



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

Título:

**Prevalencia de Cáncer de Endometrio en
pacientes atendidas en el servicio de
Gineco-Oncología del H. R. 1º de Octubre
del 1 de enero al 31 de diciembre de 2012.**

NO. REGISTRO INSTITUCIONAL 187.2013

PRESENTA

Dr. Rogelio Tonatiuh Díaz Jaime

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TUTOR: DRA. ÁNGELA HERNÁNDEZ RUBIO

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, JULIO 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

Dr. José Ricardo Juárez Ocaña
Coordinador de Enseñanza e Investigación

M. en C. José Vicente Rosas Barrientos.
Jefe de Investigación

Dr. Francisco Javier Alvarado Gay.
Titular del curso de la especialidad
de Ginecología y Obstetricia

Dra. Ángela Hernández Rubio
Medico Adscrito al Servicio de Ginecología
Encargada de la Clínica de Gineco-Oncología
Asesor de tesis

AGRADECIMIENTOS

Antes que a todos quiero agradecer a Dios por darme la oportunidad de estudiar esta hermosa carrera que es la medicina, y brindarme los medios necesarios para lograrlo, colocando en mi camino a las personas indicadas, y dándome las fuerzas necesarias en los momentos en que más las necesité y bendecirme con la posibilidad de caminar a su lado durante toda mi vida y llegar hasta el día de hoy para culminar esta gran meta en mi vida profesional.

Quiero agradecer al amor de mi vida y compañera en este camino... mi esposa Karen, gracias a ti me ha sido más fácil lograrlo, por tu amor y consejos que me han animado a seguir esta especialidad y hoy a tu lado ver culminado este gran paso me llenas de orgullo, gracias por todo amor.

Quiero dedicar este trabajo a mi familia, siempre como un gran ejemplo mis padres porque que me han dado lo mejor de ellos poniendo un enorme esfuerzo para que yo ahora este culminando esta etapa, por lo que agradezco su apoyo incondicional en todos los momentos alegres y difíciles de mi vida, siempre junto a mí, dándome sus sabios consejos y su amor; gracias a ellos soy lo que ahora soy.

A mi hermana Iyari, siempre tu ejemplo y empeño profesional me animo a seguir adelante, eres una gran mujer gracias por tu apoyo y consejos.

También quiero agradecer a todos mis distinguidos maestros que con nobleza y entusiasmo vertieron su experiencia y conocimientos e hicieron de mí un buen médico y una mejor persona.

Al Dr. Javier Alvarado por su preocupación por nuestra enseñanza, para formar especialistas de excelencia.

A la Dra. Ángela Hernández Rubio por su apoyo, sus enseñanzas, en el ámbito teórico y quirúrgico y su tutoría para la realización de la tesis presente.

Gracias.



ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	6
1. MARCO TEÒRICO	7
Introducción	7
Antecedentes	8
2. MATERIAL Y METODOS	31
3. RESULTADOS	32
4. DISCUSIÓN	39
5. CONCLUSIONES	41
6. BIBLIOGRAFÍA	42

RESUMEN

“Prevalencia de Cáncer de Endometrio en pacientes atendidas en el servicio de Gineco-Oncología del H. R. 1º de Octubre del 1 de enero al 31 de diciembre de 2012”. ISSSTE. México. D.F

Introducción. El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados, En México, en el 2002 ocupó el sexto lugar en incidencia de los tumores malignos, prevalece después de la sexta década de la vida, aunque cada vez se diagnostican más casos en mujeres de edad menor. Sin embargo no se cuenta con información sobre la prevalencia de dicha enfermedad lo cual se pretende resolver con el presente estudio así como identificar a las pacientes con mayor riesgo en nuestra población.

Metodología. Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo, teniendo como población pacientes del servicio de Gineco-Oncología. Se realizó revisión de expedientes de pacientes atendidas durante el año 2012, obteniendo datos correspondientes. Realizando estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central.

Resultados. Se incluyeron 39 pacientes con media de edad 56.4 años, ± 11.6 . Los hallazgos más significativos fueron obesidad 77%, etapa de postmenopausia 67%, edad (5ª-6ª década) 57%, sangrado postmenopáusico 56%, sedentarismo 54%, enfermedad crónica en 72% (hipertensión arterial 31%, diabetes mellitus 10%, síndrome metabólico 23% y dislipidemia 8%)

El estadio clínico según la FIGO: IA 43%, IB 25%, II 5%, IIIA 10%, IIIB 3%, IIIC1 3%, IVA 3%, no estadificable 8%. El 46% recibió tratamiento quirúrgico con rutina de endometrio, 36% además de esta recibió adyuvancia (teleterapia y/o braquiterapia y/o quimioterapia), 16% no se completo rutina de las cuales la mitad recibió adyuvancia. La complicación más frecuente fue la proctitis post-radioterapia en un 18%, y recurrencia de la enfermedad en 13%.

Conclusiones. Se determinó que la prevalencia de cáncer de endometrio en pacientes tratadas en el servicio de Gineco-Oncología durante el año 2012, fue de 9.2%.

Palabras clave: cáncer de endometrio, adenocarcinoma, prevalencia.

ABSTRACT

"Prevalence of Endometrial Cancer in patients treated at the Gynecological Oncology Service of H. R. October 1st, January 1 to December 31, 2012 ".
ISSSTE. México. D.F.

Introduction. Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy in developed countries, in Mexico, in 2002 ranked sixth in incidence of malignant tumors, prevalent after the sixth decade of life, although more cases are diagnosed in young women. However there is no information on the prevalence of the disease which be solved with the present study and identify patients most at risk in our population.

Methodology. Observational, cross-sectional, descriptive and retrospective study, with the patient population of Gynecological Oncology service. Chart review was conducted of patients seen during 2012, obtaining relevant data. Performing descriptive statistics with frequencies, percentages and measures of central tendency.

Results. We included 39 patients with mean age 56.4 years \pm 11.6. The most significant findings were obesity 77%, stage postmenopausal 67%, age (5th-6th decade) 57%, postmenopausal bleeding 56%, physical inactivity 54%, chronic diseases in 72% (hypertension 31%, diabetes mellitus 10%, metabolic syndrome 23% and dislipidemia 8%)

The FIGO clinical stage: IA 43%, IB 25%, II 5%, 10% IIIA, IIIB 3%, IIIC1 3%, IVA 3%, not estadificable 8%. The 46% received routine surgical treatment of endometrial, 36% received adjuvant besides this (teletherapy and/or brachytherapy and/or chemotherapy), 16% did not complete routine which half received adjuvant treatment. The most common complication was post-radiation proctitis in 18%, and recurrence of the disease in 13%.

Conclusions. It was determined that the prevalence of endometrial cancer in patients treated in the Gynecology-Oncology service in 2012, was 9.2%.

Keywords: endometrial cancer, adenocarcinoma, prevalence.

MARCO TEÓRICO

Introducción.

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados, En México, en el 2002 ocupó el sexto lugar en incidencia de los tumores malignos, prevalece después de la sexta década de la vida, aunque cada vez se diagnostican más casos en mujeres de edad menor. Sin embargo no se cuenta con información sobre la prevalencia de dicha enfermedad lo cual se pretende resolver con el presente estudio.

Este estudio reportará la prevalencia del cáncer de endometrio en pacientes del servicio de Gineco-Oncología y ayudará a conocer la etapa en que se realiza el diagnóstico, y las características de nuestras pacientes como el grupo de edad, comparándolas con lo reportado en la literatura y posteriormente evaluar el manejo de estas pacientes dentro del servicio.

En nuestra población, la incidencia del cáncer de endometrio está en aumento, probablemente debido a los cambios en la pirámide poblacional y el estilo de vida. Por lo que este estudio inicial evaluará y reportará la prevalencia del Carcinoma de endometrio en las pacientes atendidas en el servicio de Ginecología Oncológica y ayudará a conocer la etapa en que se realiza el diagnóstico, el grupo de edad que más se ve afectado y las características de nuestras pacientes para poder en principio compararnos con lo reportado en la literatura y posteriormente evaluar el manejo de estas pacientes dentro del servicio.

Así como identificar la relación entre el cáncer de endometrio con obesidad, enfermedades crónico degenerativas, asociación con otros cánceres, infertilidad y tratamientos para la misma, entre otras; ya que no se cuenta con método de detección oportuna, por lo cual es muy importante identificar a las pacientes con mayor riesgo en nuestra población.

Antecedentes

El cáncer de endometrio es el más frecuente de los tumores genitales femeninos en el mundo occidental y el cuarto tipo de cáncer más común en las mujeres después de mama, pulmón, colon y recto. Los países en desarrollo y Japón tienen tasas de incidencia cuatro a cinco veces más bajas que los países occidentales industrializados, y las tasas más bajas están en la India y el sur de Asia ⁽²⁾.

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. ⁽⁵⁾ La edad y la obesidad son 2 de los principales factores de riesgo epidemiológicos asociados a este tipo de cáncer ⁽³⁾. Se espera se convierta en un problema de salud pública más urgente conforme se agrave la epidemia de obesidad. ⁽⁴⁾

Las mujeres negras tienen un riesgo 40% menor de desarrollar la enfermedad, pero un riesgo 54% mayor de morir a causa de ella, principalmente debido a un diagnóstico tardío ⁽²⁾.

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. ⁽⁵⁾ Las pacientes tienen un mayor riesgo de presentar de forma sincrónica o metacrónica cáncer de mama, ovario y colon. ⁽⁵⁾

El 80 - 90% de los casos se presenta como síntoma inicial sangrado irregular postmenopáusico, la enfermedad se presenta localizada en el útero en el momento del diagnóstico (75%), y generalmente estos estadios iniciales tienen una tasa de supervivencia alta, sin embargo, el número estimado de muertes pasó de 2.900 en 1987 a 6.300 en 1998. ⁽⁵⁾

Epidemiología

Hay grandes diferencias geográficas y raciales, dándose las más altas incidencias en Estados Unidos, Europa intermedia, Canadá, Sudamérica templado; y las más bajas en el sureste de Asia (China, India incluyendo Japón) y en la mayor parte de África. ^(1,5)

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 enfermedad es rara antes de los 45 años, pero el riesgo aumenta considerablemente entre las mujeres de 40 a los 60 años de edad ⁽¹⁾, mostrando un pico alrededor de los 65 años. ⁽⁵⁾

Incidencia

Las tasas de incidencia más altas se dan en países muy desarrollados y las más bajas en países poco avanzados. España ocupa un lugar intermedio con 9.6/100000 mujeres/año.⁽⁵⁾

La incidencia ajustada por edad promedio anual del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales, afecta aproximadamente el 26% de los residentes de Estados Unidos, fue de 22.7 por cada 100,000 mujeres de 2000 a 2004, y el correspondiente la tasa de mortalidad ajustada por edad fue de 2,0 por cada 100.000 mujeres, lo que refleja el pronóstico relativamente bueno para este tipo de cáncer.⁽¹⁾

En los Estados Unidos, es la neoplasia más común del tracto genital inferior, estimándose unos 40.000 casos nuevos diagnosticados en 2003.⁽⁵⁾ Una de cada 40 mujeres estadounidenses lo desarrollará, se estimó alrededor de 40.100 diagnósticos en 2008⁽¹⁾ y 42.160 nuevos casos y 7.780 muertes de la enfermedad en 2009⁽²⁾.

En las dos últimas décadas en los Estados Unidos, se ha producido un cambio drástico en el patrón de incidencia de cáncer de útero, que se caracteriza por un marcado incremento que alcanzó su punto máximo alrededor de 1975⁽¹⁾. Considerable evidencia ha relacionado esta subida y la caída con el uso generalizado de la terapia de reemplazo de estrógeno a finales de 1960 y principios de 1970. Las tasas de mortalidad, aunque considerablemente menor, por lo general han reflejado las tasas de incidencia.

Mortalidad

Los datos de mortalidad son menos precisos, dado que a veces no se diferencian bien las muertes debidas a cáncer de cérvix, de endometrio y a sarcoma uterino; pero en cualquier caso también muestra gran variabilidad de un país a otro, considerándose que representa el 3 % de todas las muertes por cáncer.⁽⁵⁾

En EE.UU. 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. En España, en el periodo 1988 a 1990, la mortalidad ajustada era de 3.8/100000 y en el periodo de 1992 a 2001, la tasa de mortalidad era de 4,1/100.000.⁽⁵⁾

La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 84%. Se estimó que 7.470 mujeres murieron de cáncer de útero durante el año 2008 en USA⁽¹⁾.

Tipos de Cáncer de Endometrio

Dos diferentes subtipos clínico-patológicas del cáncer de endometrio se reconocen: el relacionado con el estrógeno (tipo I, endometriode), y el no relacionado con el estrógeno (tipo II, no endometriode).

