

Terapia hormonal sustitutiva de la menopausia y cistadenocarcinoma seroso de ovario bilateral

J. López-Olmos, A. Abad y J. Alcácer*

Servicios de Ginecología (Unidad de Menopausia) y *Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

SUMMARY

We present the case of a patient with bilateral ovarian serous cystadenocarcinoma in a 62 year old woman, who was treated for almost 7 years with HRT during the menopause. We discuss the present state of the problem.

INTRODUCCIÓN

El riesgo de cáncer de ovario aumentó en un estudio prospectivo con estrógenos a largo plazo, en 18 casos con 11 años o más de tratamiento¹. Pero, en realidad, esta asociación no se evidenció en 12 estudios de casos y controles. No hubo efecto en el pronóstico tras la cirugía del cáncer de ovario con la terapia hormonal sustitutiva (THS) de la menopausia tras el diagnóstico. Por lo tanto, el problema sigue siendo incierto.

Comparando 953 casos de cáncer de ovario y 2.503 casos de controles² con uso de THS, hubo 56 casos de cáncer (5,9%) y en los controles hubo 82 casos (3,3%). El riesgo relativo (RR) fue 1,6. Hubo más riesgo en casos de uso reciente de la THS. Los estrógenos pueden aumentar el riesgo de cáncer de ovario, actuando sobre los últimos estadios del proceso carcinogénico.

Los estrógenos se asocian con mayor riesgo de cáncer de ovario de tipo epitelial endometrioide.

En este trabajo presentamos un caso clínico de cáncer seroso de ovario bilateral asociado a THS de la menopausia durante casi 7 años de tratamiento. Revisamos a continuación, cronológicamente, este problema a la luz de conocimientos recientes.

CASO CLÍNICO

Mujer de 62 años, G3 C2 A1, con menopausia a los 47 años. Antecedentes: 2 legrados (por aborto y por



Fig. 1. Ecografía. Tumoración ovárica bilateral solidoquística.

pólipo endometrial). En la unidad de menopausia de otro hospital, recibió THS de la menopausia durante 6 años: estradiol transdérmico y medrogestona oral, en pauta cíclica, días 1-14, con reglas cíclicas y controles normales. En febrero de 1998 pasó a controlarse en nuestra consulta de menopausia B, manteniendo el tratamiento hasta octubre de ese mismo año, en que se suspendió tras más de 6,5 años.

En febrero de 1999 consultó por astenia y disminución de peso, sin anorexia. En la ecografía se vieron masas anexiales bilaterales, en ovario derecho (OD) de 8 cm y en ovario izquierdo (OI) de 7 cm (fig. 1). El útero era atrófico, con línea endometrial (LE) fina.

En la tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica se evidenció masa mixta en pelvis menor, en el lado derecho de 96 x 87 mm, que llegaba a contactar con la pared abdominal y desplazaba el sigma. En el lado izquierdo, y algo más inferior, otra masa compleja de similares características, de 97 x 65 mm, que también contactaba con sigma y estaba en íntima relación con el útero. Ambas comprimían la vejiga. Sospecha de neoplasia de ovario bilateral. No había adenopatías.

Fue programada para intervención el 22 de octubre de 1999. Los hallazgos fueron: una tumoración multi-



Fig. 2. Macroscópica. Masa tumoral ovario derecho.



Fig. 3. Macroscópica. Masa tumoral ovario izquierdo.

quística, lobulada, semisólida de 10×10 cm en OD (fig. 2), con adherencias a asas intestinales y apéndice. Otra tumoración similar de 8×8 cm en OI, con adherencias íntimas a sigma, cara posterior uterina y ligamento ancho (fig. 3). El útero era atrófico. No había ascitis, y el epiplón era inexistente. Se practicaron lavado peritoneal con suero fisiológico, histerectomía total, doble anexectomía y apendicectomía. El postoperatorio fue de curso normal y fue dada de alta al séptimo día.

