

# ESTROGENOTERAPIA EN MINIDOSIS. HASTA 20 AÑOS de SEGUIMIENTO. EVALUACIÓN COMPARATIVA del RIESGO de CANCER ENDOMETRIAL y MAMA con NO USUARIAS.

DR. SAMOEL SOIHET, PROFESOR EMERITO – UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, LIMA. DR. MAYER ZAHARIA, PROFESOR PRINCIPAL DE RADIOLOGÍA – UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA, LIMA. DR. SANTIAGO CABRERA, PROFESOR ASOCIADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA – UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, LIMA. –

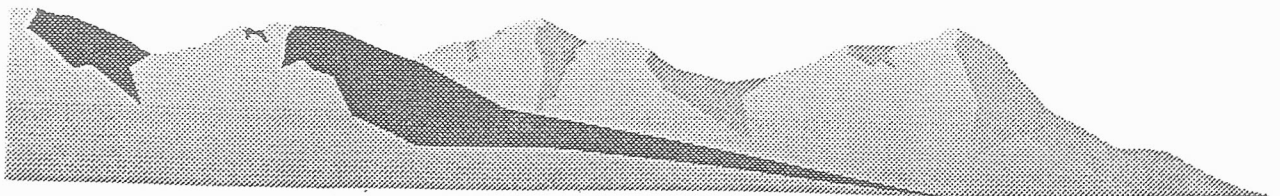


## CENTRO DE ESTUDIOS Y TRATAMIENTO DE LA MENOPAUSIA Y CLIMATERIO HUMANO

REGISTRO PUBLICO No. 11070250

DIRECTOR: DR. SAMOEL SOIHET

DIRECCIÓN : CARLOS PORRAS OSORES 370, LIMA 27 – PERU S. A.  
TEL.: 51 – 1 440 5932 FAX : 51-1 221 3110 e mail : sszmd@terra.com.pe



## SUMARIO

### ESTROGENOTERAPIA EN MINIDOSIS. HASTA 20 ANOS DE SEGUIMIENTO. EVALUACION COMPARATIVA DEL RIESGO DE CANCER ENDOMETRIAL Y MAMA CON NO USUARIAS.

En 1962 comenzamos administrar en Climaterio unicamente estrógenos en dosis de estradiol 6 mgs. ó EE.CC. 7.5 mgs. diarios con la consecuente producción de hemorragia uterina. Algunos legrados mostraron hiperplasia quística, adenomatosa con o sin atípicas. Se redujo la dosis progresivamente.

En pacientes nuevas se realizaron todos los estudios de endometrio previa a la administración de minidosis, y durante 20 años fueron seleccionadas 2814 después de separar las que presentaron patología cervical, endometrial o mamaria de riesgo y recibieron ETR, EE.CC. de 0.3 a 0.625 mgs. o estradiol sintético de 1 a 2 mgs. Este grupo de estudio fué comparado paralelamente con otro similar en incidencias y estadísticas de pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Lima que nunca recibieron estrógeno. A pesar de los estudios retrospectivos publicados en favor de que los estrógenos estarían asociados al cáncer endometrial y/o mamario, en el presente estudio prospectivo mayor de 20 años se demostró que el riesgo de malignidad de endometrio es mínimo y que en mama en el presente estudio es mayor el riesgo de cáncer en las no usuarias que en las que recibieron estrógeno y los beneficios lo justifican.

El riesgo de neoplasia endometrial al inicio del uso estrogénico fué muy exagerado porque aquellos estudios incluían erróneamente las hiperplasias atípicas con casos de cáncer endometrial. Esto fué muchas veces criticadas por la manera que fueron evaluadas, ya que confundieron o mal interpretaron la histopatología. Las dosis bajas fueron suficientes para satisfacer las necesidades climatéricas, y además pueden ser indicadores de la patología subclínica desde los primeros meses de su administración. Los que se apoyan en la evidencia epidemiológica de riesgo, deberían incluir esta información en sus estudios analíticos.

Solamente las premenopáusicas con sangrados irregulares, con oligomenorrea o HUD, se les administró la combinación de estrógeno más pregestina (tabletas anticonceptivas) con el fin de regular la frecuencia y el volumen menstrual por un tiempo no mayor de 18 ciclos y que al suspender, la paciente entraba en amenorrea menopáusica definitiva.

Nunca más las pacientes de este estudio recibieron la combinación estrógeno más pregestina de cualquier tipo o dosis, solo recibieron estrógenos en dosis bajas en todos los casos y hemos pasado más de 20 años en nuestra serie sin neoplasia endometrial y solamente un caso de cáncer de mama a los doce años consecutivos de ETR en 2814 casos.



ESTROGENOTERAPIA EN MINIDOSIS. HASTA 20 AÑOS DE SEGUIMIENTO. EVALUACION COMPARATIVA DEL RIESGO DE CANCER ENDOMETRIAL Y MAMA CON NO USUARIAS.

