



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No 3
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

CÁNCER DE ENDOMETRIO
EN MUJERES MENORES DE 30 AÑOS.

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DR ISRAEL SOLÍS HERNÁNDEZ

ASESORES:
DRA. PATRICIA ALANIS LÓPEZ
DR. VOLKMAR WANZKE DEL ANGEL

MEXICO, D.F.

2009





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios que guía mi camino y me ha bendecido infinitamente.

A mis padres que son un ejemplo, apoyo incondicional, y compañía en cada fase de mi vida.

A mis hermanos por ayudarme y apoyarme sin condiciones. Gracias por facilitarme las cosas.

A mi asesor de tesis y una de las personas que más admiro por su consejo, asesoría, confianza y conocimientos, Dra. Patricia Alanís, así como a Dr. Volmark de verdad gracias.

INDICE

Resumen.....	8
Antecedentes.....	9
Introduccion.....	9
Epidemiologia.....	10
Incidencia.....	10
Mortalidad.....	10
Factores de riesgo.....	10
Cuadro clinico.....	12
Diagnostico ultrasonografico.....	13
Diagnostico histologico.....	13
Historia clinica y exploracion fisica.....	14
Estudios de extension.....	14
Valoracion radiologica postquirurgica.....	15
Exámenes de laboratorio.....	15
Clasificacion histopatologica.....	15
Grado histologico.....	16
Factores pronosticos.....	17
Estadificacion quirurgica.....	17
Tratamiento.....	20
Radioterapia.....	24
Cancer de endometrio recurrente.....	30
Justificacion.....	34
Planteamiento del problema.....	35
Objetivos.....	36
Hipotesis.....	37
Material y metodos.....	38
Variables.....	39
Consideraciones eticas.....	42
Resultados.....	43
Discusión.....	49
Conclusiones.....	53
Bibliografia.....	54

RESUMEN: Cáncer de Endometrio en Mujeres Menores de 30 años. Solis-Hernández I, Alanis-López P, Wanzke-Del Angel V.

Introducción: El adenocarcinoma de endometrio es la lesión que constituye en el mundo desarrollado, el tumor maligno más frecuente del aparato genital femenino y es reportado como tercero en nuestro país. Aunque la mayoría de los carcinomas de endometrio ocurren cerca o después de la menopausia, 20–25% se diagnostican antes de la menopausia y en 2–14% se presentan en mujeres menores de 40 años de edad y en un menor porcentaje en mujeres por debajo de los 30 años. Son muy pocos estudios que existen en la literatura mundial de cáncer de endometrio en mujeres menores de 30 años. No existen en México estudios al respecto que describan la experiencia en este grupo de pacientes en nuestro país.

Objetivo: Conocer las características clínicas de las pacientes menores de 30 años con el diagnóstico de Cáncer de Endometrio.

Lugar: Servicio de Oncología Ginecológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional La Raza.

Material y Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal, constituido por una cohorte retrospectiva en la que se incluyeron a pacientes menores de 30 años con diagnóstico de Cáncer de Endometrio manejadas en el periodo comprendido del 1/Enero/ 2007 al 31/Enero/2009.

Resultados: Se revisaron un total de 128 expedientes pacientes con Cáncer de Endometrio, de las cuales se identificaron 5 pacientes menores de 30 años, lo cual corresponde al 3.9 % del total. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 26.2 años (rango 24-27 años). El IMC reveló que era normal en 2 de ellas (40%), sin embargo una de ellas cursaba con sobrepeso, otra con obesidad leve y otra con obesidad moderada (60%). El 100% de las pacientes eran nulíparas, y ninguna de ellas tenía antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica o de carcinoma colorrectal no polipoideo hereditario. La mayoría de las pacientes presentó alteraciones en el ritmo menstrual ocupando la hipermenorrea el primer lugar en el 100% de los casos, la polimenorrea en el 80%, la amenorrea en el 60% y la proiomenorrea en el 20% de los mismos. Otras manifestaciones que se presentaron fueron la obesidad en el 40%, al igual que el aumento de tamaño del útero y el dolor en el hipogastrio. Los diagnósticos de ingreso que predominaron fueron el sangrado uterino anormal en todas las pacientes, un probable Cáncer de endometrio en 2/3 partes, al igual que una hiperplasia de endometrio. Se encontró que en ¾ partes de las pacientes el procedimiento diagnóstico para la obtención de tejido fue el LUI, mientras que el AMEU se realizó en ¼ parte de las pacientes. La histeroscopia no se realizó en ninguna paciente. En todas las pacientes menores de 30 años se hizo el diagnóstico de Carcinoma de Endometrio de Tipo Endometroide, Grado 2 en 2/3 partes de las pacientes y Grado 1 en el 40% de las mismas. Se encontró que el 60% cursó con invasión del miometrio < del 50%, el 20% sin evidencia de invasión miometrial y un 20 con invasión > del 50%. No se evidenció invasión vascular ni a ganglios linfáticos en ninguna de las pacientes. 40% de las pacientes con Cáncer de Endometrio menores de 30 años se observó que progresaron a partir de una hiperplasia compleja con atipia, mientras que el 20% progresó a partir de una hiperplasia simple. En relación a la estadificación quirúrgica 4 de las pacientes se encontraron en etapas clínicas tempranas: el 40% en etapa 1BGII, 20% en etapa 1AGI, 20% en 1CGII y sólo una en etapa 2AGI, la cual también se considera una enfermedad intrauterina. El tratamiento quirúrgico utilizado en estas pacientes fue la Histerectomía y Salpingo-forectomía bilateral en todo el grupo de pacientes. En el 40% de las pacientes fue necesaria la utilización de radioterapia adyuvante después de la cirugía y en el 20% se utilizó hormonoterapia. En ninguna fue necesaria la utilización de quimioterapia. El tratamiento quirúrgico utilizado en estas pacientes fue la Histerectomía y Salpingo-forectomía bilateral en todo el grupo de pacientes. En el 40% de las pacientes fue necesaria la utilización de radioterapia adyuvante después de la cirugía y en el 20% se utilizó hormonoterapia. En ninguna de las pacientes fue necesaria la utilización de quimioterapia. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a 1 y 2 años es del 100% para todo el grupo de pacientes menores de 30 años con Cáncer de Endometrio, al igual que para los estadios 1AGI, 1BGII, 1CGII y 2AGI. El tiempo promedio de seguimiento fue de 20.2 meses con un rango de 11-35 meses. Se encontró que el 100% de las pacientes menores de 30 años con Cáncer de Endometrio alcanzaron una respuesta completa posterior al tratamiento quirúrgico y con radioterapia adyuvante en aquellas que la requirieron.

Conclusiones: **1)** El cáncer de endometrio es más frecuente en mujeres adultas; sin embargo, afecta cada vez más (5%) a la mujer joven, y se asocia con estados de infertilidad. **2)** Puesto que los estilos de vida se han modificado, en la actualidad se reporta incremento en mujeres con obesidad y nuliparidad. Además de prolongar la vida reproductiva, ocasionan una enorme ventana estrogénica que representa un factor de riesgo para hiperplasia de endometrio que, a la larga, evoluciona a adenocarcinoma de endometrio. **3)** A partir del diagnóstico de adenocarcinoma, el tratamiento de elección es la histerectomía más salpingooforectomía bilateral. Sin embargo, debido al buen pronóstico de la paciente joven en estadios tempranos bien diferenciados y limitados al endometrio, con deseo de embarazo, puede recurrirse al manejo conservador, con vigilancia estrecha durante un año con progestinas por seis meses con control histeroscópico y toma de biopsia dirigida. **4)** Es indispensable ampliar el tamaño de muestra del presente estudio mediante una revisión sistemática de los casos de mujeres menores de 30 años con Cáncer de Endometrio por lo menos de los últimos 10 años para conocer mejor el comportamiento de esta neoplasia en este grupo de edad.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es, desde hace más de 25 años, el más frecuente entre los tumores genitales femeninos. Su incidencia en el mundo occidental es de 17 casos/100.000 habitantes/año, siendo su mortalidad aproximada de 7/100.000/año. La mayoría de los casos se diagnostican en mujeres postmenopáusicas, entre 55-65 años; sólo el 25% de los mismos se presentan en mujeres premenopáusicas y el 5% en mujeres menores de 40 años. (1)

El tipo histológico más frecuente es el Adenocarcinoma Endometriode, que constituye el 80% de los carcinomas endometriales. Otros tipos histológicos son: mucinoso, células claras, seroso, microcítico e indiferenciado.

Las pacientes con cáncer de endometrio tienen un mayor riesgo de presentar de forma sincrónica o metacrónica cáncer de mama, ovario y colon (2).

Dado que a menudo (80 - 90% de los casos) presenta un síntoma inicial de sangrado irregular postmenopáusico, que la enfermedad se presenta localizada en el útero en el momento del diagnóstico (75%), y que generalmente estos estadios iniciales tienen una tasa de supervivencia alta, muchos médicos tienen la creencia de que el cáncer de endometrio es una enfermedad relativamente benigna. Sin embargo, el número estimado de muertes debido a esta enfermedad ha incrementado significativamente en los últimos años (3).

Aunque la mayoría de los carcinomas de endometrio ocurren cerca o después de la menopausia, 20–25% se diagnostican antes de la menopausia y en 2–14% se presentan en mujeres menores de 40 años de edad y en un menor porcentaje en mujeres por debajo de los 30 años. (4,5,6)

Son muy pocos estudios que existen en la literatura mundial de cáncer de endometrio en mujeres menores de 30 años (7,8,9,10,11). No existen en México estudios al respecto que describan la experiencia en este grupo de pacientes en nuestro país.

ANTECEDENTES HISTORICOS

El cáncer de endometrio es, desde hace más de 25 años, el más frecuente entre los tumores genitales femeninos. Su incidencia en el mundo occidental es de 17 casos/100.000 habitantes/año, siendo su mortalidad aproximada de 7/100.000/año. La mayoría de los casos se diagnostican en mujeres postmenopáusicas, entre 55-65 años; sólo el 25% de los mismos se presentan en mujeres premenopáusicas y el 5% en mujeres menores de 40 años. (1)

El tipo histológico más frecuente es el Adenocarcinoma Endometrioide, que constituye el 80% de los carcinomas endometriales. Otros tipos histológicos son: mucinoso, células claras, seroso, microcítico e indiferenciado.

Las pacientes con cáncer de endometrio tienen un mayor riesgo de presentar de forma sincrónica o metacrónica cáncer de mama, ovario y colon (2).

Dado que a menudo (80 - 90% de los casos) presenta un síntoma inicial de sangrado irregular postmenopáusico, que la enfermedad se presenta localizada en el útero en el momento del diagnóstico (75%), y que generalmente estos estadios iniciales tienen una tasa de supervivencia alta, muchos médicos tienen la creencia de que el cáncer de endometrio es una enfermedad relativamente benigna. Sin embargo, el número estimado de muertes debido a esta enfermedad ha incrementado significativamente en los últimos años (3).

Aunque la mayoría de los carcinomas de endometrio ocurren cerca o después de la menopausia, 20–25% se diagnostican antes de la menopausia y en 2–14% se presentan en mujeres menores de 40 años de edad y en un menor porcentaje en mujeres por debajo de los 30 años. (4,5,6)

Son muy pocos estudios que existen en la literatura mundial de cáncer de endometrio en mujeres menores de 30 años (7,8,9,10,11). No existen en México estudios al respecto que describan la experiencia en este grupo de pacientes en nuestro país.

Epidemiología

El cáncer de endometrio es uno de los cánceres más frecuentes en la mujer, si bien hay grandes diferencias geográficas y raciales, dándose las más altas incidencias en Estados Unidos y Canadá y las más bajas en China e India. Concretamente en Estados Unidos es la neoplasia más común del tracto genital inferior, estimándose unos 40.000 casos nuevos diagnosticados en 2003 (12).

Se produce un aumento constante de su incidencia entre los países de medio y bajo desarrollo, hasta el punto que algunos autores lo consideran la octava neoplasia maligna en el mundo por su frecuencia, la cual es mayor en edades por encima de los 50 años, mostrando un pico alrededor de los 65 años. Representa aproximadamente el 97% de los tumores malignos del cuerpo uterino (12).

En nuestro país, según el Registro Histopatológico de Neoplasias, en el año 2003 se registraron 1 583 nuevos casos de esta enfermedad, cifra que lo sitúa en el tercer lugar entre los cánceres genitales femeninos, sólo por debajo del cáncer cervicouterino y de ovario (13, 14).

Los datos de mortalidad por cáncer de endometrio son poco precisos, ya en la literatura frecuentemente no se diferencian adecuadamente las muertes debidas a cáncer cérvicouterino,

cáncer de endometrio y a sarcomas uterinos. Además existe una gran variabilidad de un país a otro, considerándose que representa el 3 % de todas las muertes por cáncer (3).

Incidencia

Las tasas de incidencia más altas se dan en países muy desarrollados y las más bajas en países poco avanzados (14,15). La incidencia a nivel mundial y en nuestro país en pacientes menores de 30 años no se conoce con precisión.

Mortalidad

En Estados Unidos la tasa de mortalidad ajustada por edad a la población mundial para el periodo 1986 a 1990 era de 3.5/100000, siendo menor para las menores de 50 años, e incrementándose con la edad. (3,14). La tasa de mortalidad por esta neoplasia en nuestro país es de 248 x 100,000 mujeres al año (13), sin embargo no se conoce la tasa de mortalidad del grupo de mujeres menores de 30 años en nuestro país.

Factores de riesgo

Desde los estudios realizados por Bokhman en 1983, (16) podemos distinguir dos tipos etiopatogénicos muy diferentes de adenocarcinoma de endometrio:

- El tipo I es estrógeno dependiente (tanto referente a estrógenos exógenos como endógenos) y se desarrolla a través de una secuencia hiperplasia-carcinoma. Desde el punto de vista histológico, vale la pena destacar la hiperplasia endometrial, precursor incuestionable del cáncer de endometrio; la tasa de progresión comunicada por la American Cancer Society (ACS) es de 8% para la Hiperplasia sin atipias y del 29% para la Hiperplasia atípica. Las neoplasias endometriales estrógeno-dependientes suponen el 80-85% de los casos, suelen ser de bajo grado (bien o moderadamente diferenciadas) y, preponderantemente de tipo endometriode. Las mujeres con este tipo de cáncer frecuentemente son obesas, diabéticas, nulíparas, hipertensas o tienen una menopausia tardía. La obesidad es un factor independiente de riesgo y en Europa Occidental, está asociada aproximadamente con el 40% de los cánceres endometriales.

- El tipo II no es estrógeno dependiente y se desarrolla sin relación con la hiperplasia de endometrio, se presenta en mujeres postmenopáusicas más mayores y es más agresivo. Suelen ser tumores de alto grado y pertenecen predominantemente a subtipos histológicos tales, como el adenocarcinoma seroso y el carcinoma de células claras así como otros carcinomas que tienen alto grado nuclear. No están relacionados con hiperestrogenismo exógeno o endógeno ni con la hiperplasia endometrial. (16)

Existen una serie de factores (Tabla 1) que se consideran de riesgo para padecer el primer tipo de cáncer de endometrio, pero por lo que se refiere al segundo no podemos decir lo mismo, por lo que los factores de riesgo que expondremos se refieren, fundamentalmente, a la primera entidad.