Informe de anatomía patológica

Macroscópicamente se halló OI, de $10 \times 6 \times 5$ cm,

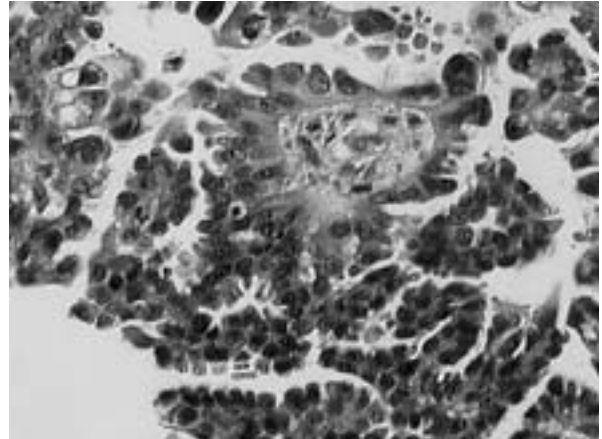


Fig. 4. Microscópica (HE, $\times 40$). Estructuras papilares características de tumor seroso, con atipia celular.

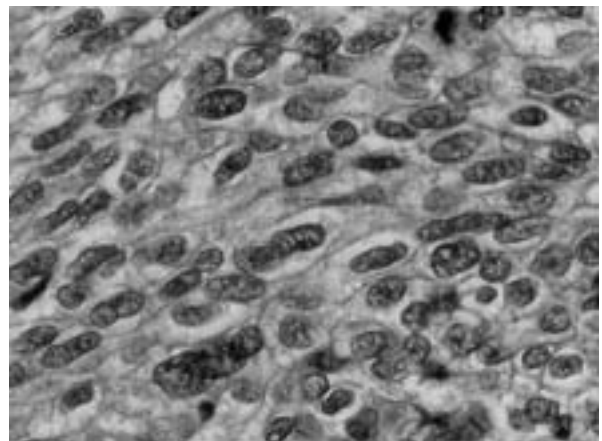


Fig. 5. Microscópica (HE, $\times 40$). Zona indiferenciada sólida del tumor, con pleomorfismo nuclear y mitosis.

de superficie convexa nodular, de coloración blanquecina, con áreas parduscas y áreas grisáceas. Al corte, se apreciaba aspecto tumoral, mostrando áreas quísticas y áreas sólidas, predominando estas últimas. Eran zonas constituidas por tejido blanquecino con áreas amarillentas y áreas rojizas. OD, de $12 \times 8 \times 7$ cm, con una zona sólida al corte de 7 cm, siendo el resto estructura quística. En los quistes había un líquido transparente a presión.

Diagnóstico

– Cistadenocarcinoma seroso de ovario, pobremente diferenciado, afectando a ambos ovarios, con infiltración de cápsula y tejido adiposo adherido a superfi-

cie (figs. 4 y 5).

- Apéndice sin infiltración neoplásica.
- Endometrio atrófico, sin infiltración miometrial.
- Lavado peritoneal positivo para células malignas de estirpe epitelial.
- TNM: p T2c, Nx.

La paciente fue remitida a oncología. Recibió 6 ciclos de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel. Al año de la intervención la paciente se encuentra bien, sin recidiva de la enfermedad.

DISCUSIÓN

En un estudio de 1978-1981, con 296 casos de cáncer de ovario epitelial, comparando con 343 casos de controles³, el cáncer de ovario seroso globalmente fue del 40%. Practicando histerectomía simple, sin anexectomía, se observó que el riesgo del cáncer de ovario posterior disminuyó en un 30%. Con estrógenos posmenopáusicos el riesgo disminuyó el 40%.

En un estudio sueco de 1977-1980, en mujeres de 35 años o mayores, una cohorte de 23.244 mujeres, con 6,7 años de seguimiento⁴, hubo 1.087 casos de cáncer (considerando todos los lugares de afección), cuando lo esperado eran 962,5 casos. El RR fue 1,13. Para el cáncer de ovario no hubo aumento, el RR fue 1, ajustado contando las ovariectomías. Aumentaron los cánceres de endometrio y mama (de endometrio, RR = 1,8 con estrógenos conjugados equinos [ECE], y RR = 2 con estradiol [E2]; de mama, RR = 1,1), pero no aumentó el cáncer de cérvix invasor (RR = 0,8).