PROFESOR DR. SAMOEL SOIHET \* \* \*

La menopausia es una etapa de la vida de la mujer en la que hay deficiencia de hormonas ováricas, caída de los estrógenos y que, como cualquier endocrinopatía debe ser conducida sin límite de tiempo. Algunos médicos creen que la menopausia es una condición fisiológica y que por lo tanto intentar corregir la deficiencia estrogénica sería entrometerse en un proceso fisiológico. El 75% de las mujeres son asintomáticas ante la deficiencia estrogénica<sup>1</sup>, el 25% necesita ayuda médica<sup>2-3</sup> y serán tratadas con estrogenoterapia de remplazo (E T R) sola o combinada con las progestinas.<sup>4-5-6</sup> Algunas mujeres producen estrógenos endógenos de manera continuada permaneciendo asintomáticas. Sin embargo dentro de este grupo, muchas de ellas pueden desarrollar hiperplasia endometrial y posible neoplasia subsecuente porque en el climaterio hay una conversión endógena de la androestenodiona en estrona. También ocurre con dosis masivas de estrógenos exógenos,<sup>7-8-9</sup> pero si se administran pequeñas dosis la reacción hiperplásica es muy rara. Múltiples estudios a largo plazo en un gran número de mujeres, no han llegado a probar que la acción del estrógeno solo, sea un factor de riesgo en la génesis del cancer mamario.<sup>7-8-11-15</sup>

Estudios doble ciego con diferentes investigadores en la que se dio estrógenos sintéticos y/o conjugados en minidosis no desarrollaron cancer endometrial; pero en grupos similares con placebo algunas de ellas desarrollaron cancer endometrial. Recientemente muchos investigadores

---

\* Profesor Emérito de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

\*\* Fundador de: 1.- International Menopause Society (IMS), de: 2.- Sociedad Peruana del Climaterio (SPC), de: 3.- Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM).

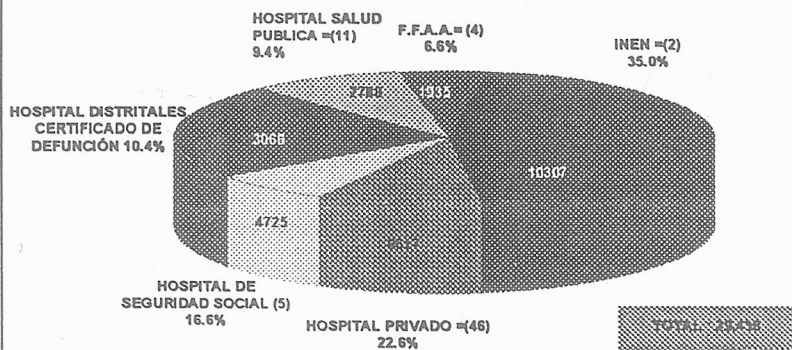
están administrando progestinas variadas, cíclica o combinada para prevenir la neoplasia.<sup>12</sup>

Estos estudios me dieron 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 años en todo el mundo,<sup>16-17-18</sup> ya sea en países donde se prescribe estrógenos así como en aquellos en los que no se administran.<sup>4-7-9</sup> 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.<sup>13</sup> Entre los años 1960 y 1998, no se han observado ningún incremento del carcinoma endometrial en Lima-Perú, donde se ha administrado estrógenos en forma prolongada.<sup>20</sup> Tablas # 1,2,3,6,y7. 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 del estrógeno. Con este criterio se planificó el presente estudio y con el objeto de averiguar la evidencia a favor o en contra de la relación del estrógeno exógeno y su riesgo de generar cancer de endometrio o mama. Creo que hoy esta controversia se está aclarando, ya que los estudios de grandes grupos han demostrado que la estrogenoterapia prolongada, puede ser administrada sin riesgo.<sup>11</sup> Sin embargo, los beneficios de la estrogenoterapia de remplazo -E T R -, controla los bochornos o sofocos, reduce la atrofia vulvovaginal, mantiene los niveles de colágeno, mantiene la densidad ósea, disminuye el riesgo de fractura, reduce el riesgo de infarto de miocardio,<sup>29</sup> reduce los accidentes cerebrales y otros. La administración de estrógenos conjugados en mujeres sanas durante una década no aumentaba el riesgo de cancer de mama.<sup>25-28</sup> Tablas # 8 y 9.