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO PARA CANCER ENDOMETRIAL	
FACTORES DE RIESGO	Riesgo
Obesidad	
sobrepeso 10-25	OR 3
sobrepeso > 25	OR 10
Nuliparidad	OR 5
Primípara	OR 2
Gran Multiparidad	OR 3
Menopausia tardía	OR 5
Menarca precoz	
Enfermedades crónico degenerativas, DM, HASC, CVD	OR 1.5- 2.8
Longitud "Vida menstrual"	
Tamoxifeno	OR 6.4
Tratamiento estrogénico sustitutivo prolongado	OR 15
Enfermedades ováricas (Tumores de las células de la granulosa-teca)	
Dieta rica en grasa animal	
Cáncer de mama y ovario	
Cáncer de colon hereditario	OR 10
Drogas antipsicóticas	
Radioterapia pélvica	

La nuliparidad, edad de menarca temprana y menopausia tardía (> 55 a.), antecedentes de menorragias, obesidad, trastornos metabólicos que asocian obesidad, diabetes e hipertensión, dietas excesivas en calorías, excesivamente ricas en grasas, son factores que aumentan riesgo de padecer cáncer de endometrio, así como tratamiento estrogénico sustitutivo. Por el contrario, disminuye el riesgo en tratamiento hormonal sustitutivo combinado y anticoncepción hormonal oral. (17)

Sin embargo, se debe dejar claro que no existe un medio de tamizaje apropiado en población sana y asintomática; y que los medios de diagnóstico precoz se deben aplicar en población con síntomas: metropatía postmenopáusica, y metrorragias en población de riesgo. (18)

Recientemente se ha sugerido el papel de las drogas antipsicóticas y su relación con el cáncer de endometrio. (19)

Hacemos mención aparte de la relación entre tamoxifen, y el aumento de la incidencia de cáncer de endometrio. El tamoxifen, aún siendo un antiestrógeno, tiene una cierta acción agonista a nivel de endometrio, produciendo una clara proliferación endometrial, hiperplasia e incluso cáncer de endometrio, efecto que parece ser dosis y duración dependiente. (20) En cuanto a si es cierto, es difícil de demostrar, aunque el análisis de estudios con casuística elevada (NSABP) sugieren un aumento de la incidencia respecto a la población que no lo recibe. En cualquier caso, el riesgo es inferior al beneficio que su ingesta produce como adyuvante en pacientes con cáncer de mama. (21)

Hay pocos trabajos que hablen de los factores hereditarios de cáncer de endometrio, pero sí sabemos que, el hecho de haber padecido cáncer colorectal hereditario no polipoideo, es un factor de riesgo para padecer cáncer de endometrio. (22,23,24)

Alteraciones moleculares como la sobre expresión del p53 o del herb-neu2 están asociadas con tumores de peor pronóstico. (23)

Soliman y cols. evaluaron en un estudio en 188 pacientes en el MD Anderson Cancer Center, los factores de riesgo en mujeres jóvenes con cáncer de endometrio y encontraron que la obesidad y la nuliparidad eran los factores de riesgo más frecuentemente encontrados en este grupo de pacientes. Se encontró que 58% de la pacientes tuvieron un $IMC \geq 30$. El 55% eran nulíparas y 39% tenían ciclos menstruales irregulares. La incidencia de diabetes e hipertensión fue de 23% en ambos casos. Adicionalmente se encontró que un alto porcentaje de estas mujeres desarrolló algún cáncer de ovario de manera sincrónica, ya que un 19% tuvieron cáncer de ovario sincrónico, es decir más doble, del 8% reportado en la literatura para el resto de las pacientes con cáncer de endometrio. (17)

Parslov y cols encontraron en estudio de casos (n=237) y controles (n=538) en mujeres jóvenes en Dinamarca que el antecedente familiar de cáncer de endometrio elevaba el riesgo de padecerlo con un OR de 2.1. Mientras que el haber tenido por lo menos un embarazo de término confería un factor de protección con un OR de 0.6. Así mismo el riesgo de padecer cáncer de endometrio disminuía significativamente si las mujeres eran de mayor edad al momento del primer nacimiento y con el número de abortos inducidos. El uso de anticonceptivos orales por uno a 5 años disminuía el riesgo de padecer cáncer de endometrio con un OR de 0.2. Sin embargo el riesgo de padecer cáncer de endometrio en mujeres que recibieron tratamiento de sustitución hormonal por uno a cinco años fue mayor, con un OR de 3.1. El índice de masa corporal no mostró ser un factor de riesgo independiente en este estudio. El impacto protector de los siguientes factores fue muy clara: uso de anticonceptivos orales por ≥ 1 año disminuía el riesgo en un 45%; 2 embarazos de término en un 88%; la edad ≥ 30 al momento del primer nacimiento en un 38%; y el antecedente de un embarazo que no hubiera llegado a término en un 16%. Este estudio concluyó que los factores de riesgo para desarrollar cancer de endometrio se presentaban tanto en mujeres premenopáusicas como en mujeres postmenopáusicas: antecedentes familiares, historia reproductiva, tratamiento de sustitución hormonal, y el uso de anticonceptivos orales., mientras que en el grupo de mujeres jóvenes las variables reprocutivas podrían implicar el mayor potencial de profilaxis. (18)

CUADRO CLÍNICO

Sintomatología

Básicamente el cáncer de endometrio se trata de una neoplasia que produce síntomas aún en sus estadios más precoces; el 1-5% de las pacientes pueden ser asintomáticas en el momento del diagnóstico, lográndose éste al estudiar a la paciente por un informe citológico de AGUS, y ocasionalmente, incluso tras realizar una histerectomía por un motivo benigno. Sin embargo la mayor parte de las mujeres que padecen un cáncer de endometrio, presentan alteraciones menstruales en la etapa premenopáusica, y fundamentalmente metrorragia postmenopáusica. Se ha estimado que un 20% de casos de metrorragia postmenopáusica obedecen a causa tumoral, y que más de la mitad de ellos corresponden a cáncer de endometrio. Creasman encuentra cáncer endometrial en el 10% de los casos de sangrado postmenopáusico. (25)

De los datos referidos anteriormente, hay que concluir que es necesario descartar el cáncer de endometrio en toda mujer premenopáusica que presente alteraciones menstruales, sobre todo si se acompañan factores de riesgo y en toda mujer postmenopáusica que refiera metrorragia, leucorrea o dolor pélvico, siendo éste una manifestación de estadios avanzados, en cuyo caso la exploración física ginecológica será más rica que en estadios iniciales, que en general es bastante anodina.

La sintomatología más frecuentemente observada en menores de 30 años es la hemorragia uterina anormal, de acuerdo a los escasos reportes encontrados en la literatura, el cual se presenta en pacientes con otros factores de riesgo conocidos para desarrollar esta neoplasia, por lo que esta entidad debe tomarse en cuenta como parte del protocolo de estudio de la hemorragia uterina anormal, aún en la mujer menor de 30 años. (7,8,9,10,11)

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico ultrasonográfico

El ultrasonido transvaginal es la primera exploración complementaria a realizar en el estudio de una hemorragia uterina anormal (pre o postmenopáusica), debido a su alta fiabilidad para detectar engrosamientos significativos del endometrio, así como a su capacidad para analizar las características del contenido de la cavidad endometrial.

El ultrasonido transvaginal juega un papel fundamental en pacientes que padecen hemorragia uterina anormal, seleccionando a las que deben ser estudiadas con histeroscopia para conseguir una confirmación histológica de la causa de un engrosamiento del endometrio (26). El dato a valorar es el espesor endometrial y el punto de corte se sitúa en 5 mm según autores, y entre 4 y 6 mm (27) (28), según otros.

En casos seleccionados (mujer nubil, estenosis vaginal) o cuando el ultrasonido transvaginal no es concluyente se puede recurrir a la resonancia magnética (RM).

Si durante la exploración ultrasonográfica la sospecha de neoplasia es evidente, el radiólogo debe informar en la medida de lo posible, de aspectos relacionados con:

- Invasión miometrial
- Afección cervical
- Afección anexial
- Presencia de ascitis, etc.

Diagnóstico histológico

Obviamente el diagnóstico de cáncer de endometrio resulta del estudio histológico de un fragmento de tejido endometrial, obtenido mediante uno de los siguientes procedimientos:

1. Legrado uterino fraccionado.

Tradicionalmente y durante muchos años, el legrado uterino endometrial y endocervical con hospitalización y bajo anestesia general, representó el estándar para el diagnóstico del cáncer de endometrio, ya que en la antigua clasificación de la FIGO de 1971, se contemplaba la histerometría > 8 cm para clasificar un caso como estadio IB. Algunos estudios demostraron que se trataba de un procedimiento poco preciso, ya que hasta en un 60% de casos, quedaba sin legar más de la mitad de la superficie endometrial y en el 16% de casos, incluso las ¾ partes. (29)

2. Biopsia endometrial ambulatoria

Actualmente disponemos de dispositivos para biopsia endometrial ambulatoria que gozan de la confianza de muchos ginecólogos en su práctica diaria. Según la American Cancer Society, la biopsia endometrial ambulatoria representa el primer procedimiento en el estudio de la metrorragia. Para mejorar el rendimiento diagnóstico es aconsejable disponer de un ultrasonido transvaginal, ya que orientaría la zona a biopsiar. La sensibilidad para detectar el cáncer de endometrio varía entre el 67-96%; la tasa de muestras de tejido inadecuadas para

diagnóstico en menopáusicas, es del 22% (35% en el estudio ATAC) y la imposibilidad de realizar la biopsia por estenosis del OCE del 1-5%. Ante una biopsia endometrial negativa obtenida con alguno de estos métodos, es obligatorio realizar histeroscopia y nueva biopsia dirigida. (29)

3. Histeroscopia

Sin duda alguna, es el procedimiento que más ha contribuido al abandono del legrado uterino en el estudio de la patología endometrial. Su uso se ha generalizado en los últimos años gracias a sus ventajas:

- Procedimiento ambulatorio.
- Ejecución relativamente sencilla.
- Excelente visualización de la cavidad uterina con magnificación de la imagen al incorporar una videocámara.
- Buena tolerancia. (29)

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La valoración clínica de la paciente con sospecha de cáncer de endometrio incluye:

1. Antecedentes familiares (casos de cáncer de mama/ovario/colon/endometrio)
2. Antecedentes personales, dirigida a valorar factores de riesgo y co-morbilidades (hipertensión arterial, obesidad, diabetes, angor, etc.) que pudieran aumentar el riesgo quirúrgico.
3. Exploración general, incluyendo peso, talla, índice de masa corporal (IMC), distribución de la grasa abdominal, existencia de cicatrices previas en abdomen.
4. Exploración ginecológica exhaustiva:
 - a) Vulvar
 - b) Vaginal y fondos de saco (para descartar metástasis de tercio externo).
 - c) Cérvix (consistencia, tamaño), a veces, macroscópicamente infiltrado.
 - d) Cuerpo uterino (tamaño, movilidad, histerometría).
 - e) Anexos (tamaño, consistencia).
 - f) Parametrios y fondo de saco de Douglas (tacto rectal).
 - g) Grado de prolapso si lo hubiere (eventual cirugía vía vaginal).
 - h) Exploración inguinal (eventual estadio IVB). (30)

ESTUDIOS DE EXTENSIÓN:

Valoración radiológica prequirúrgica

La valoración de las pacientes de alto riesgo (histología desfavorable, G3, ó sospecha de extensión extrauterina) incluye:

a. Estudio local mediante Resonancia magnética (RM). La RM con contraste es actualmente la técnica de elección en la valoración local preoperatoria mostrándose superior al ultrasonido transvaginal, la TAC y la propia RM sin contraste (31). La RM de pelvis está indicada en la sospecha de enfermedad local o regional avanzada, en determinados subtipos histológicos (tumor seroso papilar o de células claras) y ante un ultrasonido transvaginal indeterminado o no concluyente.

b. Estudio de extensión a distancia en busca de adenopatías retroperitoneales y metástasis hepáticas con TAC. El diagnóstico de extensión a distancia, para descartar adenopatías regionales o retroperitoneales y metástasis hepáticas, se realiza habitualmente mediante TAC abdominal y pélvica. Las pacientes de bajo riesgo no requieren estudio de extensión a distancia.(32)

c. Radiografía simple de tórax. En ambos grupos se realizará una radiografía de tórax previa a la cirugía.(32)

Valoración radiológica postquirúrgica

Las pacientes diagnosticadas y ya tratadas mediante histerectomía, seguirán el mismo criterio en cuanto al estudio de extensión, dependiendo del grado de riesgo:

a. Valoración de la profundidad de la invasión:

En la valoración local, el factor que condiciona el pronóstico y la terapéutica a seguir es la profundidad de la invasión miometrial y determinar si sobrepasa la mitad de su espesor; es decir, se trata de poder diferenciar entre los estadios FIGO IB y IC. Tanto el ultrasonido transvaginal como la RM son válidas para este diagnóstico, con capacidades diagnósticas similares según publicaciones, en la determinación de la invasión del miometrio superior al 50%. Sin embargo, en el estudio de extensión local, la RM presenta la ventaja de ser muy superior en determinar la extensión al cuello y a los órganos vecinos. (26,27,28,31)

Exámenes de laboratorio en cáncer de endometrio:

Marcadores tumorales (MT):

Diversas sociedades científicas, europeas y americanas, basándose en revisiones de la literatura, y con la evaluación por grupos multidisciplinarios de expertos, han emitido Guías de Uso Clínico de los Marcadores Tumorales (MT) (33,34). En estas guías no recomiendan ningún MT para el adenocarcinoma de endometrio. Sin embargo existen algunos estudios que proponen la realización de Ca-125 para el diagnóstico y seguimiento de esta neoplasia. (35, 36, 37, 38)

Clasificación Histopatológica

La variedad histopatológica más común del cáncer de endometrio es el adenocarcinoma endometriode que está compuesto de elementos epiteliales glandulares malignos; también es común la variedad mezclada con metaplasias escamosas. Los tumores adenoescamosos contienen elementos malignos de epitelio glandular y escamoso; el carcinoma de células claras y el carcinoma seroso papilar del endometrio son tumores de histología similar a los observados en el ovario y en la trompa de Falopio, y el pronóstico es peor para estos tumores. Raras veces se encuentran tumores mucinosos, escamosos e indiferenciados. A continuación se ofrece una relación de la frecuencia con que se manifiestan los diferentes tipos histopatológicos de cáncer de endometrio. (39)

1. Endometriode (75%–80%)
 1. Adenocarcinoma células ciliadas.
 2. Adenocarcinoma secretor.
 3. Papilar o villoglandular.
 4. Adenocarcinoma con diferenciación escamosa.
 1. Adenoacantoma.
 2. Adenoescamoso.
2. Seroso papilar (<10%).
3. Mucinoso (1%).
4. Células claras (4%).
5. Células escamosas (<1%).
6. Mixtos (10%).
7. Indiferenciado.

En la siguiente tabla se muestra la clasificación vigente de la OMS para Cáncer de Endometrio (40):

TABLA 2. CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LA OMS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	
1. TUMORES ESPITELIALES Y LESIONES RELACIONADAS	
1.1. Carcinoma endometrial	
1.1.1. Adenocarcinoma endometrioide	
1.1.1.1. Variante con diferenciación escamosa	
1.1.1.2. Variante vellosoglandular	
1.1.1.3. Variante secretora	
1.1.1.4. Variante de células ciliadas	
1.1.2. Adenocarcinoma mucinoso	
1.1.3. Adenocarcinoma seroso	
1.1.4. Adenocarcinoma de células claras	
1.1.5. Adenocarcinoma mixto ("mixed cell")	
1.1.6. Carcinoma de células escamosas	
1.2. Carcinoma de células transicionales	
1.3. Carcinoma de células pequeñas	
1.4. Carcinoma indiferenciado	
1.5. Otros	

Grado Histológico

El adenocarcinoma endometrioide de endometrio (incluyendo todas sus variedades) se subdivide en los siguientes grados de acuerdo con la FIGO (41, 42,43):

- GRADO 1. Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) es inferior al 5%.
- GRADO 2. Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) está comprendido entre el 6% y el 50%.
- GRADO 3. Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) es superior al 50%.

Debe tenerse presente que, en el caso de los carcinomas de grado 2 o 3 (según el anterior esquema), el grado puede aumentar en una unidad si se observan núcleos notablemente agrandados con prominentes nucleolos (grado nuclear 3; véase más adelante). Por otra parte, las atipias de rango menor no justifican el incremento del grado.

Por consiguiente, el conocimiento de los grados nucleares tiene sentido para cambiar o mantener el grado tal y como se ha definido anteriormente (41,42,43) .

- GRADO NUCLEAR 1. Carcinomas cuyas células presentan núcleos ovalados y de cromatina regularmente distribuida.
- GRADO NUCLEAR 2. Carcinomas cuyas células presentan núcleos que no corresponden ni al grado 1 ni al grado 3.
- GRADO NUCLEAR 3. Carcinomas cuyas células presentan núcleos pleomórficos marcadamente agrandados con una cromatina irregular-mente distribuida de gránulos toscos y macro-nucleolos eosinofílicos.

Factores Pronósticos Histológicos e Inmunohistoquímicos (44):

1. Tipo histológico.
2. Grado.
3. Nivel de infiltración miometrial.
4. Extensión cervical.
5. Receptores estrogénicos y de progesterona.
6. Invasión vásculo-linfática.
7. Invasión vascular sanguínea.
8. Expresión de p53.
9. Expresión de HER2/neu.
10. Expresión de EGFR.
11. Fracción de crecimiento (determinada con Ki67)

El cancer de endometrio que se presenta habitualmente en las mujeres jóvenes es el adenocarcinoma endometroide bien diferenciado (G1), en etapas tempranas al momento del diagnóstico. El pronóstico del adenocarcinoma endometroide G1 sin invasión a miometrio es muy bueno con una supervivencia global a 5 años después del tratamiento inicial de más del 93%. (45)

Estadificación Quirúrgica (46,47,48)

Se requiere una histerectomía para determinar el grado de invasión del miometrio. La siguiente clasificación quirúrgica ha sido adoptada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y por el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer.