En mujeres de raza blanca, en EE.UU., sobre 12 estudios de casos y controles, entre 1956 y 1986, con 2.197 casos de cáncer de ovario y 8.893 controles⁵, el riesgo de cáncer invasivo epitelial de ovario está relacionado con características reproductivas y menstruales, estrógenos exógenos y cirugía pélvica anterior. Como conclusiones se obtuvieron:

- Disminuye el riesgo con el aumento del número de embarazos (1-2), el aumento de lactancia y el aumento de uso de contraceptivos orales (5-6 años).
- Aumenta el riesgo con los fármacos de la fertilidad (un aumento de tres veces más), con la actividad sexual premenopáusica sin control de anticoncepción hormonal oral, y en nuligrávidas.
- La esterilización tubárica (ET) o la histerectomía sin anexectomía disminuyen el riesgo de cáncer de ovario.
- La THS con estrógenos disminuye el riesgo de cáncer de ovario, no hay relación con la duración.
- El cáncer endometrioide de ovario no cambia con

la THS, el tipo de estrógeno o la duración del uso.

En un estudio de mortalidad⁶ prospectivo, de cohortes, en 1982-1989, en 240.073 mujeres peri y posmenopáusicas, sin historia de cáncer, histerectomía o cirugía de ovario, se observó la relación entre estrógenos y cáncer de ovario, aplicando regresión logística. En 7 años de seguimiento, hubo 436 casos de muerte por cáncer de ovario. Con estrógenos y cáncer de ovario fatal, el RR fue de 1,15. La tasa de mortalidad aumentó con la duración de uso antes del estudio: con 6-10 años de uso fue 1,40; con más de 11 años de uso fue 1,71. Como conclusión: el uso de THS estrogénico a largo plazo puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario fatal, pero antes de 1978 se utilizaban 1,25 mg de ECE, y no se incluían progestágenos, por tanto los resultados del estudio no son aplicables a otras poblaciones.

En un estudio sueco de 1977-1980, una cohorte de 22.597 mujeres con THS, estrógenos más progestágenos, con 13 años de seguimiento⁷, hubo 2.330 cánceres y 848 muertes por el cáncer. Con la THS, no hubo efectos en cáncer de ovario, de cérvix, vulva-vagina, rectal, pancreático, renal, pulmonar, tiroideo y otros cánceres endocrinos, cerebral, melanoma maligno y otros de piel. En el cáncer de ovario hubo 131 casos (RR = 0,9) y 83 muertes.

En un estudio de casos y controles⁸ de 1982-1995, con 491 cánceres de ovario epiteliales y 741 casos controles con cáncer no dependientes de estrógeno, y aplicando regresión logística, no hubo asociación de cáncer de ovario epitelial específico y THS. Para el cistadenocarcinoma seroso, la *odds ratio* (OR) fue de 1,2; para el cáncer de células claras, de 1,1, y para el cáncer endometrioide, de 0,4. No hubo asociación entre la THS, duración de uso y riesgo de cáncer epitelial. Por debajo de 5 años, la OR fue de 0,8; con 5-9 años, de 0,6, y con más de 10 años, de 0,6.

En una revisión de Burger y Kenemans⁹ se refiere que el cáncer de ovario aumenta tras la menopausia porque hay aumento de gonadotropinas. El 60% de cánceres de ovario tienen receptores a esteroides. Con THS no habría aumento de riesgo.

En un metaanálisis de Garg et al¹⁰ de 1966-1997, de 327 artículos sobre 4.392 casos, 9 artículos con riesgo de cáncer de ovario invasor y con casos y controles, y ajustados a la edad, excluyendo la doble anexectomía, y con 2 revisores independientes, las conclusiones fueron las siguientes:

- En 9 estudios, el uso de THS se asocia a aumento del riesgo de cáncer de ovario epitelial invasor (OR = 1,15).
- En 6 estudios, con más de 10 años de uso, hay

asociación con un gran aumento de riesgo de cáncer de ovario (OR = 1,27).

