

11217

69



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**I.S.S.T.E.**

**HOSPITAL GENERAL: "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ"**

**SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**TESIS RECEPCIONAL:**

**HALLAZGOS EN BIOPSIAS DE ENDOMETRIO  
DE PACIENTES PERIMENOPÁUSICAS Y POSMENOPÁUSICAS  
CON HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL.**

**AUTOR**

**DR. HÉCTOR MANUEL DOMÍNGUEZ VELASCO  
MÉDICO RESIDENTE DE 4º GRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**ASESOR**

**DR. MAURICIO RAÚL GUTIÉRREZ CASTAÑEDA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**COASESOR**

**DR. MARIO MAURICIO FERNÁNDEZ ROMERO  
PROFESOR ADJUNTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

MÉXICO, D.F. SEPTIEMBRE 2002

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

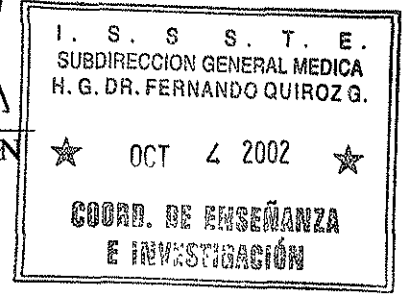
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MANUEL DE JESUS UTRILLA AYILA

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. RAFAEL RODRÍGUEZ LEDESMA

COORDINADOR DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: HECTOR MANUEL DOMÍNGUEZ VECASLO

FECHA: 14-X-2002

DR. MAURICIO RAUL GUTIERREZ CASTAÑEDA

JEFE DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
ASESOR

DR. MARIO MAURICIO FERNANDEZ ROMERO

PROFESOR ADJUNTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
COASESOR



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M

DEDICADO:

A mi padre: Por su ejemplo, que inspiró en mí el deseo de superación  
Y por su apoyo incondicional.

A mi madre: Por su amor infinito y su incansable entrega.  
Por crear en mí la necesidad de ser mejor cada día

A Erika Carolina: Por su comprensión y su compañía en el camino diario de la vida.  
Por mostrarme cada día, la mejor parte de la vida.

A mi gente: Rafa, Arturo, Gustavo, Lucha, Nena, Martha, Lety †, Lupe, María, por el  
lugar que me han dado en su vida

A mis amigos: Por la hermandad de siempre.

A mis maestros: Mi permanente gratitud.

# INDICE

I. RESUMEN:.....	2
II. SUMMARY: .....	3
III. INTRODUCCION.....	4
IV. OBJETIVOS.....	10
V. MATERIAL Y METODOS.....	11
VI. RESULTADOS.....	12
VII. DISCUSIÓN.....	24
VIII. CONCLUSIONES. ....	26
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	27

## **Hallazgos en biopsias de endometrio de pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas con hemorragia uterina anormal.**

La hemorragia uterina anormal es una de las patologías ginecológicas más frecuentes. Una parte corresponde a hemorragia uterina disfuncional, que en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas se relaciona con diversos grados de alteración endometrial, que incluyen hiperplasia y cáncer.

**Objetivo:** Identificar los hallazgos histopatológicos en las biopsias de endometrio de pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas con hemorragia uterina anormal y los factores de riesgo asociados.

**Estudio:** Retrospectivo, transversal. Incluyó 46 biopsias de endometrio en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, con hemorragia uterina anormal, estudiadas en los servicios de ginecología y patología del Hospital Dr. Fernando Quiroz G. del ISSSTE, entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de mayo de 2002.

**Resultados:** Endometrio normal 39.13%; muestra inadecuada 21.73%; pólipos 8.69%; hiperplasia simple 19.56%; hiperplasia compleja 8.69%; hiperplasia atípica 2.17% y carcinoma endometrial 2.17%. Factores asociados con riesgo aumentado o presentación de hiperplasia o carcinoma endometrial: edad  $\geq$  44 años (80%), obesidad: índice de masa corporal(IMC)  $>27.3$  (66%), engrosamiento endometrial por ultrasonido:  $>8$  mm (73%). La irregularidad menstrual se presentó en 40%. No hubo asociación con nuliparidad, diabetes, hipertensión arterial o menarca temprana.

**Conclusiones:** La biopsia de endometrio es un procedimiento diagnóstico útil en mujeres con hemorragia uterina anormal que permite identificar hiperplasia y carcinoma endometrial, sobre todo en aquellas con irregularidad menstrual y/o con factores de riesgo como edad  $\geq 44$  años, obesidad (IMC  $>27.3$ ) o engrosamiento endometrial por ultrasonido ( $>8$ mm).

**Palabras clave:** Hemorragia uterina anormal, perimenopáusicas, posmenopáusicas, biopsia endometrial.

## **Discoveries in biopsies of endometrium of perimenopausal and posmenopausal patients with abnormal uterine bleeding.**

One of the most frequent gynecological pathologies is abnormal uterine bleeding. A part of this corresponds to the dysfunctional uterine bleeding that in perimenopausal and posmenopausal women, is related with diverse grades of endometrial alteration that include hyperplasia and cancer.

**Objective:** to identify the histopatologic discoveries in the endometrial biopsies of perimenopausal and posmenopausal patients with abnormal uterine bleeding and the associated risk factors.

**Study:** Retrospective, transversal. It included 46 biopsies of endometrium in perimenopausal y posmenopausal women, with abnormal uterine bleeding, studied in the services of gynecology and pathology of the Hospital Dr. Fernando Quiroz G. of the ISSSTE, in the period between January 1st, 2001 and May 31st, 2002.

**Results:** Normal endometrium 39.13%; inadequate sample 21.73%; polyps 8.69%; simple hyperplasia 19.56%; complex hyperplasia 8.69%; atypical hyperplasia 2.17% and endometrial carcinoma 2.17%. The following factors were associated with an increased risk or presentation of endometrial hyperplasia or carcinoma: age  $\geq 44$  years (80%), obesity: IMC $>27.3$  (66%), thickness of the endometrium by ultrasound:  $> 8$  mm (73%). The menstrual irregularity was presented in 40% of the patients. There was not association with nulliparity, diabetes, arterial hypertension or early menarche.

**Conclusions:** The endometrial biopsy is an useful diagnostic procedure in women with abnormal uterine bleeding that allows to identify hyperplasia and endometrial carcinoma, mainly in those patients with menstrual irregularity and/or with risk factors like age  $\geq 44$  años, obesity (IMC  $>27.3$ ) or thickness of the endometrium by ultrasound ( $>8$ mm).

**Key words:** abnormal menstrual bleeding, perimenopausal women, posmenopausal women, endometrial biopsy

## INTRODUCCIÓN

La hemorragia uterina anormal es frecuente en la práctica ginecológica y contribuye con el 15% de las consultas. Esta cifra aumenta a 69% cuando se toma en cuenta a mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. Además, contribuye con casi 25% de las operaciones quirúrgicas.