Cada subtipo tiene alteraciones genéticas específicas, con tumores que muestran inestabilidad de microsatélites endometrioides y mutaciones en PTEN, PIK3CA, K-ras, y CTNBI (β -catenina), los tumores no endometrioides (células predominantemente seroso y claro) presentan mutaciones de p53 e inestabilidad cromosómica ⁽²⁾.

Aproximadamente el 80% de los nuevos diagnósticos de carcinomas endometriales en el mundo occidental son de tipo endometrioide ⁽²⁾. Cualquier factor que aumenta la exposición a estrógenos sin oposición (por ejemplo, la terapia de reemplazo de estrógenos, obesidad, ciclos anovulatorios, secretoras de estrógeno tumores) aumenta el riesgo de estos tumores, mientras que los factores que disminuyen la exposición a estrógenos o aumentar los niveles de progesterona (por ejemplo, anticonceptivos orales o fumar) tienden a ser de protección ⁽²⁾.

La edad promedio de los pacientes con cáncer endometrioide es de aproximadamente 63 años, y 70% o menos se limita al cuerpo en el momento del diagnóstico. Su supervivencia a 5 años es aproximadamente del 83% ⁽²⁾. Por el contrario, la edad media de los pacientes con cáncer no endometrioide es de 67 años, y al menos la mitad ya han extendido más allá del cuerpo en el momento del diagnóstico. Su supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 62% de los carcinomas de células claras y del 53% los cánceres serosos papilares ⁽²⁾.

El cáncer de endometrio en ocasiones puede desarrollarse después de un tratamiento de radiación para el cáncer de cuello uterino. En tales casos, la mayoría se diagnostican en una fase avanzada de la enfermedad y son subtipos histológicos de alto riesgo. Su pronóstico es malo, pero no parece ser significativamente peor en comparación con los pacientes con cánceres de alto grado esporádicos ⁽²⁾.

Cualquier mujer posmenopáusica con sangrado vaginal se debe considerar que tienen CE hasta que se demuestre lo contrario. ⁽⁴⁾ Las lesiones premalignas del CE han sido bien estudiadas y pueden tratarse médicamente, sin embargo, la presencia de hiperplasia atípica requiere histerectomía. Los pacientes con CE deben ser remitidos a un ginecólogo oncólogo para su tratamiento y estadificación quirúrgica. ⁽⁴⁾

La mayoría de los CE son de tipo I (Histología endometrioide) y se detectan antes del desarrollo de metástasis extrauterinas. El CE Tipo II (Carcinomas seroso papilar y de células claras) se asocian con metástasis y los intervalos libres de enfermedad más cortos. ⁽⁴⁾

Como los mecanismos celulares y moleculares implicados en carcinogénesis endometrial se entienden mejor, agentes dirigidos pueden ser desarrollados para la prevención y el tratamiento de la CE. ⁽⁴⁾

La preservación uterina y ovárica son posibles en determinadas pacientes motivadas para preservar la fertilidad. Aunque tanto en la decisión de realizar linfadenectomía y la extensión de la linfadenectomía varía entre diferentes centros hospitalarios. ⁽⁴⁾

Patogenia Molecular

Sobre la base de sus características etiológicas y patológicas, el cáncer de endometrio se clasifica en 2 subtipos.⁽⁴⁾

La mayoría (80%) son de tipo I (histología endometriode) que son en su mayoría de bajo grado y su precursor la hiperplasia compleja atípica; suelen ser receptores estrógenicos positivos y asociado con hiperestrogenismo.⁽⁴⁾ El hiperestrogenismo se puede atribuir a la obesidad con la conversión periférica de andrógenos a estrógenos, anovulación, o la exposición excesiva a estrógenos exógenos. Por lo tanto, la obesidad, el síndrome de ovario poliquístico, el uso de tamoxifeno, y el uso de estrógenos sin oposición están asociados con un aumento de riesgo de cáncer de endometrio. La exposición a estrógenos sin oposición de larga duración conduce a hiperplasia endometrial, hiperplasia atípica, y finalmente de CE tipo I. La base molecular para este la progresión es aún desconocido debido a que la participación de los sólo algunos de los factores es reproducible. Otros hallazgos asociados incluir la aparición tardía de la menopausia, la nuliparidad, diabetes mellitus e hipertensión.⁽⁴⁾

En contraste, tipo II EC parece estar relacionado con niveles altos de estrógeno, y a menudo se desarrolla en las mujeres no obesas. Estos cánceres se encuentran como seroso papilar o carcinomas de células claras con diferenciación no endometriode. Derivan de un endometrio atrófico en mujeres relativamente mayores, se cree que el carcinoma endometrial intraepitelial es el precursor.⁽⁴⁾ Además, los cambios moleculares distintos están asociados con estos 2 subtipos. Cambios genéticos comunes en el CE endometriode incluyen mutaciones en PTEN, KRAS o β 1-catenina, CTNNB1⁽⁴⁾

Por el contrario, cánceres de tipo II presentan con frecuencia alteraciones en ErbB2 (Antes HER2/Neu), en TP53, en CDKN2A (p16 anteriormente); y en el gen de la E-cadherina, CDH1, así como la pérdida de heterocigocidad.⁽⁴⁾

Aproximadamente el 20% expone un fenotipo molecular conocido como inestabilidad de microsatélites. Los microsatélites son segmentos cortos de bases repetitivas de ADN que se encuentran dispersos por todo el genoma.⁽⁴⁾ La acumulación de cambios de secuencia en estos Segmentos de ADN, que se produce debido a la inactivación intranuclear de proteínas que constituyen el desajuste del sistema de reparación, se conoce como MSI. La inactivación de MLH1, un componente del sistema de reparación de apareamientos erróneos, es un evento común en el CE tipo I.⁽⁴⁾ Esta alteración se produce a través de la hipermetilación de islas CpG en el promotor del gen, un proceso conocido como silenciador. En contraste, MSI y la inactivación de los genes de reparación en cáncer de colon se deben a mutaciones en los genes de reparación, incluyendo hMSH2, hMLH1, PMS1, PMS2, o hMSH6. La inestabilidad de microsatélites y metilación anormal de MLH1 son eventos tempranos de carcinogénesis en el endometrio y también se han descrito en lesiones precancerosas.⁽⁴⁾

La inactivación del gen supresor de tumores PTEN, es el defecto genético más común en el carcinoma endometrioide, es visto hasta en el 83% de los tumores. Su expresión es mayor en un entorno rico en estrógenos; en contraste, la progesterona promueve la involución de las células endometriales PTEN-mutados. ⁽⁴⁾

Estas observaciones son consistentes con los bien documentados efectos clínicos de la supresión mediada por la progesterona y la solución de CE invasivo y su precursor. ⁽⁴⁾

La inactivación de PTEN es uno de los primeros eventos precursores en CE. Cambios genéticos iniciales, incluyendo la inactivación de PTEN y MSI, puede ocurrir sin ningún cambio en histomorfología. ⁽⁴⁾

En teoría, la neoplasia de endometrio puede surgir a través de la expansión clonal de las células mutantes y se caracteriza por citología y la alteración de la arquitectura. La combinación y el orden de las mutaciones adicionales conducen a procedimientos invasivos. ⁽⁴⁾

La carcinogenesis es clara y podría diferir entre los pacientes; Sin embargo, los cambios en KRAS y CTNNB1 es probable que participen. Factores no genéticos, como la exposición de hormonas sexuales, positivamente (estrógenos) o negativa (progestinas) puede seleccionar los clones mutados. ⁽⁴⁾

La inestabilidad cromosómica con una amplia alteración del genoma se encuentra comúnmente en carcinomas serosos. La alteración genética más frecuente es la mutación de TP53, presente en aproximadamente el 90% de los carcinomas serosos. ⁽⁴⁾

En contraste con el carcinoma endometrioide, MSI es raro (<5%) en los carcinomas serosos, al igual que KRAS y mutaciones de PTEN. ⁽⁴⁾

Otras alteraciones genéticas que se producen con más frecuencia en los carcinomas serosos vs endometrioides son inactivación de CDKN2A y la sobreexpresión de ErbB2. La inactivación de CDKN2A se produce en aproximadamente el 45% de los casos; sobreexpresión de ERBB2 y amplificación de genes son encontrados en aproximadamente el 45% y el 70% de los casos, respectivamente. Además, CDH1 negativo y la reducción de su expresión se produce en el 62% y el 87% de los casos, respectivamente. ⁽⁴⁾

Esta alteración se asocia a menudo con la pérdida de heterocigosidad en los carcinomas serosos y de células claras. Estas alteraciones moleculares distintas también subrayan diferencias pronósticas. CE Tipo I se limita al útero en 70% de los casos, la tasa de supervivencia a 5 años es de más del 85%. ⁽⁴⁾ Los pacientes con CE tipo II presentan un curso clínico más agresivo, con mal pronóstico. Una alta proporción de tumores, incluso los con poco o nada de la invasión del miometrio, tienen amplia invasión extrauterina al realizar la cirugía estadificadora, más del 60% presentan enfermedad avanzada enfermedad, la supervivencia a 5 años es del 43% para los pacientes con estadio III de la enfermedad y del 3% para los pacientes con estadio IV. Sin la quimioterapia adyuvante o la braquiterapia vaginal, la tasa de recurrencia es del 23% en los pacientes con estadio I de la enfermedad. ⁽⁴⁾

Factores de riesgo reproductivo

Nuliparidad es un riesgo de dos a tres veces mayor que las mujeres han tenido hijos. La asociación ha sido sugerido por períodos prolongados de infertilidad. Varios estudios han encontrado que las mujeres infértiles experimentan un aumento de tres a ocho veces en el riesgo ⁽¹⁾. Los mecanismos asociados con ciclos menstruales anovulatorios (exposición prolongada a los estrógenos sin suficiente progesterona), los niveles séricos elevados de androstenediona (disponible para la conversión a estrona), y la ausencia de desprendimiento mensual de el revestimiento endometrial (tejido residual puede llegar a ser hiperplásico). Además, nuliparidad se ha asociado con niveles más bajos de sero globulina sexual de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que lleva a un aumento de estrógeno biodisponible ⁽¹⁾.

Se ha establecido desde hace muchos años que el riesgo disminuye con el aumento de la paridad, especialmente entre las mujeres premenopáusicas. Y las edades en que se produjeron estos nacimientos, encontrado disminución de riesgos, ya sea con edades mayores en intervalos más cortos o desde un último nacimiento, y han sugerido que esto puede reflejar un efecto protector de la separación mecánica de las células iniciadas ⁽¹⁾.

Sin embargo, un análisis reciente, llegó a la conclusión de que la protección parece derivar más de una avanzada edad en un primer parto.

La comprensión de los efectos de la infertilidad en el riesgo de cáncer también se debe tener en cuenta las relaciones de acuerdo a los diferentes métodos anticonceptivos, incluidos los anticonceptivos orales. También es de interés que varias investigaciones han observado reducciones en el riesgo entre los usuarios de los dispositivos intrauterinos ⁽¹⁾. es posible que los dispositivos pueden afectar el riesgo de causar cambios estructurales o bioquímicos que alteran la sensibilidad del endometrio a las hormonas circulantes.

Un área adicional de interés es el efecto de la exposición a fármacos para la fertilidad, dado un estudio reciente que muestra que los usuarios de citrato de clomifeno están en un mayor riesgo de desarrollar cánceres de útero ⁽¹⁾. Aunque este hallazgo requiere la replicación, es de interés dada la similitud estructural de clomifeno y tamoxifeno, que ha sido ampliamente relacionado con la aparición de cánceres uterinos.

Factores de Riesgo Menstruales

Edades tempranas de la menarquia se han relacionado con un riesgo elevado de cáncer de útero, aunque esto no se ha demostrado de forma consistente ⁽¹⁾. La medida en que estas relaciones reflejan una mayor exposición a las hormonas ováricas no se ha resuelto.

Más estudios han indicado que la edad de la menopausia está directamente relacionada con el riesgo de desarrollar cáncer de útero. Alrededor del 70% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de útero son posmenopáusicas.

La mayoría apoyan de que se trata de un doble en el riesgo asociado con la menopausia natural a partir de los 52 años, en comparación con antes de la edad de 49 años ⁽¹⁾. Se ha planteado la hipótesis de que el efecto de la edad tardía de la menopausia sobre el riesgo puede reflejar la exposición prolongada del útero a la estimulación de estrógenos en presencia de los ciclos anovulatorios (progesterona-deficiente). Las interrelaciones entre factores menstruales, la edad, y el peso son complejos, y los mecanismos biológicos de estas variables que operan en la patogénesis del cáncer uterino están sujetos a la especulación sustancial.