Con menos de 5 años de THS no hay riesgo de cáncer de ovario, y hay beneficios para los síntomas de la menopausia, para la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. El mayor riesgo es con nódulos, con historia familiar o con edad tardía de la menopausia.

El cáncer de ovario está relacionado con valores bajos de hormona foliculostimulante (FSH). Tras la menopausia, la FSH aumenta 10-20 veces; los estrógenos disminuyen la FSH al 75%. El THS aumentaría el riesgo de cáncer.

Los estrógenos se asocian a riesgo de cáncer epitelial de ovario de tipo endometriode. En un estudio australiano realizado en 1990-1993¹¹, de 793 casos de cáncer de ovario epitelial y 855 controles, aplicando regresión logística, con estrógenos solos: OD = 1,27, y con estrógenos más progestágenos, OD = 1,34. Con THS aumenta el cáncer de ovario, endometriode y de células claras, que equivalen al cáncer de endometrio proliferativo. Habría que tener en cuenta en estos casos el papel de la endometriosis.

Como ha podido verse en esta revisión cronológica, las opiniones han variado. Hay estudios que afirman que la THS no aumenta el riesgo de cáncer de ovario, y otros más recientes, que sí. Se trata de meta-análisis, pero a partir de estudios muy heterogéneos. Creemos que el problema sigue sin estar resuelto.

Respecto a nuestro caso, una mujer de 62 años, que tras menopausia natural a los 47 años, recibió THS cíclica con estradiol transdérmico y medrogestona oral, durante casi 7 años. A los 6 meses de interrumpir el tratamiento se detectaron masas anexiales, clínicamente y por ecografía, sospechosas de malignidad. Se procedió a su intervención y el diagnóstico definitivo fue: cistadenocarcinoma seroso bilateral de ovario, pobremente diferenciado. La paciente ha recibido tratamiento quimioterápico y, al año de la intervención, se encuentra bien sin recidiva de la enfermedad. Puede haber relación en este caso con la THS durante años, aunque refería controles anuales normales. La otra posibilidad es que no exista tal relación por no encontrarse en la paciente los factores de riesgo típicos. Pero mientras este tema no esté resuelto con es-

trudios prospectivos y a largo plazo, con gran número de casos, en nuestra práctica clínica diaria deberemos extremar las precauciones en los controles de los pacientes con THS de la menopausia.

RESUMEN

Presentamos un caso de cistadenocarcinoma seroso de ovario bilateral en una mujer de 62 años, tratada durante casi 7 años con terapia hormonal sustitutiva de la menopausia. Discutimos el estado del problema en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speroff L. Tratamiento hormonal sustitutivo postmenopáusico: algunas preguntas frecuentes e infrecuentes (efecto de los estrógenos sobre el riesgo de cáncer de ovario). En: Whitehead M, editor. THS: guía del prescriptor. Carnforth: Parthenon Publishing, 1999; 3: 44-45.
2. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Villa A. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer risk [carta]. *Int J Cancer* 1994; 57: 135-136.
3. Hartge P, Hoover R, McGowan L, Leshner L, Norris HJ. Menopause and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 990-998.
4. Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C, Bergkvist L. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989; 44: 833-839.
5. Whitmore AS, Harris D, Itnyre J, and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancer in white women. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184-1203.
6. Rodríguez C, Calle EE, Coates RJ, McMiracle, Mahill HL, Thun MJ, Heath CIW Jr. Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 822-835.
7. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy. Long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996; 67: 327-332.
8. Hempling RE, Wong CH, Piver S, Natarajan N, Mettlin CJ. Hormone replacement therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer: results of a case-control study. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 1012-1016.
9. Burger CW, Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement therapy and cancer of the female genital tract and breast. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 41-45.
10. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 472-479.
11. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Russell P, Hacker NF et al.

Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 1999; 81: 559-563.