

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## Hormonoterapia de reemplazo y oncogénesis genital

Dr. José Ignacio Badía Arnaiz  
 Instructor de Obstetricia y Ginecología  
 Departamento de Obstetricia y Ginecología  
 Unidad de Ginecología Oncológica

El riesgo de cáncer genital asociado a la estrogénoterapia ha determinado que tanto algunos médicos como las pacientes sientan temor por su uso prolongado, y ha sido una de las razones que frenaron la utilización más masiva de la terapia hormonal de reemplazo en el pasado. En este artículo hacemos una actualización respecto a la eventual relación entre cáncer y hormonoterapia de reemplazo.

### CANCER ENDOMETRIAL

El cáncer endometrial ocupa el tercer lugar entre los cánceres más frecuentes en las mujeres norteamericanas. Aunque los registros de incidencia de cáncer son insuficientes en Chile y los demás países en desarrollo, la importancia relativa del cáncer endometrial en ellos sería menor.

La estrogénoterapia sin oposición de progesterona está asociada a un aumento del riesgo de cáncer endometrial de entre dos y quince veces con respecto a la población que no los utiliza. Esta asociación ha sido documentada en estudios publicados a partir de la década de los '60, la mayoría de los cuales demuestra que el riesgo está relacionado tanto con la dosis como con la duración de la administración de estrógenos. Es así como el riesgo relativo de muerte por cáncer endometrial es de siete veces para dosis altas, en comparación con un riesgo de dos veces para dosis bajas. Por otra parte, el riesgo de desarrollar un cáncer endometrial es significativamente mayor después de dos a cuatro años de uso de estrógenos y aumenta progresivamente hasta diez veces o más, si se usan por diez años. El riesgo retorna al basal después de dos años de interrupción del tratamiento.

Los estrógenos sin oposición de progesterona estimulan la biosíntesis celular y pueden conducir a una hiperplasia endometrial debido a la ausencia de maduración y descamación endometrial. La hiperplasia endometrial puede progresar a una hiperplasia atípica, la cual es considerada como lesión preneoplásica o carcinoma *in situ* (Figura 1).

El cáncer endometrial que se desarrolla en las mujeres que usan estrógenos es generalmente de bajo grado de malignidad, y suele ser diagnosticado en etapas precoces. En efecto, varios investiga-

dores han comunicado una mejor sobrevida entre las usuarias de estrógenos que desarrollan cáncer endometrial respecto de las usuarias con la misma enfermedad.

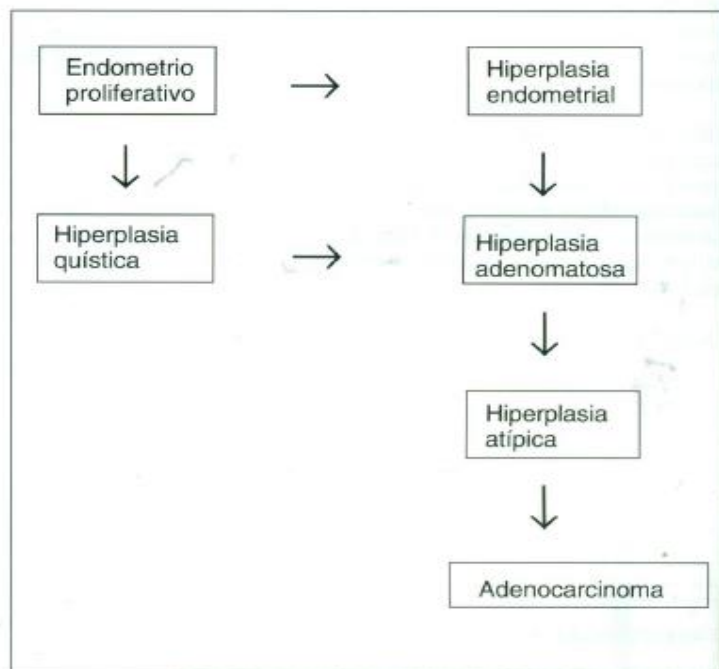


Figura 1. Esquema de la progresión de la hiperplasia endometrial hacia lesiones malignas. Modificado de Campbell PE y Barter GA. The significance of atypical hyperplasia. J Obstet Gynecol Br Commonw 1961; 68:668-672.

