

OTHER HORMONAL AND NON-HORMONAL DEPENDENT CANCERS

INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

SOCIEDAD CHILENA DEL CLIMATERIO

THE CHILEAN BOARD SCHOOL ON THE MENOPAUSE

DR. ROBERTO YAZIGI
UNIDAD DE ONCOLOGIA GINECOLOGICA
CLINICA LAS CONDES

HORMONAS Y CANCER GINECOLOGICO

1. Hormonas Endógenas en la etiología: endometrio.
2. Hormonas Exógenas en la etiología: endometrio, ovario.
3. Neoplasias ováricas productoras de hormonas (teca, granulosa, androblastoma).
4. Exposición “in utero” a hormonas: DES, adenocarcinoma de células claras de cervix y vagina.
5. Drogas de “fertilidad” y cáncer de ovario.
6. Hormonas en el tratamiento de cáncer metastásico.
7. Uso de hormonas en sobrevivientes de cáncer de endometrio, mama, ovario.
8. Quimioprevención de cáncer: ACO en ovario y endometrio.
9. Protección de función ovárica en pacientes en quimioterapia.
10. Misceláneos.

HORMONAS Y CANCER GINECOLOGICO

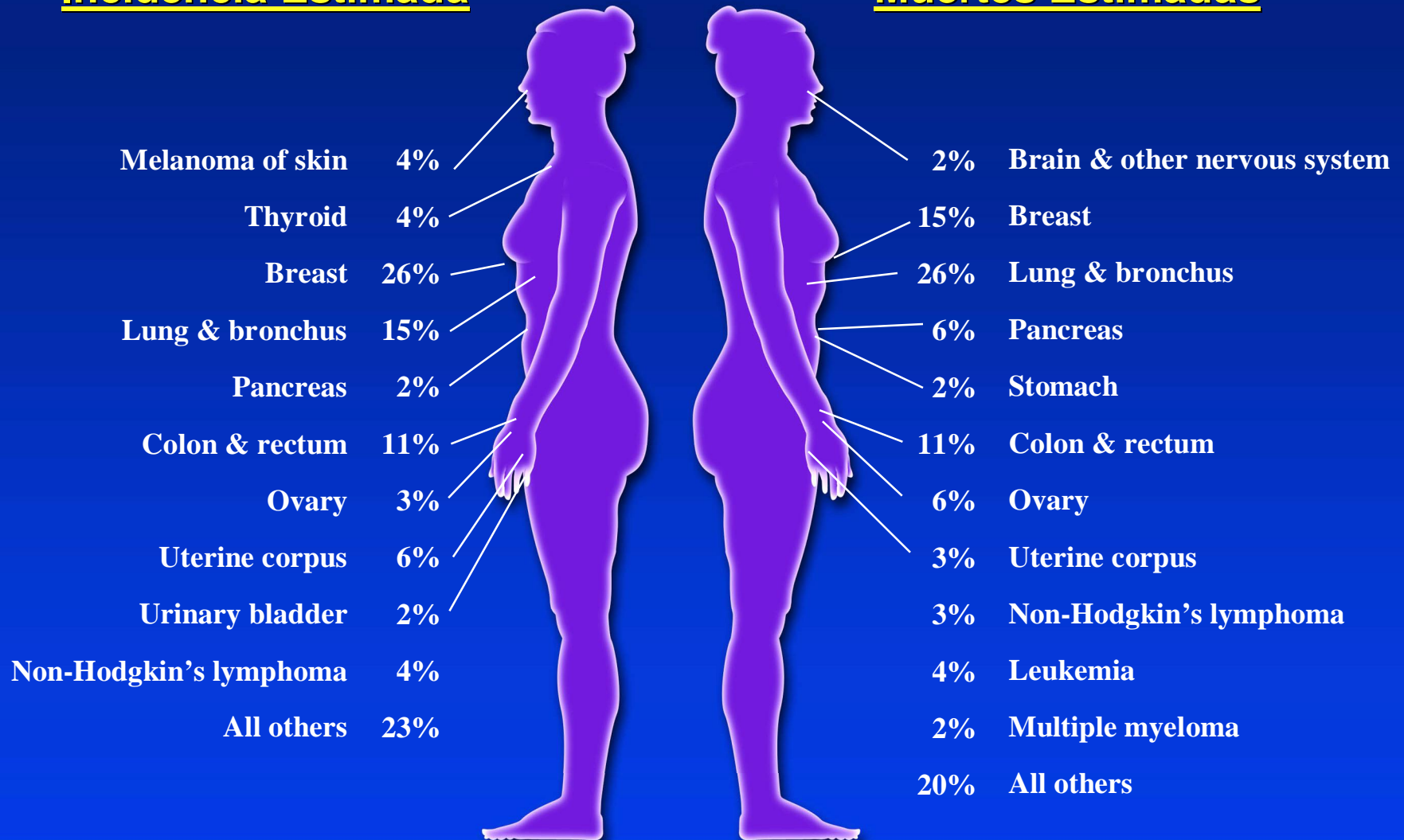
1. Hormonas Endógenas en la etiología: endometrio.
2. Hormonas Exógenas en la etiología: endometrio, ovario.
3. Neoplasias ováricas productoras de hormonas (tecoma, granulosa, androblastoma).
4. Exposición “in utero” a hormonas: DES, adenocarcinoma de células claras de cervix y vagina.
5. Drogas de “fertilidad” y cáncer de ovario.
6. Hormonas en el tratamiento de cáncer metastásico.
7. Uso de hormonas en sobrevivientes de cáncer de endometrio, mama, ovario.
8. Quimioprevención de cáncer: ACO en ovario y endometrio.
9. Protección de función ovárica en pacientes en quimioterapia.
10. Misceláneos.