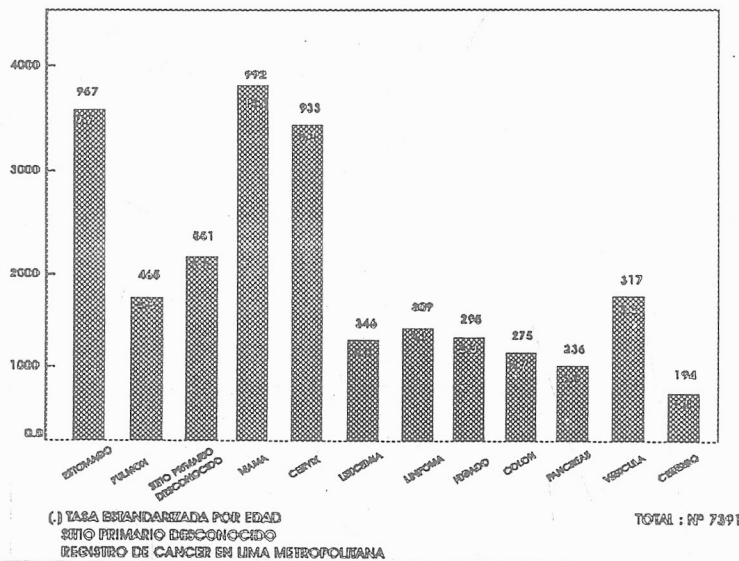
TABLA N°1

FUENTES DE PRIMER DIAGNOSTICO (MUJERES) \*

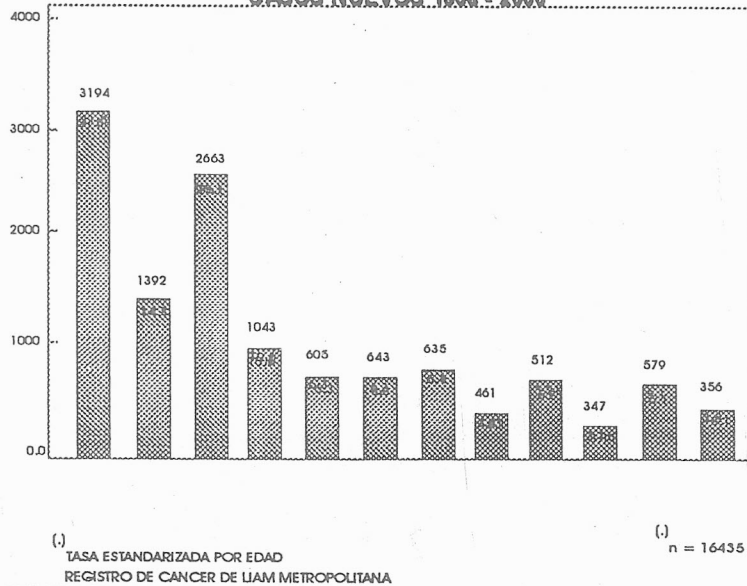


\* REGISTRO DE CANCER DE LIMA METROPOLITANA

SITIOS DE CANCER MAS FRECUENTES - MORTALIDAD 1968 - 2000 TABLA N°2

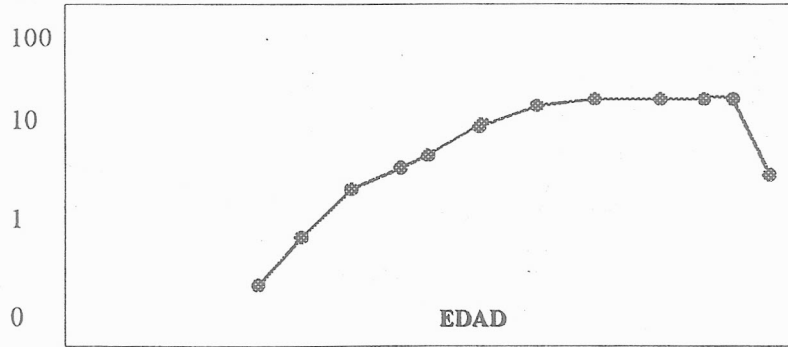


SITIOS DE CANCER MAS FRECUENTES EN MUJERES CASOS NUEVOS 1968 - 2000 TABLA N°3



**TABLA N°7**  
**INCIDENCIA DE CANCER EN CUERPO UTERINO**  
**1968 - 2000**

TASA POR 100.000



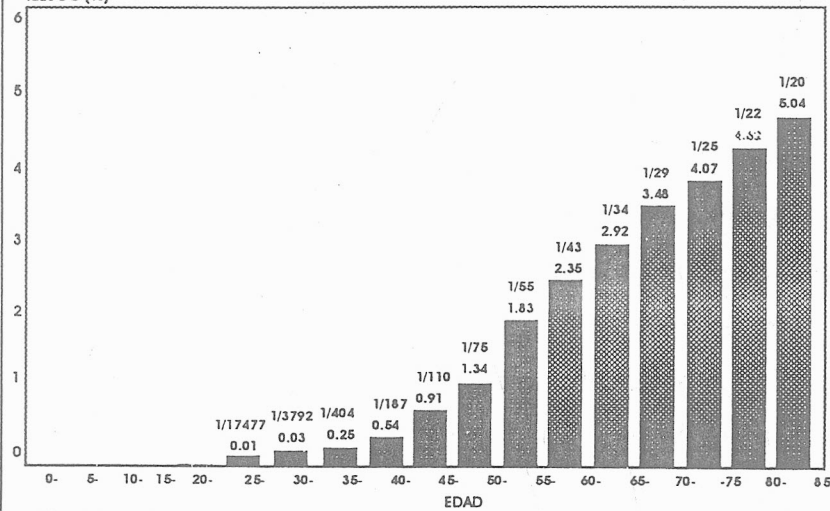
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85+

\*TASA DE INCIDENCIA ESPECIFICA POR EDAD.

REGISTRO DE CANCER DE MAMA DE LIMA METROPOLITANA

**RIESGO ACUMULADO DE DESSROLLAR CANCER DE MAMA FEMENINA** TABLA N° 8  
**1960 - 2000**

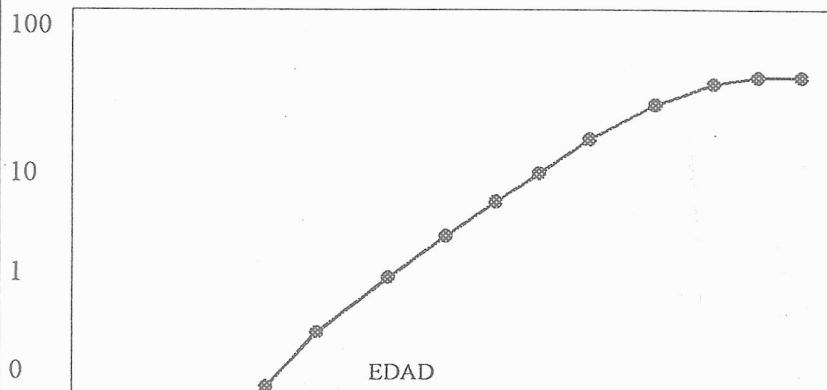
RIESGO (%)



(\*) 1 DE CADA 20 MUJERES  
 (\*\*\*) RIESGO DE 5.04 %  
 RIESGO DE CANCER EN LIMA METROPOLITANA

**TABLA N°9**  
**MORTALIDAD POR CANCER DE MAMA FEMENINA**

TASA POR 100.000



0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 75 80 85+

TASA POR MORTALIDAD ESPECIFICA POR EDAD

REGISTRO DE CANCER DE MAMA EN LIMA METROPOLITANA

Hay una controversia o riesgo limitado cuando se utilizó dosis de estrógenos sintéticos. No hay prueba concluyente que cualquier forma de E T R cause cancer mamario. La combinación de estrógenos y progestinas tiene un aumento discreto de riesgo de cancer de mama. Informe: Women Health Initiative.<sup>32</sup> Debemos aceptar que el cancer de mama está aumentado con la edad en las mujeres aunque no sean usuarias de la E T R. Tablas # 4 y 5.

