



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL DE LA MUJER

**“FACTORES PRONOSTICO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO II, ANÁLISIS
DESCRIPTIVO DE 5 AÑOS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

WILFRIDO ROBERTO ARGUETA PADILLA

TUTOR:

DR. ADRIAN OSCAR IBAÑEZ GARCÍA

DR. NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO

MÉXICO, D.F. JUNIO 2014



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.

DRA. MARIA DE LOURDES MARTÍNEZ ZÚÑIGA
DIRECTORA

DR. JOSÉ JESÚS PRADO ALCÁZAR
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA

DR. ADRIAN OSCAR IBAÑEZ GARCIA
ASESOR

DR. NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO
ASESOR

Agradecimientos.

Con la ilusión de ayer, la firmeza de hoy y la esperanza del mañana doy gracias a Dios.

A mis padres.

Gracias por guiarme en esta vida, brindarme amor, protección, a luchar por ser mejor cada día y hacer de mí un hombre. Gracias por su apoyo en mi realización como profesional.

A Sandra mi esposa.

Por haber llegado a mi vida, siendo el motor para seguir adelante, gracias por tu apoyo y amor incondicional.

A mis Hermanos.

Jorge, Cristina e Isabel, por su cotidiano amor filial.

A mis maestros que con sencillez y paciencia me han formado como ginecoobstetra, especialmente al Dr. Amílcar Brindis por enseñarme lo maravilloso de la obstetricia.

A los Drs. Oscar Ibáñez y Nilson Contreras por su tiempo dedicado a esta tesis.

INDICE.

1.Marco teórico	5
1.1 Introduccion	5
1.2 Concepto y frecuencia	6
1.3 Epidemiologia	8
1.4 Anatomía patológica	11
1.5 Etiología	17
1.6 Cuadro clínico	18
1.7 Diagnostico	18
1.8 Estadificación	23
1.9 Tratamiento	24
1.10 Factores pronósticos	32
2. Justificación	38
3.Planteamiento del problema	39
4. Hipótesis	40
5. Objetivos	41
6. Material y métodos	42
7. Resultados	44
8. Discusión	55
9. Conclusiones	62
10. Bibliografía	63
11. Anexos	70

1. MARCO TEORICO

1.1 Introducción.

El cáncer de endometrio (CE), es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial, siendo más común en la perimenopausia. La incidencia del CE es seis veces mayor en países desarrollados que en los menos desarrollados.¹

La supervivencia en las etapas clínicas tempranas es del 80%, mientras que las pacientes con enfermedad avanzada tienen una supervivencia a largo plazo menor al 50%.

El cáncer de endometrio es un cáncer de la mujer menopáusica (75-80% de los casos). El tipo más común es el adenocarcinoma endometriode, con frecuencia el CE se desarrolla en forma de hiperplasia endometrial, presentándose principalmente con sangrado vaginal. La media de edad al momento del diagnóstico es de 61 años. Sólo un 5% de las mujeres es menor de 40 años. El grado de incidencia aumenta con la edad y alcanza tasas de 53 por cada 100, 000 mujeres mayores de 64 años.

1.2 Concepto.

Antecedentes Históricos.

La palabra cáncer deriva del término griego que significa cangrejo. Su primera descripción se basó en el cáncer de mama donde la superficie exterior se comparaba a la cascara del cangrejo y las venas ingurgitadas se comparaban a las patas del animal.

Aunque el cáncer de endometrio había sido descrito ya hacía algún tiempo, hasta que se introdujo la histerectomía no fue posible la adecuada valoración científica de la enfermedad. La histerectomía vaginal fue perfeccionada antes que la operación abdominal. Sorano de Efeso en el siglo II d.C. se ha ganado el título de haber realizado por primera vez una forma de operación cuando amputo un útero invertido gangrenoso (Leonardo 1944). Existen referencias de la técnica durante la edad media pero fue Ossiander de Gotinga quien realizo por vez primera una operación radical vaginal en Alemania en 1801 durante la cual amputo por vía vaginal un útero carcinomatoso.