Se ha demostrado que la adición de progesterona a la terapia estrogénica reduce tanto la incidencia de hiperplasia como de cáncer endometrial (Tabla 1). La adición de progestinas no sólo

evita el mayor riesgo de cáncer endometrial asociado a la estrogenoterapia pura, sino que lo reduce a un nivel inferior al de las mujeres que nunca han usado terapia hormonal de reemplazo.

**TABLA 1**

**RIESGO RELATIVO DE CÁNCER ENDOMETRIAL O LESIONES PREMALIGNAS DESPUÉS DEL USO DE ESTROGENOS Y ESTROGENOS + PROGESTERONA CICLICA, SEGUN DURACION DEL TRATAMIENTO**

DURACION DEL TRATAMIENTO (meses)	ESTROGENOS			ESTROGENOS+PROGESTERONA		
	Nº DE CASOS OBSERVADOS	Nº DE CASOS ESPERADOS	RIESGO RELATIVO (límites de confianza 95%)	Nº DE CASOS OBSERVADOS	Nº DE CASOS ESPERADOS	RIESGO RELATIVO (límites de confianza 95%)
≤ 6	6	6,6	0,9 (0,4-2,1)	2	2,3	0,9 (0,2-4,3)
7-36	22	14,0	1,6 (1,0-2,5)	8	5,0	1,6 (0,7-3,5)
37-72	18	11,3	1,6 (1,0-2,6)	2	2,3	0,9 (0,2-4,1)
≥ 73	26	9,5	2,7 (1,8-4,2)	0	0,7	0 (0-211,8)
Total	72	41,4	1,7 (1,4-2,2)	12	10,3	1,2 (0,6-2,1)

Reproducido de Persson, Adami HO, Bergkvist L et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of prospective study. Br Med J 1989; 298: 147-151.

Estudios morfológicos y bioquímicos han demostrado que los progestágenos actúan sobre la célula endometrial de diferentes formas en la prevención del desarrollo de lesiones neoplásicas. El efecto protector no es sólo debido a la descamación por privación de progesterona, sino que, además, a que ellos inducen la enzima estradiol 17-dehidrogenasa, la cual convierte al estradiol en esterona, esta última con menor efecto proliferativo endometrial. Por otra parte, los progestágenos tienen una actividad antimitótica, inhiben la síntesis de DNA y de receptores de estrógeno y progesterona.

Tanto la duración del tratamiento con progesterona, en el esquema en combinación con estrógeno, como su dosis son importantes en la disminución del riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas endometriales. La adición de progesterona secuencial por siete días a un tratamiento cíclico con estrógenos disminuye la incidencia de hiperplasia endometrial de 20% - 30% a 4%. Aumentando la administración de progesterona a diez y doce días, ésta desciende al 2% y 0%, respectivamente.

Basándose en estudios morfológicos y bioquímicos (inducción de 17-estradiol dehidrogenasa), se ha llegado al consenso de equivalencias en el efecto protector de los diferentes progestágenos sobre la célula endometrial, que se resume en la Tabla 2.

Pese a que el efecto protector es dosisdependiente, en la actualidad se está tendiendo a utilizar la mínima dosis de progesterona, con la cual se logra la protección endometrial, disminuyendo así los efectos secundarios de las progestinas a nivel del perfil lipídico y a nivel de los síntomas generales adversos, como edema, depresión, etcétera. Las dosis de 5 mg de acetato de medroxiprogesterona o 60 mg de norgestrel por un mínimo de doce días al mes serían suficientes en un alto porcentaje de las pacientes (ver capítulo de esquemas de administración).

Un esquema de administración combinada continua de estrógenos y progesterona se está popularizando en Europa y los Estados Unidos. Este tendría como ventajas una mayor simplicidad de

**TABLA 2**

**EQUIVALENCIAS DE LAS DOSIS DE DIFERENTES PROGESTAGENOS EN SUS EFECTOS SOBRE LA CELULA ENDOMETRIAL\***

DROGA	DOSIS
Acetato de medroxiprogesterona	5 - 10 mg
Noretindrona o Noretindrona acetato	0,7 - 1,0 mg
Norgestrel	150 µg
Progesterona micronizada oral	300 mg

\* Dosis mínimas, administradas durante diez días, para obtener cambios morfológicos y bioquímicos en la mayoría de las pacientes.

indicación, necesidad de una menor dosis diaria de progesterona para prevenir la neoplasia endometrial, menores efectos negativos sobre el perfil lipídico y ausencia de sangrado mensual. Sin embargo, tiene una elevada incidencia de sangrado durante los primeros meses de tratamiento y de "goteo" vaginal en los tratamientos prolongados, debido a atrofia endometrial. Además, la amenorrea que induce este esquema no asegura al clínico la ausencia de lesión neoplásica endometrial, a diferencia de un patrón normal de sangrado en un esquema secuencial.