#### **MATERIAL Y METODO**

Iniciamos este proyecto en 1962 con el objeto de disminuir los síntomas menopaúsicos. Comenzamos administrando estrógenos en una dosis que lo consideré muy alta de 7.5 mgs al día y que consecuentemente se produjeron sangrados desde los primeros semanas de uso. Con el objeto de aclarar si ello era o no iatrogénico, decidimos tomar biopsias de endometrio o legrados en cada paciente al inicio del tratamiento y cada vez que hubiera sangrado durante el seguimiento con estrógeno. Durante 20 años fueron seleccionadas 2814 mujeres. Los casos con patología cervical, endometrial o mamaria que podían ser de riesgo, fueron separados del estudio.

En los últimos años<sup>22</sup> hubieron publicaciones que afirmaban que toda mujer en E T R, a partir del sexto mes en adelante deberá ser considerada como un caso de riesgo de cancer endometrial, por eso ante cualquier tipo de sangrado se le tomaba una muestra del endometrio para el estudio histopatológico respectivo. Nuestra serie fue evaluada en grupos desde uno a 5 años, de 5 a 10 años,<sup>3</sup> de 10 a 15 años, de 15 a 20 años y más de 20 años consecutivos. Las pacientes fueron divididas en los siguientes grupos:

- a. Premenopaúsicas (300 pacientes) con uno a dos años de seguimiento recibiendo tabletas anticonceptivas, primariamente para regular la hemorragia disfuncional propia de esta época; y
- b. Postmenopaúsicas (2514), con los subgrupos que siguen : b.1: 178 pacientes con más de 20 años de seguimiento; b.2: 304 pacientes de 15 a menos de 20 años de

seguimiento; b.3: 392 pacientes con 10 a menos de 15 años de seguimiento; b.4: 818 pacientes con 5 a menos de 10 años de seguimiento y b.5: 822 pacientes con 1 a menos de 5 años de seguimiento. Las pacientes recibieron estradiol sintético y/o estrógenos conjugados.<sup>18</sup> Tabla # 10.

Las indicaciones terapéuticas fueron: Síndrome climatérico (espontáneo o quirúrgico), electivo o profiláctico en mujeres asintomáticas; Histerectomizadas con ooforectomía bilateral y en menopausia precoz. Tabla # 11.

La selección de candidatas fue determinada por las siguientes pruebas: Colpocitología en 2814 casos tumoral y hormonal, biopsia endometrial 1870 y Legrado en 531. Mamas por examen físico las 2814, mamografía 176, biopsia 8, que fueron por aspiración o quirúrgica.

Los hallazgos fueron: Displasia cervical en 16 casos, carcinoma infiltrante en 2 casos. Hiperplasia endometrial<sup>19-21</sup> en 32 casos, de los cuales 3 eran focales, 3 adenomatosos, dos con atípicas y un caso adenocarcinoma en el quinto mes de iniciado el estudio.

Los hallazgos en mamas fueron: 414 pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad fibroquística, de las cuales 14 eran sospechosos y fueron biopsiados. Un caso fue el de carcinoma y los restantes presentaron cambios patológicos benignos.<sup>10-11-12</sup>

Nuestras estadísticas locales demuestran que el Perú es un país con alta incidencia de cancer cervical, 45/100 000, pero en cancer de endometrio es solo de 3/100 000 y de mama 31/100 000 entre los 35 a 65 años.

Las edades de nuestros casos variaron de los 27 a los 87 años con una media de 61.4. La composición racial era 72.5% Mestizo Americano, 26% Blanco y 1.5% negro + Oriental.

**TABLA N° 10**

**N° PACIENTES Y TIEMPO DE SEGUIMIENTO CON ESTROGENOTERAPIA PROLONGADA**

SEGUIMIENTO (EN AÑOS)	N° DE PACIENTES	TIPO DE ESTROGENOS
≥ 20 AÑOS	N=2814	
PREMENOPAUSICAS 1-2	300	TABLETA ANTICONCEPTIVA
POSMENOPAUSIA:		
1 < 5	822	ESTRADIOL Y/O ESTROGENO CON- JUGADO
5 < 10	818	
10 < 15	392	
15 < 20	304	
≥ 20	178	

I  
M  
C  
R  
I  
M  
E  
N  
T  
O  
  
DE 1-18 MESES

**TABLA N° 11**

**INDICACIONES TERAPEUTICAS**

DIAGNOSTICO	N° CASOS	%
	2814	
SINDROME CLIMATERICO	494	(17,54)
OFORECTOMIA BILATERAL	14	(0,50)
INSUFICIENCIA OVARICA PREMATURA	26	(0,92)
PROFILACTICO O ELECTIVO	1604+263**=1867	(66,33)
HISTERECTOMIZADAS	376+ 37**=413	(14,70)

\*\*\*PREMENOPAUSICAS

**Tabla N° 12**

**TIPO DE ESTROGENOS Y REGIMEN TERAPEUTICO**

HORMONA	CASOS	REGIMEN TERAPEUTICO
	2814	
TABLA ANTICONCEPTIVA(2AÑOS)	300	21/28DIAS
ESTRADIOLY/O		15/30INTERDIARIO
ESTROGENOS	3514	30/30 DIARIO
CONJUGADOS	2514	20/30CICLICO

### **Tipo de estrógeno, dosis y régimen terapéutico.**

En el grupo se incluyó 300 pacientes con cambios premenopáusicos, que recibieron de uno a dos años combinación de estrógeno más progestinas (tabletas anticonceptivas), con el objeto de regular las hemorragias uterinas disfuncionales. Tabla # 12. El contenido estrogénico fue de 10/5.55 mgs como dosis total mensual y luego fueron incorporados al programa de estrogenoterapia solo de remplazo.<sup>14-22-24-42</sup>

Experimentados con tres regímenes terapéuticos: 1. Interdiario, 2. Diario, y 3. Cíclico en 1692 casos con estradiol y/o estrógenos conjugados. La dosis total mensual fue de 18.75, 37.5 y 25 mgs.