Las hormonas exógenas

Anticonceptivos orales

Los estudios han demostrado riesgos significativamente más altos en las usuarias de anticonceptivos orales secuenciales (es decir, que contiene una alta dosis de estrógeno y una dosis débil de progestina) En contraste, el uso de anticonceptivos orales de combinación estrógeno y progestina puede reducir el riesgo de cáncer de útero en un 50% en comparación con el no uso, y el uso a largo plazo puede disminuir aún más el riesgo ⁽¹⁾.

Kaufman mostro que la reducción del riesgo persistió durante al menos 5 años después de la interrupción, Weiss y Sayvetz encontraron que el efecto protector se desvaneció dentro de los 3 años. En varios estudios, la mayor reducción del riesgo se asoció con las píldoras de progestina de dosis alta, a pesar de los recientes hallazgos indican que esto puede ser cierto sólo entre las mujeres obesas ^(2, 5). Un número de estudios indican que el efecto protector de la píldora parece mayor entre las mujeres nulíparas ⁽¹⁾.

Hormonas para la menopausia

Está bien establecido que los estrógenos sin oposición se asocian con un riesgo 2 - 12 veces mayor de cáncer de útero ⁽¹⁾. En la mayoría de las investigaciones, el aumento del riesgo se hace evidente con el uso durante al menos 2 a 3 años, y el uso prolongado de estrógenos se asocia generalmente con un mayor riesgo ⁽¹⁾. Los riesgos relativos más altos (RR) se han observado después de 10 años de uso (hasta 20 veces), aunque no está claro si el riesgo se incrementa después de 15 años. La mayoría pero no todos los estudios han encontrado que el abandono del consumo se asocia a una disminución relativamente rápida en el riesgo, aunque un número de estudios han encontrado riesgos significativamente elevados que persista más de 10 años después del uso ⁽¹⁾. Aunque las dosis más altas de estrógenos están asociados con las mayores elevaciones en riesgo, un estudio mostró que incluso 0,3 mg de estrógeno equino sin oposición puede resultar en un aumento significativo en el riesgo ⁽¹⁾.

Se ha demostrado que la progesterona causa la regresión de la hiperplasia endometrial, presunto precursor de los cánceres uterinos ⁽¹⁾.

El ensayo clínico Los WHI mostró que las mujeres asignadas a 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona al día tenían un índice de riesgo más baja (0,81, intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,48 a 1,36) que los asignados con el placebo, pero este riesgo se basa en un número relativamente pequeño de cánceres endometriales y corto seguimiento ⁽¹⁾. Resultados observacionales similares se derivan del Million Women Study, en el Reino Unido, donde el uso de la terapia combinada continua dio lugar a un riesgo relativo de 0,71 (IC 0,56 a 0,90 95%) ⁽¹⁾.

No se ha resuelto si la protección de los estrógenos se puede lograr cuando se prescriben progestinas secuencialmente (por lo general se define por lo menos de 10 a 15 días por mes) en contraposición a continuamente. Aunque un número de estudios indican que el exceso de riesgo de cáncer uterino se puede reducir significativamente si las progestinas se dan durante al menos 10 días cada mes ⁽¹⁾, varios estudios han demostrado que progestinas por menos de 10 días por mes experimentan algún aumento en el riesgo, con sólo una ligera reducción en comparación con estrógenos solos ⁽¹⁾. El fuerte contraste entre los efectos de <10 y ≥ 10 días de uso de la progestina ha llevado a la sugerencia de que el grado de desprendimiento del útero o de la diferenciación "terminal" en la terminación de la fase de progestina puede jugar un papel crítico en la determinación de riesgo ⁽¹⁾.

Los estudios han demostrado que los efectos de la terapia hormonal (tanto los estrógenos sin oposición, como la terapia de combinación) pueden variar según las características del usuario, sobre todo por la masa corporal de una mujer. El Million Women Study mostró que los efectos adversos de los estrógenos sin oposición fueron mayores en las mujeres no obesas y que los efectos beneficiosos de la terapia combinada fueron mayores en las mujeres obesas ⁽¹⁾. Los estudios también han sugerido que los efectos de los estrógenos sin oposición es más fuerte en las mujeres no diabéticas, normotensas y no fumadores ⁽¹⁾, pero hay menos información disponible sobre cómo estos factores de riesgo modifican los efectos de la terapia de combinación. Estos resultados sugieren que tanto el metabolismo del estrógeno difiere entre algunas mujeres, o que el riesgo ya es lo suficientemente alto en las mujeres obesas, diabéticas, hipertensas o fumadoras de que la exposición a los estrógenos exógenos tiene sólo un pequeño efecto adicional.

La mayoría de los datos sobre los efectos de las hormonas se derivan de los estudios de los usuarios de las píldoras. Sin resolver es si el uso de parches de estrógenos, cremas o inyecciones puede afectar el riesgo, dada las relaciones de riesgo, incluso con dosis bajas de estrógenos, es posible que estos regímenes pueden conferir un cierto aumento en el riesgo.

Los tumores asociados con el uso de estrógenos en general demuestran características favorables, incluyendo etapa temprana al momento del diagnóstico, el grado más bajo, y la invasión del miometrio menos frecuente ⁽¹⁾. Usuarias de estrógenos tienden a ser más jóvenes que las no usuarias el momento del diagnóstico, y los tumores se acompañan con más frecuencia por la hiperplasia o adenomiosis ⁽¹⁾.

El tamoxifeno

En pacientes con cáncer de mama con presencia de receptores de estrógenos y de progesterona en el tejido tumoral, el antiestrógeno tamoxifeno, un derivado del trifeniletileno es la droga de elección. Este agente compite con el estradiol por los sitios de unión al receptor, es translocado al núcleo y provoca un efecto citostático deteniendo las células en la fase G1 del ciclo celular. ⁽⁸⁾

Está bien establecida la asociación de este tratamiento con una elevada incidencia de cáncer de endometrio. ⁽⁸⁾

Riesgos elevados se han observado principalmente entre las mujeres que reciben altas dosis acumulativas de la terapia, por lo general en el rango de 15 g o mayor. De acuerdo con una investigación reciente, el riesgo para los tumores malignos mixtos müllerianos puede ser especialmente alta ⁽¹⁾. Un estudio documentó un mal pronóstico entre las usuarias de tamoxifeno a largo plazo que desarrollaron cáncer de útero, presumiblemente reflejando histologías menos favorables y las etapas superiores de la enfermedad al momento del diagnóstico ⁽¹⁾. Esto debido a que es un agonista parcial estrogénico, con acción proliferativa sobre el endometrio. Factor de riesgo 2.5-7. El riesgo es superior en mujeres mayores de 50 años. Nivel de evidencia 1 (estudios randomizados). ⁽¹¹⁾

Antropometría y Actividad Física

Obesidad

La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes implicado en el desarrollo de cáncer de endometrio ⁽³⁾, y puede representar hasta el 25% de los casos ⁽¹⁾. Mujeres con obesidad mórbida parecen tener riesgos excepcionalmente altos ⁽¹⁾. Aunque los estudios han demostrado tendencias positivas significativas de cáncer uterino con el peso y diversas medidas de la obesidad, incluyendo el índice de Quetelet (peso/talla²), la altura no se ha asociado consistentemente con el riesgo. La obesidad parece afectar tanto cáncer uterino premenopáusicas y posmenopáusicas ⁽¹⁾.

Se considera que un aumento ponderal por encima de 9 a 22 kg sobre el peso ideal puede conllevar a un aumento de 3 veces el riesgo de la población normal. Si este peso sobrepasa los 22 kg, el riesgo se multiplica por 9. ⁽³⁾

Aunque los estudios iniciales de la hipótesis de que la obesidad en la adolescencia y de larga data puede ser más importante que el peso de los adultos, los estudios recientes apoyan que el peso actual y el aumento de peso en la edad adulta son los predictores más importantes de riesgo de cáncer uterino ⁽¹⁾. Las relaciones con la obesidad parecen más fuertes para la enfermedad después de la menopausia y en las mujeres que no están expuestas a las hormonas exógenas ⁽¹⁾.

Un número de estudios han demostrado que la obesidad central puede tener un efecto independiente del tamaño total del cuerpo ⁽¹⁾, aunque no todos los estudios confirman esta relación.

La mujer con cáncer de endometrio y obesidad suele asociar, además, problemas de procesos patológicos, como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardíaca y enfermedad respiratoria que dificultan todavía más, si cabe, el tratamiento ⁽³⁾

Actividad Física

Investigaciones recientes se han centrado en el papel de la actividad física en la etiología del cáncer uterino. Una posible relación es biológicamente abrogación dado que la actividad física puede resultar en cambios en el ciclo menstrual, la distribución de grasa corporal, y los niveles de las hormonas endógenas.

Aunque varios estudios recientes sugieren un efecto protector de la actividad física sobre el riesgo de cáncer uterino que parece independiente de las relaciones con el peso corporal ⁽¹⁾, el efecto protector de la actividad física puede ser restringido a las mujeres premenopáusicas ⁽¹⁾.

Factores dietéticos

El papel de los factores de la dieta sigue siendo controvertido. Las diferencias geográficas en las tasas de enfermedad (es decir, las altas tasas de los tipos occidentales y baja en las sociedades de Oriente) sugieren que la nutrición tiene un papel, especialmente el alto contenido de grasa animal en la dieta occidental. Armstrong y Doll demostraron una fuerte correlación entre la ingesta de grasa total de un país y la incidencia de cáncer uterino.

Grasa en la dieta

Aunque un número de estudios han evaluado el riesgo de cáncer uterino en relación con el consumo de grasa en la dieta, la asociación sigue siendo poco clara.

Frutas, Verduras y micronutrientes asociadas

Una observación un poco más consistente ha sido la reducción de cáncer uterino relacionado con el consumo elevado de frutas y verduras. Hay cierto apoyo a esta relación con el alto contenido de beta-caroteno o luteína. Varios otros micronutrientes han sido implicados en la etiología del cáncer de útero, a pesar de su independencia unos de otros y de otros factores de riesgo no se ha resuelto por completo ⁽¹⁾.

Otros factores dietéticos

Dado el papel reconocido de la diabetes en la etiología de cánceres de útero, un número de estudios han evaluado el riesgo en relación con la ingesta de carbohidratos, la ingesta de glucosa, y la carga glucémica, que se sabe que aumenta la insulina y los niveles de estrógeno. Hay sugerencias de que los tres factores que pueden estar relacionados con el riesgo ⁽¹⁾, aunque se necesitan más estudios para resolver su independencia de otros factores de riesgo, como la obesidad, la diabetes y los niveles de actividad física.

Varios estudios han encontrado que el consumo de fitoestrógenos y los ácidos grasos omega-3 (que se encuentran en los pescados grasos) puede tener un efecto protector ⁽¹⁾, pero se necesitan estudios de confirmación.

Además, se necesitan estudios futuros para determinar si las reducciones de riesgo asociados con ciertos patrones dietéticos reflejan el metabolismo hormonal modificado, como se sugiere en estudios observacionales y de intervención ⁽¹⁾.

Consumo de Alcohol

En varios estudios, el consumo regular de bebidas alcohólicas se ha relacionado con una reducción sustancial en el riesgo de cáncer de útero ⁽¹⁾. Varios estudios sugieren que los efectos más pronunciados en las mujeres premenopáusicas o con sobrepeso, lo que indica que una atenuación en los niveles de estrógenos endógenos puede ser responsable de la reducción del riesgo ⁽¹⁾. Sin embargo, otros estudios no han encontrado una relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de útero ⁽¹⁾.

Tabaquismo

Una reducción del riesgo de cáncer de útero entre los fumadores se ha informado, con los fumadores actuales que tiene aproximadamente la mitad del riesgo de los no fumadores ⁽¹⁾. Fumar cigarrillos se ha relacionado con una edad más temprana en la menopausia natural en algunas poblaciones y para la reducción de los niveles de estrógenos endógenos. Reducción del riesgo asociado con el consumo a largo plazo es más pronunciada en las mujeres posmenopáusicas que en las premenopáusicas ⁽¹⁾. Además, la reducción de riesgos asociados a fumar puede ser más evidente en pacientes que han tenido hijos o son obesas ⁽¹⁾.

En la actualidad, los mecanismos biológicos que subyacen a la relación inversa de fumar el riesgo de cáncer uterino sigue siendo difícil. Las alteraciones en las hormonas endógenas o metabolitos tienden a estar involucrados. En un informe, la asociación inversa del consumo de tabaco con el riesgo de cáncer uterino parece estar más fuertemente relacionada con altos niveles de androstenediona en suero y bajan los niveles de estrógeno en suero, excepto tal vez entre las mujeres con sobrepeso ⁽¹⁾.

