



asociación argentina para  
el estudio del climaterio  
*Información y Formación en la  
Medicina del Climaterio*

**5 Curso Postgrado de Formación en Climaterio AAPEC 2019  
Presencial - Anual**

# **RIESGO ONCOLÓGICO de la THM**

**Dra Sandra Shayo**

22 Noviembre 2019

# THM y Patología Oncológica

- **Efecto de la THM sobre**
  - Ca de mama
  - Ca endometrio
  - Ca ovario
  - Ca cérvix
  - Ca vulva- Ca vagina
  - Ca colon
- **Efecto de la THM en mujeres con antecedente de**
  - Ca de mama
  - Ca endometrio
  - Ca ovario
  - Ca cérvix
  - Ca vulva- Ca vagina
  - Ca colon

# THM y Patología Oncológica

> SCREENING

> DIAGNOSTICO PRECOZ  
> POBLACION DE MUJERES JOVENES  
ONCOLOGICAS

## TRATAMIENTOS ONCOLOGICOS

- CIRUGIA
- QUIMIOTERAPIA
- RADIOTERAPIA

INSUFICIENCIA  
OVARICA PRECOZ

## CALIDAD DE VIDA

- SME.CLIMATERICO
- ALTERACIONES DEL  
HUMOR, STRESS Y  
DEPRESION
- ALTERACIONES DEL  
SUEÑO
- DISFUNCIONES SEXUALES

# THM y Patología Oncológica

- Tratamiento del cáncer ginecológico (cx con ooforectomía bilateral, RT, QT)
- Ingreso brusco en menopausia con mayor sintomatología
- Necesidad de ofrecer algún tratamiento
- Se debate si la THM es segura en pacientes con cáncer ginecológico
- Posible estímulo de cánceres hormono dependientes

# THM Y RIESGO ONCOLOGICO

## Seguridad de la THM

**¿Podría estimular el crecimiento de las células cancerosas residuales aumentando el riesgo de recidivas?**

### **Miedo de la paciente**

- **Falta de información clara**
- **Falta de asesoramiento y trabajo interdisciplinario**

### **Miedo de los profesionales**

- **Falta de guías internacionales que avalen su uso**
- **Riesgos de litigios en casos de recurrencias**

**Buena relación y comunicación médico paciente y trabajo interdisciplinario**

# CARCINOMA DE MAMA



# Carcinoma de Mama

## Introducción

- Es el tumor más frecuente en la mujer (1 de cada 8 mujeres)
- La edad media al momento del diagnóstico es 53 años
- La incidencia varía según los países
- En nuestro país, es responsable del mayor número de muertes por tumor maligno en las mujeres
- Tipos histológicos
  - Lobulillar: in situ o infiltrante
  - Ductal: in situ o infiltrante
- El screening mamario aumenta el diagnóstico precoz

# Carcinoma de Mama

## ¿La THM aumenta el riesgo de cáncer de Mama?

- El grado de asociación entre el cáncer de mama y la THM sigue siendo controversial. Iniciación y desarrollo de nuevos cánceres de mama **vs** estímulo del desarrollo de cánceres de mama preexistentes.
- La mayoría de los estudios a largo plazo reflejan que el uso de THM combinada produce un posible aumento del riesgo a mayor duración.
  - El ensayo WHI y en varios estudios observacionales informaron un aumento del riesgo después de los 5 años de uso, sugiriendo que podría ser posible promotor en los tumores existentes.
  - El riesgo disminuye progresivamente luego de la suspensión
- La THM combinada puede aumentar la densidad mamaria lo que dificultaría la detección

R. J. Baber, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. DOI: 0.3109/13697137.2015.1129166

# Carcinoma de Mama

¿La THM aumenta el riesgo de cáncer de Mama?

- Parecería haber sido menor en usuarias de estrógenos solos (RR 0.77 WHI)
- La tibolona no parece estar asociada con un efecto adverso sobre la densidad mamográfica, pero aumenta la tasa de recurrencia en pacientes con antecedentes de cáncer de mama

R. J. Baber, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. DOI: 0.3109/13697137.2015.1129166

# Carcinoma de Mama

¿La THM aumenta el riesgo de cáncer de Mama?