### **RESULTADOS**

#### **Hallazgos histopatológicos en los casos que sangraron durante estrogenoterapia de remplazo.**

Las 300 pacientes premenopáusicas con oligomenorrea y sangrados irregulares recibieron tabletas tipo anticonceptivas de uno a dos años hasta regular y llegar a la amenorrea menopáusica, propia en esta etapa de la vida y fueron siendo agregados a los grupos postmenopáusicos y a los subgrupos por años de terapia.

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, en las que el estudio histopatológico del legrado biopsico mostraron: Endometrio proliferativo en 139 casos; Hiperplasia endometrial focal en 9 casos; Hiperplasia endometrial difusa en 3 casos; Hiperplasia adenomatosa un caso; Poliposis en 3 casos; y Adenocarcinoma un caso. 2. Pacientes que sangraron después de seis meses con la medicación (el riesgo de la estrogenoterapia 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. Tabla # 13.

#### **Neoplasias malignas esperadas y observadas durante la estrogenoterapia de remplazo prolongada.**

De los 2814 casos estudiados, 2394 tenían el útero in situ. El riesgo de aumento de neoplasias aplicada a nuestra frecuencia y a las estadísticas locales, sería de tres a nueve veces mayor, por lo tanto, esperamos de dos a seis casos nuevos y solo hallamos un solo caso, que fue al inicio del quinto mes de recibir los estrógenos. Creemos que fue muy reciente para pensar que fue debido a la administración de los estrógenos exógenos.<sup>27</sup> Tabla # 17.

En patología maligna del cérvix se esperaba encontrar dos casos nuevos. Solo encontramos un caso, durante la selección de candidatas.

El total de los 2814 casos fueron sometidas al estudio de las mamas. Algunos autores sostienen que la incidencia de cancer de la mama es de 1.3 a 2.0 veces mayor entre las usuarias de estrógenos. Solo tuvimos en nuestras series un caso en doce años de recibir estrógeno,<sup>5</sup> de los 2 a 3 casos esperados.

#### **Actitud ante los hallazgos patológicos durante el seguimiento de los casos con estrogenoterapia de remplazo. ETR**

Toda paciente que sangró antes del sexto mes del tratamiento, fue sometida a un legrado diagnóstico. En 139 casos con endometrio proliferativo se redujo la dosis. De ellos 14 casos volvieron a sangrar, por lo que fue reducida aun más la dosis. Tres pacientes fueron hysterectomizadas por esta única razón. El estudio histopatológico no mostró hiperplasia ni malignidad.



Después del sexto mes en adelante de tratamiento, 35 pacientes sangraron. Los estudios histopatológicos fueron negativos y se les disminuyó la dosis. Dos pacientes de este grupo fueron hysterectomizadas solamente por esta razón. No se halló hiperplasia ni malignidad en ambos pacientes. De los casos con hiperplasia hallados antes de los seis meses de medicación, bajamos la dosis. En dos casos realizamos la hysterectomía porque mostraron hiperplasia atípica. La paciente con adenocarcinoma, fue tratada en forma convencional, este grupo fue diagnosticado en el quinto mes del ETR.

A todas ellas disminuimos las dosis. Los legrados mostraron solo pólipos y endometrio atrófico en los que sangraron ocasionalmente.

Nos dimos cuenta que cuando la mucorrea aumentaba era un indicio de buena reacción estrogénica, y ante esta observación, bajamos la dosis con el fin de disminuir la mucorrea y la sobre estimulación y consecuentemente sangrado.

#### **Hallazgos en la mamas durante la ETR prolongada**

Durante la selección de los 2814 casos, encontramos 1983 pacientes en las que el examen físico fue normal, 414 con enfermedad fibroquística y que estas permanecieron como tal en los 393 casos. A 14 pacientes se les sometió a una biopsia. El estudio histopatológico de estas pacientes fue negativo para malignidad, excepto una que mostró adenocarcinoma ductal en el doceavo año con tratamiento. La mastitis fibroquística prácticamente se mantuvo igual pero a la larga se notó disminución y en 31 casos se consideró algo de incremento.

La magnitud del riesgo asociado entre la administración de estrógenos y adenocarcinoma del endometrio, ha sido exagerada por la metodología empleada por epidemiólogos<sup>28</sup> en estudios retrospectivos desde 1975, indican un riesgo que van desde 1.5 a 2 veces en la generación de cancer

**TABLA N° 13**

**HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN PACIENTES QUE SANGRARON DURANTE ETR**

Tipo de Estrogeno	Hallazgos Histopatologicos	< 6meses de Tratamiento	> 6meses de Tratamiento
Tableta anticonceptiva	Endometrio mxto	300*	
	Polipo	3	
Estradiol sintetico y/o	endometrio proliferativo	139	4
	Hiperplasia focal	9	2
Estrogenos conjugados 2394 pacientes con utero In situ)	Hiperplasia difusa	3	-
	Hiperplasia adenomatosa	1	-
420 sin utero	Hiperplasia adenomatosa atipica	1	-
	Adenocarcinoma	0	1
TOTAL 2814	Otros(atrofico,polipo)	3	8
	Mucorrea	192	82