La duración del ciclo menstrual es de 28 días promedio, con una variación de 21 a 35 días, con una duración del flujo menstrual de 4 días promedio, con una variación de 1 a 8 días, y una pérdida sanguínea de 35 ml. promedio, con una variación de 20 a 80 ml.<sup>1</sup>

La hemorragia uterina anormal (HUA) se caracteriza por la pérdida sanguínea en momentos anormales o inesperados, o flujo excesivo en la fecha prevista. Las denominaciones utilizadas para describir esas manifestaciones pueden variar según el autor o la referencia bibliográfica consultada. Las más aceptadas son las siguientes:

Descripción	Características del flujo menstrual
Menorragia	Hemorragia excesiva a intervalos regulares
Menometrorragia	Hemorragia prolongada e irregular
Hemorragia intermenstrual	Ocurre entre ciclos normales
Polimenorrea	Hemorragia a intervalos < de 21 días
Hemorragia posmenopáusica	Ocurre más de un año después de la menopausia

La HUA puede catalogarse en dos clasificaciones amplias: la debida a causas orgánicas y la producida por anovulación u oligoovulación, también llamada hemorragia uterina disfuncional (HUD). Se define a la HUD como pérdida sanguínea uterina anormal, sin causa orgánica demostrable, genital o extragenital, y se presenta más a menudo en los extremos de los años de reproducción, en los que es frecuente la anovulación. Se trata de un diagnóstico de exclusión que puede hacerse sólo después de que se han descartado otras causas. Casi la mitad de las mujeres con HUD tienen 40 a 50 años de edad.<sup>2, 15</sup>

La palabra “perimenopausia”, se refiere a la etapa que rodea al último suceso menstrual (menopausia). La edad normal de la menopausia varía en una amplia escala (edad promedio  $50 \pm 8$  años)<sup>2</sup>. A diferencia de la menopausia, que puede definirse estrictamente como el punto temporal 12 meses posterior a la última menstruación, en el caso de la perimenopausia es difícil precisar su momento. Este periodo de la vida fue definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el de 2 a 8 años que preceden a la menopausia y el posterior a esta.

Dado que no hay una definición estricta de perimenopausia, por convención casi todos los clínicos consideran que las mujeres la inician cuando la menstruación se hace irregular, aparecen síntomas relacionados con deficiencia de estrógenos, o ambas cosas. La



variedad de edad de las mujeres durante la perimenopausia puede ser muy grande. A juzgar por la aparición de los signos clínicos que sugieren afección ovárica y el momento en que suceden, en el momento actual parece posible que la perimenopausia se inicie a mediados de los años 30.<sup>2</sup> Conforme las mujeres envejecen, la duración promedio del ciclo menstrual se acorta progresivamente. Seis a ocho años antes de la menopausia hay irregularidad de los ciclos y un incremento global de la duración del ciclo menstrual. El síntoma más frecuente de la perimenopausia es un cambio del tipo menstrual. Casi 90% de las mujeres experimentan alteraciones de los ciclos menstruales en esta época. Los más comunes son los cortos, entre dos y siete días.<sup>3</sup> Muchas mujeres también notan un cambio en la cantidad de pérdida sanguínea, que suele ser más notorio en etapas tempranas de la perimenopausia por ciclos anovulatorios y después disminuye.

Aunque la hemorragia irregular es bastante frecuente y se considera normal, durante la perimenopausia, cuando es cuantiosa, prolongada o intermenstrual, no es normal. Como es probable que los ciclos menstruales en esta época sean anovulatorios, se incrementa el riesgo de hiperplasia endometrial por efecto de estrógenos sin oposición. El potencial premaligno del trastorno no debe subestimarse: 20% de las mujeres histerectomizadas por hiperplasia endometrial tenían cáncer endometrial concomitante. Los polipos endometriales también son un problema y se encuentran más a menudo en mujeres entre 40 y 55 años de edad. Aunque benignos, deben considerarse signo potencial de hiperplasia endometrial en perimenopáusicas.<sup>2</sup>

La presencia de esta hemorragia debe alertar al clínico a considerar un estudio adicional, como la biopsia endometrial para el diagnóstico, en particular en pacientes con otros factores de riesgo de cáncer endometrial, como oligoovulación, obesidad o antecedente de infertilidad.

## HIPERPLASIA Y CARCINOMA ENDOMETRIALES

Desde 1947, con los primeros estudios de Gusberg sobre el síndrome de obesidad, infertilidad y hemorragia uterina disfuncional, se demostró que las mujeres que tenían tal conjunto sintomático estaban mayormente expuestas al enorme riesgo de sufrir hiperplasias endometriales y posteriormente cáncer.<sup>4</sup>

Existe mucha bibliografía que indica que la hiperplasia endometrial es precursora de la neoplasia maligna endometrial, sobre todo cuando se presentan cambios como atipia nuclear y agrupamiento glandular complejo.<sup>4,5,6,8,13</sup>

La idea prevalente de que las hiperplasias endometriales representan una serie continua histológica y biológica que se extiende desde la proliferación exagerada del endometrio normal hasta el carcinoma in situ.

Este concepto concuerda con la existencia de adenocarcinoma e hiperplasia. Lamentablemente, la bibliografía sobre la hiperplasia endometrial sufrió muchas clasificaciones y definiciones que tornaron difíciles las comparaciones entre las poblaciones en estudio.

La International Society of Gynecologic Pathologists propuso una clasificación basada en la arquitectura de las glándulas y las características citológicas de las células.

- 1.-Hiperplasia Simple
- 2.-Hiperplasia Compleja
- 3.-Hiperplasia Atípica
  - 3.1.-Simple
  - 3.2.-Compleja

Las hiperplasias se describen como simples o complejas, según la extensión de la proliferación y el agrupamiento de las glándulas. La evaluación citológica se basa en las características nucleares. La atipia citológica se manifiesta por núcleos redondeados grandes con nucleolos prominentes. La hiperplasia simple se caracteriza por la proliferación de glándulas y estroma, donde las glándulas son redondeadas y regulares o están dilatadas en el nivel focal (hiperplasia quística). La hiperplasia compleja o adenomatosa sin atipia se define por el agrupamiento glandular sin atipia citológica. La atipia nuclear se encuentra a menudo en asociación con estratificación de las células glandulares y pérdida de polaridad. Otras características de este tipo de hiperplasia, que parece más agresivo, incluyen citoplasma abundante y eosinofílico y modificaciones ultraestructurales, como membranas citoplasmáticas irregulares, membranas nucleares distendidas y reducción de cilios y microvellosidades.

Hay una probabilidad relativamente baja de progresión de la hiperplasia simple o compleja sin atipia hacia el carcinoma. En un estudio grande, menos del 2% de las mujeres con un diagnóstico de hiperplasia endometrial sin atipia desarrollaron cáncer más de un año después del diagnóstico, mientras que el 23% de las que presentaban hiperplasia y atipia celular lo desarrollaron.<sup>7,1</sup>

**Posibilidades de que la hiperplasia endometrial sin tratamiento avance a cáncer.**

<i>tipo de hiperplasia</i>	<i>avance a cáncer</i>
<i>Simple sin atipias</i>	1%
<i>Compleja sin atipias</i>	3%
<i>Simple con atipias</i>	8%
<i>Compleja con atipias</i>	29%

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Esto condujo a algunos investigadores a considerar que la hiperplasia con atipia celular es una lesión biológica separada distinguida de otras formas histológicas con menor potencial para el cambio maligno. Los datos existentes sobre los efectos de los estrógenos

sobre las neoplasias endometriales se interpretan mejor en el contexto de las lesiones que tienen diferente potencial biológico para el comportamiento maligno.<sup>8</sup>

## FACTORES DE RIESGO.

Los factores de riesgo identificados en la bibliografía existente para el desarrollo de cáncer endometrial incluyen nuliparidad (secundaria a ciclos anovulatorios y consecuentemente esterilidad), menopausia tardía, menarca temprana (antes de los 12 años), radiación pélvica, obesidad (síndrome de ovarios poliquísticos), diabetes y uso de estrógenos exógenos (terapia de reemplazo sin modulación de progesterona).<sup>7,8,9</sup>