*METANALISIS DEL COLLABORATIVE GROUP OF HORMONAL FACTORS QUE EVALUO 51 TRABAJOS, CONCLUYE:*

- **Usuarias de THM RR 1.14**
- **RR aumenta a 1.35 si el tiempo de uso es > 5 años**
- Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet. 1997 Oct 11;350(9084):1047-59. Erratum in: Lancet 1997 Nov 15;350(9089):1484.

# Carcinoma de Mama

¿La THM aumenta el riesgo de cáncer de Mama?

**METANALISIS DEL COLLABORATIVE GROUP OF HORMONAL FACTORS QUE EVALUO 58 ESTUDIOS PROSPECTIVOS DESDE 1992 A 2018, CONCLUYE:**

- ▶ 108 647 mujeres desarrollaron Ca de mama, 51% habían utilizado TMH
- ▶ Mujeres con 5 años de THM iniciado alrededor de los 50 años, aumenta la incidencia de Ca mama entre los 50 y 69 años:
  - de 6.3% a 8.3%, RR 1.60 (95%CI 1.52-1.69), THM combinada continua
  - de 6.3% a 7.7% , con gestágeno intermitente
  - de 6.3% a 6.8%, RR 1.17 (1.10-1,26) , con Estrógenos

Type and timing of menopausal hormone therapy and breastcancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer\*. 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) www.thelancet.com

# Declaración de la IMS

- Al recopilarse los datos incluidos en este informe, la mayoría de los regímenes de THM eran diferentes de los recomendados actualmente
- Formulaciones y dosis de THM, que se sabe tienen efectos adversos en la mama y que ya no se recomiendan. Específicamente, el uso de MAP y NETA, desaconsejados debido a sus efectos adversos conocidos.
- Hay datos insuficientes para sacar conclusiones sobre los efectos de los progestágenos más selectivos como la progesterona (tan solo 50 casos incluidos) y la didrogesterona (253 casos incluidos). Además, la mayoría de los casos fueron mujeres que recibieron estrógenos orales.
- Declaración de IMS. <https://www.imsociety.org/manage/images/pdf/29> de agosto de 2019

# Declaración de la IMS

- Los autores estimaron que, a partir de los 50 años, el aumento en el riesgo de cáncer de mama en las pacientes con obesidad, no difirió sustancialmente del impacto estimado de la THM de estrógeno solo en el riesgo de cáncer de mama (riesgo a 20 años 7.4% para estrógeno solo, 6.3% para mujeres con sobrepeso que no usan THM y 7.2% para mujeres obesas que no usan THM). Es decir, la **obesidad si es un factor de riesgo mayor para cáncer de mama** y la mayor parte de las mujeres analizadas en el estudio cursaban con sobrepeso/ obesidad.
- Teniendo en cuenta la alta proporción de mujeres mayores de 50 años con sobrepeso u obesidad, y el aumento progresivo en la prevalencia de obesidad, este es un mensaje importante de salud pública.

# CARCINOMA DE MAMA

¿La THM aumenta el riesgo de cáncer de Mama?

- El riesgo absoluto para las que comienzan la THM combinada en la ventana de oportunidad es pequeño, especialmente con el uso a corto plazo (2-4 años).
- El posible aumento del riesgo se estima en menos del 0,1% anual, o una incidencia de menos de 1 por 1000 mujeres por año de uso.
- Es similar o más bajo que el aumento de riesgo asociado con otros factores como la reducción de la actividad física, la obesidad y el alcohol

# CARCINOMA DE MAMA

¿La THM aumenta el riesgo de cáncer de Mama?

- **Conclusión**
- Es un tema complejo
- El mayor riesgo es principalmente asociado con la adición de un progestágeno sintético a la terapia estrógena y se relaciona con la duración de uso
- El riesgo de cáncer de mama atribuible a THM es pequeño y éste disminuye progresivamente después de la suspensión del tratamiento

# CARCINOMA DE MAMA

¿La THM aumenta el riesgo de cáncer de Mama?