\*Incorporados despues de 1-2afios,solo a estrogenos

**TABLA N°14**

**RIESGO RELATIVO DE CANCER DE ENDOMETRIO CON H T R INVESTIGADORES**

INVESTIGADORES	RIESGO RELATIVO
SMITH Y COLS 1975	4.5
ZIEL Y COLS 1976	13.9
MACK Y COLS 1976	8.8
GRAY Y COLS 1977	11.6
MAC DONALD Y COLS 1977	7.9
WIGLE Y COLS 1978	5.2
HORWITZ Y COLS 1978	12.0
HOOPERLAND Y COLS 1978	6.7
ANTUNES Y COLS 1979	15.0
WELLS Y COLS 1979	8.2
HULKA Y COLS 1980	4.2
SHAPIRO Y COLS 1980	6.0
JELOVSEK Y COLS 1980	4.8
SPENGLER Y COLS 1981	8.6
STAVRAKI Y COLS 1981	14.4
KELSEY Y COLS 1982	8.2
LA VECHIA Y COLS 1982	2.7
HENDERSON Y COLS 1983	3.1
SOIHET Y COLS 2000	0.3

**TABLA N°15**

**RIESGO RELATIVO DE CANCER DE MAMA CON H T R**

**INVESTIGADORES**

INVESTIGADORES	RIESGO RELATIVO
HOOVER Y CLS 1976	1.30
SARWERTLL Y COLS 1977	0.82
ROSS Y COLS 1980	1.10
JICK Y COLS 1980	0.90
HULKA Y COLS 1980	0.80
GAMBRELY COLS 1981	0.34
BRINTON Y COLS 1981	1.24
KELSEY Y COLS 1981	0.90
HULKAY COLS 1982	1.20
HIATT Y COLS 1984	1.90
KAUFMAN Y COLS 1984	0.80
LA VECHIA Y COLS 1986	1.60
BRINTON Y COLS 1986	1.40
HUNT Y COLS 1987	1.70
WINGO Y COLS 1987	0.80
BERGKVIST Y COLS 1987	1.10
SOIHET Y COLS 2000	0.80

TABLA N°16					
H T R DE REEMPLAZO Y RIESGO DE CANCER DE MAMA MEDICAL COLLEGE OF GEORGIA 1978-1990					
Edades	Paciente/año en Observacion	Incidencia por 100000	Casos Esperados	Casos Observados	Riesgos Relativos
20-24	276	1.1	0.003	0	0
25-29	252	8.4	0.02	0	0
30-34	432	27.5	0.66	0	0
35-39	996	66.0	1.14	0	0
40-44	1680	114.6	1.93	0	0
45-49	2016	169.8	3.42	0	0
50-54	2064	194.6	4.02	1	0.25
55-59	2028	244.3	4.95	1	0.20
60-64	1512	292.2	4.42	1	0.23
65-69	708	331.5	2.35	3	1.28
70-74	660	363.3	2.39	0	0
75-79	204	380.2	0.78	0	0
80-84	192	397.3	0.76	0	0
+ 85	24	386.1	0.09	0	0
Total 13 044			26.93	6	0.14

TABLA N°17		
NEOPLASIAS MALIGNAS, ESPERADAS Y OBSERVADAS, DURANTE LA ESTROGENOTERAPÍA		
Localizacion	Neoplasias Malignas Esperadas	Neoplasias Malignas Oberservadas
Endometrio 2394 uteros	2 (De 3-9 Veces Mayor)	1 (dx.al 50.mes c/Rp)
Cervix 2394 uteros	2	1
Mama 2814(todos los casos)	2-3 (1,3-2veces mayor)	1 (dx.alos 12 añosc/Rp)
Otros sitios 2814 (todos los casos)	6.8	5

Tomado de: OMS empleo optimo de la radioterapia.informe de una reunion de Investigadores de la OMS Ginebra 1980. Serie de Informes tecnicos No 664.

TABLA N°18				
ACTITUD ANTE LOS HALLAZGOS PATOLOGICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO CON E T R				
Hormona y Patologia	Tratamiento < 6 meses	Resultados	Tratamiento > 6 meses	Resultados
Estradiol sint. y /o Estrog. conjug.				
Endometrio proli. Hiperplasia:	273 dosis red.	14con t/3hist	44 dosis red.	2con t/2his
Focal	111	1con t/1hist	1	1 histerec
Difusa	5	-	-	-
Adenomatosa	1 histerectomia	-	con t c/Rp	-
Atipica	1 histerectomia	con t c/Rp		
Adenocarcinoma	1 Radium+Hister			
Otros(atrofico,polipo)	3DyC/1Hist		15 atro.+3 pol DyC/1hist	
Mucorrea	192 dosis red.	98 mejoraron	103 dosis red.	con t c/Rp

**TABLA Nº19**

**TASA DE INCIDENCIA \* POR GRUPO Y EDAD  
1960 - 2000**

LOCALIZACION	CASOS	EDAD	TASA ESTANDARIZADA POR EDAD
MAMA	3194	19 - 85	3.18
UTERO**	365	30 - 85	2.80

REGISTRO DE CANCER DE LIMA METROPOLITANA  
\*100,000 \*\* NO SARCOMA

**DELEGADOS DEL REGISTRO DE CANCER EN LIMA METROPOLITANA**

- DR. JAVIER ARIAS STELLA      REPRESENTANTE DE CLINICAS PRIVADAS
  - DR. FELIX BUSTIOS            REPRESENTANTE DE LA SANIDAD NAVAL
  - DR. ROMULO CARDENAS       REPRESENTANTE DE LA SANIDAD DEL EJERCITO PERUANO
  - DR. ALFREDO CORDOVA       REPRESENTANTE DE LA SANIDAD DE LA FUERZA AEREA
  - JESUS NAVARRETE            REPRESENTANTE DEL INSTITUTO PERUANO DE SEGURIDAD SOCIAL
  - JORGE NUÑEZ                 REPRESENTANTE DE LA SANIDAD POLICIA NACIONAL DEL PERU
- DELEGADOS QUE ESTUDIARON LAS ESTADISTICAS EN LIMAMETROPOLITANA Y EL CALLAO.