Condiciones médicas

Numerosos informes clínicos vinculan el síndrome de ovario poliquístico con un aumento en el riesgo de cáncer de útero, especialmente entre las mujeres más jóvenes ⁽¹⁾ sin embargo, no se sabe si este riesgo es independiente de la obesidad. En un estudio de seguimiento en la Clínica Mayo, se encontró que las mujeres con anovulación crónica a estar en un riesgo tres veces mayor de desarrollar cáncer de útero ⁽¹⁾. Historias Evaluación del SOP es un reto en los estudios de casos y controles, pero es de interés que el cáncer de útero se ha asociado con las historias de ambos hirsutismo o acné ⁽¹⁾, que son condiciones a menudo asociados con hiperandrogenismo.

Un número de estudios han observado un alto riesgo de cáncer de útero en los diabéticos, pero de nuevo la cuestión es si la asociación es independiente del peso. Varios estudios de cohortes y una serie de estudios de casos y controles sugieren que la relación persiste cuando los análisis se limitan a las mujeres obesas o se ajustan para el peso. Sin embargo, en otros estudios, el efecto de la diabetes sobre el riesgo de cáncer uterino fue evidente sólo en las mujeres obesas, lo que sugiere la posible participación de las anormalidades metabólicas seleccionadas, incluyendo hiperinsulinemia. Se necesitan más estudios para resolver la asociación, así como a elaborar sobre cómo pueden participar los tipos específicos de diabetes.

Una variedad de otras condiciones se han sugerido como posiblemente predisposición al riesgo de cáncer uterino, incluyendo la hipertensión, la artritis, condiciones de la tiroides, y colecistectomía. En una serie de estudios, los resultados positivos pueden explicarse en parte por la correlación de las enfermedades con otros factores. Similares a las relaciones con cáncer de mama, se ha encontrado que los pacientes con fracturas previas a tener un menor riesgo de cáncer de útero ⁽¹⁾, presumiblemente refleja la asociación de la densidad ósea baja con los niveles de hormonas endógenas alteradas.

Factores del huésped

Aunque los estudios han demostrado que una historia familiar de cáncer de útero es un factor de riesgo para la enfermedad, en particular entre los sujetos más jóvenes, esto parece explicar sólo una pequeña proporción de ocurrencia de la enfermedad ⁽¹⁾. Además, las pacientes con antecedentes familiares de cáncer de colon tienen mayor riesgo, una asociación que ahora se reconoce como un reflejo de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, un síndrome hereditario dominante asociada a mutaciones en los genes reparadores de ADN MSH2, MLH1 y MSH6.

Un número de estudios recientes se han centrado en las relaciones de riesgo de cáncer uterino con polimorfismos genéticos comunes, incluyendo los implicados en la biosíntesis de la hormona y el metabolismo, la reparación del ADN, y el metabolismo de folato. Se necesitan estudios adicionales para resolver los efectos de estos genes, así como sus interacciones con factores ambientales. ⁽¹⁾

Factores de Riesgo Ambientales y Laborales

La variación geográfica en las tasas de cáncer de útero, con altas tasas en determinadas zonas industriales, ha llevado a la sugerencia de que ciertos agentes ambientales pueden afectar el riesgo. Dada la influencia bien reconocida de hormonas en la enfermedad, ha habido una preocupación especial por un papel potencial para ciertos disruptores endocrinos, incluyendo diclorodifeniltricloroetano (DDT). Varios estudios han abordado esta cuestión mediante la comparación de los niveles de diclorodifenildicloroetileno (DDE) (el metabolito activo del DDT) en el suero de casos y controles, no encontrando diferencias significativas ⁽¹⁾.

Los mecanismos biológicos subyacentes asociaciones de factores de riesgo

Muchos de los factores de riesgo identificados se cree que operan a través de alteraciones en varias hormonas endógenas.

La mayoría de los estudios han encontrado mayores riesgos asociados con mayores niveles de estrógenos circulantes en mujeres posmenopáusicas que persistieron después de ajustar por los efectos de la masa del cuerpo ⁽¹⁾, aunque en un estudio de las asociaciones se redujeron considerablemente tras el ajuste para el cuerpo masa ⁽¹⁾. En esta misma investigación, los estrógenos parecían ser menos predictivo de la enfermedad antes de la menopausia, lo que sugiere que la deficiencia de anovulación o progesterona podría ser más predictivo de riesgo.

Menos bien investigado es si otras hormonas endógenas están relacionados con el riesgo de cáncer uterino. Clave y Pike ⁽¹⁾ sugirieron que la carcinogénesis uterina es dependiente de la mitosis uterina, que se incrementa por los estrógenos y la progesterona reduce por, pero el riesgo asociado con los niveles de progesterona no ha sido bien estudiado. Varios estudios han demostrado asociaciones positivas de riesgo de cáncer uterino con androstenediona sérica y los niveles de testosterona ⁽¹⁾. Se ha planteado la hipótesis de que esto puede reflejar un papel de anovulación crónica y la deficiencia de la progesterona en las mujeres premenopáusicas, mientras que después de la menopausia, la aromatasa y locales conversión de estrona a partir de androstenediona pueden estar implicados ⁽¹⁾.

La obesidad, que es la hipótesis que refleje los niveles elevados de estrógeno ⁽¹⁾, parece representar un factor de riesgo tanto para el carcinoma uterino e hiperplasias endometriales, pero los mecanismos de mediación no son claras. Un análisis de caso-control de los niveles séricos de estrógenos informó que el riesgo asociado con la obesidad no fue mediado por completo por los estrógenos, especialmente entre las mujeres premenopáusicas. En otro estudio de cohorte de mujeres postmenopáusicas, los niveles elevados de estrógeno sérico aparecieron para dar cuenta de la mayoría de los riesgos estaban asociados con la obesidad ⁽¹⁾. Un papel potencial para la insulina y el factores de crecimiento similar a la insulina (IGF) ha sido sugerido, aunque los estudios generalmente no han encontrado apoyo para un papel de los niveles del péptido-C o IGF.

Una teoría unificada de cómo los factores de riesgo del cáncer uterino pueden operar a través de una vía hormonal común ha sugerido. El estrógeno promueve la proliferación del endometrio, que se opone por la progesterona. Por lo tanto, la exposición a los estrógenos, estrógenos biodisponibles en particular que se débilmente unido o no unido a las proteínas plasmáticas, se considera cancerígeno.

Los tumores funcionales de ovario, SOP, menopausia tardía, y la administración de estrógenos exógenos y los anticonceptivos orales secuenciales producen niveles más altos de exposición al estrógeno sin los efectos antiproliferativos de progesterona.

La obesidad también podría contribuir en una variedad de formas. El tejido adiposo es el sitio principal para la conversión de androstendiona en estrona, que es la fuente principal de estrógeno después de la menopausia. La obesidad se asocia con mayores tasas de conversión y / o los niveles plasmáticos elevados de estrógeno. Además, la obesidad está relacionada con los niveles más bajos de SHBG y los ciclos menstruales anovulatorios más frecuentes (es decir, menos progesterona).

El vegetarianismo está asociado con los niveles de estrógeno en plasma más bajos, presumiblemente sobre la base de la relación de composición de la dieta con el metabolismo de los estrógenos.

Los efectos beneficiosos de la combinación de anticonceptivos orales y progestinas cíclicos añadido a la terapia de reemplazo hormonal presumiblemente operan a través de los efectos antiestrogénicos de progesterona. Los peculiares patrones de incidencia de edad para el cáncer uterino (es decir, extremadamente raro bajo la edad de 45 años, seguido de un aumento rápido y progresivo de las edades de 45 a 60 años) también pueden reflejar la influencia menguante de la progesterona. Nuliparidad, hipertensión, diabetes, ausencia de tabaquismo, y la raza pueden todavía ser agregados al esquema unificador como el conocimiento de los mecanismos endocrinológicos en los aumentos de tejido endometrial.

Aunque hay un número de factores de riesgo identificados para el cáncer uterino, importantes lagunas en el conocimiento limitan actualmente una comprensión completa del proceso carcinogénico propuesto. Tenemos que entender que la obesidad en la vida de una mujer es lo más importante y cómo el riesgo está influenciado por la pérdida de peso, si el número de adipocitos, su composición grasa, u otros factores determinan la conversión periférica de la androstenediona, y los mecanismos hormonales precisos asociados con el vegetarianismo. Quizás la diferencia más importante es en la comprensión del mecanismo básico de estrógeno carcinogénesis. No está claro si los estrógenos se completan carcinógenos, "promotores" clásicos que afectan a las células iniciadas, o estimulantes del crecimiento que actúan sobre el material genético vulnerable. Los datos epidemiológicos son consistentes con los estrógenos que actúan en una etapa relativamente tardía de la carcinogénesis. Si esto refleja su posición como promotores tumorales, a continuación, la necesidad de identificar los iniciadores del proceso se hace aún más crucial.

Diagnóstico

El cáncer endometrial se presenta como sangrado uterino anormal en el 90% de los pacientes. Por lo tanto, cualquier sangrado vaginal en una mujer posmenopáusica garantiza una evaluación inicial para descartarlo. El cáncer de endometrio se encuentra en aproximadamente el 10% de pacientes con sangrado posmenopáusico. En otro 20% a 40% de los pacientes, el sangrado es causado por hiperplasia endometrial, pólipos endometriales u otras patologías del endometrio. En el 50% a 70% restante de los pacientes, sin causa orgánica a menudo se encuentra, y es atribuido a atrofia endometrial o vaginal. ⁽⁴⁾

El Papanicolaou es una prueba de detección muy pobre para hiperplasia o carcinoma endometrial ya que rara vez pueden ser detectados en un frotis. El 25% de los pacientes con células endometriales atípicas en frotis de Papanicolaou tienen un Carcinoma endometrial subyacente, por lo que deben de someterse a una biopsia endometrial. Las mujeres con células glandulares atípicas deben someterse a biopsia endometrial y colposcopia. Incluso la presencia de células benignas en la citología se asocia con CE en el 6% de las pacientes. Pruebas de Papanicolaou con células endometriales malignas o sospechosas están asociados con un mayor riesgo de CE alto grado, invasor, o en etapa avanzada. ⁽⁴⁾

En 1995, Karlsson informó de un estudio multicéntrico, prospectivo el estudio de 1.168 mujeres con sangrado postmenopausico. A todas se realizó ultrasonografía transvaginal seguido de legrado uterino. Y se utilizó un umbral de 5 mm o menos dando una sensibilidad del 94%, una especificidad del 78%, un valor predictivo positivo (VPP) del 69%, un valor predictivo negativo (VPN) del 96% y el 84% de precisión. Con este umbral, el riesgo de anomalía del endometrio se determinó que en 6,1% se detectaría CE (Nivel de confianza del 95% superior de 8.5%). El alto VPN de esta prueba se presta bien a la exclusión un diagnóstico de CE en pacientes que no pueden someterse endometrial de muestreo. Sin embargo, debe hacerse hincapié en que los resultados antes mencionados se limitan a los pacientes con sangrado postmenopausico. La detección de CE mediante ecografía transvaginal en las mujeres posmenopáusicas asintomáticas tiene un pobre VPP (9%) y no es recomendada. ⁽⁴⁾

El criterio estándar para el diagnóstico de CE es la dilatación y curetaje, un procedimiento que se realiza en el quirófano con el paciente bajo anestesia regional o general. Métodos menos invasivos, incluyen los dispositivos de Pipelle, Cornier, cepillo Tao, y aspirador Vabra y pueden ser utilizados con seguridad en el consultorio, sin anestesia. La evidencia sugiere que el aspirador Vabra es menos eficaz que el dispositivo Pipelle en la obtención de tejido endometrial suficiente para diagnóstico. Sin embargo, tanto el dispositivo Pipelle y el cepillo Tao son altamente precisos en el diagnóstico tanto de la atipia y el cáncer de endometrio. El dispositivo Pipelle tiene una sensibilidad de 81% a 88%, el cepillo Tao del 95,5%.

Ambos tienen el 100% de especificidad, VPP 100%, y 98% VPN. La precisión de la biopsia endometrial con Pipelle realizado en el consultorio es comparable a la dilatación y legrado en mujeres con sangrado postmenopausico hasta un grosor endometrial de 6 mm. En pacientes con un endometrio más grueso y biopsia Pipelle normal, se indica generalmente histeroscopia para descartar lesiones benignas, como los pólipos endometriales.