- **Conclusión**

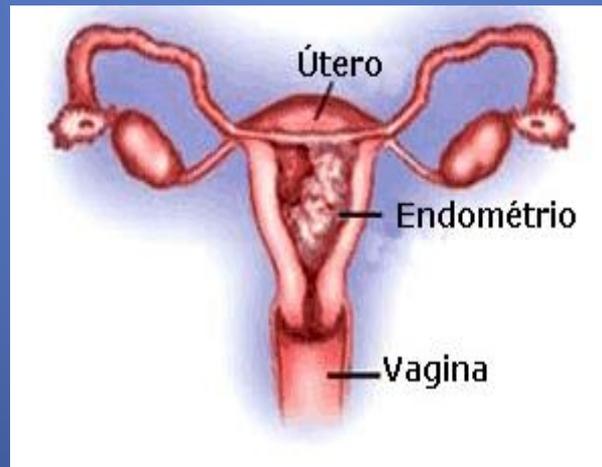
- El riesgo de cáncer de mama debe evaluarse antes del inicio de la THM
  - Seleccionar mujeres con un riesgo basal individual más bajo,
  - Baja densidad mamaria,
  - Educación sobre medidas de estilo de vida preventivo:
    - Reducción del peso corporal,
    - Reducción del consumo de alcohol
    - Aumento de actividad física
- Screening anual con mamografía bilateral

# CARCINOMA DE MAMA

## Uso de THM en mujeres con cáncer de mama

- La THM se encuentra **CONTRAINDICADA** en pacientes con cáncer de mama
- Recomendaciones: **Terapia no hormonal**
  - Cambios de estilo de vida,
  - Dieta
  - Técnicas de relajación
  - No se recomienda dong-quai, ginseng, acupuntura, aceite linolénico o hierbas chinas dada su falta de eficacia, ni isoflavonas
  - Terapias farmacológicas no hormonales

# CARCINOMA DE ENDOMETRIO



# Carcinoma de Endometrio

## Epidemiología

- El RR que tiene la mujer de desarrollar adenocarcinoma de endometrio a lo largo de su vida es de 2.6
- Su frecuencia varía en las distintas poblaciones; más frecuentes en blancas
- En los hormonodependientes su diagnóstico es temprano porque se manifiesta con metrorragias y la tasa de supervivencia a 5 años es elevada, llegando al 96% en los casos limitados al útero (la mayoría)

# Carcinoma de Endometrio

## Factores de Riesgo

- Edad
- Obesidad
- Antecedentes de anovulación prolongada
- Diabetes
- Hipertensión arterial
- Tamoxifeno
- Hiperplasias endometriales
- Predisposición familiar y genética (asociación con mama)
- Menarca temprana / menopausia tardía
- Tumores funcionales del ovario
- **Tratamiento con estrógenos sin oposición en pacientes con útero**

# Carcinoma de Endometrio

## Factores Protectores

- **Anticoncepción hormonal ( RR 0.65 )**
- **Actividad física**
- **Uso de progestágenos en la TH**
- **Corrección temprana de los Factores de Riesgo**

# CANCER DE ENDOMETRIO Y THM

Cada 1000



50 años



64 años



5 desarrollarán Ca de Endometrio en países desarrollados



4 casos más cuando usan estrógenoterapia (sin P) durante 5 años



10 casos más con ERT durante 10 años

*Con TH (E+P), no hay aumento del Riesgo*

# INCIDENCIA DE HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO SEGUN DIAS DE ADMINISTRACION DEL GESTAGENO

- TE no opuesta 30 %
- 7 días gestágeno 4 %
- 10 días de gestágeno 2 %
- 12 días de gestágeno 0 %

# Cáncer de endometrio

## Recomendaciones de la IMS

- - La administración de estrógeno sin oposición induce a una estimulación endometrial dosis y tiempo dependiente.
- - Mujeres que aún conservan su útero deben tener suplemento progestagénico para contrarrestar este efecto.
- - Las dosis adecuadas de PNM serían 200mg/día por 10-14 días en el esquema secuencial y 100 mg/día para el esquema continuo.
- 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group *CLIMACTERIC*, 2016 VOL. 19, NO. 2, 109–150 <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>

# Cáncer de endometrio

- 20 A 25% se detecta en premenopausia y 5% en menores de 40 años
- Frecuente diagnóstico en estadíos iniciales con pronóstico de sobrevivida a 5 años del 85%
- Tratamiento conlleva a menopausia qx
- 2 tipos: Tipo 1 se vincula a estimulación estrogénica sin oposición

Tipo 2 no relacionado con estímulo hormonal

# Cáncer de endometrio

## Tipos histológicos

- **Tipo Endometroide** : más frecuente, Receptores estrógeno y progesterona positivos, bajo grado
- **Tipo seroso papilar o células claras**: más frecuente en postmenopausia, no depende de receptores hormonales, más agresivo
- Los estrógenos juegan un rol en la carcinogénesis de la mayoría de los Ca de endometrio, y parecerían estar contraindicados luego del tratamiento de la patología de base
- Sin embargo, no hay evidencias sustanciales que THM pueda afectar adversamente la evolución y estimular el crecimiento de células ocultas tumorales.

