

Estrogenoterapia Prolongada en Postmenopausicas y Carcinoma de Endometrio: 20 Años de Seguimiento

Samoel SOIHET Z.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Apartado 454, Lima 100, Perú.

(Recibido el 30 de setiembre de 1983. Aceptado el 29 de octubre de 1983)

RESUMEN

SOIHET S. Estrogenoterapia prolongada en postmenopáusicas y carcinoma de endometrio: 20 años de seguimiento. *Ginecol Obstet (Lima)* 1983; **28** (1-2): 33-39. Con el fin de mejorar los síntomas climáticos, desde 1960 se comenzó a administrar de 6-7.5 mg diarios de estrógenos, con la consecuente hemorragia. Algunos legrados mostraron hiperplasia endometrial quística. Luego, se realizaron estudios del endometrio, previos al tratamiento de las candidatas. Durante 20 años fueron seleccionadas 2814 mujeres. Fueron separadas del estudio aquellas con patología cervical, endometrial o mamaria; se les administró estradiol sintético y/o estrógenos conjugados: 0,265-1,25 mg en forma interdiaria. A pesar de los estudios clínicos y epidemiológicos retrospectivos publicados, en favor de que el estrógeno exógeno de reemplazó estaría asociado al cáncer endometrial, en este estudio prospectivo y prolongado se demuestra que no hay relación alguna. Este riesgo ha sido señalado de manera exagerada, porque dichos estudios incluían los casos de hiperplasia endometrial atípica, dentro de los casos de portadoras de cáncer endometrial. Muchas formas de estas han sido criticadas por la manera en que fueron analizadas ya que, confundieron y mal interpretaron la histopatología. Las dosis pequeñas, para satisfacer las necesidades climáticas, pueden ser un indicador de patología endometrial subclínica, desde los primeros meses de su administración. Los que se apoyan en la evidencia epidemiológica de riesgo, debieran incluir esta información en sus estudios analíticos.

Palabras clave: estrogenoterapia, postmenopáusicas, carcinoma endometrial, estudio prospectivo.

ABSTRACT

SOIHET S. Long term estrogen therapy replacement: 20 years follow up. *Ginecol Obstet (Lima)* 1983; **28** (1-2): 33-39. To improve menopause symptoms, since 1960 a dose of 6-7 mg/day of estrogens were prescribed with consequent metrorrhagia. Some curettings showed cystic hyperplasia. Then, endometrial studies to each candidate were made prior to therapy. During 20 years, 2814 women were selected. Patients with cervical, endometrial and breast pathology were discarded. Estradiol or conjugated estrogens: 0,625 mg every other day, were administered. Despite of retrospective studies, clinical and epidemiological publications in support of an association between estrogen replacement therapy and endometrial cancer, in this prospective long term study did not show any link, exaggerating this hazard because of inclusion of atypical hyperplasia cases to those having endometrial cancer. Many forms of criticism were biased as regard manner of observation selection, confusing factors and misinterpretation of the histopathology. Small dose, to meet the specific needs during the first months of use, is an indicator of underlying endometrial pathology. The supporters of epidemiological evidence should include this point in their analysis.

Key words: estrogen therapy, menopause, long term therapy.

La menopausia es una condición en la que existe una deficiencia hormonal y que, como en cualquier otra endocrinopatía, debe ser conducida sin límite en el tiempo. Algunos médicos creen que la menopausia es una condición fisiológica y por lo tanto, intentar corregir la deficiencia estrogénica sería entrometerse en un proceso fisiológico. El 75 % de las mujeres posmenopáusicas, son asintomáticas ante la deficiencia estrogénica¹. El 25% necesita ayuda médica², y serán tratadas con estrógenos en forma cíclica o continuada^{3,4}. Algunas mujeres producen estrógenos endógenos de manera continuada, permaneciendo asintomáticas. Sin embargo, dentro de este grupo, muchas de ellas pueden desarrollar hiperplasia endometrial y una posible subsecuente neoplasia, porque en el climaterio hay un aumento de la conversión endógena de la androstenodiona en estrona. También ocurre, con dosis masivas de estrógenos, exógenos^{5,6}; pero con pequeñas dosis la hiperplasia es significativamente baja. Los estudios a largo plazo en un gran número de mujeres, no han llegado a probar que la acción del estrógeno exógeno sea un factor de riesgo en la génesis del cáncer mamario.