Aunque la sensibilidad global de la ecografía transvaginal y la biopsia endometrial son similares, la combinación de la ecografía transvaginal y biopsia endometrial con Pipelle también ha sido investigado. La combinación de ambos métodos aumenta la sensibilidad a 100%, Sin embargo, la realización de una biopsia endometrial antes de la ecografía puede desdibujar la delimitación de la franja endometrial trilaminar y falsamente aumentar el área de ecogenicidad visualizada. ⁽⁴⁾

Yazbeck y cols realizó un metaanálisis que incluyó 756 pacientes con cáncer endometrial de las cuales 40% fueron sometidas a histeroscopia preoperatoria y 60% fueron a legrado biopsico como estudio preoperatorio. El 10% de todas las pacientes presentaron citología peritoneal positiva para células neoplásicas, sin diferencia significativa entre las que tenían el antecedente de una histeroscopia previa, concluyendo que la histeroscopia diagnóstica no aumenta la frecuencia de células neoplásicas en el peritoneo y no hay respaldo para plantear un peor pronóstico en las pacientes con citología positiva secundaria a la histeroscopia, y que no existe razón para evitar la histeroscopia diagnóstica en el estudio inicial del cáncer endometrial. ⁽¹⁰⁾

A falta de rigor metodológico de las publicaciones, no podemos concluir que la histeroscopia sea inocua en términos del riesgo de diseminación de células neoplásicas. Evidentemente tampoco se puede aseverar lo contrario, por lo que, seguirá siendo aconsejable evitar la insuflación y manipulación uterina excesiva en casos sospechosos o confirmados, para eliminar o disminuir la contaminación peritoneal. ⁽¹⁰⁾

Tratamiento de Lesiones Precursoras

El factor de riesgo más importante para hiperplasia endometrial y CE es la estimulación continua del endometrio por estrógenos endógenos o exógenos. La OMS clasifica a la hiperplasia en simple o compleja, y con o sin atipia.

La hiperplasia simple se define como una proliferación benigna de glándulas endometriales con leve o moderado hacinamiento glandular (Hiperplasia adenomatosa). ⁽⁴⁾

La hiperplasia compleja se caracteriza por el alto hacinamiento celular y contornos celulares irregulares. La atipia puede ser subdividido en atipia leve (Agrandamiento nuclear y terminando con formas de cromatina en pareja dispersas) moderada (mayor tamaño nuclear, prominente nucléolo y cromatina agrupada). Hiperplasia sin atipia, ya sea simple o compleja, tiene una probabilidad baja (1% y 3%, respectivamente) de progresar a carcinoma. Por el contrario, hiperplasia endometrial atípica se cree que es el precursor directo del CE. ⁽⁴⁾ En una investigación reciente por el GOG, del 19% al 62% de las muestras de biopsia de endometrio interpretado como hiperplasia endometrial atípica se asocio con diagnostico de CE invasivo en la histerectomía. Por esta razón, la hiperplasia simple y compleja sin atipias puede ser tratada con terapia progestacional, mientras que la histerectomía se recomienda para todos los pacientes con hiperplasia atípica. ⁽⁴⁾

De las intervenciones que se han utilizado para tratar la hiperplasia endometrial sin atipias, la terapia oral de progestina es el preferido, (medroxiprogesterona o megestrol) utilizados de forma cíclica o continua. Alternativamente, las mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico puede prescribir anticonceptivos orales, tanto para inducir una hemorragia por privación y potencialmente para revertir los efectos adversos de hiperandrogenismo a través de la supresión ovárica.

El seguimiento se realiza cada 3 a 6 meses con biopsia endometrial o curetaje hasta la regresión de endometrio normal o progresión de la lesión. Si reanuda el sangrado vaginal, se debe realizar nueva biopsia endometrial. ⁽⁴⁾

La hiperplasia atípica sufre regresión después del tratamiento con progestinas en 60% a 95%. Sin embargo, debido a la alta tasa de CE francamente invasivo en estas pacientes y el alto riesgo de progresión a CE, la histerectomía es el tratamiento estándar. ⁽⁴⁾ La terapia con progestina debe reservarse para pacientes seleccionados (con deseo de Fertilidad). La administración continua de agentes progestágenos locales: DIU con liberación de levonorgestrel, ha sido evaluada como una alternativa de tratamiento de la hiperplasia endometrial, tanto con y sin atipia. Aunque los estudios publicados hasta la fecha incluye sólo un pequeño número de pacientes, la eficacia fue del 100% con duración de un mínimo de 5 años de seguimiento; también se ha evaluado como una alternativa a la histerectomía en mujeres con bajo grado, ó CE en fase inicial que no son candidatos a cirugía. Se ha reportado tasas de cura de hasta el 75%. Sin embargo, se necesitan mas estudios para que puede ser recomendado como una alternativa de tratamiento para la hiperplasia endometrial atípica o CE de bajo grado. ⁽⁴⁾

Tratamiento

La piedra angular de la terapia curativa para los pacientes con CE es el tratamiento quirúrgico, incluyendo histerectomía completa, con eliminación de las estructuras anexas, y adecuada estadificación quirúrgica. La supervivencia depende en gran medida de la etapa quirúrgica, que se determina utilizando el sistema de clasificación adoptada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia en 1988. ⁽⁴⁾

En pacientes con tumor con características que predicen un riesgo elevado de recidiva local y pobre pronóstico se usa radioterapia pelviana externa y / o braquiterapia vaginal posterior de la cirugía. ⁽⁴⁾ En el pasado, la quimioterapia sistémica fue limitado tradicionalmente a los pacientes con recurrencia. Durante la última década la quimioterapia sistémica se ha considerado crítica en el tratamiento de los estadios III y IV, lo cual muestra un beneficio de supervivencia para los pacientes en estos estadios, versus los que reciben radioterapia abdomino-pélvica con un estimulador. La terapia hormonal paliativa o quimioterapia se pueden utilizar en pacientes con metástasis hepática o metástasis extra-abdominal, mientras que la radioterapia primaria de haz externo y / o braquiterapia puede ser utilizado para tratar médicamente a pacientes inoperables. ⁽⁴⁾

Evaluación Preoperatoria

La evaluación preoperatoria de la enfermedad sistémica se limita típicamente a evaluaciones de radiografía de torax y laboratorio. La tomografía computarizada pélvica es de valor limitado y sólo está indicada cuando hay sospecha de enfermedad extrapélvica. En los pacientes médicamente inoperables, la resonancia magnética pélvica (RM) es superior a la tomografía computarizada para la visualización del útero y anexos.

Los niveles basales de antígeno de cáncer pueden ser útiles para predecir la propagación extrauterina, pero no son suficientemente sensibles para reemplazar estadificación quirúrgica.

Sin embargo, que pueden ser útiles para la determinación del estado de la enfermedad durante el tratamiento y para la vigilancia después de la terapia. ⁽⁴⁾

Tratamiento Quirúrgico

La disección de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos son cruciales para estadificación quirúrgica. La linfadenectomía es utilizado como herramienta de diagnostico y terapéutica. Para valorar el panorama de la enfermedad y puede ser utilizada para definir con exactitud el alcance y propagación de la enfermedad y determinar el pronóstico del paciente, facilitando de este modo las evaluaciones comparativas. Se puede utilizar para determinar la necesidad y el alcance del tratamiento postoperatorio. ⁽⁴⁾

Un número de estudios retrospectivos recientes sugieren que pacientes en estadio I con ganglios linfáticos negativos después de una estadificación quirúrgica puede ser tratada solo con braquiterapia vaginal, históricamente, estas mujeres recibieron radioterapia pélvica adyuvante. ⁽⁴⁾

El uso concomitante de la estadificación quirúrgica sistemática (Sistema de Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), la histerectomía y resección de estructuras anexas, se recomienda actualmente para la mayoría de los pacientes con Carcinoma Endometrial, a pesar de estas recomendaciones, el uso de la linfadenectomía pélvica y para-aórtica sistemática en todos los pacientes no ha sido aceptada universalmente. ⁽⁴⁾

Por otra parte, la extensión de la disección necesaria para tener un panorama adecuado no se ha normalizado. La polémica sobre la práctica y la extensión de la linfadenectomía pélvica en pacientes con estadio I, se debe en parte a los resultados de 2 grandes ensayos prospectivos, aleatorizados, de la Radioterapia postoperatoria (PORTEC, GOG-99), PORTEC Un estudio europeo grande aleatorizado, probó el papel de la radioterapia pélvica postoperatoria para la etapa I de CE de riesgo intermedio (alto grado o invasión miometrial profunda). Este estudio incluyó a pacientes que se sometieron a histerectomía sin estadificación quirúrgica; En los Estados Unidos, donde la estadificación quirúrgica con linfadenectomía pélvica y para-aórtica es más ampliamente aceptada, fue necesaria para pacientes del estudio GOG-99, fue evaluada la radioterapia postoperatoria para el manejo de la etapa I. Sin embargo, la linfadenectomía para-aórtica se limitó a la zona por debajo de la arteria mesentérica inferior y el recuento de ganglios linfáticos no fue reportado. ⁽⁴⁾

Una comparación de los ensayos GOG-99 y PORTEC parece sugerir que la linfadenectomía no afectó la supervivencia relacionada con la enfermedad y libre de recidivas en pacientes con tumores de riesgo intermedio limitada al útero. Sin embargo, debido a que las poblaciones de pacientes de los 2 ensayos difería en el diseño, los resultados de estos son difíciles de comparar.

Defensores de la cirugía más limitada, hacen referencia a que la estadificación quirúrgica y que reciben radioterapia pélvica después de la linfadenectomía; tienen tasas de toxicidad gastrointestinal tardía más altas. Aunque la toxicidad de la terapia multimodal es más frecuente que la linfadenectomía pélvica o radioterapia sola, la estadificación quirúrgica completa sustancialmente reduce el número de pacientes que requieren la radioterapia pélvica después de la cirugía.

Por lo tanto, sólo aquellos pacientes en riesgo importante de recidiva pélvica están sujetos a mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal. Además, recientes avances en los abordajes laparoscópicos y robóticos han llevado a estancias hospitalarias más cortas y una recuperación más rápida, y reducción de la morbilidad de la linfadenectomía. ⁽⁴⁾

En la última década, numerosos autores han intentado identificar factores pronósticos para estratificar a las mujeres con CE en categorías de riesgo. Tal estratificación permitiría tratamientos quirúrgicos y adyuvantes para ser adaptados según el riesgo estimado de recurrencia. Los factores predictivos de recurrencia y muerte más importantes en pacientes con CE avanzado son el grado histológico pobremente diferenciado, el subtipo histológico no endometriode, invasión del miometrio de fondo, presencia de invasión linfovascular, diámetro del tumor primario mayor de 2 cm, y la invasión del estroma cervical ⁽⁴⁾.

La identificación de factores de riesgo de invasión ganglionar permite la selección de los pacientes que podrían beneficiarse de la estadificación quirúrgica, evitando el resto de linfadenectomía. Varios investigadores han definido pacientes de bajo riesgo como aquellos con enfermedad confinada a la cuerpo uterino, con un grado histológico 1 o 2, un subtipo histológico endometriode, y menos del 50% de invasión al miometrio. Sin embargo, la detección de ganglios linfáticos positivos es de 4% a 5% de este grupo de bajo riesgo, algunos autores todavía consideran clínicamente relevante la evaluación de ganglios linfáticos. ⁽⁴⁾

En la Clínica Mayo, se demostró que el diámetro del tumor primario, junto con el subtipo histológico, grado y profundidad de invasión del miometrio invasión, identifica a las pacientes de "bajo riesgo" que pueden ser controladas con intención curativa con sólo un histerectomía simple, evitando así la morbilidad de la linfadenectomía. Entre los pacientes de la serie de Mariani se identificaron a 123 pacientes con un subtipo histológico endometriode, grado histológico 1 o 2, menos del 50% invasión del miometrio, diámetro del tumor menor de 2 cm, y sin evidencia de tumor macroscópico más allá del cuerpo uterino, ni ganglios linfáticos positivos, ni recidivas ganglionares. Todos los pacientes con estas características estaban vivos sin evidencia de la enfermedad a los 5 años, independiente de la linfadenectomía o radioterapia postoperatoria ⁽⁴⁾. Sólo 3 recidivas (2%) fueron detectadas; ambas de cúpula vaginal y se resolvió después del tratamiento con radiación. Esto apoya la importancia del diámetro del tumor primario en la predicción de la linfa invasión del grupo de "bajo riesgo" ⁽⁴⁾. Aproximadamente el 25% de los pacientes con CE que se someten a la cirugía en la Clínica mayo, tiene características de este bajo riesgo grupo y no requieren una estadificación quirúrgica completa. ⁽⁴⁾

Radioterapia en el tratamiento postoperatorio de la CE

Existe debate sobre el papel de la radioterapia externa postoperatoria por retrospectivas múltiples: Los estudios muestran que pacientes con enfermedad confinada al útero durante la estadificación quirúrgica y que no recibieron radioterapia o braquiterapia vaginal tenían resultados favorables. La omisión postoperatoria de la radioterapia externa en este grupo ha sido más reforzada por los resultados de los ensayos PORTEC y GOG-99; demostraron que la radioterapia pélvica externa mejora el control local pero no aumenta sustancialmente la supervivencia en pacientes con CE confinado al útero, con o sin estadificación quirúrgica.