La obesidad se puede diagnosticar en base al índice de masa corporal (IMC) (peso/talla<sup>2</sup>). Se diagnostica obesidad con un IMC > 27.3. La correlación entre cáncer de endometrio y obesidad puede correlacionarse con una producción dos a tres veces mayor de estrógenos en las obesas, como resultado de la aromatización extraglandular de los andrógenos suprarrenales por el tejido de la estroma adiposa; con el almacenamiento de ésteres de estrógenos en el tejido adiposo, y con la asociación de obesidad con reducción de las concentraciones de la globulina fijadora de hormonas sexuales, lo que permite un aumento en el metabolismo de los andrógenos circulantes y mayor biodisponibilidad de los estrógenos generados.<sup>7,10</sup>

Ocurre hiperplasia endometrial en premenopáusicas y posmenopáusicas, pero la etiología básica es la misma: estimulación estrogénica persistente del endometrio en ausencia del efecto progestacional. En la posmenopáusica, los estrógenos exógenos por lo general de tipo oral "sustitutivos", pueden exponer al endometrio a estimulación prolongada que causa hiperplasia y en ocasiones, cáncer endometrial. Añadir progesterona al esquema estrogénico disminuye mucho el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial. La exposición persistente a estrógenos endógenos sin oposición, puede también causar hiperplasia endometrial en la posmenopáusica, pero la fuente de estrógenos no suele ser el ovario. La conversión periférica de androstendiona suprarrenal en estrona, que se lleva a cabo en tejidos periféricos, sobre todo el adiposo, es la fuente principal de estrógenos posmenopáusicos. En la premenopáusica, la hiperplasia endometrial casi siempre se vincula con anovulación, ausencia de un cuerpo luteo funcional y por tanto, falta de producción de progesterona.<sup>11,12</sup>

El riesgo acumulativo del cáncer endometrial en las mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años es del 7% después de 15 años de tratamiento con estrógenos, mientras que es menor del 1% entre las no expuestas.

La hemorragia uterina anormal que sucede en perimenopáusicas debe considerarse secundaria a cáncer hasta que se demuestre lo contrario. Aunque esta no es la causa más frecuente de hemorragia anormal en perimenopáusicas, sí es la más importante. Se encuentra neoplasia maligna del aparato reproductor en menos de 10% de las perimenopáusicas y en casi 25% de las posmenopáusicas con HUA. Más a menudo se diagnostica hiperplasia endometrial, que puede ser simple o compleja, con atipias o sin ellas. Hay que considerar a la hiperplasia endometrial un precursor del cáncer, sobre todo cuando hay atipias.<sup>5,13</sup>

Los carcinomas relacionados con el uso de estrógenos suelen ser de etapa temprana y menor grado, y menor posibilidad de invadir. La tasa de supervivencia ajustada a cinco años es de 94%; el tratamiento de un año a dosis estándar producirá una incidencia de 20 a 30% de hiperplasias. En tres años, hasta 30% de las mujeres tendrá una hiperplasia compleja o atípica. El riesgo relativo es 10 veces mayor que la incidencia normal de 1 x 1000 posmenopáusicas por año y no disminuye por la administración cíclica, aumenta con la dosis de estrógeno y la duración de exposición e inclusive, las dosis muy bajas conllevan riesgo si se administran durante un periodo prolongado.<sup>2,4,14</sup>

## VALORACIÓN ENDOMETRIAL

### *Biopsia Endometrial*

Se acepta ampliamente que las posmenopáusicas con HUA sin explicación, deben hacerse biopsia endometrial. Se recomienda la valoración endometrial en pacientes perimenopáusicas con hemorragia uterina anormal.

En el caso de la hemorragia irregular en una mujer menor de 45 años a menudo es anovulatoria y requiere biopsia endometrial sólo cuando es persistente. No obstante, se ha establecido que las pacientes perimenopáusicas o posmenopáusicas por lo general requieren intervención diagnóstica más intensiva, que incluye biopsia endometrial.

La biopsia endometrial es un procedimiento rápido, seguro y barato para el estudio de mujeres con infertilidad o HUA. Se han creado y puesto en práctica múltiples modalidades para biopsia endometrial que incluyen ablación, lavado, aspirado y cepillado. Las modalidades de la biopsia endometrial pueden dividirse en dos grandes clases: citológica e histológica. En la primera se usa un escobillón o cepillo para obtener muestras celulares mediante la rotación de un instrumento dentro de la cavidad uterina. En la última se utiliza un mecanismo de aspiración para recolectar tejido endometrial que ha sido separado del revestimiento por abrasión o legrado.

Durante muchos años, el legrado en el consultorio con una cucharilla angosta de Novak o mediante dilatación y legrado (DyC) bajo anestesia general en el quirófano, han sido los procedimientos estándar para la biopsia endometrial. Más recientemente, la biopsia por aspiración ha sido muy aceptada como equivalente a las técnicas previas. La biopsia dirigida por histeroscopia, si bien más compleja y prolongada, provee la valoración más precisa de la cavidad endometrial y sus estados patológicos. Estudios realizados para valorar la eficacia de la biopsia dirigida por histeroscopia han mostrado una sensibilidad del 97 y 98% y especificidad del 93 al 100%. La legra de Novak, el mejor conocido de los primeros instrumentos de biopsia endometrial, sigue siendo un estándar de comparación de las nuevas tecnologías.

En la práctica ginecológica contemporánea, la biopsia endometrial casi siempre se hace de manera externa, por lo general en el consultorio y requiere poca o ninguna anestesia.

Las indicaciones de biopsia endometrial incluyen: 1) confirmación o estudio de infección uterina crónica, endometritis aguda o tuberculosis, 2) fechado del endometrio para estudio de infertilidad, y 3) valoración de una hemorragia uterina anormal en premenopáusicas, posmenopáusicas o mujeres que usan tratamiento hormonal. Las complicaciones graves de la biopsia endometrial son raras. La más frecuente es la perforación uterina con una incidencia comunicada de 1 a 2 x 1000 procedimientos.

### *Ultrasonografía Transvaginal (USV)*

Mejora la visualización del endometrio en comparación con las imágenes transabdominales. Es mejor para analizar el endometrio que la biopsia ciega. La visualización del eco endometrial o el complejo endometriometrial también puede ser indeterminada o deficiente con USV.

La medición del grosor del eco endometrial es importante en posmenopáusicas porque tiene correlación con anomalías potenciales del endometrio. Un endometrio posmenopáusico normal es más bien común y rara vez cambia de aspecto o grosor. La utilidad de USV en el tratamiento de trastornos hemorrágicos tiene relación con la menopausia. Es un método diagnóstico inicial excelente para descartar anomalías endometriales en posmenopáusicas con hemorragia, debido a una variación estrecha bien definida del eco endometrial normal; sin embargo, es de uso limitado en premenopausicas con hemorragia irregular, debido a la amplia variedad de grosores endometriales normales. En algunos estudios retrospectivos, las pacientes con hiperplasia endometrial no muestran medidas endometriales menores a 8 mm.

## MANEJO

Se prefiere la terapéutica médica a la quirúrgica de la hemorragia uterina anormal, sobre todo si no hay alteraciones pélvicas concomitantes.

Los métodos médicos eficaces son: estrógenos, progestágenos, estrógenos y progestágenos combinados, antiinflamatorios no esteroideos, antifibrinolíticos, danazol y agonistas de GnRH. La selección de una modalidad específica de tratamiento depende de si se usa para detener un episodio de hemorragia aguda cuantiosa, o si se da para controlar recurrencias.