# Ca de endometrio y THM

## **CREASMANS et. al. Obst. Gynecol. 1986; 67:326-30**

Estudio retrospectivo caso control 47/174. Tumores E1. EEC durante media de 32 meses. Baja tasa de recurrencia 2%vs 15%, > sobrevida libre de enfermedad y global en grupo tratado con THM

## **CHAPMAN et.al. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 1195 – 00**

Estudio retrospectivo, evaluaron 123 pacientes con EI y II, 62 de las cuales recibieron estrógenos. No diferencias en recurrencia y sobrevida

## **SURIANO et. al. . Obstet Gynecol 2001; 97: 555–60.**

Estudio retrospectivo comparando 75 pacientes en estadios I a III, tratadas con TRH vs. control. Tasa más baja de recurrencia en grupo tratado que control :1% vs 14%.

## **BARAKAT et al. Gynaecologic Oncology Group study J Clin Oncol 2006 ; 24 : 587 – 92**

Estudio prospectivo, doble ciego, randomizado, TE vs. placebo en cáncer endometrio temprano. Entre 1997 y 2003 se incluyeron 1 200 pacientes . Después de la publicación del WHI, decreció la incorporación de pacientes y el estudio se cerró prematuramente, sin observarse diferencias en recurrencia y muerte en los 2 grupos.

## **SHIM et al. European Journal of Cancer 2014 Volume 50, Issue 9, Pages 1628–1637**

Metanálisis : 1 estudio randomizado y 5 observacionales Incluyeron 896 pac con ant de Ca endometrio que recibieron TH y 1079 que no recibieron. 19 recurrencias en el 1er grupo y 64 en el grupo control .

No hubo aumento significativo en el riesgo de recurrencia en las pacientes que recibieron TH (OR: 0.53; 95% confidence interval: 0.30–0.96,  $I^2 = 49.0$ ).

# Ca endometrio y THM

- Ningún estudio reporta efecto perjudicial en TH y Ca endometrio en estadíos iniciales
- No hay estudios en pacientes con estadíos avanzados , por lo que no debería indicarse TH en estos casos, en los que la enfermedad residual podría ser estimulada con la hormonoterapia .

# Ca endometrio Otros tipos histológicos

- **CARCINOMA SEROSO PAPILAR, CARCINOMA de CELULAS CLARAS:**  
Constituyen el 8% de los Ca de endometrio, mayor frecuencia en la postmenopausia  
Son más agresivos, de peor pronóstico.  
Carecen de receptores hormonales, por lo que no habría estímulo si se usa TH luego del tratamiento, pero NO HAY DATOS
- **CARCINOSARCOMA- LEIOMIOSARCOMA- ADENOSARCOMA  
SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL**  
Solo el sarcoma del estroma endometrial puede presentar receptores de estrógenos y progesterona :TRH debería ser evitada  
No hay estudios que avalen uso de TH en estos grupos. NO HAY DATOS

# Ca endometrio. Resumen

- Mujeres tratadas por Ca de endometrio de bajo riesgo, en estadio temprano, que tienen sintomatología climatérica: se les puede ofrecer TH, en baja dosis y el menor tiempo posible
- No hay datos que avalen el uso de estrógenos en otros tipos histológicos o sarcomas

O. Ibeanu et al. / Gynecologic Oncology 122 (2011) 447–454

I. Biliatis et al./ Journal of Obstetrics and Gynaecology, May 2012; 32: 321–325

# Ca endometrio. Resumen

- No hay datos sobre las diferentes dosis y tipos de THM
- No hay estudios que comparen TE y TH combinada, secuencial o continua .
- La terapia con E y la combinada E-P secuencial aumentan el riesgo de Ca endometrio, mientras que la combinada continua puede reducirlo .
- En ausencia de datos, se prefiere THM combinada continua
- No hay datos disponibles sobre la terapia con estrógenos vaginales locales a dosis bajas.