EPIDEMIOLOGIA

Cáncer en la mujer (USA)

Incidencia Estimada

Muertes Estimadas



MUERTES POR CANCER EN MUJERES DE 40-59 AÑOS

(American Cancer Society)

-PULMON

-MAMA

-COLO-RECTO

-OVARIO

-PANCREAS

-LEUCEMIA

-ENDOMETRIO

MUERTES POR CANCER EN MUJERES DE 40-59 AÑOS

(American Cancer Society)

-PULMON

-MAMA

-COLO-RECTO

-OVARIO

-PANCREAS

-LEUCEMIA

-ENDOMETRIO

CANCER DE ENDOMETRIO

LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

- ¿Aumenta el riesgo?
- ¿Es neutral respecto al riesgo?
- ¿Disminuye el riesgo?

CANCER DE ENDOMETRIO

LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

- ¿Aumenta el riesgo?: SI
- ¿Es neutral respecto al riesgo?: SI
- ¿Disminuye el riesgo?: QUIZAS

TODO DEPENDE DE CÓMO SE ADMINISTRE

CANCER DE ENDOMETRIO

¿CUAL ES EL RIESGO ASOCIADO
A ESTROGENOS SOLOS?

META ANALISIS

ESTROGENOS SOLOS

USUARIAS:	RR 2.3
< 1 año:	RR 1.4
1 – 5 años:	RR 2.8
5 – 10 años:	RR 5.9
> 10 años:	RR 9.5

Grady, D.: Obstet Gynecol 1995;85:304

CANCER ENDOMETRIAL

TIPO I

- RELACIONADO A ESTROGENOS
- OBESAS Y EDAD MAS PRECOZ
- BAJO GRADO HISTOLOGICO
- PRE Y PERIMENOPAUSICAS
- ESTROGENOS EXOGENOS

TIPO II

- MAS AGRESIVO
- NO RELACIONADO A ESTIMULO ESTROGENICO
- EDAD MAS AVANZADA Y CON MENOR PESO CORPORAL
- BASE GENETICA?

CANCER DE ENDOMETRIO

¿COMO SE MODIFICA EL RIESGO ASOCIANDO
PROGESTINAS A ESTROGENOS ?

CANCER ENDOMETRIAL EN USUARIAS DE THR

META ANALISIS

(incluye WHI y Million)

THR	N. Pac. con cáncer	RR
Continuo	264	0.88
Cíclico **	456	1.14

(** Incluye un estudio que permitía uso de E solo previo)

INCIDENCIA DE CA ENDOMETRIAL

WHI

Estrógenos conjugados 0.625 más medroxi-progesterona acetato 2.5 mg vs. placebo.

CONCLUSION: -No aumenta la incidencia.
-Disminución no significativa respecto a placebo.