Un legrado previa dilatación, puede ser diagnóstico y terapéutico. En pacientes con hemorragia e hipovolemia, es la forma más rápida de detener la pérdida sanguínea aguda. Sin embargo, el legrado no puede evitar la pérdida sanguínea uterina excesiva recurrente. Sesenta por ciento de las pacientes con HUD tratadas con legrado presenta recurrencia, por lo que las que tienen datos histológicos de hemorragia anovulatoria deben recibir progestágenos cada mes, después del legrado.

## **OBJETIVOS**

- ❖ Describir los hallazgos histopatológicos y su frecuencia, encontrados en las biopsias de endometrio de pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas con hemorragia uterina anormal.
- ❖ Identificar la aparición y frecuencia de hiperplasia endometrial y carcinoma en estas pacientes.
- ❖ Analizar las principales variables asociadas con factores de riesgo de carcinoma endometrial, en mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas.
- ❖ Establecer una correlación clínica, ultrasonográfica e histopatológica de los hallazgos.

## **MATERIAL Y METODOS.**

Se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, que incluyó a pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas , con hemorragia uterina anormal, en las que se realizó biopsia de endometrio.

Se revisó la información del servicio de patología para identificar todas las biopsias de endometrio tomadas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del ISSSTE, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2001 y el 31 de mayo del 2002. Los datos del estudio se obtuvieron de los expedientes clínicos de las pacientes en el archivo general del hospital. Las muestras de endometrio fueron tomadas con cánula de Novak, con equipo de aspiración o mediante legrado.

Criterios de inclusión: 1) Pacientes con hemorragia uterina anormal (sangrado menstrual abundante, irregular – a intervalos < 21 días o > 35 días – o intermenstrual; o sangrado posmenopáusico), 2) Pacientes perimenopáusicas ( $\geq$  34 años de edad) y posmenopáusicas, y 3) Biopsia de endometrio.

Los criterios de exclusión fueron:

- Depuración del expediente del archivo general.
- Resultado de biopsia de endometrio pendiente de reportar
- Biopsias de endometrio enviadas sólo para estudio histopatológico de las clínicas pertenecientes a este hospital, sin contarse con los expedientes clínicos de las pacientes.
- Pacientes en quienes la biopsia de endometrio se tomó por otra causa diferente a la hemorragia uterina anormal (p.e. protocolo de estudio de infertilidad, etc.)

Se revisaron un total de 56 expedientes clínicos de pacientes con biopsia de endometrio, de los cuales, según los criterios de inclusión y exclusión, se eliminaron diez casos, incluyéndose en la muestra total de estudio a 46 pacientes.

Los hallazgos histológicos del endometrio se agruparon en los diagnósticos de: endometrio normal, muestra inadecuada (insuficiente o de tejido no endometrial), pólipos, hiperplasia (simple, compleja o atípica), y carcinoma.

Se evaluaron algunas variables relacionadas con factores de riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma. Estas incluyeron: edad, menarca, ritmo menstrual, paridad, trastorno menstrual presente (se agruparon en polimenorrea, menorragia, oligomenorrea, amenorrea y sangrado posmenopáusico), obesidad (se estableció en base al índice de masa corporal, considerándose < 25 normal, 25-27.3 sobrepeso y > 27.3 obesidad), diabetes(diagnóstico actual), hipertensión arterial(diagnóstico actual), medición ultrasonográfica del endometrio(se consideró un grosor > 8mm sugestivo de hiperplasia) y biopsia de endometrio.

## **RESULTADOS**

Se analizaron 46 expedientes clínicos que cumplieron los requisitos del estudio

En relación a la edad, el rango comprendió de los 34 años con 3 casos (6.52%) a los 86 años con 1 caso, y un promedio de 55.5 años. Los grupos de edad más afectados fueron el de 46 a 50 años con 12 casos (26.08%), seguido por el de 41 a 45 años con 10 casos (21.73%), y el de 51 a 55 años con 9 casos (19.56%). La distribución por grupos etareos se muestra en la tabla I y gráfica 1.

Respecto a la menarca, los casos de menor edad fueron a los 10 años (2 casos) y el caso de mayor edad a los 19 años, con un promedio general de 14.5 años. Las edades más frecuentes de presentación fueron a los 12 y 13 años, con un total de 28 casos (60.86%). Se presentó antes de los 12 años en 8 casos (17.39%). (tabla II y gráfica 2).

En cuanto al ritmo menstrual, los predominantes fueron el de 28x3 en 12 casos (26.08%), el de 30x3 en 5 casos (10.86%) y el de 28x4 en 3 casos (6.52%); variando desde 22x7 hasta 30-60x3 con 1 caso en ambos. En 4 pacientes se reportó como irregular sin especificarse los parámetros; en una más se definió como regular y en 3 casos no se reportó el dato. (tabla III y gráfica 3)

En la revisión de los trastornos menstruales, se encontraron diversas alteraciones, siendo las más frecuentes el sangrado posmenopáusico y la polimenorrea, cada uno con 6 casos (13.04% cada uno), seguidas de la menorragia con 3 casos (6.52%), la oligomenorrea 2 casos (4.34%), y 1 caso de amenorrea (2.17%). En 28 casos (60.86%) no se especificó el tipo de trastorno menstrual. (tabla IV y gráfica 4))

En lo referente a la paridad, el rango osciló desde 1 caso con un embarazo hasta 2 casos con ocho embarazos, siendo los grupos más frecuentes los de dos embarazos y tres embarazos, cada uno con 11 casos (23.91% para cada uno), y el de cuatro embarazos con 10 casos (21.73%). (tabla V y gráfica 5)

La obesidad se valoró en base al índice de masa corporal, encontrándose 2 casos con peso normal (4.34%), 3 casos con sobrepeso (6.52%), y 28 casos (60.86%) con obesidad. En 13 casos (28.26%) no se reportaron los datos necesarios para establecer esta condición. (tabla VI y gráfica 6).

La Diabetes Mellitus se presentó en 5 casos (10.86%), descartándose en 38 pacientes (82.60%). No se reportó en 3 casos. (tabla VII y gráfica 7).

En cuanto a la Hipertensión Arterial, se diagnosticó en 16 casos (34.78%), sin presentarse en 27 pacientes (58.69%). En 3 pacientes no se reportó este dato. (tabla VIII y gráfica 8).



En relación a la medición ultrasonográfica del endometrio, los rangos encontrados van desde 2mm en una paciente a la cual se le realizó el estudio postratamiento hormonal, hasta 23mm en 1 caso, encontrándose 14 casos (30.43%) con  $\leq 8$ mm y 27 casos (58.69%)  $> 8$ mm sugestivo de hiperplasia. En 2 pacientes no se realizó ultrasonido; en otras 3 pacientes no se reportó el endometrio; en 2 casos este se reportó sin alteraciones; en 1 caso se reportó como "virtual" (estos últimos 3 casos se consideraron menores a 8mm). (tabla IX).

El análisis de los resultados de las biopsias de endometrio arrojó los siguientes diagnósticos histopatológicos: endometrio normal 18 casos (39.13%), muestra inadecuada 10 casos (21.73%), pólipos 4 casos (8.69%), hiperplasia simple 9 casos (19.56%), hiperplasia compleja 4 casos (8.69%), hiperplasia atípica 1 caso (2.17%) y carcinoma 1 caso (2.17%). (tabla X y gráfica 9).

En los 15 casos (32.62%) con alguna alteración endometrial (hiperplasia: simple, compleja o atípica, o carcinoma), la distribución de los factores de riesgo incluyó: edad  $\geq 44$  años en el 80% (12 casos), endometrio por ultrasonido  $> 8$ mm en 73.33% (11 casos), sobrepeso u obesidad (IMC  $> 25$ ) en 66.66% (10 casos), alteraciones menstruales en 40% (6 casos); hipertensión arterial en 20% (3 casos), diabetes en 13.13% (2 casos). Ninguna paciente presentó nuliparidad.