entre las usuarias. Tablas # 14, 15, 16y19. El factor riesgo debe ser colocado en una perspectiva adecuada. Por ejemplo, existe de 3 a 9 veces más riesgo de carcinoma de endometrio en menopáusicas que tienen 10 a 20 kg de sobrepeso. En los EE.UU de Norteamérica<sup>16</sup> la probabilidad que las 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 solo de 1.8 veces mayor y ha venido disminuyendo a pesar que se continua con la estrogenoterapia. Un estudio basado en 8998 necropsias, en mujeres en las que no se ha sospechado de cancer endometrial, se halló que había de 4 a 5 veces más que cuando se diagnosticaba en vida.

El rol que puede tener el estrógeno en el desarrollo de los cambios patológicos de la mama ha sido discutido. El aumento del cancer mamario como riesgo por la ETR no tiene asidero que pueda probarse.<sup>31</sup> Es cierto que el cancer de mama está incrementado en relación al aumento de años de vida de la mujer. En Europa una de cada 35 mujeres en el climaterio desarrollará cancer de mama.<sup>7-30</sup> En España una de cada nueve mujeres de 80 años desarrollará cancer.

Cuando más nos informamos de las publicaciones, la controversia nos mostrará por un lado la alta incidencia cuando se usa estrógenos puros (estudio retrospectivo). Otros si usan combinado con progestinas.<sup>32</sup> es mayor. Otros informes tuvieron 70.8/100 000 y otro trabajo de un grupo no tratado de 2422/100 000 mujeres. Tablas # 17y18.

Muchos investigadores han descontinuado el estudio cuando encontraron sangrado anormal que les indicaba hiperplasia o por deprivación, lo que hace la diferencia entre tratamiento continuo modificado o cíclico abandonando el tratamiento.<sup>25</sup> Histológicamente el carcinoma endometrial en pacientes que se sometieron a la ETR han sido muy iniciales y que

fueron incluidos con las hiperplasias quísticas incrementando en porcentaje de riesgo. Además estos sangrados ocurren tan precozmente que afortunadas las mujeres que lo padecen serán tratadas muy precozmente sin riesgo del cancer espontáneo que no daría síntomas. El endometrio hiperplásico atípico, muchas veces es reversible en las mujeres a quienes se les ha retirado o disminuido la fuente productora, como cuando ocurrió en nuestros casos.

En la actualidad, al aceptar la adición cíclica o combinada de progestinas, para muchos disminuiría el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma, pero no es así.<sup>27</sup>

El hecho real es que solo los estudios prospectivos demuestran,<sup>3-4-25 WHI<sup>32-36-46</sup></sup> y como nuestro prolongado estudio, que no hemos hallado cancer endometrial en un número tan elevado como lo publicaron otros autores.<sup>21</sup> Creemos que los resultados en nuestros casos son debido a: 1. Que se realizó una buena selección de las candidatas para administrarles estrógeno de remplazo en forma continua y prolongada; 2. Porque se prescribió dosis bajas para no sobre estimular el endometrio. A pesar que algunas pacientes con dosis pequeñas sangraron, al reducirlas aun más, las hemorragias desaparecieron; y 3. Controles cuidadosos, detectarían precozmente cualquier problema. El beneficio es tan grande y el riesgo es tan bajo que está justificado por el bienestar de la mujer climatórica recibir estrogenoterapia de remplazo.

## CONCLUSIONES

La menopausia es un estado de deficiencia hormonal que, como toda endocrinopatía,<sup>30</sup> debe ser manejado sin límite de tiempo. La incidencia de cancer de endometrio y mama, no aumentó como resultado de la administración de estrógenos en dosis bajas de remplazo de manera prolongada.

La sintomatología del climaterio fue mejorada en todos los casos en que administramos ETR en minidosis de manera consecutiva, hasta por 20 años. No encontramos el riesgo de hiperplasia ni cancer inicial del endometrio 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 anormalidades endometriales o de la mama. Particularmente, cuando ocurra sangrado o mucorrea excesiva, se deberá examinar el endometrio y hacer un estudio de este, con una interpretación anatomopatológica adecuada. Recomendamos el uso de estrógenos una vez establecida la menopausia aunque se encuentren asintomáticas, pues el proceso de envejecimiento ya comenzó y la producción estrogénica es mínima o ausente. El sangrado que ocurre antes del sexto mes de tratamiento, puede ser indicador de una patología subclínica del endometrio.

Esta probado definitivamente que esta terapia controla la pérdida de calcio óseo,<sup>30</sup> controla la osteoporosis acelerada que protege de fracturas óseas. Así mismo reduce el riesgo de infarto del miocardio en un 50%, la mujer está psicológicamente feliz y mantiene una vida sexual plena.<sup>23</sup>

No tenemos evidencia de cancerogénesis en nuestras series estudiadas y se puede administrar estrógenos en dosis mínimas en forma estrictamente individual con controles periódicos, de manera constante y por largo tiempo. La incidencia de cancer en este grupo fue seguido por más de 20 años. En endometrio se encontró un caso de cancer inicial antes del quinto mes de iniciado el tratamiento, que probablemente ya era portadora (0.3/100.000). En mama, un caso de cancer a los 12 años de recibir las mismas dosis (0.8/100.000).