JAMA 2002;288:321

MILLION WOMEN STUDY



RIESGO RELATIVO DE CANCER DE ENDOMETRIO SEGÚN TIPO DE THR COMPARADA CON NO-USUARIAS

THR Combinada continua (69,577)	THR Combinada cíclica (145,486)	E solo (14,204)
0.7	1.1	1.5

(Progestinas: derivadas de 19-nortestosterona: noretisterona)

Lancet 2005;365:1543

MWS: SEGÚN IMC (BMI)

INCIDENCIA DE CANCER ENDOMETRIAL

- En no usuarias: incidencia es 3 veces mayor en obesas.
- Obesas se benefician de terapia continua o cíclica y no se afectan con estrógenos solos o Tibolona.
- No obesas aumentan su incidencia tanto con terapia cíclica, con estrógenos solo y con Tibolona. No se afecta con terapia continua.

CONCLUSION: Terapia combinada solo beneficia a obesas.

Lancet 2005;365:1543

NIH-AARP DIET AND HEALTH STUDY

-Total: 51,312 mujeres

-Cuestionario (433 cáncer de endometrio)

-RR 0.74 con régimen secuencial

-RR 0.8 con régimen continuo

(Progestinas: derivada de 17-hidroxiprogesterona: MPA)

CONCLUSION: -Hay disminución no significativa de cáncer endometrial.
-Confirma mayor efecto benéfico en obesas.

CANCER DE ENDOMETRIO

¿CUAL ES EL RIESGO ASOCIADO
A ESTROGENOS DE BAJA DOSIS
CON O SIN LA ADICION DE
PROGESTERONA?

