

5. Bergkvist L, Adami Ho, Persson U, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogenprogestin replacement. N Engl J Med 1989; 321: 293-297.

6. Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Hennekens CH, Rosner B, Speinzer F. Prospective study of strogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. JAMA. 1990; 264: 2648-2653.

HORMONOTERAPIA DE SUPLENCIA EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Ricardo Rueda Sáenz, M.D., FRCSC*

* Director Científico Reprotec Ltda. Santafé de Bogotá.

Resumen

La terapia hormonal de suplencia (ETS/THS) en la mujer previamente tratada de un carcinoma de endometrio es un tema aún ampliamente debatido. En las recomendaciones a la paciente el clínico debe basarse en una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo asociados a cada paciente en particular; versus los potenciales beneficios a obtener con la ETS/THS. Los factores principales a tener en cuenta son: un adecuado entendimiento de la paciente sobre su enfermedad y su pronóstico, y el deseo de ella de correr los riesgos de la THS de acuerdo con la información dada por el clínico, además se debe tener en cuenta el tipo histológico del tumor; su grado de diferenciación, su estudio incluyendo la invasión miometrial, metástasis ganglionares, citologías peritoneales y también el estado de los receptores esteroideos. A su vez se debe tener en cuenta el intervalo de tiempo transcurrido entre el tratamiento de la neoplasia y el inicio de la ETS/THS.

Summary

There is still considerable controversy about hormone replacement therapy (ERT/HRT) in patients previously treated for endometrial cancer. The clinician must base his/her recommendations for each individual patient in an objective balance between a detailed evaluation of every risk factor versus the potential benefits of ERT/HRT. The main factors to consider in every case are: an adequate understanding of the patient about her disease process and her prognosis, her willingness to undertake the potential risks, if any, of ERT/HRT according to the information given by her clinician, the hystologic type of the tumor, grade of differentiation, stage including depth of myometrial invasion, node status, peritoneal cytology and also steroid receptor status. On the other hand, one must take into consideration the time interval elapsed between the cancer treatment and the initiation of ERT/HRT.

Desde los 1979s se ha observado un aumento de la frecuencia de carcinoma del endometrio en mujeres postmenopáusicas que reciben estrogenoterapia de suplencia (ETS). Este efecto se ve contrarrestado por el uso concomitante de progestágenos en la terapia hormonal de suplencia (THS). Esto último se ha corroborado con la evidencia epidemiológica de los efectos en el uso de contraceptivos orales sobre la incidencia de esta neoplasia.

La incidencia anual de Ca. De endometrio en mujeres postmenopáusicas es cinco veces mayor que en mujeres de otros grupos de edades para todas las razas (100: 100000)³. La ETS/THS con antecedentes de Ca de endometrio ha sido motivo de amplia controversia. El temor principal es el de reactivar con la ETS/THS una Ca de endometrio previamente tratado. La magnitud de este riesgo, si existe, no ha sido cuantificada. Muchos expertos argumentan que los beneficios

obtenidos por la THS en cuanto a la disminución del riesgo cardiovascular y protección de la masa ósea superan el riesgo de recurrencia de esta neoplasia en particular. Sobre este tema el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) se ha pronunciado ya dos veces durante la última década por medio de su comité de práctica ginecológica. En estos documentos demuestran que en una encuesta a los miembros de la Sociedad de Oncólogos Ginecológicos (SGO) el 83% de los expertos consultados aprobaron el uso de ETS en pacientes con Ca de endometrio estado I, grado I (Clasificación FIGO 1988); el 56% favorecieron el uso de ETS en estadios I, grado 2 y el 39% en estados I, grado 3. El comité de práctica ginecológica del ACOG concluye que en las mujeres con historia de Ca de endometrio, se puede utilizar la THS como en cualquier otra indicación, pero que el proceso de selección de las candidatas para esta terapia debe

basarse en indicadores pronósticos de ocurrencia de neoplasia, así como el riesgo que la paciente a través de un consentimiento informado esté dispuesta a asumir. Los indicadores pronósticos: tipo celular, grado de diferenciación, profundidad de invasión, receptores para estrógenos y progesterona, son los que se deberán tener en cuenta en el momento de hacerle una recomendación a la paciente.