Taylor en 1932, Novak y Yuri en 1936 propusieron que la hiperplasia postmenopáusica era un precursor del cáncer. La hiperplasia endometrial fue descrita en el siglo XIX por Recamier en 1950. Fue también documentada por Olshausen en 1875 y por West y Duncan en 1879. Brennecke en 1882 discutía acerca de la etiología del proceso y consideraba que iba asociado a trastornos de la función ovárica. Aunque la hiperplasia endometrial se observaba en todos los grupos de edades. Shaw en 1929 determinó que la mayor incidencia se encontraba en las pacientes próximas a la menopausia. La hiperplasia se asociaba a una exposición prolongada del endometrio a los estrógenos. Los quistes foliculares y los tumores feminizantes del ovario eran los responsables algunas veces. Gusberg y cols. En 1954 publicaron su estudio de 100 casos de hiperplasia adenomatosa de los cuales el 10% se asociaba a adenocarcinoma. El término de hiperplasia atípica fue introducido por Novak y Rutledge en 1948 y el concepto de carcinoma in situ del endometrio fue propuesto por Hertig y cols. En 1949.⁵

1.3 Frecuencia.

El cáncer endometrio es el cáncer más frecuente en los países industrializados después del cáncer de mama, pulmón y colon. En EEUU, en el año 1996, se estima que se diagnosticaron 34.000 nuevos casos y se produjeron 6.000 muertes.

Más del 95 % de los cánceres de endometrio derivan del epitelio de las glándulas endometriales y aproximadamente un 3 % son sarcomas son derivados del estroma. La incidencia varía mucho de unos países a otros, oscilando entre el 22,2 por 100,000 mujeres, entre las de raza blanca de San Francisco, y el 0.4 de China.

La frecuencia varía también con la raza: entre las mujeres norteamericanas de Los Ángeles es más frecuente que en las blancas, seguidas de las latinas, japonesas, de raza negra y chinas. Por último, la frecuencia varía con la edad: a los 40 años es de 12 por cada 100.000 mujeres y a los 60, de 84 por cada 100.000 mujeres.^{6,7}

En las últimas décadas se viene señalando un incremento de su frecuencia en países industrializados, lo que probablemente sea consecuencia del incremento en la esperanza de vida. El tratamiento de las mujeres menopáusicas con estrógenos sin gestágenos es

también otro factor que puede relacionarse al incremento en la incidencia de esta neoplasia.⁷

1.4 Epidemiología.

Aproximadamente el 50 % de las mujeres que padecen cáncer de endometrio tiene una serie de características comunes, siendo un porcentaje mayor en mujeres que tienen tumores bien diferenciados con lesiones previas de hiperplasia.

Edad: Como ya se ha indicado, es más frecuente en mujeres de edad mayor. La edad media de aparición son los 60 años, con un pico de máxima frecuencia entre los 55 y 69 años. Sólo un 5 % tiene menos de 40 años.

Obesidad: En la literatura internacional, se observa una clara relación entre cáncer de endometrio y obesidad. Se estima que entre el 25 y el 70 % de las mujeres con cáncer de endometrio son obesas, pero el porcentaje de obesas que padecen un cáncer de endometrio es pequeño. El desarrollo de adenocarcinoma en las obesas depende de los estrógenos endógenos que se sintetizan en el tejido adiposo donde se aromatiza la androstenediona transformándose en estrona.

Hipertensión: La incidencia de hipertensión arterial en mujeres posmenopáusicas con adenocarcinoma de endometrio oscila entre el 27 y 65 %, y en las mujeres premenopáusicas, alrededor del 19%. La alta incidencia de hipertensión podría estar asociada a la obesidad.

Diabetes mellitus: Aunque los trastornos del metabolismo de la glucosa se relacionan con el adenocarcinoma de endometrio, su asociación no está completamente aclarada. No hay un consenso general para definir los criterios clasificatorios del trastorno del metabolismo de los carbohidratos, por lo que los estudios son discordantes en cuanto a su asociación con cáncer de endometrio. No existen estudios que asocien cáncer de endometrio coexistente a un elevado número de lesiones por diabetes mellitus.

Actividad física: Trabajos recientes concluyen que las mujeres con una actividad física incrementada tienen menor riesgo de padecer adenocarcinoma de endometrio que aquellas con un estilo de vida sedentario.