En estudio doble ciego en 84 mujeres, durante 10 años, con estrogenoterapia combinada, no desarrollaron cáncer del endometrio; pero, en 84 mujeres con placebo, algunas de ellas desarrollaron carcinoma endometrial^{4,7-9}. Recientemente, muchos investigadores están administrando progesterona cíclica al régimen estrogénico para prevenir la neoplasia⁹⁻¹². Este estudio me dio la oportunidad de revisar las publicaciones científicas, en lo que se refiere al significado de una perspectiva histórica, habiendo encontrado con sorpresa que el carcinoma de endometrio ha sido diagnosticado de manera abundante, en los últimos años¹³, en todo el mundo; ya sea en países donde se prescribe estrógenos, así como en aquellos en los que no se administra. Creo que este fenómeno se debe a un más estricto criterio diagnóstico para el estudio histopatológico, particularmente con las imágenes que pueden ser interpretadas como malignas^{14,15}. Entre los años 1960-1980, no se ha observado ningún incremento del carcinoma endometrial en Lima, Perú, donde se han administrado estrógenos en forma prolongada^{2,16-18}.

Los estudios retrospectivos, están precedidos por una hipótesis previa. La planificación prospectiva es valiosa, en los casos en que el endometrio puede ser estudiado, previamente a

la administración de estrógenos^{6,11,19}. Con este criterio se planificó el presente estudio y con el objeto de averiguar la evidencia en favor o en contra de la relación del estrógeno exógeno y su riesgo de generar cáncer del endometrio o mama. Creo que hoy, esta controversia se está aclarando, ya que estudios de grandes grupos han demostrado que la estrógenoterapia prolongada, puede ser conducida sin riesgo.

MATERIAL Y METODO

Iniciamos este proyecto en 1960 con el objeto de disminuir los síntomas menopáusicos. Comenzamos administrando estrógenos en una dosis de 6-7,5 mg diariamente, que resultó ser una dosis muy elevada y consecuentemente, se produjeron sangrados desde los primeros meses de uso. Con el objeto de aclarar si ello era o no iatrogénico, decidimos tomar biopsias del endometrio o legrados en cada candidata, al inicio del tratamiento y cada vez que hubiera sangrado, durante el seguimiento con estrógenoterapia.

Durante 20 años, fueron seleccionadas 2814 mujeres. Los casos con patología cervical endometrial o mamaria, fueron separados del estudio. En los últimos años, hay publicaciones en que se afirma que toda mujer en terapia estrogénica seguida, a partir del sexto mes en adelante, deberá ser considerada como un caso de riesgo de carcinoma endometrial. Nuestra serie fue evaluada de 1 a 20 años, tiempo que viene durando este estudio, de carácter prospectivo, con estrógenoterapia (Ver Tabla 1). Las pacientes

Tabla 1. Pacientes y tiempo de seguimiento con estrógenoterapia prolongada.

Seguimiento (en años)	No. de pacientes	Tipo de estrógeno
$n = 2814$		
<i>Premenopausia:</i>		
1-2	300	Tableta anti-conceptiva
<i>Posmenopausia:</i>		
1 < 5	822	Estriol
5 < 10	818	Estradiol y/o estrógeno conjugado
10 < 15	392	
15 < 20	304	
≥ 20	178	

fueron divididas en los grupos siguientes: (a) premenopáusicas (300 pacientes) con 1-2 años de seguimiento y tableta anticonceptiva; y (b) posmenopáusicas (2514 pacientes), con los subgrupos que siguen: (b₁) 178 pacientes con ≥ 20 años de seguimiento; (b₂) 304 pacientes con

15<20 años de seguimiento; (b_3) 392 pacientes con 10<15 años de seguimiento; (b_4) 818 pacientes con 5<10 años de seguimiento; y (b_5) 822 pacientes con 1<5 años de seguimiento. Todas ellas recibieron estradiol sintético y/o estrógenos conjugados. También en 822 casos, recibieron estriol durante 1-5 años^{17,20}.