Sin embargo, el GOG-99 fue diseñado para detectar una mejoría de la supervivencia con el uso de la radioterapia (80% de probabilidades de detectar una disminución del 56% en el riesgo de muerte). Si existe beneficio de supervivencia con la radioterapia pelviana adyuvante, es probable que sea pequeño.

Los datos sobre patrones de fracaso sugieren que más de 70% de las recurrencias en pacientes con enfermedad en estadio I se caracteriza por tumores de alto grado o profundidad de invasión del miometrio, son recurrencias de cúpula vaginal. ⁽⁴⁾

En la serie más grande de la literatura, 382 pacientes con adenocarcinoma de endometrio en estadio IB a IIB tratados solo con braquiterapia vaginal se observó una tasa de control vaginal / pélvica del 95% en una mediana de seguimiento de 48 meses. Sin embargo, se trataba de una cohorte de bajo riesgo, y sólo el 6% de los pacientes tenían enfermedad de grado 3 y la invasión linfovascular se observó en sólo el 14%. Sin embargo, se están acumulando pruebas de que los pacientes de bajo riesgo pueden evitar la radioterapia pélvica por completo y que la braquiterapia vaginal es probable que sea terapia adyuvante suficiente para los pacientes de riesgo intermedio que han sido objeto de una clasificación quirúrgica completa. ⁽⁴⁾

Las complicaciones en los grados 3 y 4 se pueden ver hasta en un 8% de los pacientes tratados con radiación pélvica a los 2 años de seguimiento; Sin embargo, la toxicidad gastrointestinal tardía es muy rara (<1%) después de dosis moderada (21 Gy) de braquiterapia, que es típicamente dado en 3 fracciones en el transcurso de 2 a 3 semanas. ⁽⁴⁾

La sola braquiterapia se evaluó en PORTEC-2. Los pacientes mayores de 60 años o con estadio IB, el grado 3 o estadio IC, grado 1 y 2 de la enfermedad son asignados al azar a la braquiterapia vaginal radioterapia de haz externo sola o pélvica. ⁽⁴⁾

En un estudio realizado por Mariani, 47% de los pacientes con linfáticos pélvicos positivos tenían tanto los para-aórticos positivos o posteriormente experimentaron una recurrencia para-aórtica. Por otra parte, se También se ha informado de que aproximadamente el 56% de las pacientes con ganglios positivos tienen un tumor en el área para-aórtica. Si se selecciona radioterapia externa de haz como terapia adyuvante se sugiere que el área paraaórtica debe ser rutinariamente incluido en el campo del tratamiento.

Por lo tanto, es apropiado la administración de la radioterapia pélvica sola si no se realiza una estadificación quirúrgica sistemática, y en pacientes con ganglios negativos se considera un tratamiento excesivo, y deficiente en aquellos con ganglios positivos que albergan la enfermedad en el área para-aórtica. Por lo tanto, la estadificación quirúrgica completa representa el mejor medio para establecer a qué pacientes resulta beneficioso la radioterapia pélvica y para-aórtica y en cuales se puede omitir de forma segura. ⁽⁴⁾

Quimioterapia en el tratamiento postoperatorio

La quimioterapia es ahora el tratamiento estándar para los pacientes con carcinoma endometrial localmente avanzado o metastásico. En un estudio prospectivo realizado por el GOG compara Doxorubicina y cisplatino Vs. Radioterapia. Se eligieron mujeres con estadio III o IV de la enfermedad de cualquier histología y con menos de 2 cm de la enfermedad residual después de la cirugía de citorreducción máxima; la estadificación quirúrgica completa no fue necesaria para su inclusión en el estudio. El riesgo ajustado de muerte a 5 años se asoció con un aumento de supervivencia de 13% para los pacientes que recibieron quimioterapia respecto a braquiterapia (55% v 42%, P = 0,004). ⁽⁴⁾

La toxicidad fue mayor en el grupo de quimioterapia, sólo el 63% completaron los 8 ciclos. Los patrones de análisis revelaron que el sitio inicial de fracaso fue dentro de la pelvis en el 13% del grupo de radioterapia versus 18% del de quimioterapia. ⁽⁴⁾ Debido a la quimiosensibilidad del CE a los regímenes modernos de quimioterapia, el interés también se ha desplazado a poblaciones antes de una etapa de alto riesgo. Debido a que muchos pacientes con recurrencia o etapa IV son de edad avanzada, han recibido radioterapia pélvica previa, o tiene reserva hematológica limitada, los regímenes quimioterapéuticos a menudo están limitados por la toxicidad. ⁽⁴⁾

La terapia hormonal, principalmente con progestinas, es menos tóxico, y el 20% las tasas de respuesta son observado en pacientes adecuadamente seleccionados. Los agentes más activos para los pacientes sin quimioterapia previa son agentes de platino, taxanos y antraciclinas, todas las tasas de respuesta de los productos 20% a 30%. La dosificación se reduce a menudo para mantener niveles aceptables de toxicidad. Para pacientes que pueden tolerar la terapia agresiva, poliquimioterapia produce mayores tasas de respuesta que un solo agente. El régimen más activo probado en los ensayos aleatorios es un triplete que consiste en cisplatino (50 mg / m²), doxorubicina (45 mg/m²), y paclitaxel (160 mg/m²). ⁽⁴⁾

Tratamiento de los pacientes médicamente inoperables

Históricamente, el 3% de los pacientes tienen comorbilidades médicas graves que prohíben el tratamiento quirúrgico, se puede ofrecer radioterapia en esta situación considerando las tasas de supervivencia de control local y enfermedades específicas, aunque son comunes muertes por enfermedades intercurrentes en este grupo. Los pacientes con bajo riesgo de enfermedad extrauterina puede ser tratada con braquiterapia sola. ⁽⁴⁾

Preservación de ovarios y reemplazo de estrógenos

De las mujeres con EC, 25% son mujeres premenopáusicas y el 5% menores de 40 años. En esta cohorte de mujeres, las opciones de preservación de ovario y terapia de reemplazo (TRE) se considera con frecuencia. Pacientes con estadio I aparente, del 8% a 22% tienen ya sea enfermedad metastásica o sincrónica en el ovario; las mujeres premenopausicas parecen tener una probabilidad mucho mayor (23%) de un cáncer sincrónico de ovario. Sin embargo, con una inspección de ovario en la histerectomía, el riesgo de la enfermedad maligna anexial disminuye a menos del 1% si ambos ovarios parecen normales. Por lo tanto, la inspección cuidadosa de los anexos es imprescindible si se considera la preservación ovárica. La mayoría están asociados con la exposición excesiva de estrógenos. Por esta razón, las pacientes premenopausicas sometidos a histerectomía y salpingooforectomía bilateral han sido disuadidas de recibir TRE. Conscientes de que la seguridad de la TRE en pacientes con CE no ha sido verificada, se ofrece en estadio IA o IB, con enfermedad de bajo grado. El Comité del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia emitió un dictamen de que los médicos deben considerar indicadores de pronóstico, como la profundidad de la invasión, el estadio y grado, cuando deciden si se debe administrar TRE a estas pacientes. ⁽⁴⁾

Tratamiento del CE y Fertilidad

Las pacientes más jóvenes con CE suelen tener trastornos (como síndrome de ovario poliquístico, anovulación crónica, e infertilidad) que indican exposición excesiva a estrógenos, el CE tipo I puede tener regresión con terapia de progestinas, aunque el tratamiento es la histerectomía, el tratamiento con la terapia hormonal es una opción apropiada para mujeres seleccionadas que desean preservar la fertilidad. ⁽⁴⁾ 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. ⁽⁹⁾

La resonancia magnética, puede ser utilizado para evaluar la profundidad de invasión o la enfermedad extrauterina. Sin embargo, tiene una sensibilidad limitada para diferenciar entre el estadio IA y estadio IB. ⁽⁴⁾

Se han observado altas tasas de regresión, tanto para la hiperplasia atípica y CE después del tratamiento con progestinas. Ramírez en el 2004 realizó un meta-análisis sobre el tratamiento hormonal tratamiento en CE grado I, incluyendo 27 artículos con un total de 81 pacientes. Los agentes más usados a menudo son acetato de medroxiprogesterona o etilo de megestrol; con una tasa de respuesta global del 77% (62/81), el tiempo medio de la regresión fue 12 semanas, se observó una tasa de recurrencia del 24% entre los respondedores, pero se produjeron casi todas las recurrencias el plazo de 1 año.

Todos los pacientes que se mantuvieron libre de la enfermedad (76% de los encuestados iniciales) requiere un tratamiento por 1 mes para lograr un respuesta. Veinte pacientes lograron el embarazo después del tratamiento.

Sin embargo, 23% (19/81) de la cohorte original nunca respondieron al tratamiento, y el 68% había documentado ningún seguimiento de muestreo endometrial. No existe un claro consenso sobre el seguimiento óptimo intervalo general, terapia progestacional que puede ser utilizado con éxito para tratar pacientes con hiperplasia atípica y CE bien diferenciado etapa I, para la preservación de la fertilidad. Sin embargo, los criterios de selección y exclusión de pacientes siguen sin definir. Los pacientes deben ser informados de que la falta de identificar la recurrencia o extensión de la enfermedad durante el tratamiento progestacional puede conducir a un retraso en la cirugía definitiva y en última instancia un pronóstico comprometido.⁽⁴⁾

Este estudio reportará la prevalencia del cáncer de endometrio en pacientes del servicio de Gineco-Oncología y ayudará a conocer la etapa en que se realiza el diagnóstico, y las características de nuestras pacientes como el grupo de edad, comparándolas con lo reportado en la literatura y posteriormente evaluar el manejo de estas pacientes dentro del servicio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo, en un grupo de pacientes diagnosticadas con Adenocarcinoma de endometrio atendidas en el Servicio de Gineco-Oncología del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE en el periodo comprendido del 1º de Enero al 31 de Diciembre de 2012, con el objetivo de conocer la prevalencia de esta enfermedad.

Se incluyeron a todas las pacientes con el diagnóstico mencionado atendidas durante el periodo, las cuales tuvieran derechohabiencia al ISSSTE, con expediente clínico completo de acuerdo a la NOM-168-SSA1-1998, con diagnóstico histopatológico confirmado, y reporte de estadio clínico y tratamiento instalado, excluyendo a todas aquellas con expediente clínico mal conformado, con diagnóstico de otra neoplasia o sin diagnóstico definitivo. Se eliminaron expedientes de pacientes que no se enfocaron en el archivo.

Para lograrlo se realizó una búsqueda sistemática en registros de la consulta externa mediante el sistema de información médico financiera del ISSSTE, con lo cual se obtuvo el total de pacientes atendidos en el servicio de Gineco-Oncología correspondientes al periodo en estudio y sus diagnósticos; una vez recopilado los expedientes que cumplieron con la adecuada conformación, se capturó los antecedentes de importancia para adenocarcinoma de endometrio, la antropometría de las pacientes, exploración física, estudios de laboratorio y gabinete, reportes histopatológicos, y estadio clínico, los cuales se colocaron en la hoja de recolección de datos.

Se obtuvo el IMC de la relación de peso y talla de la paciente con la expresión matemática: peso en kilogramos dividido entre talla en metros al cuadrado y se categorizó en normal IMC de 18-24.4kg/m², sobrepeso con IMC > 25kg/m² y obesidad con IMC >30kg/m².

De los reportes histopatológicos se obtuvo el tipo de adenocarcinoma y el grado histológico, se analizó la frecuencia de los métodos diagnósticos, y se capturó el estadio clínico de acuerdo a la clasificación de la FIGO.

Con la información capturada se constituyó una base de datos en un sistema computarizado a través de programas Excel y posteriormente se realizó estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables en el programa SPSS.

RESULTADOS

Se obtuvo una lista total de 425 pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Gineco-Oncología, durante el periodo que comprende del 1ro de Enero al 31 de Diciembre de 2012; se revisaron los expedientes de los cuales solamente 39 cumplieron con todos los criterios de inclusión. Las características generales de estas pacientes se resumen en la cuadro número 1.