Anomalías menstruales y paridad: El riesgo de cáncer de endometrio es mayor en las mujeres con menarca precoz y menopausia tardía. También se consideran como factor de

riesgo los trastornos menstruales y, sobre todo, los ciclos anovulatorios. Para las mujeres con anovulación crónica el riesgo es elevado. Existen también numerosos estudios en los que se relaciona esta enfermedad con la paridad, de tal forma que la esterilidad e hipofertilidad podrían considerarse como factores de riesgo.

Enfermedad hepática: Se ha descrito un incremento en el riesgo de padecer adenocarcinoma de endometrio en mujeres con hepatopatía crónica. Esto se podría explicar por aumento de los niveles de estrógenos derivados de una insuficiencia hepática incapaz de metabolizar de forma adecuada los estrógenos.

Antecedentes de radiación pélvica: Aunque en diversos estudios no se ha tenido en cuenta la posible interacción de otros factores, se ha encontrado un incremento en el riesgo de padecer adenocarcinoma en mujeres tratadas con radioterapia por patología endometrial benigna u otro tipo de enfermedad pélvica. En los cánceres de cérvix tratados únicamente con radioterapia se ha descrito un incremento en la incidencia de un segundo tumor primario de endometrio.

Hábitos dietéticos: El riesgo de padecer cáncer de endometrio no aumenta e incluso disminuye en las mujeres cuya alimentación es a base de vegetales y pescado. A la vitamina A y a los carotenos se les atribuye una acción protectora del endometrio.

Tabaquismo: Se considera al tabaquismo como un factor protector en cáncer de endometrio. Esta acción protectora se produciría a través de los estrógenos, bien porque acelera su metabolismo o porque disminuye su producción. Este efecto protector no parece existir en el caso de las mujeres premenopáusicas, en las que algunos han descrito un incremento del riesgo.

Estrógenos: La relación entre estrógenos y cáncer de endometrio es conocida y admitida desde hace varias décadas. Las mujeres que presentan tumores productores de estrógenos, como son los de células de la granulosa y teca, padecen con mucha frecuencia hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio, que oscila entre un 3,5 a 18 % en las mujeres premenopáusicas y entre un 12 a 28 % en posmenopáusicas. Estas variaciones en cuanto a frecuencia se relacionan con la duración de la enfermedad (tiempo de exposición a estrógenos) y la cantidad de estrógenos producidos por la tumoración.

Estrógenos de origen extraovárico: El adenocarcinoma se presenta fundamentalmente en mujeres posmenopáusicas durante el periodo de insuficiencia ovárica. Parece

contradictorio que estas mujeres padezcan hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio cuando tienen niveles de estrógenos muy inferiores a los de las mujeres jóvenes. La estimulación endometrial en las mujeres posmenopáusicas se produce por los estrógenos de origen extraovárico. Estas mujeres, a partir de la androstenediona sintetizada en las suprarrenales y de otros andrógenos de origen ovárico, sintetizan estrógenos por aromatización en la masa muscular y, sobre todo, en el tejido adiposo. Estos hechos demuestran cómo las mujeres posmenopáusicas pueden desarrollar hiperplasia y cáncer de endometrio debido a la acción de los estrógenos de origen extragonadal que, aunque en cantidades no elevadas, actúan durante mucho tiempo sobre el endometrio sin tener el efecto cíclico moderador de la progesterona.

Terapia con estrógenos: La relación entre estrogenoterapia y patología endometrial es evidente. Hay tres circunstancias en las que es frecuente el tratamiento con estrógenos: a) en las disgenesias gonadales, b) como método anticonceptivo y, c) en el tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia. A éstas hay que sumar tratamientos en oncología que, como el tamoxifeno, tienen una acción estrogénica a nivel endometrial. La estrogenoterapia sin la combinación de un gestágeno en mujeres con disgenesia gonadal, en las que es obligado el tratamiento prolongado, aumenta el riesgo de adenocarcinoma endometrial. Los anticonceptivos orales secuenciales aumentan el riesgo de cáncer de endometrio; este tipo de anticoncepción ya no se usa y su acción debe atribuirse al elevado efecto estrogénico que tenían estos preparados, con una leve acción gestágena. Los anticonceptivos orales combinados utilizados en la actualidad disminuyen el riesgo de adenocarcinoma de endometrio hasta en un 50 %. El riesgo de adenocarcinoma en mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos es conocido desde los años cincuenta. Se demuestra cómo la terapia hormonal de sustitución (THS) solamente con estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de endometrio y que este aumento está relacionado con su duración. Los cánceres que se producen son muy diferenciados, menos agresivos y tienen un porcentaje de curación muy alto. El riesgo de padecer cáncer endometrial se mantiene hasta pasados 10 años después de dejar el tratamiento. La adición de progesterona u otro gestágeno a la THS con estrógenos disminuye el riesgo de cáncer de endometrio hasta igualarse con el de las mujeres no tratadas.³