Las indicaciones terapéuticas fueron: Síndrome Climatérico (espontáneo o quirúrgico); Profiláctico, en mujeres menopáusicas asintomáticas; Histerectomizadas, con ooforectomía bilateral y en insuficiencia ovárica precoz (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Indicaciones terapéuticas ($\eta = 2814$)

Diagnóstico	No. casos	
Síndrome climatérico	494	(17,54)*
Ooforectomía bilateral	14	(0,50)
Insuficiencia ovárica prematura	26	(0,92)
Profiláctico o electivo	1604+263** = 1867	(66,33)
Histerectomizadas	376+ 37** = 413	(14,70)

* Las cifras entre parentesis indican porcentajes.

**Premenopáusicas.

La selección de las candidatas, antes de iniciar la terapia, fue determinada por la colpocitología (2814), biopsia endometrial (1870), legrado (531). Las mamas; por el examen físico (2 814), mamografía (176), biopsia (8) por aspiración y/o biopsia quirúrgica, con el objeto de descartar patología.

Los hallazgos fueron: Displasia cervical, en 16 casos, Carcinoma invasivo, en 2 casos; Hiperplasia endometrial, en 32 casos, de los cuales 3 eran focales, 3 adenomatosis, 2 atípica y 1 caso de adenocarcinoma.

En las mamas, los hallazgos fueron: 414 pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad fibroquística, de los cuales 14 eran sospechosos, a quienes se les sometió a biopsias. Un caso fue portador de adenocarcinoma y los restantes presentaban solo cambios patológicos benignos.

Nuestras estadísticas locales demuestran que el Perú es un país con una alta incidencia de cáncer cervical, 97/100 000 pero, en cáncer de endometrio es solo 10/100 000 y de mama 52/100 000, entre los 35-65 años de edad.

La edad del grupo varió de los 27-87 años con una mediana de 61,4. La composición era: 72,5 % Mestizo Americano, 26 % Blanco y 1,5 % Negro + Oriental.

Tipo de estrógeno, dosis y régimen terapéutico

En el grupo incluimos 300 pacientes, con cambios premenopáusicos, que recibieron durante uno, pero menos de dos años, combinación de estrógeno-gestágeno (tabletas anticonceptivas), con el objeto de regular las hemorragias uterinas disfuncionales (Ver Tabla 3). El contenido estrogénico fue de 10,5-55 mg como dosis total mensual y luego incorporadas al programa de estrógenoterapia. Experimentamos con tres regímenes terapéuticos: (1) Interdiario (2) Diario y (3) Cíclico, en 1692 casos con estradiol sintético y/o estrógenos conjugados. La dosis total mensual fue de 18,75 37,5 y 25 mg. Cuando contamos con Estriol en el mercado, desde hace 7 años, 822 pacientes recibieron desde entonces este tipo de estrógeno, también en regímenes interdiarios, diario y cíclico, con una dosis total mensual de 30,0 60,0 y 40,0 mg, respectivamente.

RESULTADOS

Hallazgos histopatológicos en los casos que sangraron durante la estrogenoterapia

Las 300 pacientes con tableta anticonceptiva, tuvieron el esperado sangrado de privación. Sin embargo, el endometrio fue estudiado igualmente antes de ingresar al régimen estrogénico puro.

Tabla 3. Tipo de estrógeno y régimen terapéutico ($\eta = 2814$)

Hormona	Casos	Régimen terapéutico	Dosis mensual (en mg)
Tableta Anticonceptiva (2 años)	300	21/28 días	10,50/55,00
Estradiol y/o estrógenos conjugados	1692	interdiario 15/30 diario 30/30 cíclico 20/30	18,75 37,50 25,00
Estriol	822	interdiario 15/30 diario 30/30 cíclico 20/30	30,00 60,00 40,00