# CARCINOMA DE OVARIO



# Cáncer de ovario

- Es el cáncer ginecológico que produce mayor mortalidad
- Tipos histológicos
  - **Ca de ovario epitelial** : el más frecuente (90%), edad promedio del diagnóstico: 63 años (40-65). Tipo seroso, mucinoso, de células claras y endometroide
  - **Tumores de células germinales** (teratomas)
  - **Tumores de los cordones sexuales** (tumor de células de la granulosa)

# THM y Ca ovario

- **WHI** analizó el riesgo de cáncer de ovario después de un seguimiento de 5.6 años en la rama combinada, **NO** observó aumento significativo de Ca de ovario.
- **MILLION WOMEN STUDY** identificó una correlación entre Ca de ovario e historia de TH. La tasa de incidencia: 0.52 para usuarias y 0.40 por 1000 año en no usuarias  
Riesgo absoluto bajo: 1 caso adicional /8300 por año en el grupo TH

Anderson G et al; Women's Health Initiative Investigators. JAMA. 2003;290(13):1739-1748.

Beral V, et al.; MillionWomenStudy. Lancet. 2007;369(9574):1703-1710.

# THM y Ca de ovario

- Estudio de cohorte danés, que incluyó todas las mujeres entre 50 y 79 años, evaluó la incidencia de ca ovario y su relación con la TH
  - Aumento del riesgo de Ca ovario tanto con E como con E+P
  - Poca influencia de diferentes regímenes, tipo de gestágeno, vías de administración, dosis, duración

# Recomendaciones de la IMS 2013

## *Cáncer de ovario*

- ▶ La terapia prolongada de solo estrógenos puede asociarse con un pequeño riesgo atribuible de cáncer de ovario de 0.7 por 1000 mujeres por 5 años de uso, mientras que un riesgo significativamente más bajo, o ninguno se ha observado con terapia combinada de estrógeno y progesterona.

de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316–72

# THM y Ca de ovario

- Metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos basado principalmente en 17 estudios prospectivos, ha sido recientemente publicado
- Tanto el uso de estrógenos, como la terapia combinada, aumentan el riesgo de Ca ovario en 1.2 a 1.4 veces en
  - Usuarías actuales
  - Usuarías pasadas que suspendieron el tratamiento < 5 años previos al diagnóstico de Ca
  - Sólo se observó en tumores de tipo seroso y endometroide
- El riesgo atribuible por 5 años de uso a la edad de 50 años es de 1 caso extra por 1000 usuarias, y una muerte extra por cada 1700 usuarias.

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;385:1835–42

# THM y Ca ovario

- Hallazgos discordantes entre los 52 estudios
- No distinciones de dosis, vías de administración, uso secuencial o continuo de la progesterona
- Este estudio no sugiere que la TH causa Ca de ovario, pero encuentra una asociación entre el uso de TH y el riesgo aumentado de 2 subtipos : seroso y endometroide.
- Así como también una disminución en el riesgo del subtipo mucinoso
- Población muy heterogénea, con datos incompletos para poder atribuir causa/efecto
  
- Basado en las evidencias actuales, NO EXISTE una asociación clara entre la TH y el cáncer de ovario

Statement from Dr Rodney Baber, President IMS re the recent report on ovarian cancer risk associated with HRT usage published in The Lancet, 13th February 2015

2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group

# THM en mujeres con antecedente de Ca de ovario

- **EELES et al.: BMJ 1991;302:262–5.**

Análisis retrospectivo evaluó sobrevida y sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Ca de ovario. 78 recibieron TH y 295 controles

NO HUBO DIFERENCIAS

- **GUIDOZZI Y DA PONTE: Cancer 1999;86:1013–8**

Estudio randomizado, 6 a 8 semanas luego de la cx, 59 recibieron TE y 66 control

NO hubo diferencias significativas en sobrevida ni en sobrevida libre de enfermedad

- **MASCARENHAS et al.: Int J Cancer 2006;119:2907–15**

Analizaron la evolución de 640 mujeres con Ca de ovario, de acuerdo a si habían recibido TH antes del tratamiento por cáncer de ovario o después

NO encontraron diferencias en sobrevida en TH previa, y mejoría de sobrevida en TH posterior en tumores serosos.

# THM en mujeres con antecedente de Ca de ovario

- **POWER et al. Obstet Gynecol. 2016 May;127(5):837-47**

Estudio canadiense de cohorte, retrospectivo.

