. La mayoría de los clínicos están perdiendo la cuenta de los artículos que se han generado a partir de los datos del WHI.

En este artículo, se informan los datos sobre tumores malignos (que fueron objetivos secundarios del estudio). Debido a que uno de los tópicos del documento es la incidencia de cáncer endometrial, éste agrega datos del número de biopsias endometriales generadas. Las conclusiones de este artículo establecen que la TEP puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario en relación al placebo. Esta conclusión es un poco confusa debido a que la única comparación que puede respaldar esto es que el número de cánceres de ovario en el brazo de la TEP fue mayor que en el brazo del placebo (20 versus 12, respectivamente). Sin embargo, la tasa de casos de cáncer de

ovario en el brazo de terapia hormonal (42 por cada millón de personas al año) es actualmente menor que la basada en la población de 45 por cada cien mil como se reportó en el Suveillance, Epidemiology, and Results (SEER) para mujeres de esta distribución de edad. Por lo tanto, otra interpretación válida de los datos puede ser que la TEP parece disminuir la tasa de cáncer de ovario cuando es comparada con las tasas de cáncer de ovario de la SEER. Las tasas de cáncer endometrial en el brazo de la TEP (56 por cada cien mil) también fueron más bajas que las reportadas por el SEER (83 por cada cien mil). Los autores establecen que los datos del cáncer cervical tanto en el brazo de la TEP como en el del placebo fueron muy limitados para informarlos.

Un conocido efecto de los estrógenos es la proliferación de la línea endometrial. Por lo tanto, no es sorprendente que las mujeres tomando terapia hormonal que contenga estrógenos tengan más sangrado y consecuentemente más biopsias endometriales que las que toman placebo. Con preparaciones hormonales con más bajas dosis, actualmente disponibles, la disminución sistemática de estrógenos y la limitada estimulación hormonal del endometrio, el número de episodios de sangrado en las usuarias de terapia hormonal postmenopáusica debe disminuir.

Como los autores lo anotan en su sección de comentarios, puesto que el brazo de TEP del estudio WHI se suspendió prematuramente, la precisión de los resultados está limitada y la exposición a largo plazo está cerrada. Estoy de acuerdo con ellos.

Gloria Bachmann, MD
Associate Dean for Women's Health
Professor of Obstetrics and Gynecology and Medicine
University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School
New Brunswick, NJ

Comentario. Es refrescante ver un informe positivo acerca de la terapia combinada continua, TPE (PTECC) del WHI, después de un año de malas noticias. En este reporte, se observó lo siguiente: aumento no significativo del riesgo de cáncer de ovario, una disminución no significativa del riesgo de cáncer de endometrio y un no significativo aumento del cáncer cervical. Se podría esperar que la TEPCC pudiera reducir el riesgo de cáncer de ovario, porque los anticonceptivos orales son muy efectivos aun muchos años después de su suspensión, aunque la potencia biológica de los estrógenos y progestágenos en la TEPCC es considerablemente menor que la de las píldoras de planificación familiar. Es posible que estudios de TEPCC más largos, de 5 o 6 años, puedan demostrar una reducción significativa del riesgo de cáncer de ovario en mujeres postmenopáusicas, puesto que los estudioscon anticonceptivos orales son consistentes y estadísticamente significativos. Aunque se hapensado que la TEP podría no proteger el endometrio (Leather Obstet Gynecol 1991;Comerci Gynecol Oncol 1997; Gambrell Am J Obstet Gynecol 1997), ahora parece que eseficaz en la reducción del riesgo de cáncer endometrial puesto que 69% de las 8.506usuarias de TPECC fueron tratadas con esta preparación por 5 años. Si la neoplasia maligna nos preocupa, Prempo está empezando a mostrar una muy alentadora disminución de cáncer colorectal, no significativa reducción de cáncer endometrial, no significativo aumento de cáncer ovárico, con un probablemente no significativo aumento de cáncer de mama; el RR reportado en el WHI para cáncer de mama en usuarias de TEP estuvo en el límite inferior de significancia (95% IC, 1.00-1.59), además de que 5.2 años de seguimiento puede haber sido un período muy corto debido a que el tiempo de diagnóstico por palpación del cáncer de mama es de 7 a 8 años.