Las 1689 pacientes que tenían el útero *in situ*, fueron divididas en dos grupos. (1) Pacientes que sangraron, antes del sexto mes de iniciada la terapéutica estrogénica y que en el estudio anatomopatológico del legrado mostraron: Endometrio Proliferativo 139 pacientes; Hiperplasia endometrial focal 9 pacientes; Hiperplasia endometrial difusa 3 pacientes; Hiperplasia Adenomatosa 1 paciente; Hiperplasia Adenomatosa atípica 1 paciente; Poliposis 3 pacientes; Adenocarcinoma 1 paciente. (2) Pacientes que sangraron, después de los seis meses, con la medicación (el riesgo de la estrógenoterapia ha sido sustentado por algunos investigadores que ocurre después del sexto mes de administración continua de estrógeno) los tejidos obtenidos en la biopsia o en el legrado mostraron: Endometrio proliferativo en 41 pacientes; Hiperplasia focal en 2 pacientes;

Pólipos con endometrio atrófico en 8 pacientes. En 712 pacientes con útero *in situ*, de los 822 que recibieron estriol y que sangraron antes del sexto mes de tratamiento, mostraron al examen anatomopatológico: Endometrio proliferativo, en 34 casos; Hiperplasia focal, en 2 casos y ningún otro cambio patológico. En aquellas pacientes que sangraron a partir del sexto mes y en adelante, el endometrio fue proliferativo y/o tenía pólipos, en dos de cada uno (Ver Tabla 4).

Neoplasias malignas esperadas y observadas durante la estrógenoterapia prolongada

De los 2814 casos estudiados, 2394 tenían el útero *in situ*. El riesgo de aumento de neoplasia aplicada a nuestra frecuencia y a las estadísticas locales, se esperaba que sería de tres a nueve veces mayor, por lo tanto, esperábamos de dos a seis casos nuevos y solo hallamos un

Tabla 4. Hallazgos histopatológicos en las pacientes que sangraron durante la estrógenoterapia

Tipo de estrógeno	Hallazgos Histopatológicos	< de 6 meses de tratamiento	≥ de 6 meses de tratamiento
<i>Tableta anticonceptiva</i>	Endometrio mixto	300*	
	Pólipo	3	
<i>Estradiol sintético y/o Estrógenos conjugados</i> (1689 pacientes con útero <i>in situ</i>)	Endometrio proliferativo	139	41
	Hiperplasia focal	9	2
	Hiperplasia difusa	3	—
	Hiperplasia adenomatosa	1	—
	Hiperplasia adenomatosa atípica	1	—
	Adenocarcinoma	1	—
	Otros (atrófico, pólipo)	3	8
<i>Estriol</i> (712 pacientes con útero <i>in situ</i>)	Mucorrea	192	82
	Endometrio proliferativo	34	2
	Hiperplasia focal	2	—
	Hiperplasia difusa	—	—
	Hiperplasia adenomatosa	—	—
	Hiperplasia adenomatosa atípica	—	—
	Adenocarcinoma	—	—
	Otros (atrófico, pólipo)	—	2
	Mucorrea	29	9

* Incorporados después de 1-2 años, solo a estrógenos.

Tabla 5. Neoplasias malignas, esperadas y observadas, durante la estrógenoterapia

Localización	Neoplasias malignas esperadas	Neoplasias malignas observadas
Endometrio 2394 úteros	2 (de 3-9 veces mayor)	1 (Dx. al 5o. mes c/Rp)
Cervix 2394 úteros	2	1
Mama 2814 (todos los casos)	2-3 (1,3-2 veces mayor)	1 (Dx. a los 12 años c/Rp)
Otros sitios 2814 (todos los casos)	6,8	5

Tomado de:

OMS Empleo Optimo de la Radioterapia. Informe de una Reunión de Investigadores de la OMS. Ginebra: OMS. 1980, Serie de Informes Técnicos No. 644.

sometió a biopsia quirúrgica. El estudio histopatológico en estas 21 pacientes fue negativo, excepto uno que mostró ser adenocarcinoma, en el décimosegundo año de tratamiento prolongado con estrógenos. La lesión se mantuvo estacionaria en 348 pacientes luego de 6 meses de tratamiento, disminuyó en 14 de 24; e incrementó en 31.