No ha sido establecida definitivamente la forma ideal de administración de la progesterona (dosis diaria, total de días de tratamiento al mes) para minimizar el riesgo de lesión neoplásica endometrial. Desde un punto de vista oncológico, nosotros recomendamos doce días al mes con acetato de medroxiprogesterona en dosis de 5 a 10 mg diarios o su equivalente, asociado a la administración cíclica (21 o más días al mes) o continua, de 0,625 mg/día de estrógenos conjugados equinos o su equivalente. El protocolo PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) que se lleva a cabo en el National Institute of Health en Washington, USA, sobre una cohorte de 70.000 mujeres nos dará información a este respecto en los próximos años.

Desde el punto de vista del cáncer endometrial, la paciente hysterectomizada no requiere adición de progesterona a la terapia estrogénica.

Las pacientes que han sido tratadas por un cáncer endometrial tienen en principio contraindicación absoluta de uso de estrógenos. Sin embargo, se ha comunicado que la frecuencia de recidivas en un grupo de pacientes tratadas por cáncer endometrial de bajo riesgo (penetración miometrial menor a la mitad interna del miometrio, grado de diferenciación 1 ó 2 y sin metástasis linfáticas) no aumenta al indicarse terapia de sustitución hormonal después de la cirugía.

Nosotros no recomendamos el uso de estrógenos en pacientes tratadas por cáncer de endometrio. Sugerimos que la sintomatología climática postcastración sea tratada con métodos alternativos. Nuestra experiencia ha sido buena en controlar los síntomas climáticos con la indicación de acetato de medroxiprogesterona de depósito, 250 mg mensuales, por el periodo más corto necesario.

**CANCER OVARICO**

El 50% 65% de las células del cáncer de ovario tiene receptores para estrógenos, mientras que un 38% - 55% los tiene para progesterona. En estudios *in vitro* se ha demostrado que las líneas celulares de cáncer de ovario con receptores para estrógenos proliferan más rápidamente cuando se agrega estrógeno al medio de cultivo. Este hecho apoya la hipótesis de la existencia de un rol oncogénico, sobre células ováricas sensibles, de la terapia de sustitución hormonal en la postmenopausia, periodo en que, en condiciones naturales, las concentraciones de ambas hormonas son muy bajas.

Por otra parte, numerosos estudios demuestran un bajo riesgo de cáncer de ovario en las mujeres que han utilizado anticonceptivos hormonales por periodos largos. La hipótesis que se plantea al respecto es que la anovulación producida por estos preparados disminuye el trauma ovulatorio sobre las células del epitelio celómico que recubre al ovario, que es el tejido desde donde se origina la gran mayoría de los cánceres de este órgano. Esto concuerda con la baja frecuencia de cáncer de ovario entre las grandes multíparas y en las mujeres que lactan por periodos prolongados, ya que el embarazo y la lactancia son periodos de anovulación. Sin embargo, esta protección no es extrapolable al ovario anovulatorio insuficiente de la postmenopausia.

En la actualidad, no contamos con datos epidemiológicos suficientes para dilucidar el efecto de la terapia de sustitución hormonal con estrógenos o estrógenos + progesterona sobre el riesgo de desarrollar un cáncer de ovario. Tres grupos, dos en USA y uno en Italia, comunicaron un aumento de la incidencia de cáncer endometriode del ovario, pero las diferencias sólo fueron marginales y no significativas estadísticamente.

En un estudio de cohorte sobre 4.544 mujeres inglesas que recibieron hormonoterapia de reemplazo, se encontró un riesgo relativo (RR) de 1,43 (límites de confianza 0,62-2,82) para cáncer de ovario. Otro estudio similar en 23.244 mujeres norteamericanas no demostró un aumento del riesgo relativo para este cáncer (RR = 0,5-1,2). En un estudio de casos y controles en hospitales del noreste de Estados Unidos sobre 377 casos de cáncer de ovario, se demostró que, en comparación con mujeres controles que nunca recibieron hormonoterapia de reemplazo, las que la recibieron tenían un RR de 1,2 (0,8-1,9) de desarrollar cáncer de ovario. El riesgo relativo para el tipo endometriode fue de 0,9 (0,3-3,0) y de 3,6 para el tipo indiferenciado (1,2-11). No se encontró un mayor riesgo de cáncer de ovario comparando duración del tratamiento, dosis o tiempo de suspensión del tratamiento al diagnóstico.