Cuadro 1. Características generales*

Característica	Frecuencia (n=39)
Edad (años al momento del diagnóstico)	56.4 ± 11.7
Antecedentes heredofamiliares	
Negados	19 (49)
Diabetes mellitus	10 (26)
Cáncer	8 (20)
Hipertensión arterial	2 (5)
Sedentarismo	
Positivo	21 (54)
Negativo	18 (46)
Índice de masa corporal	
Obesidad	30 (77)
Sobrepeso	5 (13)
Peso normal	4 (10)
Crónico degenerativos	
Negados	11 (28)
Hipertensión arterial sistémica	12 (31)
Síndrome metabólico	9 (23)
Diabetes mellitus	4 (10)
Dislipidemia	3 (8)

* Para variables cuantitativas se reporta promedio y DE, para cualitativas frecuencias y porcentajes

En la realización del estudio encontramos que la frecuencia de adenocarcinoma de endometrio en el año 2012 en el servicio de Gineco-Oncología, representó el 9.2% de la consulta en dicho periodo, otras enfermedades fueron cáncer de mama en un 43%, cáncer cervicouterino en un 10%, cáncer de ovario en un 2%, nódulo de mama en 3%, y otras en 33%.

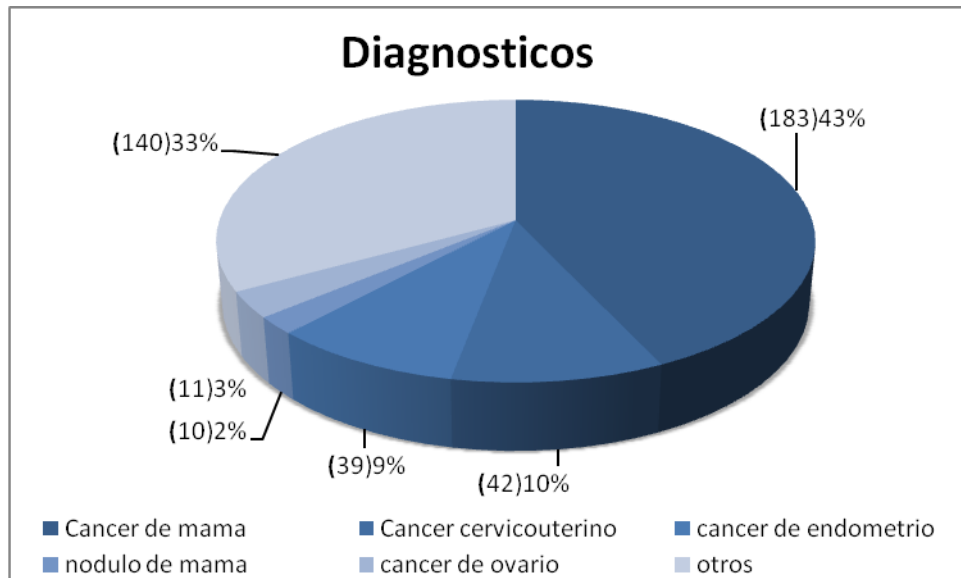


Gráfico 1. Frecuencia de diagnósticos en el servicio de Gineco-Oncología del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE, México, D.F.

Se incluyeron un total de 39 pacientes, con un rango de edad entre 34 y 78 años al momento del diagnóstico de cáncer de endometrio, con un promedio de 56.4 años, con una DE de 11.6. Los datos obtenidos en el estudio por grupo de edad se muestran en el gráfico 2.

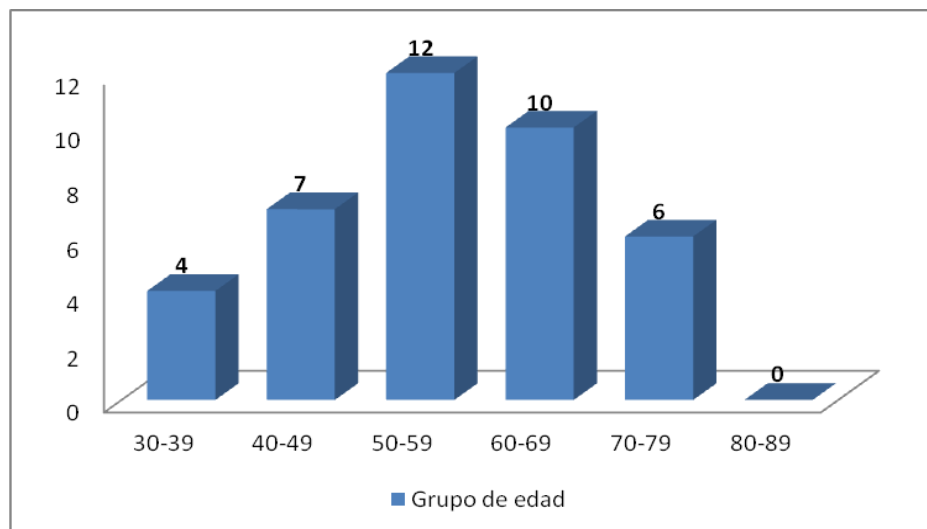


Gráfico 2. Rangos de edad de pacientes con cáncer de endometrio

Podemos observar que en 49% de nuestras pacientes no presentaban antecedentes heredo-familiares de importancia, 26% tenían familiares con diabetes mellitus, 5% con hipertensión arterial y 20% con algún tipo de cáncer.

Se observó que el 54% de las pacientes tenían antecedente de sedentarismo, la distribución de las pacientes de acuerdo al índice de masa corporal fue un 10% con peso normal, 13 % con sobrepeso y 77% con obesidad.

En cuanto a los antecedentes de enfermedades cronicodegenerativas, se encontró que 28% de las pacientes no contaban con ninguna enfermedad, se observó un 31% de las pacientes positivas para hipertensión arterial, 23% con criterios para síndrome metabólico, 10% diabetes mellitus sola y 8% dislipidemia.

Se analizó las características ginecoobstétricas de las pacientes las cuales se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Características ginecoobstétricas*

Característica	Frecuencia (n=39)
Menarca	
Normal	36 (92)
Precoz	1 (3)
Tardía	2 (5)
Ciclos Menstruales	
Regulares	34 (87)
Irregulares	5 (13)
Inicio de vida sexual (Según edad)	
Núbil	2 (5)
< 15 Años	2 (5)
16 A 25 Años	32 (82)
> 25 Años	3 (8)
Embarazos	
Embarazo(s) a termino	26 (67)
Embarazo(s) no de termino	4 (10)
Nuligesta	9 (23)
Etapa de la transición menopáusica	
Premenopáusica	6 (15)
Perimenopáusica	7 (18)
Postmenopáusica	26 (67)

* Variables cualitativas se reporta en frecuencias y porcentajes

Se observó que un 92% de las pacientes referían haber tenido según su historia clínica una menarca a edad normal, un 3% había sido precoz y un 5% tardía. Los ciclos menstruales de las pacientes en un 87% habían sido regulares y un 13% irregulares. En cuanto al inicio de la vida sexual 5% de las pacientes jamás la inició, 5% la inició antes de los 15 años, 82% entre los 16 a 25 años y un 8% después de los 25 años.

En el gráfico 3, se muestra el número de pacientes con antecedentes de embarazo(s) de término por lo menos un embarazo de este tipo y representa un 67% del grupo de pacientes, embarazo(s) que no llegaron a término un 10% y pacientes que nunca se embarazaron un 23%.

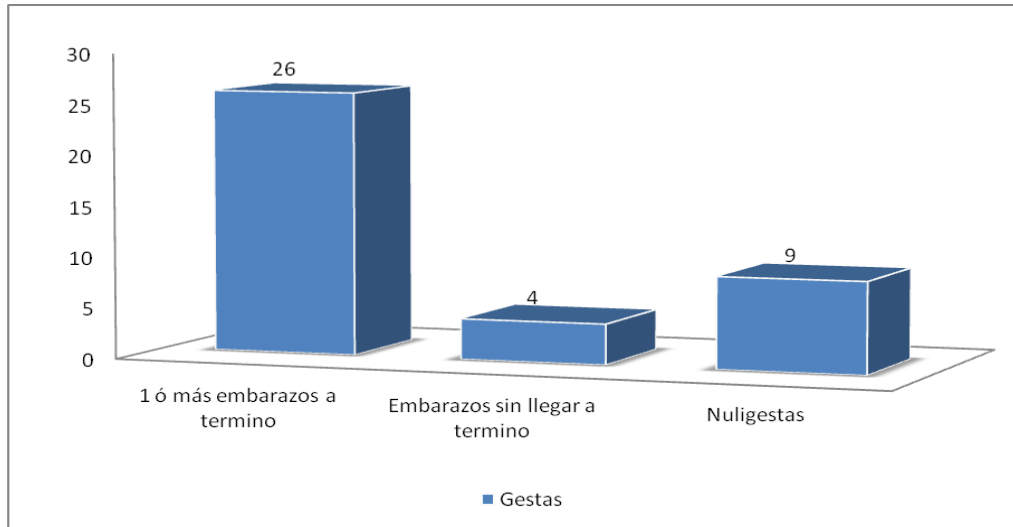


Gráfico 3. Número de gestas en pacientes con Cáncer de Endometrio

En cuanto a la etapa de transición menopáusica un 67% de las pacientes ya eran menopáusicas al momento del diagnóstico, 18% se encontraban en etapa de perimenopausia y 15% premenopausicas.

En el marco teórico se hace mención de todos los factores de riesgo conocidos para adenocarcinoma de endometrio, en el cuadro número 3 se enuncian los factores de riesgo encontrados en nuestras pacientes.

Cuadro 3. Presencia de factores de riesgo*

Factor	Frecuencia (n= 39)*
Obesidad	30 (77)
Postmenopáusica	26 (67)
Edad (5ª y 6ª década de la vida)	22 (56)
Sangrado postmenopáusico	22 (56)
Sedentarismo	21 (54)
Etilismo social	15 (39)
Tabaquismo	14 (36)
Hipertensión arterial sistémica	12 (31)
Síndrome metabólico	9 (23)
Nuligesta	9 (23)
Sobrepeso	5 (13)
Embarazo(s) no de termino	4 (10)
Diabetes mellitus	4 (10)
Dislipidemia	3 (8)
Terapia de remplazo hormonal	3 (8)
Antecedente de cáncer	3 (8)
Tratamiento con tamoxifeno	2 (5)
Menarca precoz	1 (3)
Inductores de la ovulación	1 (3)

*Se considera que en una paciente puede presentar uno o más factores

Se observa en orden descendente la frecuencia de estos factores de riesgo, tomando en cuenta que en una paciente se pueden encontrar varios de estos factores, la obesidad en un 77%, etapa de postmenopausia en un 67%, antecedente de sangrado postmenopáusico en 56%, al igual que encontrarse entre la quinta y sexta década de la vida, el sedentarismo en 54%, etilismo social 39%, tabaquismo 36%, hipertensión arterial sistémica 31%, criterios de síndrome metabólico 23% al igual que el antecedente de nuligesta, el sobrepeso se presentó en 13%, embarazo(s) que no llegó a término y diabetes mellitus 10% cada uno, dislipidemia, antecedente de terapia de remplazo hormonal y cáncer 8% cada uno, uso de tamoxifeno en 5% menarca precoz e inductores de la ovulación 3% cada antecedente.

Se observó que un 56% de las pacientes iniciaron el cuadro clínico como sangrado postmenopáusico, 39% presentaron sangrado uterino anormal y un 5% no referían el cuadro clínico ya que se solicitó interconsulta al servicio de gineco-oncología por reporte histopatológico de adenocarcinoma de endometrio, sometidas a cirugía por sospecha de otros diagnósticos.

Se refiere en el cuadro 4 el método diagnóstico que confirmó el cáncer de endometrio.

Cuadro 4. Método Diagnóstico

Método	Frecuencia (n= 39)
LUI Fraccionado*	20 (51)
AMEU*	10 (25)
Histeroscopia	5 (13)
Resultado Histopatológico postquirúrgico	3 (8)
Citología cervical	1 (3)

*AMEU: Aspiración manual endouterina, LUI: legrado uterino instrumentado

Se encontró que el 51% de las pacientes fue a través de LUI fraccionado, 25% con AMEU, 13% por histeroscopia, 3% hallazgo de citología cervical y 8% hallazgo postquirúrgico de histerectomía realizada por otro motivo.

El estadio clínico de acuerdo a la estadificación de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) se resumen en el cuadro 5.

Se observa que de acuerdo a la estadificación un 43% se diagnóstico en etapa IA, 25% en IB, 5% II, 10% IIIA, 3% en IIIB, 3% en IIIC1, 3% en IVA, y un 8% no fue estadificable.

Cuadro 5. Estadificación según la FIGO*

Etapa	Frecuencia (n= 39)
IA	17 (43)
IB	10 (25)
II	2 (5)
IIIA	4 (10)
IIIB	1 (3)
IIIC1	1 (3)
IIIC2	0 (0)
IVA	1 (3)
IVB	0 (0)
No Estadificable	3 (8)

*FIGO: Federación internacional de ginecología y obstetricia

En el cuadro 6, se enumera las distintas terapéuticas empleadas en las pacientes, de las cuales un 46% se realizó rutina de endometrio solamente, la cual se describe en que consiste en el marco teórico, un 13% se realizó dicha cirugía y teleterapia, en otros dos grupos además de de estas últimas también se realizó braquiterapia en un 10% y quimioterapia en 8%, en un 8% no se realizó rutina de endometrio completa y otro 8% con rutina de endometrio incompleta recibió adyuvancia, 5% cumplió con las 4 terapias mencionadas, y un 2% no recibió ninguno.