En ausencia de THS el riesgo de enfermedad persistente en tumores bien diferenciados con invasión superficial de aproximadamente el 5%. En carcinoma de tipo endometrioide moderadamente diferenciado con invasión de 50% del miometrio, existe un riesgo del 10 al 15% de enfermedad persistente, el cual puede incrementarse hasta un 50% en el caso de carcinomas de tipo papilar seroso. En neoplasias pobremente diferenciadas, independientes de su tipo celular, con invasión miometral superior al 50%, el riesgo de enfermedad persistente posterior a tratamientos llega a ser del 40 al 50%.

Debido a que los cambios metabólicos inducidos por los estados de deficiencia estrogénica son significativos, a la paciente se le debe informar de manera completa, incluyendo terapias alternativas a los estrógenos, para permitirle tomar una decisión "informada". Para algunas mujeres la sensación producida por el aminoramiento de los síntomas del climaterio, la necesidad de mejorar una vaginitis atrófica, proveer protección cardiovascular y reducir el riesgo de osteoporosis son argumentos suficientes para el uso de ETS, en comparación con el riesgo de estimular crecimiento tumoral. El ACOG finaliza su boletín mencionando el beneficio de el uso concomitante de progestágenos en estos casos aunque teóricamente plausible no ha sido adecuadamente establecido. Además el uso de dosis efectivas antitumorales de progestágenos pueden ser difícilmente toleradas por la paciente y pueden tener efectos adversos sobre los perfiles de lipoproteínas.

Las recomendaciones para el inicio de ETS en estos casos varían de acuerdo al intervalo de tiempo transcurrido desde el momento en que el tumor fue tratado. Como el 60% de las recurrencias ocurren dentro de los dos primeros años después del tratamiento, es prudente esperar este tiempo en mujeres con tumor residual antes de inducir la ETS. Mientras tanto, se puede considerar la terapia oral o parenteral con progestágenos como el acetato de medroxyprogesterona (MPA) que provee alivio de síntomas vasomotores y algo de protección contra la pérdida de masa ósea. Respecto a la evaluación de receptores esteroideos en el tumor, este factor puede ayudar a el clínico a establecer los riesgos de recurrencia versus los beneficios de la ETS en cada caso en particular. La presencia de receptores en el tumor pueden significar un bajo riesgo de recurrencia pero potencialmente puede incrementar los riesgos de la ETS. A su vez, un tumor con receptores negativos puede tener un riesgo mayor de recurrencia, pero la ETS puede que no afecte adversamente el curso de la enfermedad. Se han propuesto entonces dos categorías de riesgo en cuanto al uso de ETS/THS en mujeres con antecedentes de cáncer de endometrio tratado.

Grupo de trabajo riesgo: 1. Tumor estado I, con receptores negativos, 2. Tumores con receptores negativos y: no

invasión miometral o invasión superficial, ganglios negativos y citología peritoneal negativa. Grupo de alto riesgo: 1. Tumores con receptores positivos y: invasión miometral profunda, ganglios positivos, citología peritoneal positiva, estados II o más.

Las recomendaciones anteriores han sido propuestas en su mayoría para carcinoma de endometrio de tipo endometrioide o adenocarcinoma con diferentes grados de diferenciación de tipo I, el cual ocurre con mayor frecuencia (89-85%) y es precedido por precursores estrógeno-dependientes (hiperplasia).

Para el otro grupo de carcinomas endometriales o denominados del tipo II, que son los de células claras, papilar seroso y adenoescamoso, de menor frecuencia (15-20%), en los cuales el estímulo estrogénico es una causa improbable, de aparición usual después de los 65 años, rodeados de endometrio atrófico, altamente invasivos, que no responden a manipulación hormonal, y que se asocian a mayor mortalidad, no existen recomendaciones claras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith DC, Prentice R, Thomson DC, Herrman WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164-1167.
2. Gambrell RD Jr. Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas* 1986; 8: 159-168.
3. Cancer Statics 1987. *Cancer J Clin* 1988; 38: 2-22.
4. ACOG. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer. Committee opinion No. 80, feb .1990.
5. ACOG . Estrogen replacement therapy and endometrial cancer. Committee opinion No. 126, aug. 1993.
6. Creasman WT. Endometrial cancer: Hormonal influences. En: Popkin DR, Peddle LJ: *Women's Health Today, Proceedings XIV World Congress of Obstetrics and Gynecology*, New York: The Parthenon Publishing Group, Montreal, Sept. 1994; 129-133.
7. Shoupe D, Mishell Jr, DR. Contraindications to hormone replacement. En : Lobo RA. *Treatment of the postmenopausal woman Basic and Clinical Aspects*. New York: Raven Press. 1994; 415-418.