1.5 Anatomía patológica.

Características macroscópicas.

Macroscópicamente el carcinoma de endometrio puede presentarse en úteros de tamaño normal o bien, pequeños, en mujeres menopáusicas con atrofia uterina, o en úteros discreta o moderadamente aumentados de tamaño. Tras la apertura del útero aparece básicamente bajo dos formas:

- Como un tumor localizado, bien circunscrito a una pequeña zona en la que aparece una mucosa discretamente prominente (los carcinomas incipientes), o como una masa polipoide más o menos grande.
- Como un tumor difuso que afecta a gran parte o a toda la superficie de la cavidad uterina. Su consistencia suele ser blanda, frecuentemente friable. A menudo la masa tumoral rellena la totalidad de la cavidad uterina, distendiéndola. Su color es grisáceo y frecuentemente rojizo por las hemorragias que en él se producen. Su origen más frecuente es la región fúndica. El carcinoma crece exofíticamente e invade en profundidad el miometrio. La invasión del miometrio no siempre es evidente a la inspección macroscópica y no parece existir una correlación entre el grado de crecimiento exofítico y la infiltración del miometrio.²²

Características histológicas.

Basado en el perfil histológico, molecular y clínico el cáncer de endometrio se divide en dos tipos:

- Tipo I, variedad endometriode frecuentemente de bajo grado (I-II), relacionado a estrógenos, diagnosticado en forma temprana y con buen pronóstico en supervivencia global.
- Tipo II, variedad no endometriode, no hormono dependiente, grado III, papilar seroso, células claras y carcinosarcomas.

Presentan mutaciones en p53 con pérdidas de las características de heterocigosidad cromosómica. Se asocian con diseminación temprana y peor pronóstico. Es de interés que algunos tipo II pueden tener alteraciones moleculares similares a los tipo I tales como

en K-ras, PTEN, B-catenina e inestabilidad satelital, esto indica que algunos tipo II pueden originarse también de la desdiferenciación de un cáncer endometrial tipo I preexistente.

Los factores pronósticos desfavorables son la presencia de variedad no endometriode, invasión vascular y linfática, tumores G3, penetración mayor al 50% y pacientes mayores de 70 años.

En el momento de la cirugía estadificadora debe realizarse estudio transoperatorio (ETO) de útero en forma rutinaria (a menos que se tenga el diagnóstico de una neoplasia endometrial de histología tipo II) por las siguientes razones:

- Descartar malignidad en caso de duda diagnóstica histológica en endometrio mayor o igual a 5mm sin biopsia previa.
- Cuando ya existe el diagnóstico de cáncer de endometrio, la utilidad del estudio transoperatorio es: corroborar histología y grado histológico, determinar profundidad de invasión al miometrio, afección del estroma cervical y de los anexos.

Carcinoma endometriode (relacionado con los estrógenos): Son los carcinomas de endometrio más frecuentes (aproximadamente el 85 %) y se ha demostrado relación con el hiperestronismo y con la hiperperplasia de endometrio.

La hiperplasia de endometrio consiste en un crecimiento excesivo y continuo de las glándulas endometriales debido a un estímulo también erosivo y continuo de tipo estrogénico. Actualmente se distinguen dos grupos: la hiperplasia de bajo grado y la de alto grado.