Estadio I

El cáncer del endometrio en estadio I es el carcinoma limitado al cuerpo del útero.

- Estadio IA: tumor limitado al endometrio.
- Estadio IB: invasión de menos de 50% del miometrio.
- Estadio IC: invasión de más de 50% del miometrio.

Estadio II

El cáncer del endometrio en estadio II afecta el cuerpo y el cuello uterino, pero no se ha extendido fuera del útero.

- Estadio IIA: Extensión glandular endocervical.
- Estadio IIB: Invasión del estroma cervical.

Estadio III

El cáncer del endometrio en estadio III se extiende fuera del útero pero está limitado a la pelvis verdadera.

- Estadio IIIA: tumor invade la serosa o anexos o citología peritoneal positiva.
- Estadio IIIB: metástasis vaginales.
- Estadio IIIC: metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos o paraórticos.

Estadio IV

El cáncer del endometrio en estadio IV implica la mucosa vesical, intestinal o metástasis a distancia.

- Estadio IVA: invasión tumoral de la mucosa vesical o intestinal.
- Estadio IVB: metástasis a distancia, incluso a ganglios linfáticos intraabdominales o inguinales.

El cáncer del endometrio puede agruparse con respecto al grado de diferenciación del adenocarcinoma, de la siguiente manera:

- G1: no más de 5% tienen características de crecimiento sólido.
- G2: de 6% a 50% tienen características de crecimiento sólido.
- G3: más de 50% tienen características de crecimiento sólido.

Clasificación de la FIGO para el cáncer del endometrio:

- Estadio IA G123: tumor limitado al endometrio.
- Estadio IB G123: invasión menor de 50% del miometrio.
- Estadio IC G123: invasión mayor de 50% del miometrio.
- Estadio IIA G123: complicación glandular endocervical solamente.
- Estadio IIB G123: invasión estromática cervical.
- Estadio IIIA G123: el tumor invade la serosa o anexos o citología peritoneal positiva.
- Estadio IIIB G123: metástasis vaginales.
- Estadio IIIC G123: metástasis a ganglios linfáticos pélvicos o paraórticos.
- Estadio IVA G123: invasión tumoral de la mucosa vesical o intestinal o de ambas.
- Estadio IVB: metástasis a distancia incluso a ganglios linfáticos intraabdominales o inguinales o a ambos.

Grupos de Riesgo (49)

El criterio de riesgo evolutivo de la enfermedad marca la decisión del tratamiento. Una subclasificación de las pacientes en grupos de riesgo se ha demostrado de utilidad en el carcinoma de próstata o de la mama, por ejemplo. En el carcinoma de endometrio se propone clasificar a las pacientes en grupos de riesgo clínico, antes de la histerectomía, y grupos de riesgo patológico, una vez conocidas las características histopatológicas de la pieza y la estadificación quirúrgica:

Grupos de riesgo clínico (49):

- BAJO RIESGO:**
- No requiere estudio de extensión amplio.
 - Puede ser innecesaria la linfadenectomía completa

Estadio I en ultrasonido transvaginal o estudio de imagen

Adenocarcinoma tipo I en el legrado o biopsia

Grado histológico 1-2

Marcador Ca125 negativo <35

- ALTO RIESGO:**
- Requiere estudio de extensión amplio previo a la cirugía.
 - Cirugía reglada con linfadenectomía.

Afectación cervical macroscópica (Estadio II)

Afectación ovárica (Sospecha de estadio IIIA)

Afectación ganglionar pélvica por imagen (sospecha de est. IIIC)

Grado histológico G3 o indiferenciado
Carcinoma Seroso-papilar
Carcinoma de células claras

ENFERMEDAD EXTENSA: - No quirúrgicos de entrada
-Requieren tratamiento sistémico o con radioterapia extensa y nuevos enfoques terapéuticos

Afectación vaginal (Estadio IIIB)
Afectación ganglionar paraaórtica por imagen (estadio IIIC) confirmada por PAAF
Estadio IV

Grupos de riesgo patológico (50):

Criterios del Gynecologic Oncology Group

BAJO RIESGO: - No requiere radioterapia pélvica postoperatoria
Estadio IA G1-2
Estadio IB G1-2

RIESGO INTERMEDIO: -Riesgo significativo de recaída pélvica y vaginal sin RT.

(La braquiterapia sola podría ser suficiente, con menor morbilidad)

Estadio IA G3
Estadio IB G3
Estadio IC G1-2
Estadio II (oculto) G1-2
Edad \geq 60 años

ALTO RIESGO: - Requiere tratamiento postoperatorio radical con radioterapia.
(se están estudiando opciones de añadir quimioterapia adyuvante)

Estadio IC G3
Estadio II G3
Estadio III
Carcinoma Seroso-papilar
Carcinoma de células claras
Afectación ganglionar
Embolización vasculo linfática

La edad como factor pronóstico (50):

- En función de la edad el GOG-99 identificó un grupo de pacientes de riesgo intermedio-alto para metástasis ganglionar según tres variables:

1. Invasión de tercio externo de miometrio,
2. G2-3,
3. Invasión vasculo linfática.

Se consideran pacientes con RIESGO INTERMEDIO-ALTO:

1. Pacientes mayores de 70 años con una variable
2. Pacientes mayores de 50 años con dos variables
3. Pacientes de cualquier edad con las tres variables.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Tratamiento de la hiperplasia endometrial

Es bien conocido que el diagnóstico histopatológico de la neoplasia endometrial es en ocasiones difícil, resultando imposible distinguir en el material de biopsia endometrial entre hiperplasia atípica y adenocarcinoma. De hecho, un alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de hiperplasia atípica, presentan adenocarcinoma tras la histerectomía. Como consecuencia de lo anterior, algunas pacientes son reintervenidas para realizar linfadenectomía pélvica.

La literatura señala efectivamente que el 53% de casos de hiperplasia atípica correspondieron a carcinoma tras la histerectomía, especialmente en pacientes mayores de 60 años, en las que será primordial descartar signos de infiltración miometrial por técnicas de imagen.

Tratamiento de la hiperplasia endometrial en pacientes jóvenes

1. Progestágenos

En un estudio alemán (51) que incluía 602 pacientes con hiperplasia con y sin atipia, hubo datos clínicos de seguimiento para 560 casos, y los resultados fueron los siguientes:

Progresión

Hiperplasia compleja s/a:

- 2% progresión a cáncer
- 10.5% progresión a hiperplasia atípica

Hiperplasia atípica:

52% progresión a cáncer

Regresión

-61 % de hiperplasia atípicas regresaron con tratamiento progestagénico

-20% de hiperplasia atípica regresaron espontáneamente, sin tratamiento hormonal

-Otros autores comunicaron una tasa de regresión de 94% y 83% respectivamente en pacientes con hiperplasia atípica tratadas con medroxiprogesterona (MPA) y acetato de megestrol (AM), con una tasa de recurrencias de 12-13%. (51)

2. Gn RH más Tibolona

Agorastos (56) utilizó este tratamiento durante un año en 26 pacientes y obtuvo 100% de remisiones y 19% de recurrencia a dos años.

3. Inhibidores de aromatasa

En 11 pacientes obesas con hiperplasia, Agorastos (57), utilizó 1 mgr/día de anastrozol. Todas respondieron.

4. DIU

El DIU de levonorgestrel proporcionó 100% de remisiones en los casos comunicados por Vereide (52) y el DIU de danazol proporcionó una tasa de respuestas de 25% en casos de hiperplasia atípica (53)

Tratamiento hormonal del cáncer de endometrio inicial y preservación de la fertilidad en la paciente joven

El cáncer de endometrio afecta a mujeres menores de 40 años en un 2-14% de casos (54, 55) Algunas de estas pacientes pueden tener un fuerte deseo de embarazarse y ser candidatas a un tratamiento conservador que les permita, tras la remisión patológica de la lesión, optar al embarazo. Según Soliman et al (17) la mayoría de estas pacientes, además de nulíparas, son obesas, con alteraciones de la función ovulatoria, que dificulta la concepción espontánea. Así mismo encuentra en un 19% de casos un cáncer ovárico sincrónico.

A pesar de que existen varios informes en la literatura acerca de la utilidad del tratamiento conservador y de que, muy probablemente, el número de recién nacidos de madres diagnosticadas de cáncer de endometrio sobrepasa el centenar, el manejo conservador entraña riesgos y, en este sentido, se han informado casos de muerte por cáncer de endometrio metastático (56). Estos riesgos estarían relacionados, en ocasiones, con una infraestadificación (invasión miometrial no detectada por RM, e incluso metástasis ovárica así mismo no detectada) y otras veces, con una recidiva en forma de tumor más indiferenciado y agresivo que el tumor original. Algunos autores (57) incluso han sugerido descartar enfermedad extrauterina realizando una laparoscopia a las pacientes candidatas a tratamiento conservador.

Requisitos para Tratamiento Médico en Pacientes Jóvenes

- 1.- Adenocarcinoma de endometrio tipo endometriode bien diferenciado
- 2.- Sin invasión miometrial
- 3.- Sin extensión extrauterina
- 4.- Fuerte deseo de embarazo
- 5.- Vigilancia estrecha durante y tras finalizar el tratamiento
- 6.- Verificación de remisión patológica
- 7.- Anexo histerectomía posparto
- 8.- Consentimiento informado

Productos utilizados

1. Progestágenos

Representa en grupo terapéutico más frecuentemente utilizado. El tratamiento hormonal con progestágenos se basa en la expresión de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) por un buen número de adenocarcinomas de endometrio.

Los **agentes más utilizados** han sido el acetato de medroxiprogesterona (MPA) y acetato de meggestrol (MA), a dosis de 200-800 mg/día y de 80-160 mgr/día, vía oral, respectivamente.

La **duración del tratamiento**, según distintos informes, ha sido de entre 2 meses y 6 años.

En dos recientes series, incluyendo 13 y 12 casos, **la tasa de respuesta** ha sido del 100% (58, 59). Sin embargo, en una revisión (60) sobre 27 artículos y 81 casos dicha tasa fue de 76 % y en otra con 9 artículos del 79% (61).

El **tiempo medio hasta la respuesta** fue de 12 meses (rango 4-60 m) en la revisión de Ramírez (62)

En otra revisión de Jadoul (63) , **la tasa de recurrencia** osciló entre 11 y 50%; en la de Ramírez fue del 24% y en una reciente serie (62) que incluía 24 casos fue de 46%.

El **tiempo medio hasta la recurrencia** fue de 19 meses (6-44 m) en una serie (8) y de 40 meses (19-358 m) en otra (64).

Es importante señalar que se han descrito segundas remisiones con progestágenos, tras una primera recaída después de su uso.

A pesar de que GOG 153 y GOG 119 demostraron mayor tasa de respuestas (27-23 respectivamente) y mayor Supervivencia global (14 y 13 meses) en cáncer avanzado y recurrente para la asociación tamoxifeno – gestágenos (65, 66), no existe hasta la fecha ningún informe sobre el uso de esta combinación como tratamiento primario en cáncer inicial en la paciente joven.

2. Análogos de Gn-RH

En 1990 se informó que hasta un 80% de cáncer de endometrio expresan receptores de GnRH (67), y en 1996 Jeyarahah uso leuprorelina o goserelina en carcinoma recurrente con una tasa de respuesta del 28% (68).

Publicaciones más recientes comunican resultados prometedores en pacientes jóvenes con hiperplasia atípica (2 casos) y adenocarcinoma grado 1 (5casos) empleando análogos entre 3-6 meses tras resección endometrial parcial histeroscópica. Dos de cinco casos de adenocarcinoma revertieron a endometrio atrófico, uno a endometrio proliferativo, uno a hiperplasia compleja no atípica y otro a hiperplasia atípica. Cuatro de cinco pacientes quedaron embarazadas (una espontáneamente y tres tras fertilización in vitro) Las dos pacientes con hiperplasia atípica revertieron a endometrio atrófico y una quedó gestante tras fertilización in vitro. El seguimiento de esta serie oscila entre 2 meses y 6 años y los autores no comunican ninguna recaída.

3. Otros tratamientos

3.1. Inhibidores de aromatasa

Los inhibidores de la aromatasa interrumpen la producción periférica endógena de estrógenos y puede ser eficaz tratamiento hormonal, particularmente en casos de obesidad. Recientemente Burnett et al (69) comunicaron los dos primeros casos de cáncer de endometrio en una paciente joven y obesa, tratados con anastrozol 1 mgr/día y medroxiprogesterona 160 mgr/día en dos tomas; en las dos pacientes el endometrio revertió a la normalidad.

3.2. Progestágenos intra útero

Aunque hasta la fecha no se han notificado casos de pacientes jóvenes tratadas con DIU de progesterona si existe una corta experiencia en casos de pacientes posmenopáusicas inoperables, todas con cáncer de endometrio inicial y es posible que en breve aparezca algún caso de paciente joven tratado por este método.

En 2002 Montz et al (70) comunicaron 12 casos de pacientes posmenopáusicas inoperables que trataron con DIU de progesterona liberando una dosis de 65 microgramos al día. La tasa de remisión completa fue de 75% (8/12).

En 2004 (71) se notificó la curación de una paciente tratada con DIU de levonorgestrel liberando 20 microgramos día en combinación con medroxiprogesterona (400 mg/día en dos tomas).

Por último en 2005, Dhar et al (72) notificaron una tasa de remisión completa de 25% (1/4) también con DIU de levonorgestrel.

No está claro si la tasa de remisión tan dispar está con relación a la dosis de progestágenos que ha sido diferente por parte de los tres artículos comentados.

Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma de endometrio

El tratamiento primario del cáncer de endometrio es quirúrgico e implica la realización de histerectomía total extrafascial con salpingooforectomía bilateral para estudio de anatomía patológica y lavado peritoneal para estudio citológico.

1. La linfadenectomía pélvica debe realizarse siempre, excepto en las siguientes situaciones:

a. Paciente no apta para cirugía extensa por razones médico-anestésicas y/o técnicas (obesidad).

b. Adenocarcinoma endometriode grado 1 sin invasión miometrial (según valoración clínica por ultrasonido transvaginal y/o resonancia magnética). En caso de histología desfavorable (células claras, seroso papilar) debe hacerse aún en ausencia de infiltración miometrial.

2. Además, es conveniente hacer linfadenectomía paraórtica, si se dan condiciones de operabilidad, en las siguientes situaciones:

- a. Nódulos paraaórticos palpables
- b. Nódulos pélvicos positivos
- c. Enfermedad macroscópica extrauterina
- d. Embolización vasculolinfática
- e. Elevación de Ca 125
- f. Histología desfavorable

En una serie (73) que incluye más de 500 pacientes con linfadenectomía, se asociaron dos variables (ganglios pélvicos positivos y embolización vasculolinfática) a metástasis en ganglios paraaórticos; los resultados fueron los siguientes:

PARAORTICOS POSITIVOS

Pélvicos Negativos 2%

Pélvicos Positivos 47%

Pélvicos Positivos o embolización vasculolinfática + 31%

Pélvicos Negativos y embolización vasculolinfática - 0.8%

3. En caso de infiltración de estroma cervical conocida, preferentemente debe hacerse una histerectomía radical con parametrectomía (Intervención de Wertheim).

4. En caso de enfermedad extrauterina (peritoneal, anexial, omento, ascitis) debe realizarse cirugía citoreductiva que incluya omentectomía, con el objetivo de lograr una cirugía óptima sin enfermedad residual o con resto menor de 2 cm. Recientemente (74) se ha comunicado menor tasa de complicaciones y mejor supervivencia media en pacientes en estadio III-IV tras cirugía óptima (17.8 meses vs. 6.7 meses).