Se evaluaron pacientes con antecedente de Ca epitelial de ovario no seroso. Edad promedio: 57.8 años 94 recibieron TH 263 no la recibieron

No hubo diferencias en el tiempo libre de enfermedad ni en la sobrevida global

# THM en mujeres con antecedente de Ca de ovario

- Los datos existentes sugieren que el uso de THM después del tratamiento por cáncer de ovario epitelial no aumenta el riesgo de recurrencia.
- Considerar que el cistoadenocarcinoma tipo endometroide, por su similitud con el adenoCa de endometrio, puede ser hormonodependiente
- FALTAN ESTUDIOS RANDOMIZADOS GRANDES

# Otros tipos histológicos

- Tumores de células germinales: Disgerminoma
- Tumores de los cordones sexuales: Tumor de la granulosa  
Representan el 8% de los Ca de ovario  
Aparecen en mujeres jóvenes

NO HAY ESTUDIOS QUE EVALUEN EL USO DE LA THM EN ESTAS PACIENTES.

- Tumores de las células germinales: no hay datos para contraindicar THM
- Tumores de la granulosa: no hay datos , pero por ser hormonodependientes, no debería indicarse

BILIATIS I et al: JjObstet Gynaecol 2012; 32:321-25. Safety of hormone replacement therapy in gynaecological cancer survivors

# Resumen Ca de ovario

- Mujeres sintomáticas con antecedente de cáncer epitelial de ovario pueden recibir terapia hormonal
- No se recomienda en tumores hormono-dependientes

O. Ibeanu et al. / Gynecologic Oncology 122 (2011) 447–454

# CÁNCER DE CUELLO UTERINO



# Cáncer de cuello uterino

- **Incidencia** variable, relacionada con
  - factores de riesgo
  - programas de screening
  - nivel socioeconómico
- **Edad** promedio 48 años (70% son menores de 54 años) con nuevo pico de incidencia a edades mayores
- **Tipos histológicos**
  - Carcinoma escamoso 80%
  - Adenocarcinoma 15%
  - Carcinoma adenoescamoso 5%

# Ca cuello uterino y THM

- Estudios observacionales y de cohorte no encontraron aumento de Ca cuello en usuarias de THM. Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23:87–107
- Estudios randomizados: WHI y HERS hallaron un leve incremento en citologías anormales en el grupo tratado, pero no hubo aumento en incidencia de HSIL ni de Ca cuello uterino

2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group

# Adenocarcinoma y THM

- **LANCEY et al Gynecol Oncol 2000;77:149 – 54**  
Hallaron aumento de riesgo de adenoCa de cuello en mujeres que recibieron E2
- **SMITH et al. Lancet 2003;361:1159–67.**  
Reportaron asociación entre uso prolongado de ACO y riesgo de adenoCa de cuello
- **Jaakkola S et al .Postmenopausal estradiol–progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. Int J Cancer 2012;131:E537–43**  
Estudio retrospectivo finlandés, mujeres que recibieron TH durante 5 años tuvieron mayor riesgo de adenoCa y menor riesgo de Ca escamoso cuello uterino

# THM en mujeres con antecedente de Ca de cuello uterino

- **PLOCH Gynecol Oncol 1987;26:169–77.**
  - Estudió el uso de THM en 80 pacientes menores de 45 años con antecedente de Ca cuello, sin diferenciar tipos histológicos , tratadas con Cx o RT, comparadas con un grupo control de 40 sin tratamiento.
  - NO encontró diferencias en recurrencias y sobrevida.

# THM en mujeres con antecedente de Ca de cuello uterino

- Se recomienda THM COMBINADA en pacientes tratadas con RT y conservación del útero (a pesar de la ablación endometrial producida por la RT)
- No hay evidencias de que el tratamiento con estrógenos locales tenga efectos adversos

*GUIDOZZI F.: CLIMATERIC 2013; 16:611-17*

# THM en mujeres con antecedente de Ca de cuello uterino

- Revisión bibliográfica
- No hay datos que sugieran que el cáncer de cuello uterino sea hormono dependiente
- No hay datos que sugieran que la THM empeore el pronóstico
- En pacientes con antecedente de Ca cuello puede considerarse el uso de THM.