La hiperplasia atípica y el carcinoma sólo se presentaron en el 4.34% (2 casos) del total de pacientes estudiadas, y en el 13.13% de las pacientes con alteración endometrial, siendo los únicos factores de riesgo asociados, la edad  $\geq 50$  años (100%) y la obesidad (50%).

El antecedente de esterilidad sólo se reportó en 2 casos (una primaria y otra secundaria) sin mencionarse la causa (4.34%).

La terapia de reemplazo hormonal (con estrógenos solos) se reportó en sólo 3 pacientes (6.52%).

En cuanto a la correlación clínica, ultrasonográfica e histopatológica de los hallazgos, del total de pacientes (46 casos) con algún tipo de alteración menstrual o sangrado posmenopáusico, en el 60.86% (28 casos) se detectó por ultrasonido un grosor endometrial  $> 8$ mm (sugestivo de hiperplasia endometrial) o de aspecto irregular (18 casos con alteración menstrual y 10 casos de sangrado posmenopáusico). De estos, en el 46.42% (13 casos) se confirmó alteración en la biopsia endometrial: hiperplasia simple o compleja en el 42.85% (12 casos) e hiperplasia atípica en el 3.57% (1 caso). En un caso de hiperplasia simple y en el único caso de carcinoma no se realizaron ultrasonidos.

**tabla I. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD**

Grupo de edad	Número de pacientes	Porcentaje
31-35 años	3	6.52
36-40 años	7	15.21
41-45 años	10	21.73
46-50 años	12	26.08
51-55 años	9	19.56
56-60 años	3	6.52
61-65 años	1	2.17
+ 65 años	1	2.17
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>

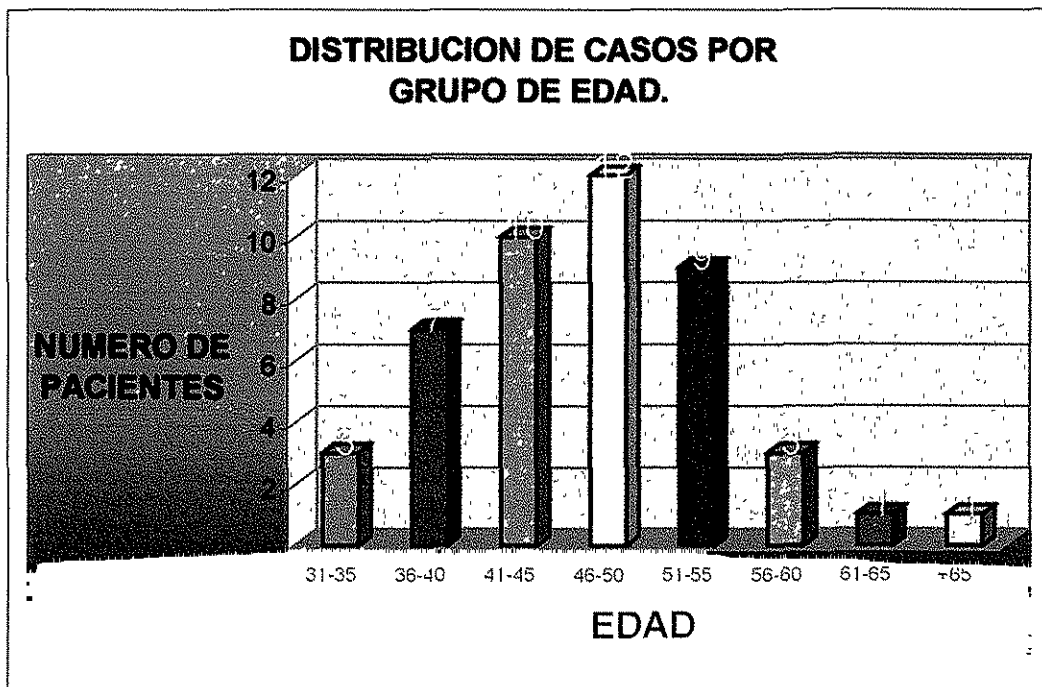


Fig. 1

**tabla II. EDAD DE PRESENTACIÓN DE MENARCA**

Edad de pacientes	Número de pacientes	Porcentaje
10	2	4.34
11	6	13.04
12	18	39.13
13	10	21.73
14	3	6.52
15	4	8.69
18	1	2.17
19	1	2.17
No reportado	1	2.17
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>

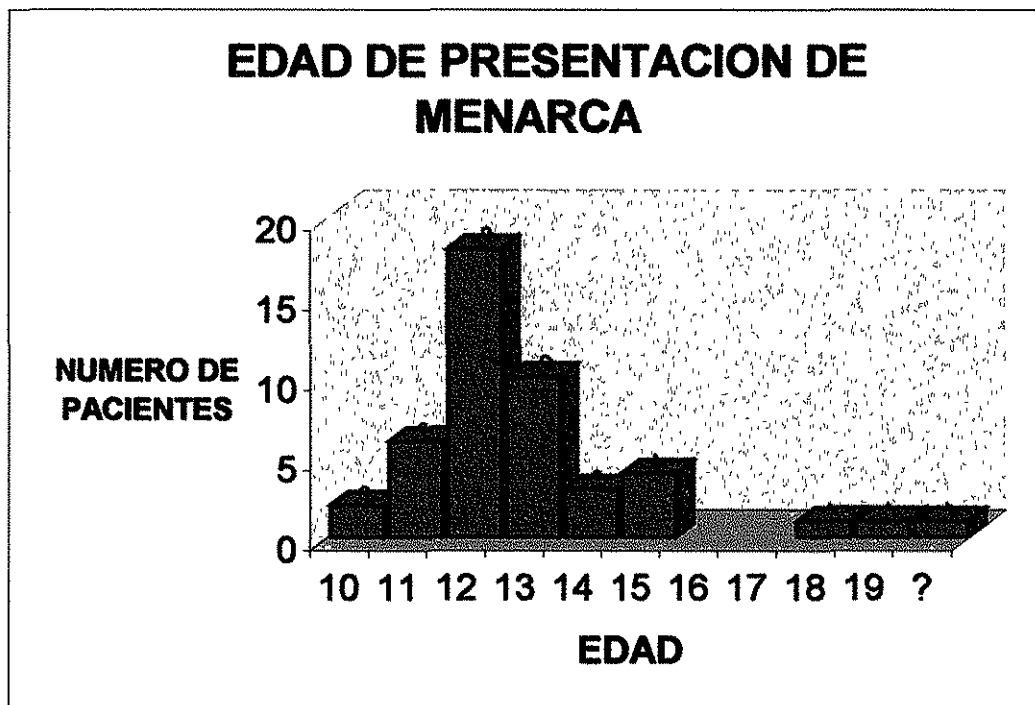


Fig. 2

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

**tabla III. FRECUENCIA DE CASOS POR RITMO MENSTRUAL**

Ritmo Menstrual	Número de Pacientes*	Porcentaje
22 x 7	1	2.17
28 x 4	12	26.08
30 x 3	5	10.86
28 x 4	3	6.52
30-60 x 3	1	2.17

\*No incluye el total de pacientes



Fig. 3

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**tabla IV. TIPO DE TRASTORNO MENSTRUAL**