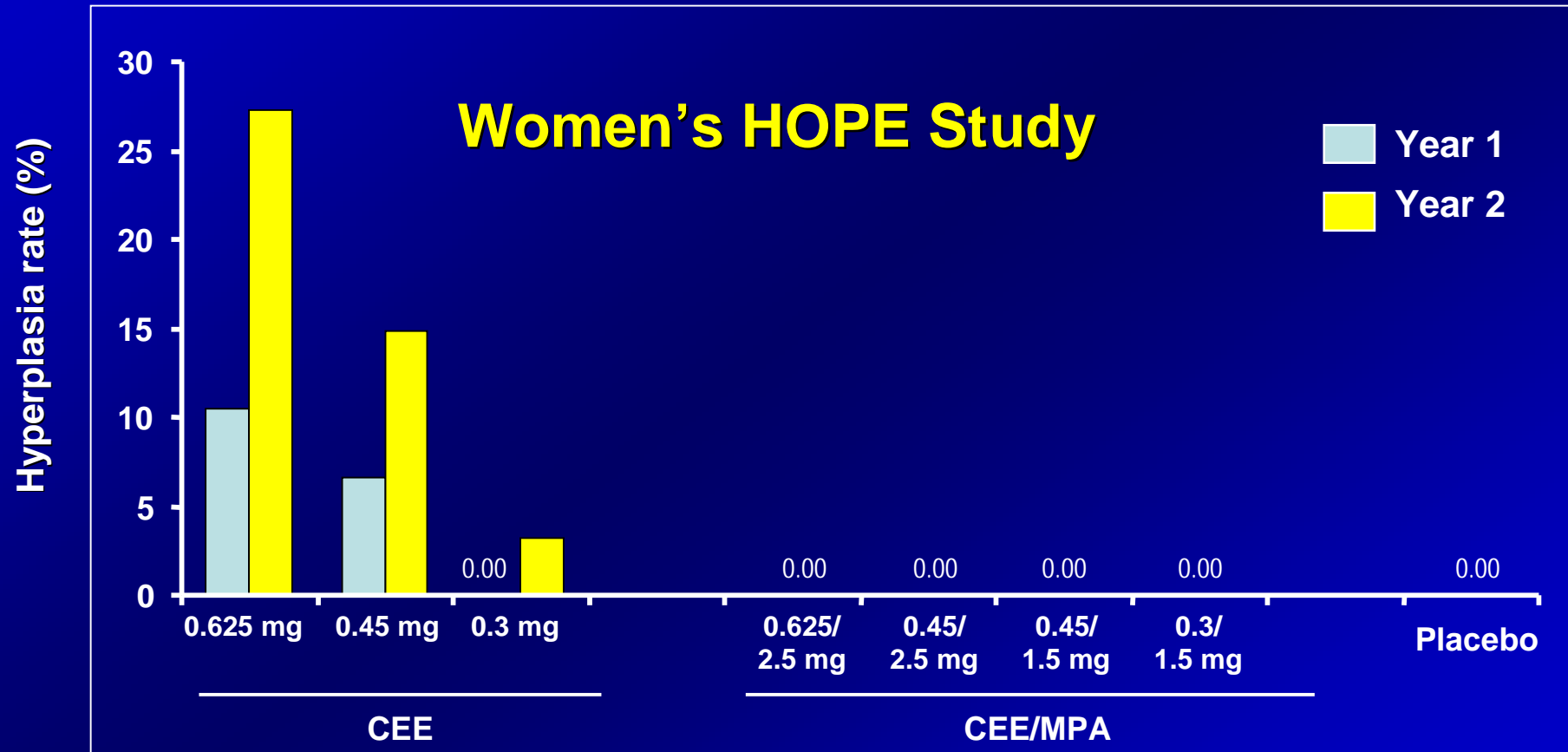
RIESGO DE CANCER DE ENDOMETRIO

ESTROGENOS SOLOS SEGÚN DOSIS META ANALISIS

DOSIS	RR
0.3 mg	3.9
0.625 mg	3.4
1.25 mg	5.8

Grady, D.: Obstet Gynecol 1995;85:304

Endometrial hyperplasia rates after 1 and 2 years of low-dose estrogen + progestogen



CEE, conjugated equine estrogens; MPA, medroxyprogesterone acetate

CANCER DE ENDOMETRIO

¿CUAL ES EL RIESGO ASOCIADO
A DOSIS, TIPO Y DURACION DE
PROGESTINAS?

DOSIS DE PROGESTINAS Y ENDOMETRIO

Siddle et al: aumentar dosis de noretindrona a 10 mg resultó contraproducente.

(Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1981;106:17)

Whitehead et al: 10 mg de noretindrona menos efectiva que 1, 2.5 o 5 mg en evitar estimulación estrogénica.

(Am J Obstet Gynecol 1982;142:791)

PEPI TRIAL

EFEECTO DE TIPOS TERAPIA HORMONAL EN HIPERPLASIA ATIPICA

HORMONA	HIPERPLASIA
Placebo	0%
EC 0.625	12%
EC 0.625 + 10 mg MPA x 12 días	0%
EC 0.625 + 2.5 MPA	0%
EC 0.625 + 200 mg progest micro	0%

JAMA 1996;275(24):370

DURACION DE PROGESTINAS

7 Días al mes

3-4% de hiperplasias

13 Días al mes

0% de hiperplasias

Whitehead. J R Soc Med 1979;72:322

DURACION DE PROGESTINAS

Estudio caso-control: 833 y 791 pacientes.

THR	RR
E solo	2.17
E + P 7 ds	1.87
E + P 10 o más ds	1.07
Combinado continuo	1.07

CANCER DE ENDOMETRIO

¿CUAL ES EL RIESGO ASOCIADO
A TIBOLONA?

MILLION WOMEN STUDY



RIESGO RELATIVO DE CANCER DE ENDOMETRIO
EN USUARIAS DE TIBOLONA

RR: 1.8

Afectadas por duración de uso

Lancet 2005;365:1543

TIBOLONA Y CANCER ENDOMETRIAL



OPAL STUDY

-Randomizado, prospectivo, placebo-controlado
-866 mujeres post menopáusicas

Histología	E/P	Tibolona	Placebo
Proliferativo	4.8%	1.4%	0%
Hiperplasia	0%	0%	0%
Cáncer	0	1 caso	1 caso

Langer: Am J Obstet Gynecol: 2006;195:1320

TIBOLONA

The Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study (THEBES)

- Randomizado – Doble ciego
- 3240 mujeres

	Endom anormal por bx
-Tibolona 1.25 mg/d	0
-Tibolona 2.5 mg /d	0
-CEE/MPA	0.2

**CONCLUSION: TIBOLONA NO INDUCE
HIPERPLASIA O CARCINOMA**

CONCLUSIONES DE RIESGO DE CANCER DE ENDOMETRIO

1. Estrógenos solos aumentan incidencia en forma dosis-dependiente.
2. Duración del tratamiento es importante.
3. La adición de Progestinas neutraliza este efecto. Mejor continua que secuencial. Si secuencial: 10 a 14 días al mes.
4. ¿Mayor beneficio en obesas?
5. Duración de Progestinas es más importante que tipo y dosis.
6. Tibolona no parece aumentar el riesgo.

PATOGENESIS

TIPO I

- Mutación en gen PTEN (gen supresor de tumor)
- Mutación de oncogene KRAS2
- Defecto en reparación “mismatch” de DNA
- Kariotipo generalmente diploide

TIPO II

- Mutación en TP53
- Mutación en expresión de ERBB-2 (HER-2/neu)
- La mayoría son no-diploides

GEN SUPRESOR PTEN

- Se expresa preferentemente en ambiente estrogénico.
- Progestágenos afectan su expresión y promueve la involución de las células endometriales PTEN-mutadas.
- Por lo cual nos acercamos a entender la supresión de la proliferación de células endometriales pre cancerosas inducidas por los progestágenos.