La magnitud del riesgo asociado entre la administración de estrógenos y adenocarcinoma del endometrio, ha sido exagerada porque la metodología empleada por los epidemiólogos, en estudios retrospectivos desde 1975, indican un riesgo que aumenta entre 1,7-20 veces mayor en la generación de cáncer entre sus usuarias. El factor riesgo debe ser colocado en una perspectiva adecuada. Por ejemplo, existe de 3-9 veces mayor riesgo de carcinoma de endometrio en posmenopáusicas que tienen de 10-20 kg de sobrepeso. En los EUA la probabilidad que mujeres, sin medicación, desarrollen carcinoma del endometrio es de 100/100 000. El riesgo relativo que Wilford Hall, USA Medical Center, obtuvo en su estudio prospectivo fue sólo de 1,8 veces mayor y ha venido disminuyendo, a pesar que se continúa con la estrógenoterapia¹⁰. Un estudio basado en 8998 necropsias, en mujeres en las que no se ha sospechado de cáncer endometrial, se halló que habían de 4-5 veces más, que cuando se diagnostica en vida¹¹.

El rol que puede tener el estrógeno, en el desarrollo de cambios patológicos benignos de la mama, ha sido discutido⁴. El aumento de cáncer mamario, como riesgo por la estrógenoterapia, no tiene un asidero que pueda probarse⁶. Cuanto mas nos informamos de las publicaciones, la controversia nos mostrará que la alta incidencia del cáncer endometrial, cuando se usa estrógenos puros (estudio retrospectivo) 4344/100 000 mujeres y que luego a 7064 pacientes/año, en observación, tuvieron una incidencia de 70,8/100 000. La segunda mayor incidencia de carcinoma de endometrio fue en el grupo no tratado: 2422/100 000 mujeres.

Patólogos de Boston, hallaron casos de discreta a moderada hiperplasia quística^{14,15}. No se observó hiperplasia severa ni carcinoma endometrial. Muchos investigadores han descontinuado el tratamiento cuando encontraron pacientes con sangrado anormal, que les indicaba hiperplasia en camino, porque no pudieron establecer el sangrado por hiperplasia o por privación lo que hace la diferencia entre el

tratamiento continuo o cíclico, abandonado el trabajo en lugar de entusiasmarse.

Histológicamente, el carcinoma endometrial en pacientes que se sometieron a los estrógenos: fueron menos invasivos, muy iniciales, muy claramente diferenciados, al compararlos con grupos control y han sido detectados, muy precozmente.

La hiperplasia endometrial no es un hallazgo frecuente en la premenopausia, la insuficiencia ovárica, anovulación y en la producción persistente de estrógenos por el ovario. El endometrio hiperplásico atípico, muchas veces es reversible en las mujeres a quienes se les ha retirado la fuente productora, como ocurrió en nuestros casos, cuando disminuimos la dosis.

En la actualidad, al aceptar la adición cíclica de progestágenos a la estrógenoterapia en la menopausia¹⁰, parece que disminuiría el riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial o carcinoma, por lo tanto, podemos estar aún más seguros de prescribir estrógenos.

El hecho real es que solo los estudios prospectivos demuestran, como nuestro prolongado estudio, que no hallemos cáncer endometrial en número tan elevado, como lo publican otros autores.

Creemos que los resultados de nuestros casos son debidos a: (1) que se realizó una buena selección de las candidatas para administrarles estrógenos por tiempo prolongado y continuo; (2) porque se les prescribió dosis bajas, que no fueron capaces de sobreestimar al endometrio. A pesar que algunos pacientes con dosis baja, sangraron al reducirla, las hemorragias desaparecieron; y (3) un seguimiento cuidadoso, detectará precozmente cualquier problema. El beneficio es tan grande y el "riesgo" es tan bajo, en comparación de lo bien que se siente la mujer menopáusica, con la terapia.

CONCLUSIONES

La menopausia es un estado de deficiencia hormonal que, como toda endocrinopatía, debe ser manejada sin límite de tiempo. La incidencia de cáncer de endometrio y mama, no aumentó como resultado de la administración de estrógenos de manera prolongada.