ALTERACION MENSTRUAL	Número de pacientes	Porcentaje
Polimenorrea	6	13.04
Menorragia	3	6.52
Oligomenorrea	2	4.34
Amenorrea	1	2.17
Sangrado posmenopáusico	6	13.04
No especificado	28	60.86
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>

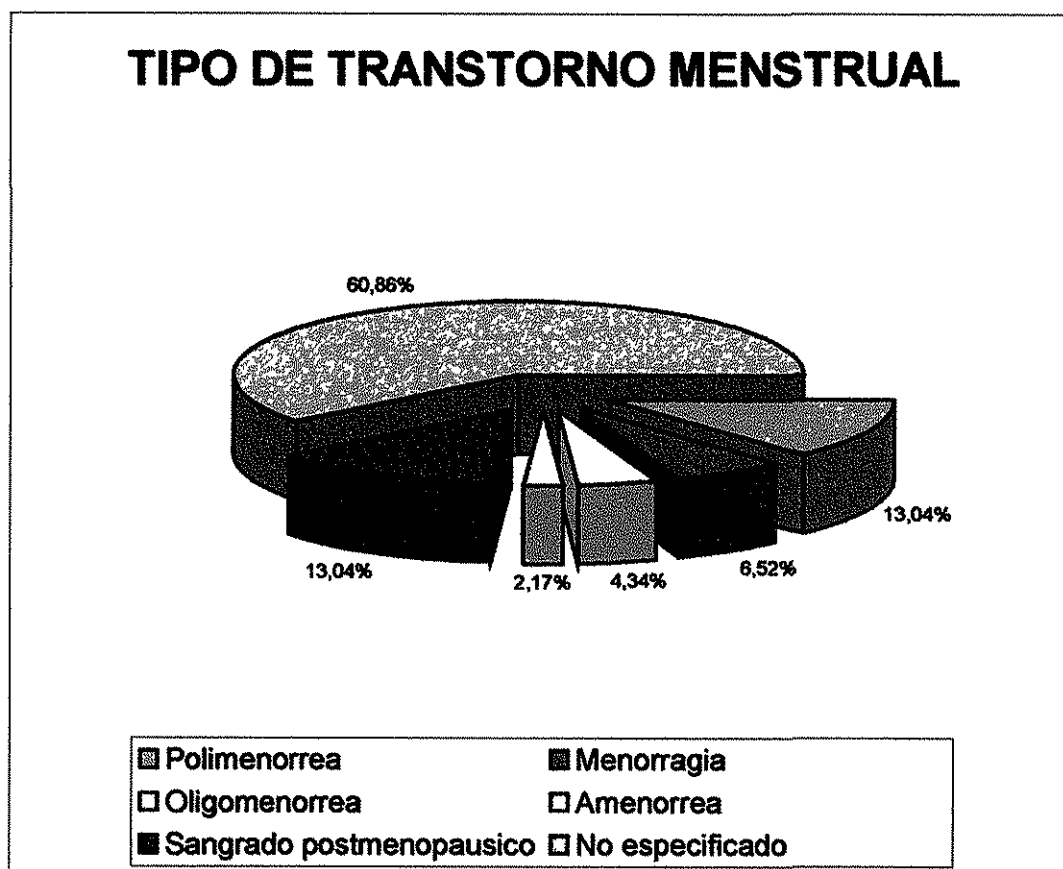


Fig. 4

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**tabla V. DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR NUMERO DE EMBARAZOS**

Número de Gestas	Número de Pacientes	Porcentaje
I	1	2.17
II	11	23.91
III	11	23.91
IV	10	21.73
V	4	8.69
VI	6	13.04
VII	1	2.17
VIII	2	4.34
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>

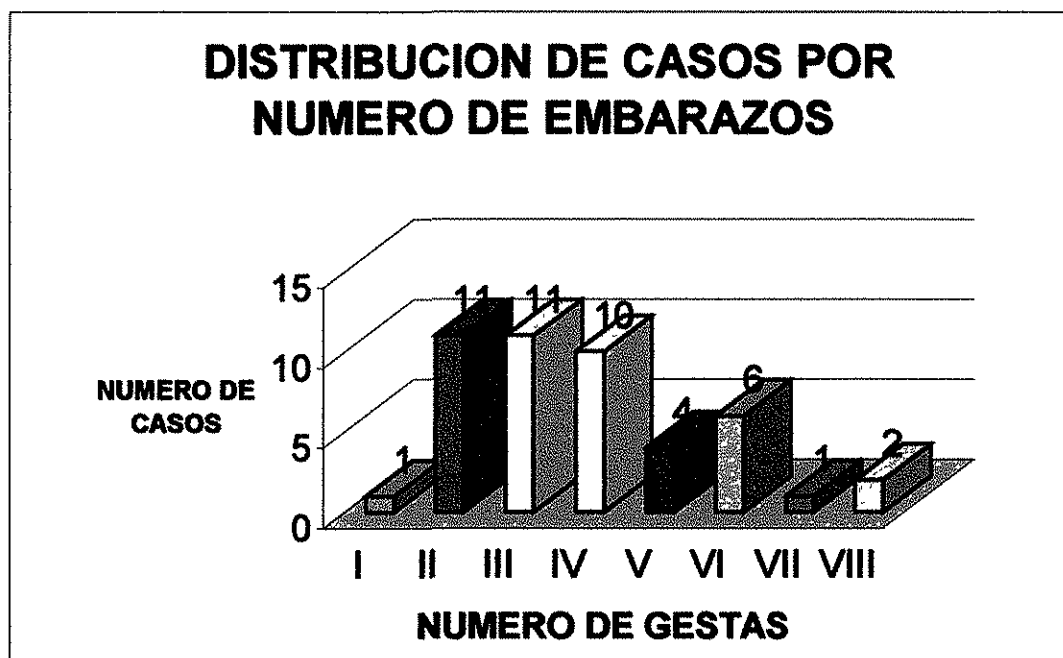


Fig. 5

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**tabla VI. OBESIDAD POR INDICE DE MASA CORPORAL**

Condición	Número de casos	Porcentaje
Normal	2	4.34
Sobrepeso	3	6.52
Obesidad	28	60.86
No reportado	13	28.26
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>

\*Índice de masa corporal: < 25 normal, 25-27.3 sobrepeso, > 27.3 obesidad

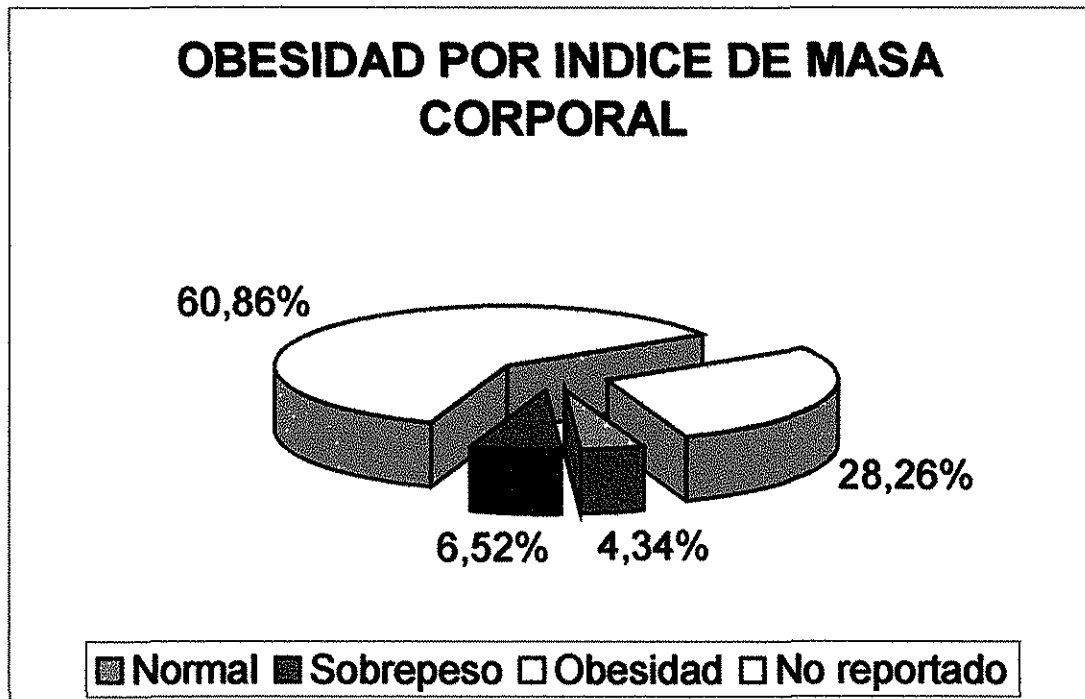


Fig. 6

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO CALIFICA  
DE LA BIBLIOTECA