5. Clásicamente la histerectomía con salpingooforectomía bilateral se ha realizado mediante laparotomía, pero de un tiempo a esta parte, y cada vez por más grupos, se realiza la histerectomía vaginal con linfadenectomía y lavado laparoscópicamente asistida (HVLA). En la actualidad existen ensayos clínicos controlados en marcha (75) que analizarán los resultados de la histerectomía laparoscópica frente a la clásica mediante cirugía abierta, aunque ya en 2004, Magriñá (76) informa de similar supervivencia específica (94.7%) y tasa de recurrencia (4.9%) a 5 años en 45 pacientes estadio I quirúrgico tratadas laparoscópicamente; cifras comparables a las obtenidas mediante laparotomía en su institución. La estadificación laparoscópica es apropiada, con menor morbilidad peri-operatoria y menos días de hospitalización que la estadificación quirúrgica abierta. (77)

6. En la literatura existen varios trabajos retrospectivos (78, 79, 80, 81, 82) que incluyen pacientes mayores de 70 años, obesas, en estadios III, en los que no se evidencia peor supervivencia en las pacientes tratadas por vía vaginal. Dicha supervivencia es > 90% a 5 años y de 80-90% a 10 años.

Según Abad (83) la histerectomía vaginal, de ser posible, con salpingooforectomía bilateral (realizable en 3 de cada 4 casos) sólo se contemplaría en casos excepcionales:

- a. Adenocarcinoma endometrioide grado I sin invasión miometrial (RM)
- b. Prolapso uterino.
- c. Tamaño uterino normal o levemente agrandado.
- d. Alto riesgo quirúrgico.
- e. Contraindicación de anestesia general

Radioterapia

Esquemas de Radioterapia en Carcinoma de Endometrio

1) La **radioterapia externa (RT)** en carcinoma de endometrio se realiza con fotones de alta energía (10-18 MV) de acelerador lineal:

a) Radioterapia externa pélvica (RTP), mediante cuatro campos isocéntricos antero posterior - postero anterior (AP-PA) y laterales opuestos, según técnica "box" conformados para incluir el lecho quirúrgico, áreas ganglionares obturadoras, ilíacas internas, ilíacas externas e ilíacas comunes. Desde debajo de los agujeros obturadores hasta el límite superior de L5. Se sigue un ritmo de 2 Gy 5 veces por semana al entrecruzamiento de haces (100%) o 1'8 Gy en casos de obesidad severa o alto riesgo.

b) Radioterapia externa abdomen total (RTAT), con campos opuestos AP-PA a distancia foco piel de 100-110 cm incluyendo toda la cavidad peritoneal. Se coloca en decúbito prono. Se sigue un ritmo de 1'02 Gy por sesión 5 veces por semana, hasta alcanzar la dosis total abdominal de 27'54 Gy. A los 13,26 Gy se realiza protección renal posterior, y a los 22,44 Gy se realiza protección de lóbulo derecho hepático en AP-PA. De forma simultánea, se irradia un campo pélvico en box dando 0'6 Gy por los campos laterales y 0'24 Gy en AP-PA, de modo que la pelvis recibe diariamente 1'86 cGy. En 27 sesiones la pelvis recibe una dosis total de 50'22 Gy

c) Radioterapia externa pélvica y para-aórtica (RTPA), igual que RTP pélvica, con cuatro campos, pero incluyendo área paraaórtica baja hasta L2, que incluye ganglios de arterias renales, o paraaórtica completa hasta D10-11, en un único volumen.

2) **Braquiterapia: (BT)** se realiza con Iridio-192 de alta tasa de dosis (ATD) mediante el microSelectron. Se calcula la dosis equivalente de baja tasa (DE) para elegir el número de fracciones de alta tasa y la dosis por fracción.

a) **Braquiterapia vaginal (BTV)**: cuando la paciente está hysterectomizada, se utilizan cilindros vaginales (dome) con fijación externa, sin anestesia. Se realiza de forma ambulatoria, dos o tres sesiones por semana. Se pauta siempre la dosis a 0'5 cm de la superficie del aplicador.

(1) Braquiterapia vaginal exclusiva (BTVE): Se dan dosis equivalente en baja tasa 70 Gy a superficie. Seis fracciones de 4'44 Gy a 0'5 cm de superficie del tercio superior vaginal. Longitud de carga 4 cm. Dosis total 26'64 Gy.

(2) Braquiterapia vaginal profiláctica tras RT(BTVP): Se carga una fuente puntual en una sola posición para irradiar sólo la cúpula. Se dan dosis equivalentes en baja tasa a 85 Gy en superficie del fondo vaginal, sumando la RT externa pélvica y la braquiterapia.

(a) con cilindros de 3 cm de diámetro, tras RT 50 Gy, tres fracciones de 4'72 Gy a 0'5 cm hasta dosis total de 14'16 Gy (35 Gy DE). Tras RT 45-46 Gy, cuatro fracciones de 4'26 Gy hasta dosis total de 17'04 Gy (40 Gy DE).

(b) Con cilindros de 2'5 cm, tras RT 50 Gy, tres fracciones de 4'4 Gy hasta dosis total de 13'2 Gy. Tras RT 44-46 Gy, cuatro fracciones de 4 Gy hasta una dosis total de 16 Gy.

(3) Braquiterapia vaginal radical (BTVR): Se dan dosis equivalentes en baja tasa a 90-100 Gy al fondo vaginal:

(4) Tras RT externa 50 Gy, si no hay resto, cinco aplicaciones de 4 Gy a 0'5cm hasta dosis total de 20 Gy (50 Gy DE).

(5) Sin RT previa, ocho aplicaciones de 7-7'5 Gy a superficie del tercio superior vaginal (90-100 Gy DE) y 5'5-6Gy a superficie de tercio inferior (64-72 Gy DE)

b) **Braquiterapia ginecológica completa** cuando la paciente conserva el útero, colocando sonda endouterina para dar dosis a toda la cavidad uterina según imágenes de TAC de planificación o de ecografía endovaginal previa.

1) Braquiterapia ginecológica completa (BTGC)

-Siempre que sea posible se utilizará una doble sonda endouterina (histerometría de > 7 cm). Puede utilizarse una sola sonda endouterina y cilindros vaginales. Se pauta a un cm del final de la sonda y a 0'5-1cm de las paredes laterales del útero. Se realiza una o dos veces por semana, bajo anestesia o sedación.

-Tras RT externa se dan cuatro aplicaciones de 6 Gy (36 Gy DE) o cinco aplicaciones de 5'5 (40 Gy DE) para alcanzar una dosis total de 85 Gy equivalentes sumando RT y BT

-Si no lleva RT externa se dan cinco aplicaciones de 8'5 Gy (73 Gy DE) o seis de 8 Gy (80,7 GyDE)

c) **Braquiterapia intersticial** cuando existe afectación vaginal macroscópica después de RT externa, o en metástasis de tercio inferior vaginal. Se utilizan agujas de plástico bajo anestesia. Se dan dos fracciones por día separadas al menos 6 horas entre sí.

1. Braquiterapia intersticial vaginal (BTIV)

-Si ha recibido RT externa se dan seis o siete fracciones de 3-3'5 Gy a la isodosis del 85% hasta un total de 21-24'5 Gy (25-30 Gy DE)

-Sin RT externa, se realizan dos implantes separados dos semanas entre sí, dando seis o siete fracciones a 4 Gy por fracción en cada implante (31-37 Gy DE). Dosis total 48-52 Gy (63-68 Gy DE)

Indicaciones de Radioterapia Postoperatoria en Carcinoma de Endometrio en Estadios Iniciales

El control local del adenocarcinoma de endometrio es predictivo en la supervivencia y en la supervivencia libre de enfermedad (**84**). Las pacientes con control local tienen mucho mejor pronóstico. Por ello tiene sentido un tratamiento con RT postoperatoria.

Hasta ahora se han considerado pacientes de alto riesgo de recaída locoregional cuando existe extensión cervical (estadio II) o infiltración profunda de miometrio (IC) y el tratamiento estándar incluye RT (**85, 86, 87, 88, 89**). Con la cirugía que se realiza actualmente, más completa incluyendo muestreo o linfadenectomía, se cuestiona la necesidad de RT, como reflejan multitud de trabajos.

Para intentar responder a la cuestión de la utilidad de la radioterapia tras la histerectomía se han realizado dos estudios aleatorizados comparando únicamente la observación frente a RT postoperatoria: PORTEC y GOG-99:

a) **PORTEC** incluye 714 pacientes estadios IB G2-3, IC G1-2, 360 con AHT con o sin linfadenectomía y 335 a las que se añade RT pélvica 46 Gy sinbraquiterapia (**90**). Concluye que hay:

-Un grupo de bajo riesgo, IB G2 y las pacientes de menos de 60 años, que tienen un riesgo de recaída < 5% y no requieren RT.

-Un grupo de alto riesgo con edad de ≥ 60 años con IC G1-2 y IB G3 en que la recaída sin RT es 17% y con RT 5% (10), por lo que recomienda tratamiento con RT, aunque con un seguimiento cercano los casos de recaída sin RT previa se rescatan el 51% (**91**). La mayoría de recaídas son en vagina.

La supervivencia es igual en ambos grupos. En total con 444 pacientes que reciben radioterapia hay un 2% de recaídas vaginales, 2% de recaídas pélvicas y 12% de metástasis a distancia. (**92**)

b) El **GOG-99** estudia 392 pacientes IB, IC, II, compara 202 pacientes con AHT y linfadenectomía reglada con muestreo paraaórtico, frente a 190 pacientes a las que se añade RT pélvica 50'4 Gy sin braquiterapia (**93, 94**). La recaída locoregional baja de 9% a 1'6% con RT. Sobre todo previene recaída la recaída vaginal, 13 casos frente a 2 (que no quisieron recibir irradiación). En el subgrupo de riesgo intermedio-alto la recaída es de un 26% sin RT y 6% con RT. La supervivencia no cambia. Se recomienda añadir RT en los casos que considera de riesgo intermedio-alto, según los grupos de edad, en función de los tres factores: Invasión de tercio externo de miometrio, G2-3, invasión vásculo linfática. Los casos de bajo riesgo recomienda observación.

En ambos estudios se utiliza radioterapia pélvica pero no braquiterapia. Los porcentajes de recaídas en PORTEC permiten ver que en estadios IC G1-2 y IB G3 sin radioterapia, las recaídas vaginales (10-14%) son más frecuentes que las recaídas pélvicas (0-6%). Por tanto se

puede plantear la braquiterapia vaginal exclusiva y evitar así la RT pélvica y sus complicaciones.

Una revisión retrospectiva de más de 21.000 pacientes, de las que 4080 recibieron RT, obtiene un resultado significativo en la supervivencia global y relativa es los estadios IC G1 y IC G3 cuando se añade RT, por lo que cuestiona la tendencia actual a dejar de dar RT en estadio IC G1 (95). Aunque es el estudio más amplio publicado hasta ahora, no distingue subgrupos ni el tipo de tratamiento quirúrgico ni con RT.

Y en estadios de bajo riesgo, IB G1, el GOG-99 sugiere la utilidad de braquiterapia exclusiva. Tannehill refiere no tener recaídas vaginales con braquiterapia sola en IB G1 (96). Eltabbakh no tiene recaídas en 332 pacientes estadio I de bajo riesgo. (97, 98). Otros reportan recaídas 4'9% (99), 3% (3) sin RT. Aunque la incidencia de recaídas sea baja, es una opción usar braquiterapia vaginal exclusiva en estadios IB, dada la escasa o nula incidencia de complicaciones.

Protocolo de Tratamiento con Radioterapia en Estadios Iniciales:

Cáncer de Endometrio Operable:

Una vez realizada la cirugía, eltratamiento postoperatorio es:

- ESTADIO IA G1-G2 : Vigilancia.
- ESTADIOS IB G1-G2 (BAJO RIESGO): Braquiterapia exclusiva (BTVE) 6 aplicaciones, 2-3 v/sem. en 2-3 semanas. (Esquema d)
- ESTADIOS IA G3, IB G3, IC G1-2, II G1-2 (oculto)

RIESGO INTERMEDIO:

-Estándar:

- RT 50 Gy en pelvis (RTP) (Esquema a)
- +
- Braquiterapia de alta tasa (BTVP), 3 aplicaciones, a días alternos (esquema e)

-En caso de muestreo negativo, o en pacientes obesas:

- RTP 44 Gy en pelvis (Esquema a)
- + Braquiterapia de alta tasa(BTVP), 4 aplicaciones, a días alternos(esquema e)

- En caso de infadenectomía amplia:

- Braquiterapia exclusiva (BTVE) 6 aplicaciones, 2-3 v/sem. en 2-3 semanas. (Esquema d)

-En IC G1-2 con riesgo alto de complicaciones por RT pélvica se puede proponer como opción razonable:

- Braquiterapia exclusiva (BTVE)

-ESTADIOS IC G3, II G3, embolización linfática en cualquier estadio y/o grado:
(ALTO RIESGO)

- RT 50 Gy en pelvis (RTP) (Esquema a)
- + braquiterapia de alta tasa (BTVP), 3 aplicaciones, a días alternos (esquema e)
- Se valorará añadir PQT adyuvante
- ESTADIOS I – II CON CARCINOMA SEROSO-PAPILAR O CÉLULAS CLARAS:
- RT abdomino - pélvica (RTAT) 27'54 Gy en abdomen y 50'2 Gy en pelvis concomitante (esquema b)
- +
- Braquiterapia de alta tasa (BTVP), 3 aplicaciones, a días alternos (esquema e)
- Se valorará añadir PQT adyuvante

Cáncer de Endometrio No Operable

ESTADIO I CLÍNICO:

-En casos con obesidad mórbida, en tumores con bajo riesgo clínico:

- Braquiterapia ginecológica completa exclusiva (BTGC) 8,5 Gy, 5 aplicaciones 1 v/sem. (esquema g). Con dos sondas si el útero es grande (histerometría >7cm). Si el útero es pequeño, sonda única + cilindros vaginales.

-Inoperable por motivos médicos o anestésicos:

- RTP pelvis 44 Gy (esquema a)
- + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) (esquema g) 4-5 aplicaciones una o dos veces por semana (al acabar RT).

ESTADIO II CLÍNICO:

-Igual que en cáncer cérvicouterino:

- RTP pelvis 50 Gy sin protección central (esquema a)
- + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) (esquema g) 4-5 aplicaciones de 5'5-6 Gy una o dos veces por semana con sonda más colpostatos o sonda más cilindros.

Protocolo de Tratamiento con Radioterapia en Estadios Avanzados

Cáncer de Endometrio Operable

ESTADIOS IIIA: (lavado positivo o afectación de trompa o de ovario)

- Lavado positivo como único factor de riesgo:
 - ◆ Podría considerarse aplicar únicamente braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)
- Anexo positivo o enfermedad peritoneal:
 - ◆ RT abdomino - pélvica (RTAT) 27'54 Gy en abdomen y 50'2 Gy en pelvis (esquema b)
 - ◆ +
 - ◆ Braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)

ESTADIO IIIB:

- RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina 50 Gy (esquema a)
- +
- Braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)

ESTADIO IIIC (GANGLIOS POSITIVOS):

- Si pN+ iliaca externa o interna:
 - ◆ RT pelvis (RTP) 50 Gy (esquema a)
 - ◆ + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)
- Si pN + iliaca primitiva:
 - ◆ RT pelvis (RTP) 50 Gy + paraaórticos bajos hasta L2 44 Gy (RTPA) (esquema c)
 - ◆ + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)
- Si pN+ paraaórticas:
 - ◆ RT pelvis (RTP) 50 Gy + paraaórticos altos hasta D11 44 Gy (RTPA) (esquema c)
 - ◆ + sobreimpresión en lecho paraaórtico 6 Gy
 - ◆ + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)

ESTADIO IIIC (AFECTACIÓN PARAMETRIAL):

- RT pélvica (RTP) 50 Gy (esquema a)
- + sobreimpresión del parametrio afecto y cúpula vaginal 4-6 Gy
- + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)

ESTADIO IVB (ADENOPATÍA INGUINAL):

- Tras linfadenectomía inguinal
 - RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles 50 Gy (esquema a)
 - + sobreimpresión ingle afecta 5-10 Gy
 - + braquiterapia de alta tasa vaginal (BTVP) 3 aplicaciones (esquema e)

Cáncer de Endometrio No Operable

ESTADIO IIIA (enfermedad peritoneal extensa, por imagen):

- No se indica RT.
- Pasa a tratamiento sistémico con quimioterapia.

ESTADIO IIIB (vagina):

- RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles 50 Gy (esquema a)
- + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4aplicaciones. Se utilizará sonda + cilindros. (esquema g)
- Si tras la 2º aplicación hay tumor, las dos últimas se darán con braquiterapia intersticial vaginal (BTIV) sonda + agujas en una sola aplicación intersticial al concluir los 50 Gy (esquema h).