La sintomatología del climaterio fue mejorada, en todos los casos en que administramos estrógenos de manera consecutiva, hasta por 20

años. No hay riesgo de producir hiperplasia endometrial, ni cáncer inicial, cuando se administran pequeñas dosis de estrógenos para tratar la sintomatología específica.

La paciente deberá ser examinada, por lo menos dos veces al año, con el fin de determinar anomalías endometriales o de la mama. Particularmente, cuando ocurra sangrado o mucorrea excesiva, se deberá analizar el endometrio y hacer un estudio de este, con una interpretación adecuada.

Se recomienda el uso de estrógenos de manera profiláctica en mujeres asintomáticas. El sangrado que ocurre durante los primeros meses de uso, puede ser un indicador de una patología subclínica del endometrio.

No tenemos evidencia de cancerogénesis en nuestras series estudiadas y se puede administrar estrógenos en dosis pequeñas, interdiario, de manera constante y por largo tiempo sin riesgo, como lo demostró nuestro estudio.

REFERENCIAS

1. Beech J, y col. the effects of long term estrogen administration to woman following hysterectomy. The estrogens in menopause. *Front Horm Res* 1975; **3**:208.
2. Soihet S. Evaluación del Riesgo de Cáncer del Endometrio y Mama en mujeres postmenopáusicas con estrogenoterapia prolongada. *Organon (Perú)* 1981; **11**:0342-5.
3. Gusberg SB. The Individual at high risk for endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1976; **126**:535-42.
4. Nachtigall LE, y col. Estrogen replacement therapy, II A prospective study in the relationship to Carcinoma and Cardiovascular and Metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; **54**:74-9.
5. Dunn LJ, Bradbury JT: Endocrine factors in endometrial carcinoma. A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1967; **97**:465-71.
6. Gambrell RD (hijo) The Menopause: benefits and risks of estrogen-progestogen replacement therapy. *Fert Steril* 1982; **37**:457-74.
7. Fechner RE. Benign breast disease in women on estrogen therapy. *Cancer* 1972; **29**:273.
8. Gambrell RE, y col. Estrogen therapy in breast cancer in post menopausal woman. *J Am Geriat Soc* 1980; **28**:251.
9. Peck D R. Lowman RM. Estrogen and the post menopausal breast. Mammographic considerations. *JAMA* 1978; **240**:1733-5.
10. Gambrell RD (hijo) y col. Use of progestogen challenge test to Reduce the risk of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1980; **55**:732-8.
11. Lauritzen C, Van Keep PA. *Frontiers of Hormone Research* Basil: S Karger 1978; 5.
12. Tzingounis VA, Aksu MF, Geenblatt RB. Estriol in the Management of the Menopause. *JAMA* 1978; **239**: 1638-41.
13. Weiss NS, Szekely DR, Austin DF. Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. *N Engl J Med* 1976; **294**:1259-62.
14. Ziel HK, Finkle WE. Association of estrogen with the development of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1976; **124**:735-40.
15. Ziel HK Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens *N Engl J Med* 1976; **293**:1167.
16. Schiff I, y col. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fert Steril* 1982; **37**:79-82.
17. Soihet S. Ten year follow up in women with continuous estrogen therapy. *Proceedings VII World Congress in Obstet Gynecol* Moscú, 1971.
18. OMS. Empleo Optimo de la Radioterapia. Informe de una Reunión de Investigadores de la OMS Ginebra: OMS 1980. Serie de Informes Técnicos No. 644
19. Sturdee DW, y col. Relations between bleeding pattern, endometrial histology, and oestrogen treatment in menopausal women. *Br Med Jr* 1 1978:1575-7.
20. Hammond CB, Maxon WS. Current status of estrogen therapy for the menopause. *Fert Steril* 1982; **37**:5-25.

III CONGRESO PERUANO DE REPRODUCCION HUMANA

Sociedad Peruana de Fertilidad Matrimonial
XXV Aniversario de su Fundación
Lima, 30 de setiembre - 03 de octubre de 1984

Simposia, Seminarios, Paneles, Coloquios, Temas Libres, Cursos de Post Grado.

Secretaría General:

Leonidas Avendaño 116, Miraflores,
Lima 18 Perú
Telef.: 45-0145