RIESGO DE CANCER OVARICO CON TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

META ANALISIS

-Whittemore: análisis de 12 estudios caso-control
* No aumenta el riesgo.

Am J Epidemiol 1992;136:1184

-Negri: European Collaborative Study
* OR: 1.71

Int J Cancer: 1999;80:848

-Garg:
* OR:1.15

Obstet Gynecol: 1998;92:472

-Coughlin:
* No aumenta el riesgo

J Clin Epid 2000;53:367

RIESGO DE CANCER OVARICO

META ANALISIS

AUTOR	RR
Purdie	0.95
Rodriguez	1.51
Bosetti	1.37
Lacey	1.63
Anderson	1.58
Bakken	1.40
Folsom	1.72
Lacey	1.56
MWS	1.20
TOTAL	1.28

MORTALIDAD CANCER OVARICO

ACS Cancer Prevention Study II

944 muertes por cáncer ovárico

THR:	1.51
< 10 años:	sin asociación
> 10 años:	2.2

**Limitación: tipo de hormona no especificada.

RIESGO DE CANCER OVARICO

WHI

- Randomizado
- Doble ciego
- Placebo controlado

0.625 mg estrógenos conjugados + 2.5 mg MPA

RR: 1.58

Anderson, G.; JAMA 2003;290:1739

MILLION WOMEN STUDY (MWS)

INCIDENCIA DE CANCER OVARICO

RR en usuarias actuales:	1.2
E solo < 5 a.	0.89
E solo > 5 a.	1.53
E + P < 5 a.	1.09
E + P > 5 a.	1.17
RA en usuarias actuales:	2.6/1000
RA en nunca usuarias:	2.2/1000

**1 caso extra por 2.500 usuarias.

RIESGO DE CANCER OVARICO

NIH-AARP

97.638 mujeres

Estrógenos solos <10 años:	1.15 (no signif)
Estrógenos solos > 10 años:	1.89
E + P	1.5 (solo > 10 años.
Secuencial	1.94
Combinado	1.41

MILLION WOMEN STUDY (MWS)

INCIDENCIA DE CANCER OVARICO CON TIBOLONA

RR: 1.07

No diferente de riesgo inducido por otras hormonas.

LIMITACIONES

- Estudios con resultados inconsistentes.
- Estudios epidemiológicos difíciles de interpretar: metodología, poder estadístico, cuestionario, etc.
- Estudio observacional en enfermedad que tiene 60% mortalidad.

CONCLUSION

- El aumento de riesgo parece ser clínicamente insignificante, aunque logre significación estadística por el gran número de casos.
- Considerar riesgo absoluto más que riesgo relativo.
- No aumenta el riesgo si THR se usa por menos de 5 años.

ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CANCER DE OVARIO

Estudios publicados: sobre 10,000
casos de casos de ovario

RR: 0.6

Auranen, A.: Int J Gynecol Cancer 2005;15:692

DOSIS DE ANTICONCEPTIVO

TIPO	OR
Cualquiera	0.51
Baja potencia (0.035 EE + 0.3 Norgestrel)	0.19
Alta potencia	0.62

** Uso exclusivo de Noretindrona: mayor protección a menor dosis.

DURACION DE ACO

- Uso por lo menos de 1 año: RR 0.66
- Reducción de 6% adicional por c/año de uso
- Reducción no afectada por edad de inicio
- Efecto persistía por varias décadas después de suspensión.

ETIOLOGIA DE CANCER OVARICO

ETIOLOGIA

- Teoría de la ovulación incesante.
- Teoría de niveles de gonadotropinas:
estimula epitelio ovárico y daño DNA.

RELACION ESTROGENOS – PROGESTERONA – CANCER

ESTROGENOS

- Promueve crecimiento y proliferación tisular
- Disminuye apoptosis

PROGESTINAS

- Efecto antiproliferativo
- Aumenta apoptosis

EFEECTO DE PROGESTINAS

Macacos tratados con:

- Sin hormonas
- EE + levonorgestrel
- EE solo
- Levonorgestrel solo

CONCLUSION: aumento entre 3 a 4 veces en la proporción de células apoptóticas en el epitelio ovárico.