**tabla. 7. FRECUENCIA DE DIABETES MELLITUS**

	Número de pacientes	Porcentaje
Normal	38	82.61
Diabetes Mellitus	5	10.87
No reportado	3	6.52
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>



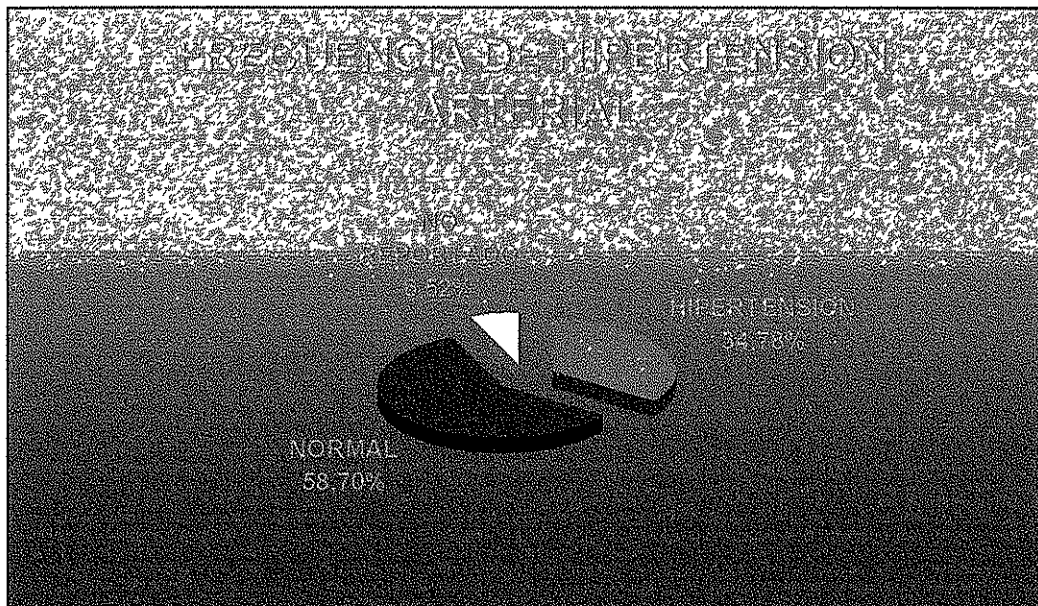
**Fig. 7**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**tabla VIII. FRECUENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

	Número de pacientes	Porcentaje
Normal	27	58,70
Hipertensión Arterial	16	34,78
No reportado	3	6,52
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>



**Fig. 8**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

tabla IX.

<b>MEDICION DEL ENDOMETRIO POR ULTRASONIDO</b>	
<b>GROSOR en mm.</b>	<b>NUMERO DE PACIENTES*</b>
2	1
4	1
5	1
6	3
7	2
8	3
9	4
10	9
11	1
12	3
18	1
19	1
23	1

\*En 10 casos no se midió el endometrio, reportándose como hipertrófico, virtual o sin alteraciones. En 3 casos no se reportó el endometrio y en 2 casos no se realizó USG.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla X. RESULTADOS DE BIOPSIAS DE ENDOMETRIO**

Diagnóstico	No. de Pacientes	Porcentaje
Endometrio normal	17	36.95
Muestra inadecuada	10	21.73
Pólipos	4	8.69
Hiperplasia simple	9	19.56
Hiperplasia compleja	4	8.69
Hiperplasia atípica	1	2.17
Carcinoma endometrial	1	2.17
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>



Fig. 9

## DISCUSIÓN

La frecuencia de la hemorragia uterina anormal en pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas se reporta del 69% en publicaciones recientes<sup>1</sup>.

Casi la mitad de las mujeres con hemorragia uterina disfuncional tiene entre 40 y 50 años<sup>2</sup>, dato que concuerda con los resultados de nuestro estudio, en los que los grupos de edad más afectados fueron los de 41 a 55 años.

De igual forma, la hiperplasia endometrial es más común después de los 40 años y sólo en el 7% de los casos se presenta antes de ésta edad. Su prevalencia se encuentra entre los 45 y los 55 años. La edad de presentación en nuestras pacientes fue  $\geq 44$  años en el 73.33%.

En relación al cáncer endometrial, aproximadamente el 75 a 80% de los casos ocurre en mujeres posmenopáusicas, y aproximadamente 3% de las mujeres mayores de 50 años pueden desarrollarlo. La edad de presentación de la hiperplasia atípica y el carcinoma endometrial en nuestras pacientes fue  $\geq 50$  años, y representó el 4.34% del total de casos.

La menarca temprana, por acción estrogénica prolongada, se ha asociado inversamente con el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio (Brinton y cols.)<sup>18,19</sup>. Nosotros tuvimos 8 pacientes con menarca temprana, pero ninguna se asoció con alteración histológica endometrial.

Las irregularidades menstruales como la amenorrea y la HUA, así como la infertilidad, se han asociado con un mayor riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial, asociadas con ciclos anovulatorios persistentes. Se presentaron 2 casos de oligomenorrea asociados con hiperplasia compleja y una paciente con amenorrea sin alteraciones endometriales. El antecedente de esterilidad se presentó en sólo 2 casos, y sólo uno de ellos se asoció a hiperplasia simple. Estos datos no son estadísticamente significativos.

Los tipos de trastornos más frecuentes fueron el sangrado posmenopáusico y la polimenorrea, datos acordes con los reportes de la literatura.

No se presentó ningún caso de nuliparidad(nuligesta), lo cual difiere con diversos informes, como los de Bokman y Parazzini, que reportan el antecedente de nuliparidad hasta en el 25% de pacientes con cáncer endometrial.<sup>25</sup>

Se ha sugerido frecuentemente que la diabetes mellitus y la hipertensión arterial son enfermedades que se asocian con factores nutricionales que pudieran guardar relación con el cáncer de endometrio. Brinton y cols. han asociado a la diabetes en un 26% y a la hipertensión arterial en un 40% en pacientes portadoras de cáncer de endometrio.<sup>18,19</sup> A la asociación de estas dos enfermedades con el cáncer de endometrio, Yahai y cols. la

denominaron en 1963, síndrome del cáncer del cuerpo uterino. MacMahon y Kaplan precisaron un riesgo relativo de 2.8 en relación con el antecedente de diabetes, incluso después de establecer controles para edad, peso corporal y estado socioeconómico. Dunn estimó que un 7.7% de las pacientes con cáncer de endometrio eran diabéticas.<sup>18</sup> En nuestro estudio, la diabetes se presentó en el 10.86% del total de pacientes, y en el 13.13% de los casos con alteración endometrial. En relación a la hipertensión arterial esta se presentó en el 34.78% del total de pacientes y en el 20% de los casos con alteración endometrial. Ninguna paciente con hiperplasia atípica o cáncer endometrial presentó diabetes o hipertensión.

