

Prevención del carcinoma endometrial en la postmenopausia

M. Escudero Fernández

Catedrático de Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.

El adenocarcinoma de endometrio, es un cáncer de la mucosa uterina, es decir un cáncer de endometrio (CE).

No cabe duda que la frecuencia absoluta y relativa del Cáncer de Endometrio está aumentando en el mundo entero, debido quizás al aumento de la expectativa de vida de la mujer, dado que la esperanza de vida media de la mujer para los años 90 ha superado los 78 años y se espera que llegue a 80 en el año 2000.

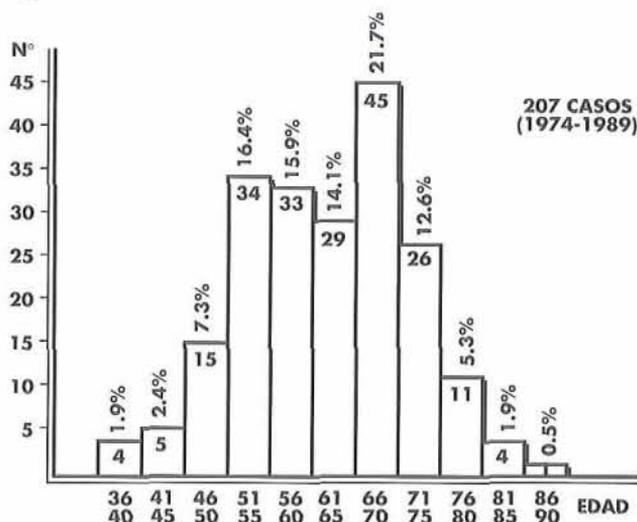
Se admite que en la población general el riesgo es de 1/1.200, que se eleva a 1/200 tras la administración prolongada a estrógenos solos sin oposición, pero cuando se realiza terapéutica adecuada de estrógenos más gestágenos a dosis y pautas adecuadas este riesgo se reduce a 1/2.000, menos de la incidencia general.

En nuestro país la incidencia viene a ser de 10 por cada 10.000 habitantes, es decir unos 3.800 casos nuevos/año. Es de destacar que una terapéutica adecuada reducirá el número de casos en nuestro país a solamente 1.250 con el consiguiente ahorro económico-médico-social.

En nuestra estadística, encontramos en el quinquenio de 1976-81 un 24.2% y en el 1982-87 un 32.5% (Tabla 1), es decir, existe un aumento. Estudios de Morwitz y Feinstein en 1981, sobre un total de 9.000 autopsias, revelan que la incidencia es 4 ó 5 veces superior, que los diagnosticados en vida.

Dentro de la patología ginecológica, el CE es más tardío que el cáncer de cervix, siendo su época de más frecuente aparición hacia los 55 años de edad. En nuestra experiencia, hemos apreciados dos picos de máxima incidencia uno entre los 51 y 55 años (Figuras 1 y 2) y otro entre los 66 y 71 años de edad.

Figura 1



Incidencia de adenocarcinoma endometrial según la edad.
Serv. Gin. y Obst. H. Univ. San Carlos. Madrid, 1990.

Es de destacar que la terapéutica sustitutiva, con estrógenos durante la menopausia es beneficiosa por múltiples motivos, entre los cuales se encuentran:

- Mejoría de los sofocos.
- Mejoría de los síntomas psíquicos.
- Prevención de las atrofas genito-uritarias.
- Prevención de la osteoporosis.
- Prevención de enfermedad cardio-vascular.
- Cambios sobre la piel, etc...

Pero es notable la presencia de efectos secundarios y posibles complicaciones debidas a este tipo de tratamiento y el gran aumento del riesgo relativo de pade-