ESTADIO IIIC (PARAMETRIO):

- RT pelvis (RTP) 50 Gy (esquema a)
- + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. (esquema g)
- + sobreimpresión del parametrio afecto 6-10 Gy

ESTADIO IIIC (ADENOPATÍAS PÉLVICAS):

- RT pelvis(RTP)50 Gy + paraaórticos bajos hasta L2 44 Gy(RTPA)(esquema c)
- + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. (esquema g)
- + sobreimpresión de adenopatías afectas 6-10 Gy

ESTADIO IIIC (ADENOPATÍAS PARAAÓRTICAS):

- RT pelvis (RTP) 50 Gy + paraaórticos altos hasta D11 44 Gy (RTPA) (esquema c)
- + sobreimpresión en lecho paraaórtico 6-10 Gy
- + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. (esquema g)

ESTADIO IVA (INFILTRACIÓN DE VEJIGA):

- RT pelvis (RTP) ampliando margen anterior para incluir vejiga 50 Gy (esquema a)
- + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. (esquema g)

ESTADIO IVB (ADENOPATÍAS INGUINALES):

- RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles 50 Gy (esquema a)
- + sobreimpresión ingle afecta 15-20 Gy
- + braquiterapia ginecológica completa (BTGC) 6 Gy x 4 aplicaciones. (esquema g)

Cáncer de Endometrio Recurrente

Tratamiento Quirúrgico

A pesar de que hasta la fecha no están bien definidos los criterios de selección ni la indicación quirúrgica para las pacientes que presentan recaída por cáncer de endometrio, la cirugía de rescate puede alargar la supervivencia global y la supervivencia media, en general, con una morbilidad aceptable.

En un análisis retrospectivo Bristow y col. (100) informan de una supervivencia media idéntica (13 meses) para pacientes no intervenidas vs. pacientes intervenidas pero con resto tumoral macroscópico. Sin embargo, la supervivencia media para el grupo de pacientes intervenidas fue de 28 meses; y para el subgrupo de pacientes sin enfermedad residual fue de 39 meses.

Radioterapia

RECIDIVAS DE FONDO VAGINAL en pacientes no irradiadas previamente:

RT pelvis (RTP) ampliando margen inferior para incluir vagina y ambas ingles
50 Gy (esquema a)

+ braquiterapia vaginal radical (BTVR):

- Si no queda resto macroscópico, 5 aplicaciones de 4 Gy a 0'5 cm de superficie de fondo y tercio superior vaginal (2'7 Gy en tercio medio). Dosis total 20 Gy. (esquema f)
- Si queda resto macroscópico, proseguir RT hasta 60-65 Gy en muñón y 3 aplicaciones o implante intersticial de agujas en pared vaginal. (esquema e / h)

Hormonoterapia

Considerar tratamiento con medroxiprogesterona a baja dosis (200 mgrs/día) en pacientes con:

RP+

Si no hay respuesta considerar tratamiento con la asociación medroxiprogesterona + Tamoxifen

Quimioterapia para Cáncer de Endometrio Avanzado o Recurrente

Basada en la Guía del Cancer Care Ontario. Agosto de 2004.

Recomendaciones

- 1.- Quimioterapia de combinación es mejor que con agente único (mayor tasa de respuesta)
- 2.- Paclitaxel en combinación con cisplatino/doxorubicina mejora tanto la tasa de respuesta como la supervivencia media; el uso de tres drogas se asocia a aumento de toxicidad.
- 3.- El tratamiento hormonal puede ser una opción para pacientes con pocos síntomas o como tratamiento paliativo en cáncer avanzado o recurrente.
- 4.- La evidencia en favor o en contra de varios regímenes de quimioterapia para carcinoma seroso papilar es limitada.
- 5.- Las pacientes deben ser aconsejadas para que participen en ensayos clínicos controlados.
- 6.- La decisión de usar tres drogas (paclitaxel, cisplatino, doxorubicina) debe consultarse con la paciente. Se consigue un beneficio de tres meses en supervivencia media pero a costa de mayor toxicidad.

Evidencia clave

- Setenta estudios aleatorizados (incluyendo seis resúmenes y 4 estudios fase II) proveen evidencia para tratamiento sistémico en cáncer de endometrio avanzado o recurrente. No existen trabajos no aleatorizados que comparen tratamiento sistémico contra no tratamiento.
- Limitaciones a la evidencia incluyen: poblaciones heterogéneas respecto histología; tipo de tratamiento previo (cirugía, radiación, QT, u hormona) etc.
- La información sobre calidad de vida y datos de supervivencia significativos es limitada.
- Tasa de respuesta:
 - Doxorubicina 17-27% - Cislatino: 21%.
 - Doxorubicina-Cisplatino: 28 - 45%

- Doxorubicina-Otros: Ciclofosfamida 30% - Paclitaxel: 43%
- Un ensayo clínico informó **(101)** 57% para Doxorubicina-Paclitaxel-Cisplatino) vs 34% para Doxorubicina-Cisplatino ($p < 0.01$).
- Un ensayo clínico comparó Doxorubicina-Cisplatino con RT únicamente **(102)**; los resultados preliminares indican que QT es superior a RT en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Alta tasa de recurrencia en ambos brazos (55%).
- Otro estudio aleatorizado **(103)** comparó medroxiprogesterona a diferentes dosis. Medroxiprogesterona a dosis bajas es superior a Medroxiprogesterona a altas dosis (mejor supervivencia global y mejor tasa de respuestas
- Buena tolerancia con menos de 5% de efectos adversos.
- Cuatro trabajos no comparativos (dos retrospectivos y un resumen) proveen evidencia para seroso papilar. La tasa de respuesta varió de 50 a 89%.

Seguimiento de pacientes tratadas por Cáncer de Endometrio

Una revisión recientemente publicada **(104)**, que incluye 16 estudios retrospectivos, informa un riesgo de recurrencia global del 13% (3% para pacientes de bajo riesgo), siendo sintomáticas el 70% y presentándose el 68-100% de las recurrencias durante los tres primeros años.

La detección de la recurrencia en pacientes asintomáticas tuvo lugar por:

- Exploración física (5-33%)
- TAC (5-21%)
- Ultrasonido abdominal (4-13%)
- Ca 12.5 elevado (15%)
- Citología vaginal (0-4%)

Se concluyó que no existe una evidencia fuerte de beneficio en supervivencia de pacientes con seguimiento intensivo, frente pacientes con seguimiento menos intensivo. Destaca la importancia de mantener informadas a las mujeres sobre los síntomas, ya que la mayoría son sintomáticas (70%, como hemos dicho).

Concretamente, sobre el empleo sistemático de la citología, dos recientes publicaciones **(105)** **(106)** informan de un pobre rendimiento diagnóstico en pacientes asintomáticas, precisándose entre 430 y 1067 pruebas para detectar un evento.

Las estrategias en el seguimiento para detectar la recurrencia, se han de considerar en función de si la paciente es de riesgo bajo (estadio IA ó IB, grado 1 ó 2), o bien si las pacientes tienen alto grado de recurrencia (estadio IA ó IB grado 3, estadio IC o estadios avanzados).

La mayoría de recurrencias son detectadas por la aparición de sintomatología, y en los 3 años posteriores al diagnóstico.

-En las pacientes asintomáticas, el examen pélvico parece ser eficaz entre el 5% y el 33% de los casos.

Bajo Riesgo:

Visitas cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y cada 12 meses a partir del tercer año.

-Exploración física en cada visita

-Analítica (biometría hemática, bioquímica) en cada visita. Ca 125: en cada visita si estuvo elevado antes del tratamiento; en caso contrario una vez al año.

-Colpocitología cada 12 meses x 3 años.

-Estudios de imagen en:

-Sintomáticas, alteraciones de analítica o citológica, examen físico anormal o insatisfactorio. La primera opción para el estudio del muñón vaginal (por una sospecha en la exploración o por un hallazgo citológico anormal) es el ultrasonido transvaginal o la RM pélvica.

-Para otras situaciones se recurrirá a la RM tóraco-abdomino-pélvica.

-En casos puntuales, para valorar un tratamiento quirúrgico de rescate, se recurrirá al PET.

Alto Riesgo:

Visitas cada tres meses durante dos años, cada 6 meses durante tercer año y cada 12 meses a partir del 4º año.

-Exploración física en cada visita

-Analítica (biometría hemática, bioquímica y Ca 125) en cada visita.

-Colpocitología cada 6 meses durante tres años. Anual a partir del 4 año.o TAC abdomino-pélvico:

-Anual y sistemático los tres primeros años. A partir del 4 año, si la paciente refiere síntomas o presenta alteraciones analíticas o citológicas y/o exploración dudosa o insatisfactoria al tacto vaginal-rectal se recurrirá al ultrasonido transvaginal/RM según se ha expuesto anteriormente.

- Cada 6 meses, los tres primeros años, en caso de afectación ganglionar previa.

JUSTIFICACIÓN

El adenocarcinoma de endometrio es la lesión que constituye en el mundo desarrollado, el tumor maligno más frecuente del aparato genital femenino y es reportado como tercero en nuestro país.

Aunque la mayoría de los carcinomas de endometrio ocurren cerca o después de la menopausia, 20–25% se diagnostican antes de la menopausia y en 2–14% se presentan en mujeres menores de 40 años de edad y en un menor porcentaje en mujeres por debajo de los 30 años.

Son muy pocos estudios que existen en la literatura mundial de cáncer de endometrio en mujeres menores de 30 años. No existen en México estudios al respecto que describan la experiencia en este grupo de pacientes en nuestro país.

En nuestra institución no existe un estudio previo que describa la experiencia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio en mujeres menores de 30 años, que proporcione una base para hacer una comparación con los reportes de la literatura actual y sustentar un protocolo de manejo.

Es importante identificar a este grupo de pacientes para brindarles un tratamiento idóneo de acuerdo a las características clínicas y evolución de este grupo de edad, ya sea conservador, quirúrgico y en su caso con quimioterapia, radioterapia y/o braquiterapia. El análisis de este grupo de mujeres con cáncer de endometrio con características diferentes, nos permitirá la elaboración de una serie de recomendaciones o la sistematización de un protocolo ginecológico y oncológico adecuado.

Este estudio puede ser pauta para conocer los factores de riesgo, pronóstico, y supervivencia de pacientes con cáncer de endometrio menores de 30 años que sean diagnosticadas en nuestro hospital y establecer una guía de estudio y de manejo protocolizada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Al momento actual se desconoce mucho del comportamiento del Cáncer de Endometrio en la mujer menor de 30 años.

¿Cuales son las características clínicas de las pacientes menores de 30 años de edad con Cáncer de Endometrio?

¿Cuáles son los factores de riesgo de las pacientes menores de 30 años con Cáncer de Endometrio?

¿Cuales son los procedimientos diagnósticos utilizados, la etapa clínica, variedad histopatológica y la terapéutica empleada en este grupo de pacientes?

¿ Cuáles son los factores que inciden en el pronóstico de las mujeres menores de 30 años con Cáncer de Endometrio?

¿Cuál es la sobrevida global y libre de enfermedad a 1 y 2 años de las pacientes menores de 30 años con Cáncer de Endometrio?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer las características clínicas de las pacientes menores de 30 años con el diagnóstico de Cáncer de Endometrio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la edad al momento del diagnóstico de Cáncer de Endometrio en las mujeres menores de 30 años.
- Describir los métodos diagnósticos utilizados para la realización del diagnóstico de Cáncer de Endometrio.
- Describir el cuadro clínico de las pacientes menores de 30 años con el diagnóstico de Cáncer de Endometrio.
- Establecer la Etapa Clínica de la enfermedad al momento del diagnóstico en este grupo de pacientes.
- Determinar la variedad histopatológica más frecuente, así como grado de diferenciación en pacientes menores de 30 años con Cáncer de Endometrio.
- Describir el tipo de tratamiento recibido.
- Establecer la supervivencia global y libre de enfermedad a 1 y 2 años de las mujeres menores de 30 años con Cáncer de Endometrio.

HIPÓTESIS

1. Los factores riesgo para Cáncer de Endometrio en las pacientes menores de 30 años serán:
 - a. Obesidad.
 - b. Nuliparidad.
 - c. Antecedente de enfermedades crónico degenerativas(hipertensión,diabetes)
 - d. Tratamiento estrogénico sustitutivo prolongado
 - e. Enfermedades ováricas (Tumores de las células de la granulosa-teca)
 - f. Cáncer de colon hereditario

2. La supervivencia global y libre de enfermedad a 1 y 2 años será superior a las de las mujeres mayores de 30 años con Cáncer de Endometrio.

MATERIAL Y MÉTODOS:

DISEÑO:

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal, constituido por una cohorte retrospectiva.

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes menores de 30 años con diagnóstico de Cáncer de Endometrio manejadas en el Servicio de Oncología Ginecológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido del 1/Enero/ 2007 al 31/Enero/2009.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluyeron a pacientes menores de 30 años, con diagnóstico de Cáncer de Endometrio confirmado por el Servicio de Patología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional La Raza, que recibieron manejo por el Departamento de Oncología Ginecológica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con expedientes incompletos.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes menores de 30 años con diagnóstico de Cáncer de Endometrio manejadas en el Servicio de Oncología Ginecológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido del 1/Enero/ 2007 al 31/Enero/2009 para la recolección de los siguientes datos: edad al diagnóstico, factores de riesgo, cuadro clínico, procedimientos diagnósticos realizados, tipo histológico, etapa clínica de la enfermedad, esquema de quimioterapia, radioterapia, fecha del diagnóstico, recaídas, fecha de defunción y causa de defunción. Se hizo el cálculo de curvas de supervivencia global y libre de enfermedad a 1 y 2 años.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

EDAD:

Corresponde a los años de vida al momento del diagnóstico. Variable cuantitativa discreta: expresada en años.

FACTORES DE RIESGO:

Son aquellas características y atributos que se presentan asociados con desarrollo de cáncer de endometrio. Variable cualitativa nominal: Factores familiares, Hiperplasia endometrial, obesidad, menarca precoz, menopausia tardía, síndrome de ovarios poliquísticos o Stein Leventhal. Tumores del grupo tecoma – fibroma, tratamiento de sustitución hormonal, utilización de tamoxifeno, diabetes e Hipertensión arterial

CUADRO CLÍNICO:

Son aquellos signos y síntomas que se presentan con la enfermedad. Variable cualitativa nominal: amenorrea, hipermenorrea, polimenorrea, proiomenorrea, palidez, obesidad, aumento de tamaño del útero, masa anexial, dolor en hipogastrio

MÉTODO DIAGNÓSTICO

Procedimiento mediante el cual se obtiene el tejido endometrial para realizar el diagnóstico histopatológico. Variable cualitativa nominal: AMEU, Legrado Uterino instrumentado, Histeroscopia.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Corresponde a las características histopatológicas del tumor que lo agrupan en los diferentes tipos de Cáncer de Endometrio de acuerdo a la Clasificación de la OMS. Variable cualitativa nominal: Endometriode, Adenocarcinoma células ciliadas, Adenocarcinoma secretor Papilar o villoglandular, Adenocarcinoma con diferenciación escamosa., Adenoacantoma., Adenoescamoso, Seroso papilar, Mucinoso, Células claras, Células escamosas, Mixtos, Indiferenciado.

ETAPA CLÍNICA

Es la estadificación quirúrgica para la cual se requiere una histerectomía para determinar el grado de invasión del miometrio y que ha sido adoptada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y por el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer. Variable cualitativa nominal: Ver Estadificación Quirúrgica del Cáncer de Endometrio.

RESECCIÓN QUIRÚRGICA:

Corresponde al tipo de cirugía realizada a la paciente, utilizada como método diagnóstico y terapéutico. Variable cualitativa nominal: Histerectomía y la salpingooforectomía bilateral y excéresis de ganglios pélvicos, Histerectomía radical y excéresis de ganglios pélvicos

QUIMIOTERAPIA:

Corresponde al uso de drogas citotóxicas con la capacidad de inhibir, a través de múltiples mecanismos, los procesos de proliferación y diferenciación de células neoplásicas malignas. Variable cualitativa nominal.

RADIOTERAPIA:

Corresponde al tratamiento antineoplásico a base de radiación ionizante emitida por acelerador lineal o bomba de cobalto, o a través de pastillas radioactivas en la modalidad de la braquiterapia, con la capacidad de inhibir, a través de múltiples mecanismos, los procesos de proliferación y diferenciación de células neoplásicas malignas. Variable cualitativa nominal.