La obesidad es el principal factor de riesgo asociado con el cáncer de endometrio. El peso corporal en el momento de la menopausia guarda relación con los cánceres de endometrio que se desarrollan después de esta etapa. La grasa de la dieta o el nivel de calorías constituyen uno de los factores más importantes para calcular el riesgo que tiene una mujer de presentar cáncer endometrial o sus precursores<sup>8</sup>. El sobrepeso y la obesidad se presentaron en el 66.66% de las pacientes con alguna alteración endometrial, lo cual coincide con los reportes (Shingleton) que indican una frecuencia de hasta el 64% de obesidad en las pacientes portadoras de hiperplasia endometrial y carcinoma.

En la medición del grosor endometrial por ultrasonido transabdominal, se presentó un 60.86% de pacientes con > 8mm, de las cuales, en el 42.85 % se presentó hiperplasia simple y en el 3.57% hiperplasia atípica. Cabe mencionar en este rubro, que algunos estudios ultrasonográficos de un engrosamiento patológico del endometrio, se reportan con términos subjetivos, como el de "hipertrófico", que hacen confusa su interpretación. Además, es importante también mencionar, que prácticamente todos los estudios se hicieron por vía transabdominal, siendo el abordaje transvaginal el idóneo para este tipo de patología.

La hiperplasia simple y la compleja se presentaron en el 26.08% del total de pacientes, en tanto que la hiperplasia atípica y el carcinoma en el 4.34%, cifras que se encuentran por arriba de lo reportado en la literatura, en la que la incidencia de la hiperplasia simple es del 3 al 7% y la de hiperplasia atípica del 1%, en biopsias de endometrio de rutina en mujeres perimenopausicas y posmenopausicas. Sin embargo, una explicación es que en nuestro estudio las pacientes presentaban HUA, que es un dato clínico sugestivo de patología endometrial, lo cual aumentaría la probabilidad de encontrar dichas alteraciones. Es importante señalar, que en los reportes de patología, se utilizó una nomenclatura muy variada para referirse a alguna de estas alteraciones endometriales señaladas, lo que hace más difícil establecer el grado de alteración y el pronóstico de la misma, y por lo tanto el manejo indicado.

## **CONCLUSIONES**

La hemorragia uterina anormal se presenta con más frecuencia en mujeres de 41 a 55 años de edad.

Las neoplasias endometriales se encuentran más frecuentemente en pacientes  $\geq 44$  años, específicamente la hiperplasia atípica y el carcinoma endometrial en pacientes  $\geq 50$  años.

La realización del estudio ultrasonográfico, preferentemente transvaginal, puede resultar de utilidad para el diagnóstico de patología endometrial, por lo tanto, debe solicitarse la realización de ultrasonido transvaginal, que es el abordaje idóneo en estas pacientes. Además, debe precisarse en los reportes de ultrasonido, el grosor en milímetros y el aspecto del endometrio, que permitan sospechar patología endometrial. Y debe excluirse el uso de términos que puedan crear confusión en la interpretación.

Los marcadores clínicos más sensibles asociados, como factores de riesgo, con hiperplasia endometrial y carcinoma son: edad  $\geq 44$  años, obesidad (IMC  $>27.3$ ) y grosor endometrial sugestivo de patología por ultrasonido ( $>8\text{mm}$ ).

Nuliparidad, diabetes, hipertensión arterial y menarca temprana, no guardan relación con la hiperplasia y el cáncer de endometrio.

Debe unificarse la terminología (y su significado) de las alteraciones menstruales para identificar un parámetro clínico de sospecha de hiperplasia y carcinoma endometrial.

Debe utilizarse en los reportes de patología, nomenclatura basada en una clasificación simple y pronóstica de las alteraciones, que permita la toma adecuada de decisiones.

La biopsia de endometrio permite identificar hiperplasia y carcinoma endometrial en pacientes con irregularidad menstrual y/o con factores de riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Clínicas de ginecología y obstetricia. Tratamiento contemporáneo de la hemorragia uterina anormal. Mc Graw Hill Interamericana. 2; 2000.
2. Clínicas obstétricas y ginecológicas. Perimenopausia. Mc Graw Hill Interamericana. 4; 1998.
3. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skulich JH, Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1495-1501.
4. Gusberg SB. Estrogen and endometrial cancer. *Gynecol oncol.* 52:3-9;1994.
5. Silverberg SG. Hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin diagn pathol.* 5:135,1998.
6. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HG. The behavior of endometrial hyperplasia. *Cancer.* 56:403,1985.
7. Yen; Jaffe; Barbieri. *Endocrinología de la reproducción.* Cuarta edición. Panamericana. 2001.
8. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas: Hiperplasia y Neoplasia Endometriales. Editorial Interamericana Vol. 1/1982, 5-97.
9. Pérez Peña Efraín. *Infertilidad, Esterilidad y Endocrinología de la Reproducción.* Segunda edición. Salvat. 1997.
10. *Obstetrics and Gynecology Clinics of N.A. Primary care of the mature woman.* Vol 21:2. 1994.
11. Novak E., Seegar G., Jones H. *Tratado de ginecología.* Ed. Interamericana. 635-663. 1997.
12. Comino R, Lara ME, Torrejón R. Hemorragias Perimenopáusicas. *Acta Ginecológica* 18(6) 235-248.1991.
13. Vellios F. Endometrial Hyperplasias. Precursors of Endometrial Carcinoma. *Infertility and Reproductive Medicine.* Clinics of North AM. Vol. 6:2, 441-451. 1995.
14. Rock J, Thompson J. Te Linde. *Ginecología quirúrgica* Octava edición. Panamericana.1998.
15. Farquhar CM, Lethaby A. et al. An Evaluation of Risk Factors for Endometrial Cancer with Abnormal Menstrual bleeding. *American Journal of Obstet and Gynecol* 181:3, 1999.

- 16 Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol*; 90:434-40. 1997 .
17. Ash SJ, Farrel SA, Flowerden G. Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med*; 41:892-6, 1996.
18. Brinton, L.A., Berman, M.L., Mortel, R. Reproductive, menstrual and medical risk factors for endometrial cancer. *Am J.Obstet Gynecol.* 167 (2) 1317-25. 1992
19. Brinton, L.A., Hoover, R.N. Estrogen Replacement Therapy and Endometrial Cancer Risk: Unresolved Issues. *81,2:265-71,1993.*
20. Suriano K.A., McHale M., et al. Estrogen Replacement Therapy in Endometrial Cancer Patients: A Matched Control Study. *Obstet. Gynecol.* 2001;97:555-60.
21. Lobo RA. Benefits and risks of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:982-9.
22. Grady D, Gebretsadik T, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 304-13.
23. Guariola F.A. Ultrasonido en patología uterina. *Revista Mexicana de Radiología e imagen.* 54, S2; 2000
24. Quiroz. F.F. Criterios actuales en el manejo del cáncer ginecológico. *Revista Mexicana de Radiología e Imagen.* 54, S2; 2000.
25. Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Francheschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1991; 41: 1-16
26. Silverberg SG. Clinical-pathatologic comparison of cases in posmenopausal women receiving exogenous estrogens. *Cancer.* 1980; 45: 3018-3026.