Tabla 1

CANCER GINECOLOGICO: INCIDENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SAN CARLOS. MADRID

	1976-1981		1982-1987		Total	
	NUMERO DE CASOS	%	NUMERO DE CASOS	%	NUMERO DE CASOS	%
Ovario	72	26.8	78	29.8	150	28.35
0	10 (12.1%)	3.73	21 (29.57%)	8.04	31 (20.26%)	5.86
Cervix I-II	45 (54.87%)	16.79	33 (46.00%)	12.64	78 (50.98%)	14.74
III-IV	27 (32.92%)	10.07	17 (23.9%)	6.51	44 (28.75%)	8.31
Cervix total	82	30.59	71	27.2	153	28.92
Endometrio	65	24.2	85	32.5	150	28.35
Sarcoma uterino	29	10.8	14	5.36	43	8.10
Vulva	17	6.34	10	3.83	27	5.10
Trompa	2	0.74	1	0.38	3	0.56
Vagina	1	0.37	2	0.76	3	0.56
TOTAL	268		261		529	

cer cáncer de endometrio, en pacientes que están sometidos a terapéutica estrogénica sustitutiva (Tabla 2).

Bien es verdad que estos cánceres relacionados con la terapéutica estrogénica son muy diferenciados y por

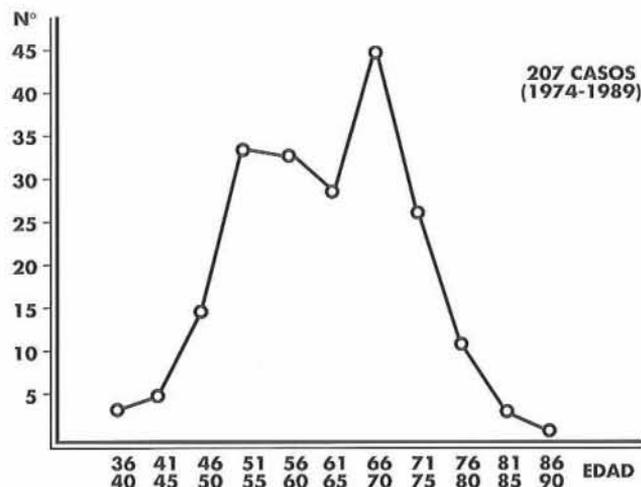
tanto con un menor grado de malignidad y mejor pronóstico.

La actividad ovárica y consecuentemente su producción hormonal a lo largo de la vida de la mujer es muy dinámica. Así desde el nacimiento hasta la pubertad la producción de estrógenos es ascendente permaneciendo en meseta fluctante durante el período genésico, para descender en la peri-menopausia y postmenopausia, condicionando todos los fenómenos atróficos.

En determinadas circunstancias, los ovarios postmenopáusicos no son inactivos y se comportan como verdaderas glándulas endocrinas, que a través de su hiperplasia fibro-tecal y junto con la glándula adrenal, son los responsables de la secreción de androstendiona y testosterona, que serán transformados en el tejido adiposo en estrona y estradiol responsables directos de la hiperactividad de la célula endometrial, dada su capacidad carcinocinética.

En la patogénesis de la hiperplasia y el cáncer de endometrio es de resaltar la presencia de un substratum genético, que junto a factores endógenos y exógenos (Figura 3), van a favorecer el paso, de estados proliferativos o hiperplásicos endometriales al cáncer de endometrio. Debido fundamentalmente a la conversión periférica de los precursores androgénicos en estrona, que actuando sobre el citosol de la célula endometrial va a efectuar su acción carcinocinética.

Figura 2



Incidencia de adenocarcinoma endometrial según la edad. Serv. Gin. y Obst. H. Univ. San Carlos. Madrid, 1990.

Tabla 2

RIESGO RELATIVO DE PADECER CANCER DE ENDOMETRIO EN PACIENTES SOMETIDAS A TERAPEUTICA ESTROGENICA

Zeil	- 1975	7.6 y 13.9 (más de 7 años)
McDonald	- 1977	4.9
Mack	- 1978	5.0
Weiss	- 1979	4.7
Paganini-Hill	- 1982	9.2 riesgo confianza 95%
Bergkvist	- 1988	5.1 riesgo confianza 95%
Ettinger	- 1988	7.7
Gambrell	- 1989	4.3
Personn	- 1989	1.8
Davis	- 1989	5.8

Tabla 3

RIESGO DE CARCINOMA ENDOMETRIAL

- Antecedentes familiares de ca. genital o mamario.
- Edad superior a 50 años: pre y postmenopáusicas.
- Menopausia tardía: por encima de los 52 años.
- Obesidad con exceso sobre el 10% de lo debido.
- Diabetes de tipo contrainsular concomitante.
- Hipertensión (> 140-50 mmHg), también asociada.
- Síndrome de Stein-Leventhal previo.
- Anovulación, hem. disfuncional, t. funcionante ovárico.
- Nulliparidad, especialmente en mujeres casadas.
- Hiperplasia endometrial previa adenomatosa.
- Irradiación uterina previa.
- Estrogenoterapia previa, especialmente si prolongada, intensa o no equilibrada con gestágenos.