## REFERENCIAS

1. Beech, J. et al The effects of long term estrogen administration to women following hysterectomy. The estrogen in menopause. *Front Horm Res* 1975;3:208.
2. Keep Van, PA et al concensus of menopause survery-research. International Opinion. Lancaster MTP Press 1976.
3. Soihet, S. Ten years follow up in Women with continous estrogentherapy. *Proceedings VII world Congress of Gynecology and Obstetrics. Moscow* 1971.
4. Soihet, S. Evaluación del Riesgo de Cancer de endometrio y mama en mujeres postmenopausicas con estrogenoterapia prolongada. *Organon (Perú)* 1981;11:342.
5. Gunsberg, SB. The individual at high risk for endometrial carcinoma. *Am J Obst Gynecol* 1976;126:535.
6. Nachtingall, LE. et al Estrogen replacement therapy. II A prospective study in the relationship to carcinoma, cardiovascular and metabolic problems. *Obs Gynecol* 1979;54:74.
7. Soihet, S. Long-term estrogen therapy in post menopausal women with evaluation of the risks of endometrial and breast cancer. *Excerpta Medica (Amsterdam)* 1980;108:15.
8. Persson Y, Adami HO, Bergkwist L, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogen alone or in conjunction with progestagens. *Br Med J* 1989;298:147.
9. Gambrell, RD. The Menopause benefits and risks of Estrogen-Progesterone replacement therapy. *Fert Steril* 1982;37:457.
10. Fetchner, RE. Bening breast disease on women on estrogene therapy. *Cancer* 1972;29:273.
11. Gambrell, RE. et al Estrgem therapy in breast cancer in post menopausal women. *J Am Geriat Soc* 1980;28:251.
12. Peck, DR., Lowman, RM. Estrogen and the post menopausal breast. *Mammographic considerations. JAMA* 1978;240:1733.
13. Gambrell, RD. Et al Use of progesterone challange test to reduce the risk of endometrial cancer. *Obst Gynecol* 1980;55:732.
14. Lauritzen, C. Keep van, PA. *Frontiers of hormonal research* Basil S. Karger 1978:5.
15. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lin A et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;9(13):1131-7.
16. Weiss, NS. Et al Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. *N Engl J Med* 1976;294:1259.
17. Ziel, HK. Finkle, WE. Association of estrogen with the development of endometrial carcinoma. *Am J Obst Gynecol* 1976;124:735.
18. Ziel, HK. Finkle, WD. Increase risk of endometrial carcinoma among usersusers of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1976;293:1187.
19. Schiff, I. et al Endometrial Hyperplasia in women with continuous estrone therapy regimens. *Fert Steril* 1982;37:79.
20. Zaharia, M. Empleo óptimo de la Radioterapia. Experiencia en INEN (Perú). Reunión de investigadores Ginebra OMS. 1980 Serie de informes técnicos N° 644.
21. Sturdee, DW. et al relations between bleeding pattern endometrial histology and estrogen treatment in menopausal women. *Br Med J* 1978;1:1575.
22. Hammond, CB. Maxon, WS. Current status of estrogentherapy for the menopause. *Fert Steril* 1982;37:5.
23. Gambrel RD. Strategies to reduce the incidence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1196-207.
24. Hann, RG. Compliance considerations with estrogen replacement. Withdrawal bleeding and other factors. *Am J Obst Gynec* 1990;75:59S.
25. Soihet, S. Estrogenoterapia prolongada en postmenopáusicas y carcinoma de endometrio: 20 años de seguimiento. *Ginec Obst (Lima)* 1983;28:33.
26. Whitehead, ML. The role and use of progesterogens *Obs Gyn* 1990;75:59S.
27. Staland, B. Continuous treatment with natural estrogens and progestogens a method to avoid endometrial stimulaion. *Maturitas* 1981;3:145.
28. Steinberg, KK. et al A meta analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1983-29.
29. Barrett-Connor, E., Bush, TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1867.
30. Palacios, S. *Climaterio y Menopausia*. Editorial Mirpal Madrid, 1992.
31. Mann, RD. *Hormona replacement therapy and breast cancer risk* The Parthenon publishing Group Inc. N.J. 07656 USA. 1992.
32. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321-33.
33. Hill DA, Weiss NS, Beresford SA, Voigt JF, Daling JR, Stanford JL. Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1456-61.
34. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and Hormone replacement-therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
35. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The Use of Estrogens and Progestins and the Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
36. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *J Am Med Assoc* 2002;287:734-41.
37. Li C, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle - aged women. *Cancer* 2000;88:2570-7.
38. Cobleigh MA, Berris RF, Bush T et al. Estrogen Replacement Therapy in Breast Cancer Survivors: A Time for Change. *JAMA* 1994;272:540-545.
39. Wile AG, Opfell RW, Margileth DA. Hormone Replacement Therapy in Previously Treated Breast Cancer Patients *Amer J Surg* 1993;165:372-375.
40. Stoll BA. Hormone replacement therapy in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989;25:1909.
41. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of Estrogen Plus Progestin Therapy for Prevention. *JAMA* 2002;288:366-368
42. Colditz G et al. Prospective Study of Estrogen Replacement Therapy and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women *JAMA* 1990;264:2648-2653.
43. Dupont Wd et al. Menopausal Estrogen Replacement Therapy and Breast Cancer. *Arch Int Med* 1991;151:67-72.
44. Steinberg KK et al. A Meta-analysis of the Effect of Estrogen Replacement Therapy on the Risk of Breast Cancer. *JAMA* 1991;265:1985-1990.
45. Gruber DM, Wagner G, Kurz C, Sator MO, Huber JC. Endometrial cancer after combined hormone replacement therapy. *Maturitas* 1999;31(3):237-40.
46. Wang H, Bjurstam N, Björndal H, et al. Interval cancers in the Norwegian breast cancer screening program: frequency, characteristics and use of HRT. *Int J Cancer* 2001;94:594-8.