

# “TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER- REVISIÓN DE LA LITERATURA”

## *“Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors- Review of the Literature”*

*Tamas Deli, Monika Orosz, Attila Jakab*

*18 Dec 2018*

Más avances en oncología significan mayores tasas de supervivencia de pacientes oncológicos. Ello implica que las sobrevivientes de enfermedades oncológicas experimentarían el cese de la función gonadal:

1. Como efecto adverso del tratamiento oncológico
2. Como consecuencia de una enfermedad independiente al cáncer
3. Debido a que sobrevivieron suficientes años para llegar a la edad fisiológica de la menopausia

Así, cada vez más sobrevivientes oncológicos presentarán sintomatología de la insuficiencia ovárica precoz y sufrirán los efectos negativos a largo plazo sobre el sistema cardiovascular y el tejido óseo, que disminuirán en años su expectativa de vida. Y también van a consultar mujeres en edad menopáusica con antecedentes de cáncer que buscan tratamiento para sus síntomas del síndrome climatérico.

El riesgo oncológico de la TRH requiere consideraciones desde dos aspectos: el potencial de la TRH de inducir tumores en pacientes sin antecedentes oncológicos y el potencial de causar recurrencias y progresión de cáncer en los sobrevivientes. Sobre el último se centra este trabajo.

Ya que actualmente hay mucha data sobre la TRH en el contexto de las neoplasias más frecuentes, la toma de decisiones del profesional médico dependerá de varios factores como las características de la enfermedad oncológica y el tratamiento que recibió o recibe, las particularidades de la terapia hormonal de reemplazo que se planea utilizar y las características endocrinológicas del tumor (ej. Receptores hormonales, terapia oncológica hormonal, los efectos de la hormona femenina en el tejido en general). La conclusión es que debe ser una decisión individualizada para cada paciente

### **Determinantes del efecto del ESTRÓGENO en los tejidos**

El efecto del estrógeno en los tejidos es complejo ya que hay múltiples mecanismos de acción de los Receptores Estrogénicos (ER)

Recordar que ERalfa es inductor de proliferación y ERbeta es inhibidor de proliferación. Aun así depende de las interacciones de los subtipos de ER, receptores relacionados a ER y la heterodimerización.

La presencia de Estrógeno y su receptor NO es suficiente para predecir los efectos del estrógeno en ningún tipo celular. El patrón de expresión de receptores no es suficiente para predecir el efecto en cualquier tumor. Sin embargo, sí funciona como un factor de pronóstico y se usa para determinar el tipo de oncoterapia en ciertos cánceres.

## **Determinantes del efecto de la PROGESTERONA en los tejidos**

La progesterona (P) se usa para prevenir el riesgo oncológico sobre el endometrio del estímulo estrogénico sin oposición. Los mecanismos de acción de la progesterona no son menos complejos que los del Estrógeno (E), especialmente porque los progestágenos no tienen un efecto puro tipo progesterona (excepto la micronizada). Por ello, es casi imposible predecir el efecto de E+P del TRH en los tejidos basándose únicamente en la expresión y señalización de los receptores.

Basándose en lo expuesto previamente, la relación de la TRH con cada tipo de cáncer requiere una búsqueda independiente en la literatura. Esta revisión decidió concentrarse en los cánceres más frecuentes y los estudió dividiéndolos en las siguientes categorías:

- A. Cáncer de mama
- B. Cánceres ginecológicos
- C. Otros tipos de cánceres no ginecológicos frecuentes

### **A. Cáncer de Mama**

Está contraindicado el uso de TRH. Únicamente se permiten tratamientos no hormonales (cambios en estilo de vida, gabapentina, venlafaxina o fluoxetina)

Evidencia:

- HABITS (2002): ensayo grande (n=434) randomizado vio un aumento en la recurrencia 26 casos vs 7 en el grupo sin TRH. El estudio se detuvo en 2003. Riesgo Relativo (RR) de recurrencia entre 2.0-3.6
- El ensayo de Estocolmo se detuvo por los resultados del HABITS pero sus resultados no habían mostrado aumento de riesgo de recurrencia (RR=0.82)
- El seguimiento extendido de HABITS mostró RR de Recurrencia de 2.4 (n=442). Se siguió años. El grupo de TRH tuvo 22% recurrencias vs 8% del sin TRH
- El seguimiento extendido del ensayo de Estocolmo (10 años) también indicó aumento de riesgo de recurrencia
- Se estudió también el uso de TIBOLONA
  - Ensayo LIFT vio que una reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo (odds ratio 0.32)
  - Ensayo LIBERATE fue terminado precozmente por mayor riesgo de recurrencia (15.2% vs 10.7%)

Consideraciones al tomar decisiones:

- ✓ Hubo resultados contradictorios sobre el riesgo de recurrencia
- ✓ El efecto de la tibolona puede modificarse por la presencia de ER y oncoterapia hormonal paralela
  - No se vio mayor riesgo en casos ER negativo y con tratamiento con Tamoxifeno
  - Si se vio cuando se trató con inhibidor de aromatasas
- ✓ **Tratamiento vaginal local** de la atrofia urogenital

- Comparando el uso de estrógeno vaginal vs no usuarios de TRH en sobrevivientes de cáncer de mama, se vio recurrencias de 9.1% en el primero vs 29.5% en el segundo
  - Comparando uso de estrógeno vaginal vs Oral, se vio recurrencia de 2.1% vs 7.4%. La mortalidad no fue significativamente diferente.
  - En cuanto a la **duración** de TRH, no se pueden sacar conclusiones directas. Sí se vio que estudios que cubren periodos más largos, tienden a reportar más recurrencias y aumentos de mortalidad, que los más cortos
- ✓ **Mujeres con mutación BRCA + que realizan salpingooforectomía bilateral profiláctica:**
- Con mamas y sin antecedentes de cáncer de mama. Se puede ofrecer TRH a las de edad menopausia natural
  - Con mastectomía profiláctica sin antecedentes cáncer de mama. Se debe ofrecer TRH a la edad de menopausia natural
  - Con antecedentes de cáncer de mama. TRH está contraindicada
  - Se recomienda indicar histerectomía profiláctica cuando tienen mamas intactas ya que en la TRH E +P se vio aumentado el riesgo de cáncer de mama

## **B. Cánceres Ginecológicos**

### **Cáncer de ovario**

❖ **Tumores epitelio superficial (90%):**

Estudios muestran que la TRH **no aumenta la recurrencia** de neoplasia maligna o que incluso aumentaría la supervivencia global de las pacientes. Esto continuó siendo cierto en estudios a largo plazo (42 meses a 19 años)

❖ **Tumor Endometroide (epitelial):**

Podría ser sensible a estrógenos y por ende se sugiere **evitar** TRH

- ❖ **Tumor células germinales:** probablemente no hay riesgo de recurrencia adicional con TRH
- ❖ **Tumor de cordón sexual (tumor de células de la granulosa):** no hay evidencia pero se recomienda como seguro evitar TRH ya que son productores de hormonas.

### **Cáncer Endometrial**

❖ **Tipo I (estrógeno-dependiente)**

La tasa de recurrencia y la supervivencia libre de enfermedad no sólo no fueron peores con TRH (como se esperaría por las características hormono dependiente del tumor) sino que fueron mejores que en los grupos sin TRH. Los estudios no fueron uniformes, algunos con E+P otros solo E. Un meta-análisis de casi 900 pacientes con TRH mostró que la terapia combinada E+P tenía un efecto protector contra la recurrencia del cáncer mientras que terapia de Estrógeno solo no mostró este efecto.

En la mayoría de los estudios el periodo de inicio de TRH después de la cirugía fue 3-12 meses.

❖ **Tipo II (estrógeno independiente)**

No se encontraron estudio sobre TRH en estos sobrevivientes. No obstante, sería lógico pensar que el uso de TRH no es más peligroso que en el tipo I ya que no es estrógeno dependiente.

### **Sarcomas uterinos**

- ❖ **Sarcoma de estroma endometrial**
  - Se debe evitar TRH ya que hay sobreexpresión de receptores de E y P
- ❖ **Leiomiomas**
  - No hay suficiente data para apoyar el uso de TRH si bien parecerían ser tumores no hormono sensibles (no hay acuerdo entre distintos autores)
- ❖ **Carcinosarcomas y Adenosarcomas**
  - Sí se puede usar TRH

### **Cáncer de Cuello Uterino**

- ❖ **Escamoso (80-90%)**
  - No es estrógeno dependiente
  - La TRH E+P tendría un efecto ventajoso para los pacientes
    - Con TRH se vio recurrencia de 20% y supervivencia a 5 años de 80% vs al grupo control 32% y 65% respectivamente
- ❖ **Adenocarcinoma (10-20%)**
  - Comportamiento biológico similar al cáncer de endometrio
  - Probablemente sea beneficioso usar TRH combinada E+P

Conclusión: No estaría contraindicada la TRH

### **Cáncer Vaginal y Vulvar**

- ❖ **Escamoso Vulvar y vaginal**
  - Comportamiento similar al del cuello, TRH no está contraindicada
- ❖ **Adenocarcinoma de células claras vaginal y vulvar**
  - Son muy raros y no hay evidencia de su relación con la TRH

## **C. Cánceres No ginecológicos**

### **Neoplasias Hematológicas**

- ❖ **Leucemias mieloide y linfoide**
- ❖ **Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin**
- ❖ **Mieloma Múltiple**

Se han visto que los Estrógenos tienen efecto beneficioso sobre las células hematopoyéticas (ej. Los precursores linfocíticos son regulados por esteroides sexuales, aumentan la proliferación, diferenciación y supervivencia del linaje de células B). Se concluye que el Estrógeno tiene un efecto neutro y probablemente incluso positivo sobre estas enfermedades

### **Tumores Cerebrales**

El estrógeno parecería promover el crecimiento de tumores malignos del cerebro. Los tumores, en especial el **Meningioma**, parecerían ser sensibles estrógenos y aún más a progesterona.