Es conocido que la administración prolongada de estrógenos, conlleva un aumento de sus receptores en la célula Endometrial, potenciándose su propia acción y que, por el contrario, administrando gestágenos disminuye la concentración de dichos receptores.

Son numerosos los riesgos de padecer cáncer de endometrio (Tabla 2), pero son de destacar los antecedentes familiares, es decir el substratum genético, y la famosa triada obesidad-hipertensión-diabetes, pero no menos importante la estrogenoterapia previa, especialmente si es prolongada y no equilibrada con gestágenos.

El riesgo relativo en pacientes obesas, es más acentuado en aquellas con talla superior, podría explicarse por la mayor cantidad absoluta de grasa.

Figura 3

PATOGENESIS DE LA HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO

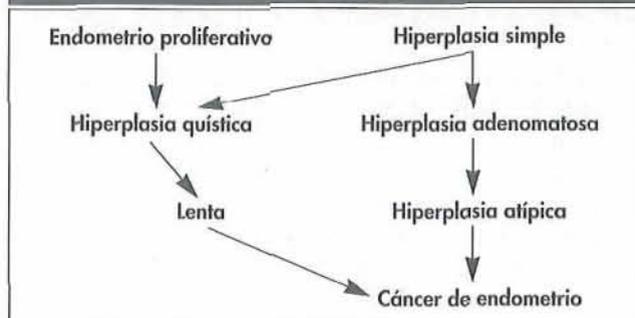
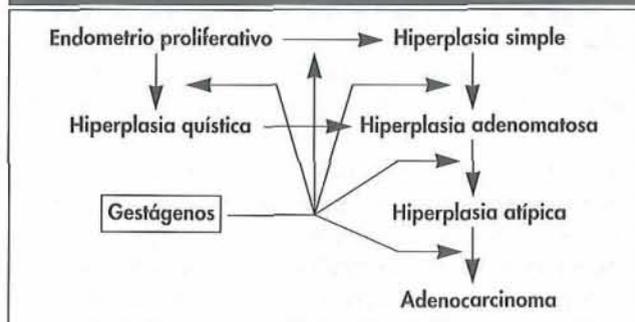


Figura 4

MECANISMOS DE ACCION DE LOS GESTAGENOS



Por todo lo anteriormente expuesto, se deduce que es obvio que a la terapéutica estrogénica sustitutiva se debe de añadir un gestágeno, para reducir la vulnerabilidad.

Un estudio realizado por el Wilford Hall USAF Medical Center, sobre un total de 13.921 pacientes, se aprecia una incidencia de cáncer de endometrio de 434.4/100.000 en aquellas mujeres sometidas a terapia estrogénica prolongada, frente a 70.8/100.000 a las que se les asociaba un gestágeno con una significación de $p < 0.0001$.

El mecanismo de acción de los gestágenos (Tabla 3), está basado fundamentalmente en un efecto antiproliferativo, sumprimiendo la síntesis de ADN y de Receptores nucleares y un efecto metabólico secretorio. De esta manera bloquea la secuencia Patogénica de estos estados hiperplásicos endometriales al carcinoma (Figura 4).

Dentro del mecanismo de acción de los gestágenos, está el aumento de la concentración de receptores en la célula endometrial y se ha demostrado su efecto beneficioso en aquellas mujeres portadoras de cáncer en-

dometrial, que tenían receptores positivos para la progesterona alcanzaban una mayor supervivencia.