En pacientes con cáncer de ovario, la indicación de hormonoterapia de reemplazo después del tratamiento quirúrgico y de la quimioterapia parece no alterar su pronóstico en términos de sobrevida libre de enfermedad, sobrevida media o sobrevida actuarial a cinco años.

**CANCER CERVICOUTERINO**

El epitelio plano pluriestratificado no cornificado del exocérvix y el epitelio columnar de las glándulas endocervicales son tejidos sensibles tanto a los estrógenos como a la progesterona.

Los estrógenos estimulan la proliferación celular (mitosis) en el epitelio exocervical y la proliferación y secreción glandular endocervical. La progesterona, por su parte, estimula la maduración de los estratos intermedios del epitelio exocervical, disminuyendo la maduración de los estratos superficiales. En el endocérvix, su

acción es principalmente sobre la secreción glandular mucinosa, produciendo un moco más escaso, ácido y viscoso.

Las células infectadas por virus papiloma humano (HPV), un cofactor que se cree importante en la oncogénesis del cáncer cervicouterino, presentan una concentración anormalmente elevada de receptores para progesterona, lo que sugiere que esta hormona podría jugar un papel como cofactor en la oncogénesis de las células infectadas por HPV. En contraste con este hecho, las células infectadas por HPV y las que pertenecen a una neoplasia intraepitelial o a un cáncer cervicouterino, expresan con menor frecuencia receptores para estrógenos. Estos hallazgos pueden ser relevantes, ya que en un estudio *in vitro* se demostró transformación neoplásica de células infectadas por HPV en presencia de progestágenos, no así con estrógenos, los que mostraron un rol protector del desarrollo de cáncer cervicouterino en un modelo animal.

En estudios epidemiológicos se ha encontrado una significativa mayor frecuencia (1,5-2,0 veces) de cáncer cérvico uterino con el uso de anticoncepción hormonal. En contraste, los estudios de riesgo de la hormonoterapia de reemplazo en la postmenopausia no muestran un aumento en la incidencia o mortalidad por cáncer cervicouterino.

Por otra parte, existen controversias acerca de si la hormonoterapia de reemplazo es capaz de alterar el pronóstico de pacientes tratadas por cáncer cervicouterino, especialmente en los casos de adenocarcinoma, que representa un 5% del total en nuestro país. Los estudios clínicos no muestran diferencias en el pronóstico entre las tratadas o no tratadas. En el caso de pacientes tratadas por lesiones preneoplásicas, especialmente aquellas asociadas a virus HPV, las evidencias *in vitro* hacen plantear dudas respecto de la seguridad de la terapia de sustitución hormonal. Sin embargo, no existen estudios clínicos definitivos que contraindiquen la terapia hormonal de reemplazo en las pacientes tratadas por cáncer cervicouterino.

En resumen, existen evidencias de que la hormonoterapia de reemplazo, especialmente la progesterona, juega un rol en los mecanismos oncogénicos en el cáncer cervicouterino actuando como un cofactor con HPV. Es posible que la manifestación de estos efectos en la incidencia de cáncer cervicouterino no se haga patente en estudios de poblaciones como la norteamericana, debido a que las lesiones se suelen pesquisar en etapas preneoplásicas, ya que la cobertura de los programas de pesquisa precoz en ese país es cercana al 100%, al igual que en Europa y Canadá.

#### REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Cramer DW y Knapp RC. Review of epidemiologic studies of endometrial cancer and exogenous estrogen. *Obstet Gynecol* 1979; 54:521-526.
2. Rubin GL, Peterson HB, Lee NC et al. Estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer: Remaining controversies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:148-154.
3. Whitehead MI, Thowson PT, Pryse-Davis J et al. Effect of various types and dose of progestagens on the postmenopausal endometrium. *J Reprod Med* 1982; 27:539-548.
4. Hunt K, Vessey M, McPherson K y Coleman M. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94:620-635.
5. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, De Brinton RC, Tenorio F y Gaitan E. Injectable contraceptives and risk of invasive cervical cancer: Evidence of an association. *Int J Cancer* 1990; 46:5-7.
6. Pejovic Lenfant MH. The risk of cancer due to hormone replacement therapy for the menopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1989; 18:153-166.