Cuadro 6. Terapéutica empleada

Tratamiento	Frecuencia (n= 39)
Rutina de endometrio	18 (46)
Rutina de endometrio + teleterapia	5 (13)
Rutina de endometrio + teleterapia + braquiterapia	4 (10)
Rutina de endometrio + teleterapia + quimioterapia	3 (8)
Rutina de endometrio incompleta	3 (8)
Rutina de endometrio incompleta + adyuvancia	3 (8)
Rutina de endometrio + teleterapia + braquiterapia + quimioterapia	2 (5)
Ninguno	1 (2)

Se contó el reporte de tomografía axial computarizada en nueve pacientes, que se enuncian en el cuadro 7; de las cuales se encontró como hallazgo más frecuente adenopatías en un 33% de las pacientes que se realizaron la TAC que representaría un 8% del total de las pacientes, quistes renales, enfermedad diverticular y hepatomegalia en un 5% del total de las pacientes y en un 22% de las pacientes que se conto con reporte de estudio.

Cuadro 7. Factores probablemente asociados*

Hallazgo	Frecuencia (n= 39)
Sin reporte de TAC	30 (77)
Adenopatías	3 (8)
Quistes renales	2 (5)
Enfermedad diverticular	2 (5)
Hepatomegalia	2 (5)
Quistes hepáticos	1 (3)
Lipomatosis pancreática	1 (3)

*Hallazgos observados en tomografías de control de 9 pacientes,
Se considera que una paciente puede presentar uno o más hallazgos

En la recolección de datos de las historias clínicas se encontró que solo un 56% se había realizado citología cervical previa al diagnóstico de cáncer de endometrio, durante el seguimiento de las pacientes se observó que un 82% contaban con reporte de citología en el expediente de las cuales un 94% fueron negativos a cáncer o displasias, solo una paciente fue diagnosticada como positivo a adenocarcinoma.

En un 67% contaban con reporte de mastografía de las cuales 15% fueron BIRADS 0, 4% BIRADS 1, 77% BIRADS 2, y 4% BIRADS 3.

En 69% de los expedientes se observó reporte de Ca-125 de los cuales 74% se encontraba dentro de parámetros normales, 15% mayor a 35 y 11% mayor a 100.

La mayoría de las pacientes no presentaron complicaciones, de las complicaciones reportadas la proctitis post-radioterapia se observó en un 18%, recurrencia de la enfermedad en 13%, eventración y síndrome climatérico en un 5% cada una, y dehiscencia de herida quirúrgica y depresión en un 3% cada una. Estas se pueden observar en el cuadro 8.

Cuadro 8. Complicaciones reportadas

Complicaciones	Frecuencia (n= 39)
Proctitis postradioterapia	7 (18)
Recurrencia	5 (13)
Eventración	2 (5)
Síndrome climatérico	2 (5)
Dehiscencia	1 (3)
Depresión	1 (3)

*Se considera que en una paciente puede presentar uno o más factores.

DISCUSIÓN

El cáncer de endometrio es el más frecuente de los tumores genitales femeninos en el mundo occidental y el cuarto tipo de cáncer más común en las mujeres. ⁽²⁾ Su incidencia en el mundo occidental es de 17 casos/100.000 habitantes/año, siendo su mortalidad aproximada de 7/100.000/año. ⁽⁵⁾ A pesar de que su frecuencia ha aumentado, no existen estudios que reporten su prevalencia en población mexicana.

En nuestro estudio se obtuvo del universo de 425 pacientes de la consulta externa del servicio de Gineco-Oncología, un grupo que incluyó a 39 pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de endometrio, lo cual representa una prevalencia del 9.2%.

Este diagnóstico ocupó el tercer lugar después de cáncer de mama y cáncer cervicouterino en dicha consulta, donde cabe redundar que solo se atiende cáncer ginecológico. Según la literatura el adenocarcinoma de endometrio supone el tercer cáncer en frecuencia en el mundo occidental para el sexo femenino, siendo una de sus principales características su buen pronóstico ⁽¹¹⁾ 70% o menos se limita al cuerpo en el momento del diagnóstico. ⁽²⁾ en nuestra población el 68% se diagnóstico en estadio I.

La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes implicado en el desarrollo de cáncer de endometrio. ⁽³⁾, y puede representar hasta el 25% de los casos ⁽¹⁾. En nuestro estudio la obesidad fue el factor de riesgo más frecuente en un 77% superando lo reportado en la literatura.

La mayoría de los casos se diagnostican en mujeres postmenopáusicas, entre 55-65 años ⁽⁵⁾ Se encontró que el 57% de las pacientes pertenecían al grupo de edad entre la quinta y sexta década de la vida, lo que concuerda con la literatura.

Más estudios han indicado que la etapa de la menopausia está directamente relacionada con el riesgo de desarrollar cáncer de útero. Alrededor del 70% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de útero son posmenopáusicas. ⁽¹⁾ se analizó que 67% de las pacientes estudiadas se encontraban en la etapa de postmenopausia.

Se reporta que el 5% se presenta en mujeres menores de 40 años, ⁽⁵⁾ en nuestra población este grupo representó el 10%.

La hipertensión arterial se presenta en el 50-70% y la diabetes mellitus en el 10-20% de mujeres con carcinoma de endometrio. Factor de riesgo 2.8. ⁽¹¹⁾ Dentro de las características generales de las pacientes sobresalio que un 62% presentaba antecedente de enfermedades cronicodegenerativas, la más frecuente la hipertensión arterial sistémica con un 31%, siguiendo un 23% con criterios para síndrome metabólico, 10% con diabetes mellitus.

Varios estudios han encontrado que las mujeres infértiles experimentan un aumento de tres a ocho veces en el riesgo ⁽¹⁾ en nuestro estudio 23% de pacientes nunca se embarazaron y 10% de las pacientes lograron embarazos que no llegaron a término.

Las pacientes tienen un mayor riesgo de presentar de forma sincrónica o metacrónica cáncer de mama, ovario y colon, ⁽⁵⁾ que en nuestra población se presentó en un 8%.

Aproximadamente el 80% de los nuevos diagnósticos de carcinomas endometriales en el mundo occidental son de tipo endometriode ⁽²⁾. El análisis del tipo histológico, representó 87% el tipo endometriode y en un 13% no endometriode, lo cual es mayor al 80% reportado.

La enfermedad se presenta localizada en el útero en el momento del diagnóstico en 75% de los casos, en nuestro estudio abarcó un 73% entre los estadios I y II, de acuerdo a la estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, en un 43% fué en etapa IA, 25% en IB, 5% II, 10% IIIA, 3% en IIIB, 3% en IIIC1, 3% en IVA, y un 8% no fue estadificable por diversas razones, como por ejemplo que se había realizado el tratamiento quirúrgico incompleto en otro centro hospitalario o por contraindicación quirúrgica por enfermedades concomitantes de la paciente.

De las etapas tempranas se observó que quince pacientes en etapa IA reportaban grado histológico 1 y dos con grado histológico 2, mientras que de las pacientes en etapa IB cuatro reportaron grado histológico 1 y seis grado histológico 2.

Un 46% de las pacientes fueron manejadas solamente con rutina de endometrio, 36% de las pacientes recibieron además de la rutina de endometrio una o más terapias (teleterapia, braquiterapia y/o quimioterapia). Un 8% no se completo la rutina de endometrio, otro 8% con rutina de endometrio incompleta recibió adyuvancia, 2% sin tratamiento por el momento por tratarse de paciente con alto riesgo quirurgico.

De 9 pacientes con reporte de TAC se observaron hallazgos como adenopatías quistes renales, enfermedad diverticular, hepatomegalia, quistes hepáticos y lipomatosis pancreática, no sabemos si pudieran ser significativas ya que es un grupo muy pequeño, y no se tiene reporte en la literatura pero podrían ser campo de estudio para descartarse como factores de riesgo.

De las complicaciones reportadas, la proctitis post-radioterapia fue la más frecuente con un 18%, siguiendo la recurrencia de la enfermedad en 13%, eventración y síndrome climatérico en un 5% cada una, y dehiscencia de herida quirúrgica y depresión en un 3% cada una.

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en el presente estudio, se pudo determinar la prevalencia de adenocarcinoma de endometrio en el servicio de Gineco-Oncología fue del 9.2%.

Cada vez es más frecuente esta enfermedad y no existe prueba de escrutinio para este tipo de cáncer por lo que es importante identificar a la población en riesgo, que de acuerdo a nuestro estudio se encontró que la mayoría de nuestras pacientes pertenecen a la quinta y sexta década de la vida, en periodo de postmenopausia, y la gran mayoría con antecedente de obesidad y de alguna enfermedad crónica.

Al observar la fuerte presencia de factores como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia relacionados de forma importante a pacientes con cáncer de endometrio, nos muestra la necesidad de su manejo oportuno para evitar el aumento del riesgo cardiovascular en nuestras pacientes y conociendo esto derivarlas para manejo conjunto con los servicios de Endocrinología o Medicina Interna.

Sería recomendable que en pacientes mayores de 40 años con metrorragia y 2 ó más factores como Obesidad, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica, en tratamiento con estrógenos sin oposición o tamoxifeno; tener mayor vigilancia con exploración clínica, citología cervical, USG transvaginal para vigilar el grosor endometrial de forma anual, y en caso necesario biopsia de endometrio bajo histeroscopia ó legrado fraccionado. En las mujeres posmenopáusicas que presenten sangrado transcervical, se deberá realizar biopsia endometrial.

Es muy importante la educación a la población en cuanto a síntomas de alarma, para una atención médica temprana; además de una adecuada formación médica para identificar la población en riesgo, lo cual dará como resultado un diagnostico temprano con mejor pronóstico de las pacientes, obteniendo así disminución en los costos en la atención por las complicaciones que pudieran presentar.

Recordemos que pacientes con adenocarcinoma no endometriode no cumplen con los mismos factores de riesgo que para las de tipo endometriode, pero el presente estudio nos enseñó a los investigadores sobre las características de la población en riesgo, y mediante acciones diagnostico preventivas se podría impactar en el diagnóstico oportuno, control adecuado y la atención de las pacientes.

Considero que se deberá de ampliar el campo para estudios posteriores, poniendo énfasis en hallazgos de TAC para valorar la relación de los mismos con la enfermedad.

Bibliografía

1. Principles and Practice of Gynecologic Oncology
Barakat, Richard R.; Perelman, Ronald O.
5th Edition
2. Gynecologic oncology
Berek y Hacker
5th Edition
3. Cáncer de endometrio en grandes obesas: tratamiento quirúrgico
Elena Martínez Gómez, Álvaro Zapico Goñi
Clínica e investigación en ginecología y obstetricia
2009; 36 (2):42–48
4. Current Issues in the Management of Endometrial Cancer
Jamie N. Bakkum-Gamez; Jesús González-Bosquet; Nadia N. Laack
Mayo Clin Proc. January 2008; 83(1):97-112
5. Guía Clínica Del Adenocarcinoma de Endometrio
Fundación Instituto Valenciano de Oncología
Enero, 2007
6. Ginecología de Williams
John O. Schorge, Joseph I. Schaffer, Lisa M. Halvorson,
Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas Southwestern
Medical Center at Dallas, Parkland Health and Hospital System
Mc Graw Hill 2009
7. Onco Guía Cáncer de endometrio
Gonzalo Montalvo Esquivel, David Isla Ortiz, Gilberto Solorza Luna, David F.
Instituto Nacional de Cancerología.
8. Tamoxiféno y carcinogénesis en el endometrio
Fabio Salamanca-Gómez
Gac Méd Méx Vol. 142 No. 2, 2006, Unidad de Investigación Médica en
Genética Humana, CMN Siglo XXI, IMSS, México D. F., México
9. Embarazo después del tratamiento conservador de cáncer de endometrio
Fuentes DM, Arteaga GAC, Moreno VE, Aranda FCA.
Ginecol Obstet Mex 2009;77(8)
10. Histeroscopia diagnóstica: rendimiento en el estudio de la metrorragia e
inocuidad ante un eventual cáncer de endometrio, revisión de la literatura
Juan Pablo Goycoolea T., Iván Rojas T.
Rev chil obstet ginecol 2007; 72(3): 190-196
11. Cáncer de endometrio
Marta Lloret Sáez Bravo, Orlando Falcón Vizcaíno, Beatriz Pinar Sedeño
Instituto Canario de Investigación del Cáncer