HORMONOTERAPIA:

Corresponde al uso de tratamiento hormonal que tiene la capacidad de inhibir, a través de múltiples mecanismos, los procesos de proliferación y diferenciación de células neoplásicas malignas. Variable cualitativa nominal.

VARIABLES DEPENDIENTES

RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

Corresponde a la variación del tamaño de la masa tumoral residual en centímetros cuadrados posterior al tratamiento quirúrgico, con quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia. Variable cualitativa ordinal:

Respuesta Completa: Es definida como la resolución completa del tamaño del tumor y la ausencia de progresión de la enfermedad por más de tres semanas.

Respuesta Parcial: Es definida como reducción mayor o igual al 50% de la suma de los productos de los dos diámetros perpendiculares mayores del tamaño del tumor por más de tres semanas.

Respuesta Mínima: Reducción mayor ó igual del 25% pero menor del 50% de la suma de los productos de los dos diámetros perpendiculares mayores del tumor, en un periodo mayor de tres semanas.

Enfermedad Estable: Reducción menor del 25% de la suma de los productos del diámetro máximo perpendicular de la medida del tumor, no evidencia de progresión de alguna lesión y no evidencia de aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad Progresiva: Aparición de nuevos tumores o incremento de más del 25% de la suma de los productos de dos diámetros perpendiculares en el tamaño del tumor.

SUPERVIVENCIA GLOBAL:

Corresponde a la media del tiempo en que una población con una neoplasia maligna presenta la muerte posterior al logro de la remisión completa. Variable cuantitativa discreta: Número de meses.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD:

Corresponde al indicador más importante de la calidad de la remisión completa de una neoplasia maligna y se determina a partir de que se suspendió el tratamiento hasta el momento de una recurrencia. Variable cuantitativa discreta: número de meses.

RECURRENCIA:

Corresponde a la recidiva de la enfermedad neoplásica. Variable cualitativa nominal.

MUERTE:

Corresponde al fallecimiento del paciente por causas relacionadas a la neoplasia y a sus complicaciones habituales. Variable cualitativa nominal

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluyeron a 5 pacientes con diagnóstico de Cáncer de Endometrio menores de 30 años manejadas en el Servicio de Oncología Ginecológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido del 1/Enero/ 2007 al 31/Enero/2009.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

Para las variables cuantitativas continuas se utilizaron promedios como medidas de tendencia central y valor mínimo y máximo como medidas de dispersión. Para las variables cuantitativas discretas se utilizó la mediana como la medida de tendencia central y valor mínimo y máximo como medidas de dispersión.

ANÁLISIS INFERENCIAL:

Para las variables cualitativas se utilizaron moda y frecuencias simples. Se realizarán curvas de supervivencia global y libre de enfermedad a 1 y 2 años con el método actuarial para determinar porcentaje de supervivencia y log Rank para determinar diferencias.

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

Participaron el tesista y sus tutores.

RECURSOS FINANCIEROS:

No se requirió apoyo financiero.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El presente estudio se apega y está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Artículo 17 Fracción I, "Investigación sin riesgo", ya que no se aplicó ninguna maniobra a las pacientes, y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y su enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común). No requiere carta de consentimiento informado.

FACTIBILIDAD

La Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social es un centro de referencia oncológica de tercer nivel de pacientes ginecológicas de la región 2 Norte del Distrito Federal, así como de las provenientes de los estados de México, Hidalgo y Campeche, por lo que fue factible realizar una investigación de ésta naturaleza en éste centro hospitalario. Al año, se registran en total aproximadamente 65 pacientes con Cáncer de Endometrio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	OCT 2008	NOV 2008	DIC 2008	ENE 2009	FEB 2009	MAR 2009	ABR 2009
Realización del protocolo de investigación	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
Revisión por el comité de investigación		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
Recolección de datos			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
Análisis de resultados					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Presentación de resultados y elaboración de tesis							<input checked="" type="checkbox"/>

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El presente estudio se apega y está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Artículo 17 Fracción I, "Investigación sin riesgo", ya que no se aplicó ninguna maniobra a las pacientes, y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y su enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común). No requiere carta de consentimiento informado.

FACTIBILIDAD

La Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social es un centro de referencia oncológica de tercer nivel de pacientes ginecológicas de la región 2 Norte del Distrito Federal, así como de las provenientes de los estados de México, Hidalgo y Campeche, por lo que fue factible realizar una investigación de ésta naturaleza en éste centro hospitalario. Al año, se registran en total aproximadamente 65 pacientes con Cáncer de Endometrio.

RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes clínicos de todas las pacientes con diagnóstico de Cáncer de Endometrio manejadas en el Servicio de Oncología Ginecológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido del 1/Enero/ 2007 al 31/Enero/2009.

En el mencionado periodo se trataron un total de 128 pacientes con Cáncer de Endometrio, de las cuales se identificaron 5 pacientes menores de 30 años, lo cual corresponde al 3.9 % del total de pacientes con el mencionado diagnóstico.

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 26.2 años (rango 24-27 años), con una menarca en promedio a los 12.8 años (rango 12-13 años). El índice de masa corporal en este grupo de pacientes reveló que era normal en 2 de ellas (40%), sin embargo una de ellas cursaba con sobrepeso, otra con obesidad leve y otra con obesidad moderada (60%). El 100% de las pacientes eran nulíparas, y ninguna de ellas tenía antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica o de carcinoma colorrectal no polipoideo hereditario. (Ver Tabla 3)

TABLA 3. ANTECEDENTES Y FACTORES DE RIESGO								
	Pacientes					PROMEDIO		
	1	2	3	4	5			
Menarca	13	13	13	12	13	12.8		
Edad al diagnostico	27	26	24	27	27	26.2		
IMC Kg/m ²						27.22		
							N Pacientes	%
Normal < 25	24.77	23.47					2	40
Sobrepeso 25-27			26.8				1	20
Obesidad Leve 27-30				29.73			1	20
Obesidad moderada30-35					31.35		1	20
Nuliparidad	SI	SI	SI	SI	SI		5	100
Diabetes*	NO	NO	NO	NO	NO		0	0
Hipertensión*	NO	NO	NO	NO	NO		0	0
CCRNP	NO	NO	NO	NO	NO		0	0

IMC índice de masa corporal
CCRNP Carcinoma colorrectal no polipoideo hereditario

La mayoría de las pacientes presentó alteraciones en el ritmo menstrual ocupando la hipermenorrea el primer lugar en el 100% de los casos, la polimenorrea en el 80%, la amenorrea en el 60% y la proiomenorrea en el 20% de los mismos. (Ver Tabla 4)

TABLA 4. RITMO MENSTRUAL				
PACIENTE	AMENORREA	HIPERMENORREA	POLIMENORREA	PROIOMENORREA
1		X	X	X
2	X	X		
3		X	X	
4	X	X	X	
5	X	X	X	
TOTAL	3	5	4	1
%	60	100	80	20

Otras manifestaciones que se presentaron en este grupo de pacientes fueron la obesidad en el 40% de los casos, al igual que el aumento de tamaño del útero y el dolor en el hipogastrio. (Ver Tabla 5)

TABLA 5. CUADRO CLÍNICO		
SIGNO O SÍNTOMA	N. DE CASOS	%
Palidez	0	0
Obesidad	2	40
Aumento del tamaño del utero	2	40
Masa anexial	0	0
Dolor en hipogastrio	2	40
Otros	1	20

Los diagnósticos de ingreso que predominaron en estas pacientes fueron el sangrado uterino anormal en todas las pacientes, un probable Cáncer de endometrio en 2/3 partes, al igual que una hiperplasia de endometrio. (Ver tabla 6)

TABLA 6. DIAGNOSTICOS DE INGRESO							
DIAGNOSTICO DE INGRESO	PACIENTES					TOTAL	%
	1	2	3	4	5		
Pble carcinoma de endometrio		x	X	X		3	60
Sangrado uterino anormal.	X	x	X	X	x	5	100
Síndrome anémico						0	0
Hiperplasia de endometrio	X	x	X			3	60
Miomatosis uterina						0	0
Obesidad				X		1	20
Hipertension arterial						0	0
Ovarios poliquísticos				X		1	20
Otros				X	X	2	40

Se encontró que en $\frac{3}{4}$ partes de las pacientes el procedimiento diagnóstico para la obtención de tejido fue el Legrado Uterino Instrumentado (LUI), mientras que el Aspiración Manual Endouterina (AMEU) se realizó en $\frac{1}{4}$ parte de las pacientes. Pese a la gran utilidad de la histeroscopia para el diagnóstico de esta neoplasia, ésta no se realizó en ninguna paciente. (Ver tabla 7)

Tabla 7. Procedimiento diagnóstico		
Procedimiento	Numero	Porcentaje
LUI	4	75
AMEU	1	25
HISTEROSCOPIA	0	0

Es importante mencionar que en todas las pacientes menores de 30 años se hizo el diagnóstico de Carcinoma de Endometrio de Tipo Endometroide, Grado 2 en 2/3 partes de las pacientes y Grado 1 en el 40% de las mismas. Se encontró que el 60% de estas pacientes cursó con invasión del miometrio < del 50%, el 20% sin evidencia de invasión miometrial y un 20 con invasión > del 50%. No se evidenció invasión vascular ni a ganglios linfáticos en ninguna de las pacientes. (Ver Tabla 8)

Tabla 8. Características Histopatológicas.			
CARACTERISTICA		N=5	%
Histología			
	Endometroide	5	100
	Células clara	0	0
	Papilar seroso	0	0
	Componente mixto	0	0
	Indiferenciado	0	0
	Otros	0	0
Grado			
	1	2	40
	2	3	60
	3/indiferenciado	0	
Invasión miometrial			
	Ningún	1	20
	< 50%	2	40
	> 50%	1	20
Invasión vascular			
	si	0	0
	no	5	100
	Desconocido	0	0
Ganglios linfáticos			
	Negativo	5	100
	Positivo	0	0
	sin dato	0	0

Es interesante mencionar que el 40% de las pacientes con Cáncer de Endometrio menores de 30 años se observó que progresaron a partir de una hiperplasia compleja con atipia, mientras que el 20% progresó a partir de una hiperplasia simple. (Ver Tabla 9)

Tabla 9. Progresión de hiperplasia de endometrio a adenocarcinoma		
Progresión a adenocarcinoma	N	%
Hiperplasia simple.	1	20
Hiperplasia compleja.	0	0
Hiperplasia simple con atipia.	0	0
Hiperplasia compleja con atipia.	2	40

En relación a la estadificación quirúrgica de acuerdo a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer 4 de las pacientes se encontraron en etapas clínicas tempranas: el 40% en etapa 1BGII, 20% en etapa 1AGI, 20% en 1CGII y sólo una en etapa 2AGI, la cual también se considera una enfermedad intrauterina. (Ver Tabla 10)

Tabla 10. DISTRIBUCION POR ESTADIOS CLINICOS		
ESTADIO CLINICO	N	%
1AGI	1	20
1AGII	0	0
1AG3	0	0
1BGI	0	0
1BGII	2	40
1BGIII	0	0
1CGII	1	20
2AGI	1	20
III	0	0
IV	0	0

El tratamiento quirúrgico utilizado en estas pacientes fue la Histerectomía y Salpingo-
ooforectomía bilateral en todo el grupo de pacientes. En el 40% de las pacientes fue necesaria la
utilización de radioterapia adyuvante después de la cirugía y en el 20% se utilizó
hormonoterapia. En ninguna de las pacientes fue necesaria la utilización de quimioterapia. (Ver
Tabla 11)

Tabla 11. TRATAMIENTO ADNOCARCINOMA DE ENDOMETRIO		
TIPO DE TRATAMIENTO	N. DE CASOS	%
HTA+SOB	5	100
HTA+SOB+Radioterapia	2	40
HTA+ SOB+ Hormonoterapia	1	20
Hormonoterapia	0	0
Radioterapia	0	0
Radioterapia+Hormonoterapia	0	0
Quimioterapia	0	0
Hormonoterapia	0	0
Tratadas	5	100

En análisis mediante el método actuarial de la supervivencia reveló que la supervivencia
global y la supervivencia libre de enfermedad a 1 y 2 años es del 100% para todo el grupo de
pacientes menores de 30 años con Cáncer de Endometrio, al igual que para los estadios 1AGI,
1BGII, 1CGII y 2AGI. No fue posible hacer el análisis comparativo de las curvas de
supervivencia mediante la prueba de log-rank, debido al número de pacientes que se incluyeron
en el presente estudio. El tiempo promedio de seguimiento fue de 20.2 meses con un rango de
11-35 meses. (Ver Figura 1, Figura 2, Figura 3, Figura 4 y Tabla 12)

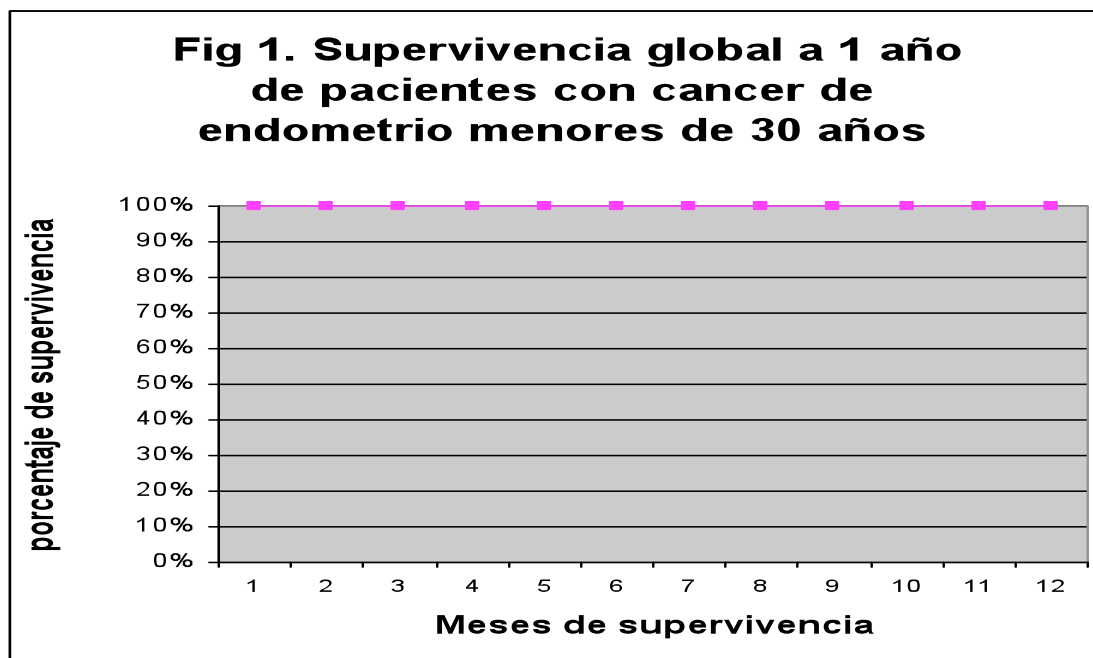


Fig.2 Supervivencia global a 2 años de pacientes menores de 30 años con cancer de endometrio

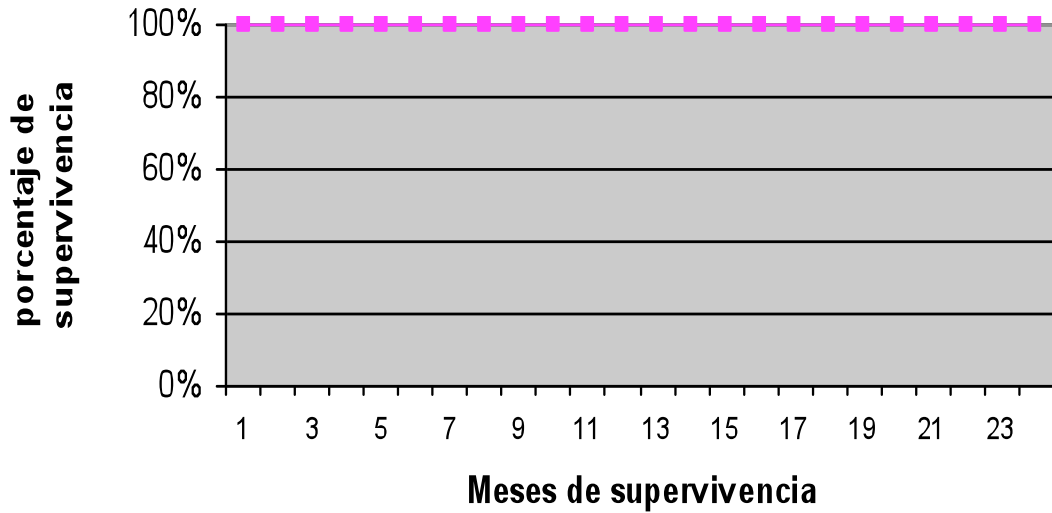


Fig 3. Supervivencia libre de enfermedad a 1 año de pacientes menores de 30 años con cancer de endometrio