Como ya hemos dicho, la utilización de un gestágeno en oposición a la terapia estrogénica ha ganado una aceptación amplia entre los científicos, hasta convertirse en lo que para nosotros es una condición básica: tratamiento cíclico combinado. Los derivados progestagénicos que se pueden administrar por vía oral se pueden clasificar en:

1) Derivados de la progesterona: dihidroprogesterona y 17-hidroxiprogestero.

2) Derivados de la acetoxiprogestero, acetato de medroxiprogestero, acetato de megestrol y acetato de clormadinona.

3) Derivados y familia de 19-nortestosterona: linestrol, noretindrona, norgestrel, levonorgestrel y noretisterona.

La importancia varía bastante de uno a otro. Los considerados como los más potentes son la noretindrona y el norgestrel.

Al igual que decíamos de los estrógenos, la dosis de progesterona debe ser lo más baja posible. Con esta dosis baja logramos también evitar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y se logra mejorar el metabolismo lipídico. Hay que destacar en este sentido, que con dosis altas se contrarrestarían los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre los lípidos plasmáticos. Con los derivados de la progesterona, como medroxiprogestero, se equilibran menos los lípidos que con los derivados de la 19-nortestosterona, como en el norgestrel, los cuales disminuyen el HDL y VLDL y aumentan el LDL.

Los efectos estrogénicos beneficiosos sobre el hueso no desaparecen al combinar estos con progesterona.

Tabla 4

MECANISMO DE ACCION DE LOS GESTAGENOS

EFECTO ANTIPROLIFERATIVO

- Supresión de la síntesis de DNA.
- Supresión de receptores nucleares.

EFECTO SECRETORIO

- Cambios en la producción proteínica intracelular.
- Aumento de la isocitrato dehidrogenasa.
- Aumento de la fosfatasa ácida y alcalina.
- Aumento de la 17 α -E dehidrogenasa.

En general, se acepta que con 10 a 12 días de tratamiento se va a lograr una descamación endometrial suficiente y se evitará la aparición de la hiperplasia endometrial, lo cual es un objetivo básico del tratamiento cíclico combinado.

El norgestrel y los derivados de la acetoxiprogestero no tienen afinidad específica por los receptores estrogénicos y actúan disminuyendo o saturando los receptores estrogénicos del citoplasma. Los derivados de la 19-nortestosterona parecen competir con los estrógenos por los puntos específicos de fijación. Es decir, que los estrógenos incrementan la síntesis de receptores estrogénicos sobre todo en mama y endometrio, mientras que los progestágenos la inhiben. Con ello estamos diciendo que los progestágenos nos reducen el riesgo de cáncer de endometrio en los casos de tratamiento estrogénico prolongado.

BIBLIOGRAFIA

Fernández Villoria E, González Gómez F, González Merlo J. Menopausia. Aspectos Médicos y Sociales. Ed. Edika-Med. Barcelona 1989.

Botella Lluís J. La edad crítica. Climaterio y menopausia. Ed. Salvat. Barcelona 1990.

Ernster V.L., Bush T.L., Hugging G.R. Benefits and risks of menopausal estrogen and progestin hormone use. Presa Meda. 17 (2), pp. 201; 1988.

Nightingall L.E. Enhancing patient compliance with hormone replacement therapy at menopause. Obstet Gynecol. 74. 55; 1990.

Whitehead M.I., Hillard T.C., Crook F. The role and use of pregestagens. Obstet Gynecol. 75. p. 59S; 1990.

Mack T.M., Ross R.K. Risks and benefits of long-term treatment with estrogens. Schweiz Med Wochenschr. Dec 199. p. 1811; 1989.

Hahn R.G. Compliance considerations with estrogen replacement: withdrawal bleeding and other factors. Am J Obstet Gynecol. Dec 161; 1.854; 1989.

Adami H.O., Persson I., Hoover R., Schsirer C., Bergkvist L. Risk of cancer in

women receiving hormone replacement therapy. Int J Cancer. 833; 1989.

Gambrell R.D. Use of progestagens in postmenopausal women. Int J Fertil. 34; 315; 1989.

Gelfand M.M., Ferenczy A. A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on the endometrium. Obstet Gynecol. 74. 398; 1989.

Bengtsson C. Aspects of hormone replacement therapy in the post-menopause. Maturitas. 11. pp. 35; 1989.