Las hiperplasias de bajo grado comprenden la hiperplasia simple y la hiperplasia compleja. La hiperplasia simple muestra un endometrio con alteraciones de la arquitectura de las glándulas de intensidad variable, que presentan un patrón histológico irregular y pueden contener formaciones glandulares quísticas, dando la imagen de queso suizo (hiperplasia glandular quística de las clasificaciones antiguas). Los epitelios de las glándulas son semejantes a los del endometrio proliferativo, aunque las mitosis no suelen ser tan abundantes. El estroma es celular y aparece incrementado.

La hiperplasia compleja se caracteriza por un aumento del número y tamaño de las glándulas endometriales, lo que da lugar a una mayor densidad glandular y a un estroma

más escaso entre ellas. Característicamente los epitelios glandulares producen evaginaciones digitiformes (gemaciones) que se insinúan en el estroma circundante. Los epitelios glandulares suelen mostrar una mayor estratificación de los núcleos que en la hiperplasia simple, pero su entorno se mantiene regular y no existe atipia citológica.

Las hiperplasias de alto grado muestran características de las hiperplasias simples o complejas, pero adicionalmente presentan atipia citológica, que es lo que las caracteriza y distingue de las hiperplasias de bajo grado.

Esta clasificación de las hiperplasias ha supuesto un gran avance en el conocimiento del desarrollo del adenocarcinoma endometriode. En primer lugar, porque es mucho más fácilmente reproducible y en segundo lugar, porque se ha encontrado una relación entre sus diversos grados y la progresión a carcinoma. Así, la hiperplasia simple se ha visto que progresa tan sólo en el 1 % de los casos a carcinoma, presenta regresión en el 80% y persiste en el 19%, y la hiperplasia compleja progresa a carcinoma en el 3 %, presenta regresión en un 80% y persiste en un 17%. Sin embargo, en las hiperplasias de alto grado, la hiperplasia simple atípica progresa a carcinoma en el 8 % de los casos, presenta regresión en el 70 % y persiste en un 23 %, y la hiperplasia compleja atípica progresa a carcinoma en el 29 %, presenta regresión tan sólo en el 57 % y persiste en un 14%.

Estas diferencias en la evolución a carcinoma entre las diferentes variantes de hiperplasia son estadísticamente significativas y naturalmente tienen implicaciones pronosticas.

El *adenocarcinoma endometriode* se caracteriza histológicamente por presentar formaciones pseudoglandulares, mejor o peor definidas, revestidas por células cilíndricas que muestran estratificación y atipia nuclear, aumento del número de mitosis, así como mitosis atípicas y escaso estroma fibroso con infiltración de células inflamatorias entre las formaciones glandulares. Su agresividad es variable y está en relación con su grado de diferenciación. Por ello, debe ser evaluado histológicamente en grados. Siguiendo a la FIGO se reconocen tres grados:

-G1: Carcinoma endometriode bien diferenciado, que presenta formaciones pseudoglandulares fácilmente reconocibles.

-G2: Moderadamente diferenciado, con formaciones pseudoglandulares bien formadas entremezcladas con áreas de crecimiento sólido de células atípicas.

-G3: Carcinoma endometriode mal o pobremente diferenciado, constituido por sábanas y nidos de células epiteliales atípicas sin que se encuentren luces de formaciones pseudoglandulares.

Entre los carcinomas endometrioides pueden distinguirse las siguientes variedades:

Adenoacantoma: El adenoacantoma constituye el 25 % de los adenocarcinomas con patrón endometriode. Se caracteriza histológicamente porque presenta focos más o menos amplios de metaplasia escamosa, por lo que también se le denomina adenocarcinoma con metaplasia escamosa. Los focos de metaplasia escamosa aparecen como islotes de células escamosas que no muestran atipia, y se sitúan intraluminalmente en las formaciones pseudoglandulares (las llamadas mórulas de Dutra), o como metaplasia escamosa más o menos difusa. Las células escamosas se hallan frecuentemente en estrecha relación con las formaciones pseudoglandulares y muestran un citoplasma eosinófilo y amplio. A menudo se observan espinas intercelulares e incluso queratinización, no presentando sus núcleos atipia alguna. La falta de atipia celular en el componente escamoso diferencia a este subtipo de adenocarcinoma del carcinoma adenoescamoso, mucho menos frecuente y todavía con peor pronóstico, en el que las células escamosas son malignas y, por tanto, citológicamente atípicas.