Así, se debe evitar la TRH.

### **Prolactinomas**

- ❖ **Microprolactinoma:** No es una contraindicación de TRH
- ❖ **Macroprolactinoma:** Depende caso por caso. Si se usa TRH se deberá seguir muy de cerca el tamaño actividad del tumor

### **Melanoma**

El receptor estrogénico beta (ERb) es marcador de mejor pronóstico en este tumor (tiene efecto de inhibición de proliferación).

- ❖ **Tumores locales, ricos en ERbeta,** la TRH con estrógeno podría ser ventajoso o al menos no tendría efectos adversos. Hay un estudio de 206 pacientes que lo demostró
- ❖ **Melanoma avanzado, metastásico:** Poca información y no hay recomendaciones.

### **Cáncer de Pulmón**

Es un tumor estrógeno-dependiente. Particularmente, en carcinoma de células no pequeñas el estrógeno es un promotor de crecimiento tumoral. De hecho, la investigación sobre el tratamiento se está focalizando en agentes anti-estrogénicos e inhibidores de aromatasas. Por lo tanto, no debe usarse TRH.

### **Cáncer Colorrectal**

Se conoce el efecto protector de las hormonas femeninas. El estrógeno disminuye la incidencia del cáncer y disminuye su progresión mientras que el ERbeta sería un marcador de buen pronóstico. Por ello, se debe ofrecer TRH.

### **Cáncer Renal**

No se ha establecido ninguna relación entre el cáncer y la TRH. Puede ofrecerse TRH si está indicada.

### **Cáncer de Vejiga**

Es un cáncer sensible a estrógenos, es más agresivo en mujeres que en hombres y los tumores ER+ suelen ser de alto grado. Si bien no hay evidencia clínica directa relacionada con TRH, NO debería ser prescripta a sobrevivientes de este cáncer.

### **Cáncer Gástrico**

Se observó que ER positivos se asocia a peores resultados del tratamiento oncológico y a tumores menos diferenciados y más diseminados. La isoforma ERalfa se asocia a tumores de alto grado. Asimismo, la supervivencia se vio que es peor en mujeres que en hombres. Por lo tanto, se debe EVITAR empezar TRH en Ca. Gástrico, en especial si tiene ER+ o PR +.

### **Cáncer Hepático**

El Estrógeno tiene efecto antiinflamatorio y antioxidante que previene la fibrosis y puede inhibir la progresión de Virus Hepatitis B. También se vio una disminución del riesgo de Carcinoma Hepatocelular luego de iniciar TRH. Se concluye que entre pacientes que recibieron TRH, disminuyó la incidencia y mejoró la supervivencia global.

### **Cáncer de Páncreas**

No está asociado al uso de hormona exógena o a factores menstruales. Por lo tanto, la TRH no está contraindicada

### **Cáncer de Tiroides**

No hay evidencia que relacione TRH y el cáncer diferenciado de tiroides. Los sobrevivientes suelen recibir dosis sustitutivas de tiroxina que son supresoras de TSH provocándoles un hipertiroidismo subclínico. Este estado aumenta el riesgo cardiovascular y acelera la pérdida mineral ósea. Dado que la sustitución de estrógenos contrarresta los efectos negativos de la menopausia y del hipertiroidismo subclínico, la TRH no está contraindicada.

### **CONCLUSIONES**

- ✓ La menopausia prematura disminuye la expectativa de vida de las mujeres por años a través de los efectos deletéreos cardiovasculares y sobre el tejido óseo. Se sabe que 17 años de hipogonadismo no tratado equivalen a 2 años de vida perdidos.
- ✓ La calidad de vida con síntomas climatéricos severos es un factor muy importante a considerar
- ✓ Negarle TRH a una paciente para “estar en el lado seguro” es inaceptable. Se debe tomar la decisión ponderando riesgos-beneficios y basándose en evidencia
- ✓ No es fácil evaluar los riesgos de TRH en sobrevivientes de cáncer. Debe ser siempre una decisión individualizada y consensuada con la paciente

Maria Delfina Prini