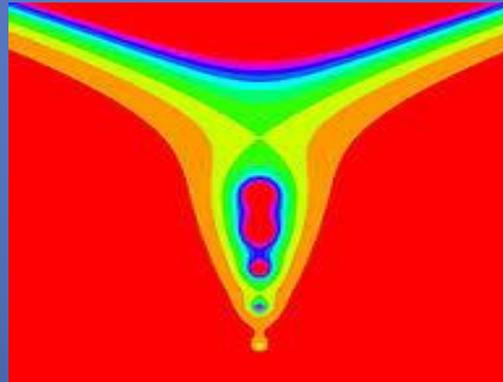
O. Ibeanu et al. / Gynecologic Oncology 122 (2011) 447–454

# Resumen Cáncer de cuello uterino

- **CANCER DE CUELLO ESCAMOSO**
  - No es hormono dependiente
  - No hay estudios que demuestren un efecto adverso para THM después del tratamiento
- **ADENOCARCINOMA DE CERVIX**
  - No hay resultados concluyentes
  - Podría haber asociación entre THM y ulterior desarrollo de adenocarcinoma
  - No se demostró que THM empeore el pronóstico, pero hay pocos datos

SINGH P. , OEHLER M.K:MATURITAS 2010; 65:190-97.

# CARCINOMA DE VULVA



# Cáncer de vulva

- Más frecuente en mujeres postmenopáusicas
- Promedio de edad: 65 años
- Por el incremento de VIN relacionado con HPV, pueden verse casos en mujeres más jóvenes.
- Tipos histológicos:
  - Carcinoma de células escamosas: el más frecuente (90%), no es hormono dependiente
  - Adenocarcinoma originado en glánd de Bartholino: raro
  - Enfermedad de Paget: raro

Review Hormone replacement after gynaecological cancer  
Piksi Singha, Martin K. Oehlerb, Maturitas 65 (2010) 190–197

# Ca Vulva y THM

- No hay estudios que asocien tratamiento con estrógenos en la postmenopausia con VIN o con cáncer de vulva
- No hay evidencias que la THM tenga efecto negativo en pacientes tratadas por Ca de vulva escamoso o adenocarcinoma.
- Pueden indicarse estrógenos tópicos o sistémicos

SINGH P. , OEHLER M.K:MATURITAS 2010; 65:190-97

# CARCINOMA DE VAGINA



# Cáncer de vagina

- Representa menos del 1% de las cánceres ginecológicas
- Tipo más frecuente: Carcinoma escamoso, raramente adenocarcinoma (dietilestilbestrol)
- **Carcinoma Escamoso: no se considera estrógeno dependiente, no está contraindicada la THM**
- **Adenocarcinoma: no hay datos para indicar THM**

Review Hormone replacement after gynaecological cancer  
Piksi Singha, Martin K. Oehlerb, Maturitas 65 (2010) 190–197

# CÁNCER COLORRECTAL



# Cáncer Colorrectal

- **Edad:** > 50 años (>90% de los casos)
- **Sexo:** leve predominio en hombres (13.2 vs 10.5)
- **Tipo:** 75% esporádico (sin antecedentes personales ni familiares; la dieta y los factores ambientales se relacionan con su génesis)
- **Fácil de prevenir :** con cambios en hábitos higiénico-dietéticos
- **Fácil de diagnosticar tempranamente :** VCC en > 50 años
- **Factores de riesgo:** dieta rica en grasas, proteínas, carne animal, tabaco, alcohol, obesidad, escasa actividad física
- **Factores protectores :**dieta rica en fibras, vegetales y frutas, inhibidores de Cox2 (AAS), THM y ACO
- **Tratamiento primario:** quirúrgico
- **Tratamiento oncoespecífico:** quimioterapia, terapias target y radioterapia en función del estadio y localización.

# Cáncer Colorrectal y THM

- **Nurses Health Study**

Estudio prospectivo, observacional , halló **RR 0.65** de Ca colorrectal en usuarias actuales

Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. Ann Intern Med 1998;128:705–12

- **Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: review and meta-analysis**

- Metanálisis de 18 estudios epidemiológicos

- N: >50000

- **RR: 0,80** en Ca Colon      **Disminución del riesgo de 20%**

- **RR: 0,81** en Ca recto      **Disminución del riesgo de 19%**

- Disminución más significativa en usuarias actuales, atenuando el beneficio con el uso alejado.

Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Am J Med 1999;106:574–82

# Cáncer Colorrectal y THM

- **Risks and benefits of estrogen plus progestin in Healthy Postmenopausal Women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial:**

- **Rama combinada (E+P): RR 0.63**
- **Rama E: RR 1.08 (sin cambios significativos)**

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. JAMA 2002;288:321–33

- **Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials.**

- **Ambas ramas tuvieron efecto neutro sobre Ca colon**

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. JAMA 2013;310:1353–68

**Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias?**

- Estudio de cohorte, prospectivo, uso de estradiol
- **Terapia combinada: no hubo diferencias en riesgo de adenomas ni de cáncer**
- **Terapia estrogénica adenomas: RR 1.22 Cáncer : RR 0.72**

Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, et al. Eur J Epidemiol 2012;27:439–52

# Cáncer Colorrectal y THM

- **Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colorectal cancer: The California Teachers Study**

- Estudio de cohorte, prospectivo
- n: 56864 (96% postmenopáusicas, 4% perimenopausicas)
- RR: 0,64 Beneficio 36%
- No hubo diferencias entre THM y TE
- No hubo diferencias con las distintas formulaciones
- Beneficio en usuarias < 5 años: RR 0,76 Beneficio de 24%, Vs en 5-15 años: RR 0,49 Beneficio 51%

DeLellis Henderson et al. AJEpidemiology. Vol 171. January 11, 2010

# Cáncer Colorrectal y THM

- **Rudolph et al. *Cancer Res* 2013;73:3306-3315.**  
**Colorectal Cancer Risk Associated with Hormone Use Varies by Expression of Estrogen Receptor- b**
  - Estudio biología molecular demuestran que la asociación entre hormonas exógenas y riesgo de cáncer de colon es distinta según la expresión de ESR2 (recept B estrog) en el tumor
  - TH y ACO se asocian con disminución del riesgo de desarrollar Ca colon en ESR2 positivos, pero no en los negativos.

# Cáncer Colorrectal y THM

- 3 hipótesis sobre acción de TH y Ca colon
- **Receptor estrogénico colónico**: la TH genera regulación de los genes de la apoptosis a través de la regulación de los R B E2. La inducción de la apoptosis disminuye el riesgo de Ca colon
- **Hipótesis de los ácidos biliares**: son producidos por las bacterias colónicas y son carcinogénicos para el epitelio.  
La TH disminuye la secreción de estos ácidos biliares y por ende la carcinogénesis.
- **IGF-1**: la TH disminuye la IGF-1 con la consecuente disminución de su actividad mitogénica.

# Recomendaciones IMS: Ca Colon

- La mayoría de los estudios observacionales y metanálisis demuestran una disminución del riesgo de Ca Colon en usuarias de THM
- WHI: rama estrogénica no demostró beneficios, mientras que la combinada, sí (RR 0.56)
- Pocos datos sobre vías no orales y Ca colon
- La prevención del cáncer de colon NO es una indicación per se para iniciar THM

2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group

# CONCLUSIONES

- La principal preocupación de iniciar THM en pacientes con antecedentes oncológicos, es el riesgo teórico de la estimulación de células cancerosas residuales.
- Ningún estudio hasta la fecha ha encontrado un efecto perjudicial con el uso de THM sobre la supervivencia en pacientes con Ca de endometrio en etapa temprana, Ca epitelial de ovario, Ca cervical, o con tumores vulvares.
- Hay sólo contraindicación en sarcomas del estroma endometrial de bajo grado y el adenocarcinoma de cervix, y es mejor evitarlo en los tumores de ovario endometroide y de células granulosas.

Letendre I. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2012;41(7 Suppl):F33-7.

Arteaga-Gómez AC. Ginecol Obstet Mex. 2011;79(1):11-7.

Chu MC. Gynecol Oncol. 2003;90(1):170-6.

Purdie DM. Br J Cancer 1999;81(3):559-63.

# CONCLUSIONES

- La utilización de THM no se debe impedir en la mayoría de estas pacientes.
- Las pacientes deben ser asesoradas sobre riesgos y beneficios de la THM, y también de la falta de pruebas sólidas en este tema, para que puedan tomar decisión informada sobre su tratamiento.
- La investigación futura debe aclarar esta relación a través de ensayos controlados aleatorizados a largo plazo.

Shim SH. Eur J Cancer 2014;50(9):1628-37.  
Biliatis I. J Obstet Gynaecol. 2012;32(4):321-5.  
Lacey JV. Gynecol Oncol 2000;77(1) 149-154.  
Weiss NS. J Natl Cancer Inst 1982;68(1):95-8.

MUCHAS GRACIAS