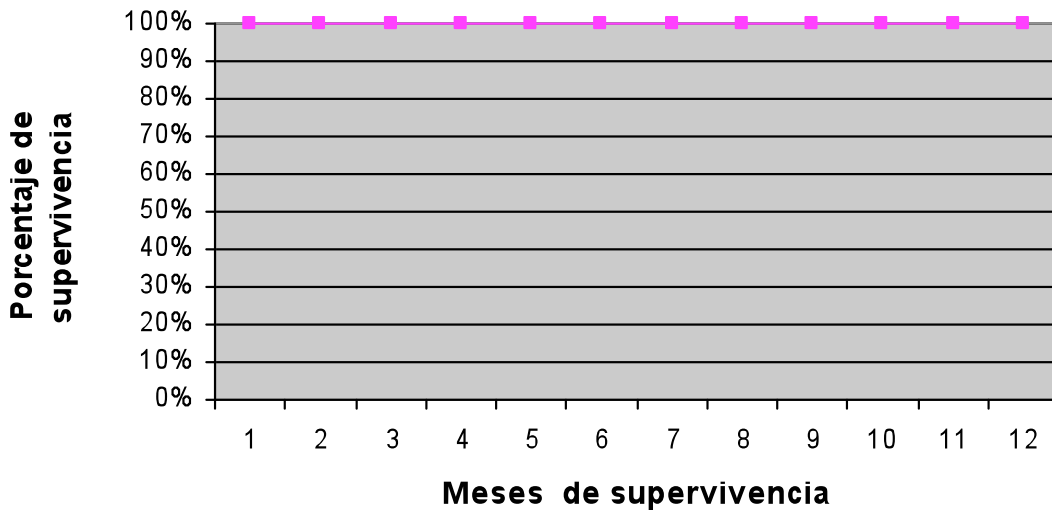


Fig.4 Supervivencia libre de enfermedad a 2 años de pacientes menores de 30 años con cancer de endometrio

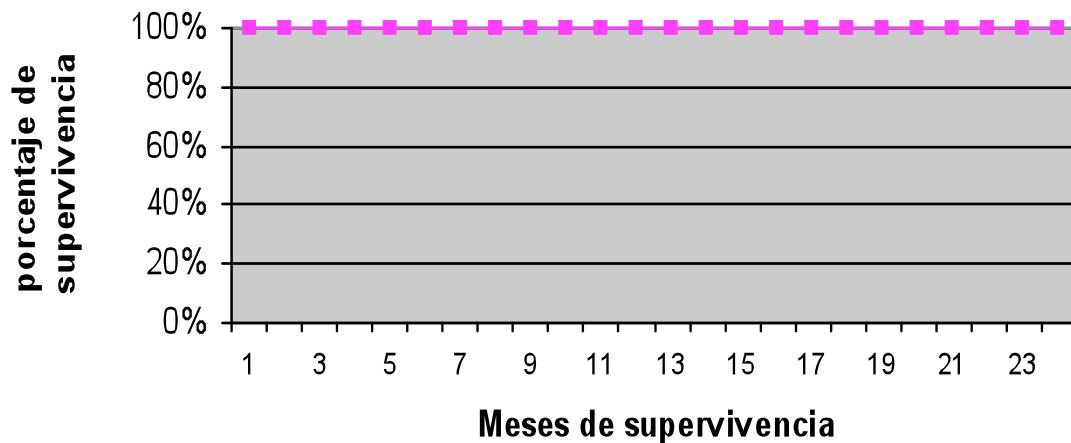


Tabla 12. TIEMPO DE SEGUIMIENTO

PACIENTE	FECHA DIAGNOSTICO	MESES
1	10/12/07	23
2	13/12/06	35
3	07/07/08	17
4	05/09/08	15
5	06/01/09	11

Se encontró que el 100% de las pacientes menores de 30 años con Cáncer de Endometrio alcanzaron un respuesta completa posterior al tratamiento quirúrgico y con radioterapia adyuvante en aquellas que la requirieron. (Ver Tabla 13)

Tabla 13. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

	N PACIENTES	%
RESPUESTA COMPLETA	5	100
RESPUESTA PARCIAL	0	0
RESPUESTA MÍNIMA	0	0
ENFERMEDAD ESTABLE	0	0
ENFERMEDAD PROGRESIVA	0	0

DISCUSIÓN.

En México, de acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias, en el año 2003 se registraron 1,583 nuevos casos de Cáncer de Endometrio, cifra que sitúa a esta neoplasia en el tercer lugar entre los cánceres genitales femeninos, sólo por debajo del cáncer cervicouterino y de ovario, con una tasa de morbilidad de 152.1 x 100,000 y una tasa de mortalidad de 248 x 100,000 mujeres al año.(13)

De acuerdo con informes recientes de la Organización Mundial de la Salud, México tiene una tasa de presentación superior a 10 x 100,000 mujeres.(107)

El grupo de edad con mayor repercusión es el de más de 40 años, seguido por las mujeres en la posmenopausia.

Existe un grupo de edad con aumento en sus cifras, que es el de las menores de 40 años, en quienes el principal problema es la infertilidad.(13)

El porcentaje de diagnósticos antes de la menopausia es, aproximadamente, de 20% y 5% antes de los 40 años; por fortuna, 72% de los casos de cáncer de endometrio se detectan en estadios I, 12% en estadio II, 13% en estadio III y 3% en estadio IV.(46)

Uno de los principales factores de riesgo para cáncer de endometrio son los tratamientos con estrógenos sin progesterona, hormona que participa en la regulación del ciclo menstrual, que aumenta la actividad mitótica de las células del endometrio, acelera el crecimiento celular y ocasiona que la mucosa del endometrio se engruese.

La obesidad, sobre todo con índice de masa corporal mayor de 40, representa un factor predisponente importante porque ocasiona la conversión periférica de androstenediona en estrona.

También participan los tumores productores de estrógenos, la cirrosis, el tratamiento con tamoxifeno, la nuliparidad, la diabetes mellitus, la infertilidad relacionada con anovulación y la deficiencia de progesterona.(108)

La alteración precursora de cáncer de endometrio es la hiperplasia. De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, la hiperplasia de endometrio se divide en formas simples y complejas, con o sin atipia.

El diagnóstico se realiza por la evaluación histológica del endometrio; cerca de 29% de los casos de hiperplasia compleja con atipia evolucionan a cáncer, con una incidencia de 40% de coexistir con adenocarcinoma. (109)

El diagnóstico se realiza principalmente por biopsia y mediante legrado fraccionado, con valores predictivo positivo y negativo mayor de 90%; la histeroscopia ayuda a establecer el diagnóstico diferencial de la paciente con sangrados uterinos anormales. Sin embargo, la histeroscopia debe efectuarse con reservas, dependiendo de los factores de riesgo que incluyen: invasión miometrial, grado, estirpe histológica, existencia o no de metástasis o de invasión a los ganglios.(46)

El cáncer de endometrio se clasifica en tres tipos. El tipo I es el cáncer que suele relacionarse con estrógenos y lo padecen mujeres jóvenes, obesas o durante la perimenopausia.

Estos tumores, generalmente, son de bajo grado y tienen mínima invasión al miometrio y surgen seguidos de una hiperplasia, su tipo histológico más frecuente es el endometroide.

El tipo II consiste en tumores de alto grado, ocurre en mujeres de más edad, casi siempre de raza negra. Desde el punto de vista histológico son tumores de células claras o serosos, con una profunda invasión al miometrio.

El tipo familiar es un padecimiento hereditario o genético con asociación familiar o es parte del Síndrome de Lynch II, un cáncer colorrectal hereditario no asociado con poliposis, que representa alrededor del 10% de los casos.(46,109)

El tipo celular más común de cáncer de endometrio es el adenocarcinoma endometrioi-
de, que está compuesto de elementos epiteliales glandulares malignos en combinación con metaplasias escamosas; su frecuencia representa 75 a 80% de los casos.(109)

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) estadifica al carcinoma de endometrio en cuatro estadios según la localización del tumor y tres grados según sus características.(46) (Ver Estadificación Quirúrgica)

El tratamiento primario del cáncer de endometrio consiste en histerectomía total protocolizada y salpingooforectomía bilateral, que incluya lavado peritoneal y linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

Sin embargo, en mujeres jóvenes, en estadio temprano del cáncer de endometrio, con lesión limitada al endometrio y bien diferenciado, infértiles, puede recurrirse al manejo conservador con terapia hormonal.(46)

El manejo conservador en mujeres con adenocarcinoma o hiperplasia de endometrio con atipias sigue suscitando controversia. Se recomienda el tratamiento con progestinas: acetato de medroxiprogesterona a dosis de 600 mg/día, o 200 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, ambos esquemas durante 5 o 6 meses.(110, 111)

Esta opción terapéutica se recomienda para pacientes en estadio I, grado 1, menores de 40 años de edad y con tumor localizado en el endometrio; es decir, estadio IA 1, con deseos de fertilidad. En estas pacientes el tratamiento se inicia con progestinas durante seis meses, con control por histeroscopia y toma de biopsia dirigida. Si el reporte es negativo para neoplasia, se envía al Departamento de Biología de la Reproducción y, durante un año, de no lograrse el embarazo, el tratamiento quirúrgico oncológico es el siguiente paso.(109,110,111)

El presente estudio ilustra que el Cáncer de Endometrio puede presentarse en mujeres jóvenes menores de 30 años, a pesar de que la mayoría de los casos de esta enfermedad se presenta en mujeres postmenopáusicas.

En todos los casos del presente estudio la sintomatología inicial fue sangrado uterino anormal, lo cual es un dilema diagnóstico, ya que existen muchas otras causas más frecuentes de sangrado disfuncional en este grupo de edad.

Es de llamar la atención que sólo una de las pacientes se encontraba bajo tratamiento hormonal exógeno por parte de Biología de la Reproducción, como parte del protocolo de manejo de Infertilidad de ese servicio.

Sólo en 2 pacientes se encontró obesidad como uno de los clásicos factores de riesgo para padecer esta neoplasia, sin embargo ninguna tenía historia de hipertensión y diabetes mellitus, habiéndose estudiado a fondo la causa del sangrado, llegándose al diagnóstico de certeza en todas las pacientes.

A pesar de que el cáncer de endometrio se ve con muy poca frecuencia en la mujer joven, está indicado tomar una biopsia de tejido endometrial en los casos de sangrado uterino anormal para establecer un diagnóstico de certeza e iniciar el tratamiento a la brevedad.

Se ha hipotetizado que el Cáncer de Endometrio puede representar el proceso final de un espectro de eventos que inician con la hiperplasia adenomatosa, pasando por la hiperplasia adenomatosa atípica y resultando en el Cáncer de Endometrio.

Pese a esto, solamente una cuarta parte de las pacientes tienen tales antecedentes. Es por esto que a pesar de que el Cáncer de Endometrio puede surgir a partir de una hiperplasia típica, también puede desarrollarse independientemente de ésta. **(112)**

Bokhman propuso la teoría de 2 tipos patogénicos de Cáncer de Endometrio: dependiente e independiente de estrógeno. El primer tipo es más frecuente en mujeres con obesidad, hiperlipidemia y signos de hiperestrogenismo tales como sangrado uterino anovulatorio, infertilidad e hiperplasia del estroma de los ovarios y del endometrio. La conversión de la androstenediona adrenal a estrona en el tejido adiposo es responsable de los niveles elevados de estrógeno en mujeres obesas.

Además estas mujeres tienen niveles más bajos de globulina unida a hormonas sexuales, lo cual lleva a una mayor biodisponibilidad de estrógenos, lo cual contribuye a la patogénesis del Cáncer de Endometrio. En estos casos, la neoplasia es habitualmente de bajo grado con mínima invasión al miometrio, de estar presente, con un buen pronóstico.

El segundo tipo ocurre en mujeres en las que no hay evidencia de hiperestrogenismo, usualmente poco diferenciado, con mayor invasión y un pronóstico desfavorable. **(16)**

Aparentemente la mujer joven, es más propensa a desarrollar el tipo de cáncer estrógeno-dependiente. En 40% de los casos descritos en el presente estudio el Cáncer de Endometrio se desarrolló ante el antecedente de una hiperplasia compleja, no progresando a una enfermedad en una etapa clínica más avanzada, lo cual contrasta con algunos reportes en la literatura que han descrito que aproximadamente el 30% de las pacientes premenopáusicas con Cáncer de Endometrio se encuentran en etapas clínicas avanzadas. **(113)**

También se han descrito casos de Cáncer de Endometrio en endometrios secretores de mujeres jóvenes. **(114)**. En algunos de los casos que describimos el Cáncer de Endometrio se presentó en un endometrio secretor sin hiperplasia. Histológicamente fueron carcinomas bien diferenciados confinados al endometrio, sin invasión al miometrio. Esta observación apoya que el cáncer de endometrio en mujeres jóvenes es frecuentemente de bajo grado histológico y se presenta en etapas clínicas tempranas. En contraste, se ha sugerido en la literatura que después del ajuste para el grado del tumor, la edad no es ya un factor de riesgo independiente.

En los cánceres estrógeno dependientes, los factores hereditarios podrían estar implicados. Aproximadamente 5% de las mujeres entre los 20 y 54 años con Cáncer de Endometrio tienen una historia familiar del mismo cáncer y 2% de cáncer colorrectal.

Dos formas de Cáncer de Endometrio hereditario se han descrito: una predisposición para el Cáncer de Endometrio y el Síndrome de Lynch II. En éste último las familias están en riesgo de desarrollar cáncer de colorrectal no polipodeo y otros adenocarcinomas. Las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar Cáncer de Ovario y de Endometrio. **(115)** Ninguna de nuestras pacientes tenía el antecedente personal ni familiar de cáncer de colon no polipodeo, lo cual parece indicar que los 5 casos eran esporádicos.

El tratamiento óptimo de las pacientes jóvenes con Cáncer de Endometrio es controversial hasta la fecha. El dilema surge de la recomendación de manejo médico conservador o la cirugía definitiva. La preservación de la fertilidad en una mujer joven es de vital importancia y el tratamiento conservador con progestágenos debe de ofrecerse cuando está indicado. Una de nuestras pacientes pudo haber sido candidata a tratamiento conservador, sin embargo se optó por la cirugía de primera instancia.

Bokhman y cols reportaron que 15 de 19 pacientes con Cáncer de Endometrio Grado 1 o 2 fueron tratadas con progestágenos y todas se mantuvieron libres de enfermedad de 3 a 9 años de seguimiento. **(116)**

Igualmente Podratz y cols reportaron un índice de respuesta después del tratamiento inicial con progestágenos del 40% para lesiones grado 1 y del 17.5% para lesiones grado 2. **(117)**. Sin embargo el tratamiento con progestágenos en pacientes con lesiones grado 2 parece ser inadecuada, por lo que se debe hacer una evaluación muy cuidadosa para seleccionar aquellos casos de mujeres jóvenes con Cáncer de Endometrio para las que se recomienda el tratamiento médico. De acuerdo a la literatura, estas pacientes son aquellas que quieren preservar la fertilidad y que tienen un Cáncer de Endometrio Grado 1 aparentemente limitado al endometrio. Las mujeres con hiperplasia endometrial atípica, o con un Cáncer de Endometrio en etapa clínica I han sido tratadas con progestágenos con un índice de éxito de alrededor del 60%. **(118)**.

Sin embargo, debido a la limitada experiencia reportada hasta el momento, el tipo de tratamiento óptimo de este grupo de pacientes tan jóvenes con Cáncer de Endometrio tratadas con progestágenos, todavía es controversial.

Algunos autores han reportado una alta incidencia de neoplasia coexistentes de ovario **(113)**, que apoyan la realización de la salpingooforectomía bilateral en pacientes jóvenes. La resección de los ovarios causa síntomas menopáusicos, por lo que otros autores sugieren que se conserven los ovarios para evitar la privación hormonal. Se requiere una evaluación histopatológica transoperatoria cuidadosa cuando se considera su preservación, aunque siempre existe el riesgo ya sea de un tumor de ovario sincrónico o metastásico.