R. Don Gambrell, Jr, MD, FACOG
Clinical Professor of Endocrinology and Obstetrics & Gynecology, 1978-2001
Medical College of Georgia
Augusta, GA

Comentario. El WHI involucra a 16.608 mujeres. En el informe original, el número de casos fue de 285 de ECV, cáncer de mama 290, ACV 212. El exceso de riesgo se observó en el número de casos por cada 10.000 mujeres al año atribuible a la TEP (7 por 10.000/año para ECV, y 8 por 10.000/año para ECV y cáncer de mama). Este nuevo estudio involucra 32 casos de cáncer de ovario, 58 casos de cáncer uterino y 13 casos de cáncer de cervix. Hay tan poco número de casos que los autores escogen reportar el riesgo por 100.000 mujeres al año (en lugar de 10.000 mujeres al año para cáncer de mama, ACV y ECV), y reconocen que los resultados no son estadísticamente significativos y que tiene índices de confidencia muy amplios.

Para poner estas estadísticas en perspectiva, el informe original del WHI notó que el grupo placebo tenía una diferencia estadísticamente significativa en la línea de base de "historia de CABG/PTCA", 120 casos versus 95 casos (p 0.04). Pero no hay aquí un efecto y causa obvias. Eso nos recuerda claramente que un valor P de 0.04 significa que una vez en 25 veces los datos pueden ser debidos al azar. Las características basales del WHI analizan 26 parámetros. Así, uno podía esperar que un parámetro podría ser diferente a nivel estadísticamente significativo, basado solamente en una probabilidad al azar, y así fue. Por ejemplo tomemos la reducción del 49 % en cáncer invasivo de mama con tamoxifeno comparado con placebo en el BCPT (Breast Cancer Prevention trial). El valor P fue menor que 0.00001. Esto significa que el chance que sea al azar es 1 en 10 000. En el artículo actual, no hay significancia estadística en el 58% de aumento de riesgo de cáncer de ovario, el 18% de reducción del cáncer endometrial o el 44% de aumento del cáncer cervical con PTE versus placebo. Por lo tanto no puedo aceptar la conclusión de que "la terapia de los estrógenos combinados continuos más progestinas puede

incrementar el riesgo de cáncer de ovario". Los datos no respaldan esa afirmación, y los estudios previos no son capaces de mostrar resultados uniformes que la apoyen.

Steven R. Goldstein, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
New York University School of Medicine
New York, NY

Comentario. Este artículo de nuevo nos cuestiona si los que escribieron el WHI tienen un sesgo en contra de la terapia hormonal. En este último informe, en el brazo de TEP del WHI se observa una tasa de incidencia anual de 34 casos de cáncer de ovario por cada 100.000 personas/año, algo menor que lo esperado en la tasa basada en la población de 45 casos por cada 100.000 personas/año. En las palabras de los autores, la tasa de cáncer de ovario en el grupo de TEP "fue elevada (RR 1.58; IC 95%, 0.77- 3.24; ajustado IC 95%, 0.59-4.23), pero no en forma estadísticamente significativa". Los estimados de peligro acumulativo de Kaplan Meier tampoco alcanzan significancia estadística, aunque en la sección de conclusión del resumen del artículo dicen que la TEP combinada continua "puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario mientras produce cáncer de endometrio en tasas similares que el placebo". Con respecto a esta última conclusión, acerca del riesgo de cáncer de endometrio, la incidencia observada para usuarias de TEP fue de 62 por cada millón de personas/año, lo cual también es menor que la tasa esperada en la población general de 83 por cada cien mil personas/año. Los autores establecen que esta fue una "pequeña reducción no significativa" en el riesgo de cáncer endometrial (RR 0.81, IC 95%, 0.48-1.36).

Aun en la conclusión, mientras se dice que la diferencia no es significativa para cáncer de ovario y sugiere un aumento del riesgo, los autores no establecen que la reducción no significativa en cáncer de endometrio sugiera una disminución del riesgo.

Entonces, ¿cómo esperan los autores que creamos en sus datos y en sus conclusiones? Mi interpretación de los datos de este artículo es que los cánceres de ovario y de útero no parecen ser un área de preocupación cuando se determinen en la mujer los riesgos y beneficios de la terapia hormonal.

Wulf H. Utian, MD, PhD
Arthur H. Bill Professor Emeritus
of Reproductive Biology and Ob/Gyn
Case Western Reserve University School
of Medicine

Consultant in Women's Health
Cleveland Clinic Foundation
Executive Director
The North American Menopause Society
Cleveland, OH