Se encontró que la nuliparidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de un tumor coexistente de ovario. Nuestras 5 pacientes eran nulíparas, pero en ninguna de ellas se encontró algún tumor sincrónico de ovario.

En todas el tratamiento quirúrgico fue la histerectomía total abdominal y la salpingooforectomía bilateral, sin haberse realizado linfadenectomía en ninguna de ellas. Sin embargo en el reporte de Gitsch y cols **(113)**, en 2 de 6 pacientes con metástasis a ganglios linfáticos, éstas eran de un tumor de ovario sincrónico, otros 2 por una enfermedad en etapa clínica IV, sin haberse reportado la histología y el grado de los últimos 2 casos. Es por esto que la linfadenectomía pélvica de rutina en mujeres jóvenes con un Cáncer de Endometrio de bajo grado sin evidencia clínica de afección fuera del útero durante la cirugía, es todavía cuestionable.

La salpingooforectomía llevará a la pérdida de la función hormonal, por lo que la terapia sustitutiva hormonal es necesaria en estas pacientes. Existe evidencia en la literatura de que la terapia sustitutiva hormonal en pacientes jóvenes con Cáncer de Endometrio es segura, aunque hasta la fecha no existen ensayos clínicos controlados que evalúen este aspecto. Se recomienda el uso de un régimen continuo de estrógenos en todas las pacientes sin enfermedad residual macroscópica, debido a que mejora significativamente su calidad de vida, sin que por otro lado tenga un impacto negativo en la supervivencia. **(112)**

CONCLUSIONES

El cáncer de endometrio es más frecuente en mujeres adultas; sin embargo, afecta cada vez más (5%) a la mujer joven, y se asocia con estados de infertilidad.

Puesto que los estilos de vida se han modificado, en la actualidad se reporta incremento en mujeres con obesidad y nuliparidad. Además de prolongar la vida reproductiva, ocasionan una enorme ventana estrogénica que representa un factor de riesgo para hiperplasia de endometrio que, a la larga, evoluciona a adenocarcinoma de endometrio.

A partir del diagnóstico de adenocarcinoma, el tratamiento de elección es la histerectomía más salpingooforectomía bilateral. Sin embargo, debido al buen pronóstico de la paciente joven en estadios tempranos bien diferenciados y limitados al endometrio, con deseo de embarazo, puede recurrirse al manejo conservador, con vigilancia estrecha durante un año con progestinas por seis meses con control histeroscópico y toma de biopsia dirigida.

Es indispensable ampliar el tamaño de muestra del presente estudio mediante una revisión sistemática de los casos de mujeres menores de 30 años con Cáncer de Endometrio por lo menos de los últimos 10 años para conocer mejor el comportamiento de esta neoplasia en este grupo de edad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009.
- 2 Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. Obstet Gynecol 2005; 106(4):693-9.
- 3 Vaknin Z, Ben-Ami I, Schneider D, et al. A comparison of perioperative morbidity, perioperative mortality, and disease-specific survival in elderly women (≥ 70 years) versus younger women (< 70 years) with endometrioid endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2009; 19(5):879-83.
- 4 Garg K, Shih K, Barakat R, et al. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. Am J Surg Pathol. 2009; 33(12):1869-77.
- 5 Ota T, Yoshida M, Kimura M, et al. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. Int J Gynecol Cancer 2005; 15(4):657-62.
- 6 Yahata T, Fujita K, Aoki Y, et al. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. Hum Reprod 2006; 21 (4) :1070-5.
- 5 Ota T, Yoshida M, Kimura M, et al. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. Int J Gynecol Cancer 2005; 15(4):657-62.
- 6 Yahata T, Fujita K, Aoki Y, et al. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. Hum Reprod 2006; 21 (4) :1070-5.
- 7 Vasiljevic M, Prorocic M, Vasiljevic N, et al. Endometrial carcinoma with ovarian metastases incidentally detected in a 30-year-old infertile patient--case report. Eur J Gynaecol Oncol 2007; 28(2):137-8.
- 8 Daskalakis GJ, Mavrommatis KG, Mouloupoulos GK, et al. Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 94(1):149-51. Endometrial cancer in patients under 30 years of age. A report of two cases.
- 9 Schmeler KM, Daniels MS, Brandt AC, et al. Endometrial cancer in an adolescent: a possible manifestation of Cowden syndrome. Obstet Gynecol 2009; 114(2 Pt 2):477-9.
- 10 Mitamura T, Watari H, Todo Y, et al. A 14-year-old female patient with FIGO stage IB endometrial carcinoma: a case report. Int J Gynecol Cancer 2009; 19(5):896-7.
- 11 Flam F, Moberger B, Silfverswärd C, et al. Aggressive endometrial cancer in a young patient. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997 Jul;74(1):45-7.
- 12 DM Purdie. Epidemiology of endometrial cancer. Reviews in Gynaecological Practice 2003; 3(4):217-220
- 13 Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas 2003.
- 14 Torres-Lobatón A, Hernández-Fragoso F, Hernández-Naranjo M, et al. Cáncer del endometrio. Estado actual de frecuencia por estadios y resultados del tratamiento en el Hospital General de México. Gamo 2004; 3(4) : 21-25.
- 15 Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008 Feb 16;371(9612):569-78.
- 16 Bokhman, JV. Two pathologic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983;15:10-7
- 17 Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2005; 105(3):575-80.
- 18 Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(1 Pt 1):23-9.
- 19 Yamazawa K, Matsui H, Seki K, et al. A case control study of endometrial cancer after antipsychotic exposure in premenopausal women. Oncology 2003, 64:116-123.
- 20 Bland AE, Calingaert B, Secord AA, et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. Gynecol Oncol. 2009 Jan;112(1):150-4.

- 21 Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Apr 6;86(7):527-37.
- 22 Matthews KS, Estes JM, Conner MG, et al. Lynch syndrome in women less than 50 years of age with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2008 May;111(5):1161-6.
- 23 Walsh MD, Cummings MC, Buchanan DD, et al. Molecular, pathologic, and clinical features of early-onset endometrial cancer: identifying presumptive Lynch syndrome patients. *Clin Cancer Res* 2008 ;14(6):1692-700.
- 24 Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, et al. Prospective determination of prevalence of Lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25 (33):5158-64.
- 25 Creasman WT. Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis and treatment. *Semin Oncol* 1997;24:140-150.
- 26 Mendelson EB, Böhm-Velez M. Transvaginal sonography of pelvic neoplasms. *Radiol Clin N Am* 1992; 30-4:703-734.
- 27 Morales FJ, Dualde D, Marinaro A, et al. Valor de la ecografía vaginal en el diagnóstico de la metrorragia postmenopáusicas. *Radiología* 1998; 40(4): 255-362.
- 28 Karlson B, Granberg S, Hellberg P, et al. Comparative study of transvaginal sonography and hysteroscopy for the detection of pathologic endometrial lesions in women with menopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1994; 13:757-762.
- 29 Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, et al. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008 Jan;83(1):97-112.
- 30 Berends MJ, Kleibeuker JH, de Vries EG, et al. The importance of family history in young patients with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82(2):139-41.
- 31 Frei K.A, Kinkel K.. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13 (6): 850-5.
- 32 Sayin NC, Varol FG, Yüce MA. Do routine preoperative imaging techniques facilitate the operation in endometrial cancer? *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(2):211-5.
- 33 Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Witliff JL. Practice guidelines and recommendations for the use of tumor markers in the clinic. In: Diamandis EP, Fritsche H, Schwartz MK, Chan DW, eds *Tumor: markers physiology, pathology, technology and clinical applications.* Chicago:AACC Press, 2002:33-63
- 34 European Group for Tumor Markers (EGTM). Consensus recommendation. *Anticancer Res* 1999; 19:2785-820.
- 35 Dotters DJ. Preoperative Ca125 in endometrial cancer: is it useful?. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6):1328-34.
- 36 Powell JL, Hill KA, Shiro BC, et al. Preoperative serum Ca125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005; 50 (8):585-90
- 37 Ebina Y, Sakuragi N, Hareyama H, et al. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(5):458-65.
- 38 Hsich CH, Gang Chien CC, Lin H, et al. Can a preoperative Ca125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer?. *Gynecol Oncol* 2002; 86 (1):28-33.
- 39 Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al.: The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1991; 68 (10): 2293-302.
- 40 Tavassoli F, Hoefler H, Rosai J, et al. Intraductal proliferative lesions. World Health Organisation Classification of Tumours Pathology of the Breast and Female Genital Organs. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(4): 555-561.
- 41 Ayhan,A, Taskiran C, Yuce K, et al. The prognostic value of nuclear grading of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol. Pathol* 2002; 22: 71-74.
- 42 Creasman WT. Announcement, FIGO stages: 1988 revisions. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 125-127.

- 43 Zaino R.J, Kurman RJ, Diana KL, et al. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1995; 75: 81-86.
- 44 Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al.: The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1991; 68 (10): 2293-302.
- 45 Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 (8): 889-92.
- 46 FIGO staging for corpus cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(5): 440.
- 47 Corpus uteri. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6a ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 267-73.
- 49 Paulsson G, Genell A, Jakobsen AM, et al. Usefulness of current risk groups in the treatment of surgically staged endometrial carcinomas; a population-based study from Western Sweden. *Anticancer Res* 2009;29(5):1585-90.
- 50 Farley JH, Tian C, Rose GS, Brown CL, Birrer M, Risinger JI, Thigpen JT, Fleming GF, Gallion HH, Maxwell GL. Chemotherapy intensity and toxicity among black and white women with advanced and recurrent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2009; 115(22): 5142-5148.
- 51 Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, et al. Risk de progression in complex and atypical endometrial hyperplasia : clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:348-53.
- 52 Agorastos T, Vaitsi V, Paschopoulos M, et al. Prolonged use of gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone as add-back therapy for the treatment of endometrial hyperplasia. *Maturitas* 2004; 48: 125-32
- 53 Agorastos T, Vaitsi V, Pantazis K et al. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2005; 118: 239-40
- 54 Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age and younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64:417.
- 55 Tran BN, Connell PP, Waggoner S, et al. Characteristics and outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:476-480
- 56 Ferrandina G, Zannoni GF, Gallota V et al. Progression of conservatively treated endometrial carcinoma alter full term pregnancy: a case report. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 215-7
- 57 Morice P, Fourchette V, Sideris L, et al. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol* 2005; 98:175.
- 58 Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102:718-25
- 59 Niwa K, Tagami K Lian Z, et al. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005; 112:317-320
- 60 Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka, et al. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95:133-138
- 61 Boing C Kimmig R. Fertility-preserving treatment in young women with endometrial cancer. *GynakolGeburtshilfliche Rundsch* 2006; 46: 25-33
- 62 Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka, et al. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95:133-138
- 63 Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003; 80:1315-24
- 64 Benschushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patient : evaluation and fertility-preserving treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117:132-137
- 65 Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial alternating courses of megestrol acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:10-14

- 66 Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92: 4-9
- 67 Srkalovic G, Wittliff JL, Schally AV. Detection and partial characterization of receptors for (D-Trp-6)- luteinizing hormone releasing hormone and epidermal growth factor in human endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:1841-6
- 68 Jeyarajah AR, Gallagher CJ, Blake PR, et al. Long-term follow-up of gonadotrophin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1996;63:47-52.
- 69 Burnett AF, Bahador A, Amezcua C. Anastrozole, an aromatase inhibitor, and medroxyprogesterone acetate therapy in premenopausal obese women with endometrial cancer: a report of two cases successfully treated without hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004;94:832-4
- 70 Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:651-657
- 71 Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Tailor A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as a therapy for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95:762-764
- 72 Dhar KK, Needhi, Rajan T, Koslowski M, et al. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer?. Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97:924-927
- 73 Mariani A, Keeney GL, Aletti G, et al: Endometrial carcinoma : paraortic dissemination. *Gynecol Oncol* 2004; 92:833-8
- 74 Lambrou NC, Gomez-Marin O, Mirhashemi R, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with stage III and stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004, 93: 653-8
- 75 Janda M et al. Total laparoscopic versus open surgery for stage I endometrial cancer: The LACE randomized controlled trial. *Contemp Clin Trial* 2006 May 4.
- 76 Magriña JF, et al. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: five-year recurrence and survival rates. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25:439-41
- 77 Gil-Moreno A, et al. Analysis of survival after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy compared with the conventional abdominal approach for early-stage endometrial carcinoma: a review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 26-35
- 78 Susini T, et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol* 2005, 96: 362-7
- 79 Chan JK, et al. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol* 2001, 97: 707-11
- 80 Massi G, et al. Vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174:1320-6
- 81 Lelle RJ, et al. The role of vaginal hysterectomy in the treatment of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994, 4:342-7
- 82 Bloss JD, et al. Use of vaginal hysterectomy for the management of stage I endometrial cancer in the medically compromised patient. *Gynecol Oncol* 1991, 40:74-7
- 83 Abad L, et al. Histerectomía Vaginal y Laparoscopica en Cancer de Endometrio. *Documentos de Consenso. SEGO*. 2002
- 84 Corn BW, Lanciano RM, D'Agostino R, Kiggundu E, Dunton CJ, Purser P, et al.: The relationship of local and distant failure from endometrial cancer: defining a clinical paradigm. *Gynecol Oncol* 1997, 66:411-6
- 85 Greven KM, Randall M, Fanning J, et al. Patterns of failure in patients with stage I, grade 3 carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:529-34
- 86 Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR, et al. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1995 57:13 8-44.
- 87 Kucera H, Vavra N, Weghaupt K. Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative

vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1990; 38:99-104

88 Stryker JA, Podczaski E, Kaminski P, et al. Adjuvant external beam therapy for pathologic stage I and occult stage II endometrial carcinoma. *Cancer* 1991;2872-9

89 Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1996; 77:1115-21

90 Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000; 22;355(9213):1404-11.

91 Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):201-9.

92 Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*. 2004; 1;22(7):1234-41.

93 Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):744-51

94 Creutzberg CL. GOG-99: ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol* 2004;92(3):740-3

95 Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, Macdonald OK, et al. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA*. 2006 Jan 25;295(4):389-97.

96 Tannehill SP, Petereit DG, Schink JC. Adjuvant high dose rate vaginal cuff brachytherapy for early stage endometrial cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997; 39:296

97 Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, et al. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:373-80

98 Sorbe BG, Smeds AC. Postoperative vaginal irradiation with high dose rate afterloading technique in endometrial carcinoma stage I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:305-14

99 Elliot P, Green D, Coates M: The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4:84

100 Bristow RE, Santillan A, Zahurac ML, et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 281-287

101 Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2159-66

102 Randal ME, Brunetto VL, Muss H, et al. Whole abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin - cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22.

103 Thigpen JT; Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17: 1736-44

104 Fung-Kee-Fung M, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer. A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006-10-03

105 Cooper AL, et al. Is cytologic screening an effective surveillance method for detection of vaginal recurrence of uterine cancer ? *Obstet Gynecol* 2006; 107:71-76

106 Bristow RE, et al. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006-10-03

107. Torres LA, Hernández F, Hernández N, et al. Cáncer de endometrio. Estado actual de

frecuencia por estadios y resultados del tratamiento en el Hospital General de México. *Cancerología* 2004;4:92-96.

108. Brinton L, Berman M, Twiggs L, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factor for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.

109. Boruban M, Altundag K, Kilic G, et al. From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical prevent measure. *Europ J Cancer Prevent* 2008;17:133-38.

110. Yamazawa K, Hiria M, Fujito A, et al. Fertility preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young woman with endometrial cancer. *Human Reprod* 2007; 22:1953-58.

111. Fuentes M, Arteaga AC, Moreno E, et al. Embarazo después del Tratamiento Conservador del Cáncer de Endometrio. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77(9): 419-422

112. Daskalakis G, Mavrommatis K, Mouloupoulos GK, et al. Endometrial Cancer in Patients under 30 years of age. A report of 2 cases. *Obstet Gynecol* 2001; 94: 149-151.

113. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, et al. Endometrial Cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 504-508.

114. Scurry J, Brand A, Sheehan P, et al. High-grade endometrial carcinoma in secretory endometrium in young women: a report of five cases. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 224-227.

115. Mecklin JP, Jarvinem HJ, Peltopallio P. Cancer family syndrome: genetic analysis of 22 Finnish families. *Gastroenterology* 1986; 90:328-333.

116. Bokhman JV, Chepick OF, Volkova AT, et al. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? *Gynecol Oncol* 1985; 20:139-155.

117. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD, et al. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985, 66:106-110.

118. Farhi DC, Nosanchuk j, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986; 68:74-75