Adenocarcinoma mucinoso: Se caracteriza por la presencia de formaciones pseudoglandulares, revestidas por células columnares altas, mucosecretoras, con núcleos que muestran escasas atipias situados en el polo basal. Frecuentemente presentan áreas papilares. Histológicamente se asemeja a los adenocarcinomas mucinosos de otras localizaciones, como intestino grueso, ovario y cérvix, por lo cual se debe excluir para su diagnóstico un adenocarcinoma cervical.

Adenocarcinoma secretor: Se distingue porque sus células contienen vacuolas situadas por encima o por debajo de los núcleos, o en ambos polos celulares, y por presentar secreción en las luces pseudoglandulares, incluso en pacientes menopáusicas. El aspecto de las formaciones pseudoglandulares recuerda al del endometrio secretor de 3 a 8 días tras la ovulación, mostrando sus células una buena diferenciación.

Carcinoma de células ciliadas: Se pueden observar ocasionalmente células ciliadas entre las células del adenocarcinoma endometriode. Se considera adenocarcinoma endometrial

de esta variante cuando al menos el 75 % de sus células son ciliadas. El problema es su diagnóstico diferencial histológico con una hiperplasia compleja atípica.

Carcinoma papilar villoglandular. Es un carcinoma usualmente bien diferenciado, que muestra un patrón histológico papilar, de papilas regulares con superficies rectas y lisas. Los núcleos tienen escasas atipias y las mitosis son asimismo escasas.²⁸

Carcinoma endometrial (no relacionado con los estrógenos): Los cánceres de endometrio en los que no se ha demostrado una relación con el hiperestronismo, ni que se desarrollan a partir de un endometrio hiperplásico, tienen un mal pronóstico. Se clasifican en:

1. Carcinoma adenoescamoso.
2. Carcinoma papilar seroso.
3. Carcinoma de células claras.
4. Carcinoma de células escamosas.

Carcinoma adenoescamoso: Se caracteriza histológicamente porque presenta dos componentes, uno de patrón pseudoglandular y otro escamoso, siendo las células de ambos atípicas y, por tanto, malignas, a diferencia del adenoacantoma, en el que el componente escamoso es benigno. Siempre se encuentra un predominio del componente pseudoglandular, y el componente escamoso presenta células grandes, no queratinizadas con escasos puentes intercelulares. Ambos componentes no aparecen profundamente imbricados, como ocurre en el adenoacantoma, encontrándose usualmente separado por tejido conjuntivo, aspecto histológico a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial entre ambos tumores. Se ha descrito un subtipo de esta variante que se ha denominado carcinoma de células de aspecto vítreo (*glassy cell carcinoma*), en el que las células son grandes, dispuestas en sábanas que no muestran un patrón determinado, y presentan amplios citoplasmas eosinófilos de aspecto vítreo y núcleos grandes centrales, de escasa cromatina, y con nucléolos prominentes. Las mitosis son muy numerosas y los casos referidos han mostrado un pronóstico poco favorable. El origen del componente escamoso es muy discutido. Parece ser que ambos tipos de diferenciación, glandular y escamosa, ocurren al mismo tiempo a partir de una célula indiferenciada. El hecho de que se hayan observado tumores en los que el componente glandular era diploide y el escamoso aneuploide confirma esta hipótesis. Los carcinomas adenoescamosos comprenden el 5-

17 % de los carcinomas endometriales, y las pacientes suelen ser algo mayores que las que padecen un adenocarcinoma endometriode. El pronóstico es peor que para el adenocarcinoma endometriode, habiéndose referido una sobrevida entre el 35 al 67 % a los cinco años.

Carcinoma papilar seroso: Supone aproximadamente el 5 % de los carcinomas endometriales, pero no es el único carcinoma endometrial con un patrón papilar, ya que el carcinoma villoglandular lo presenta y el carcinoma de células claras que se describe a continuación también puede presentarlo. El carcinoma papilar seroso se caracteriza histológicamente porque muestra múltiples tallos fibrovasculares arborizados que a veces forman penachos, revestidos por cúmulos de células atípicas epiteliales de núcleos pleomórficos, y porque en el 10-30 % de los casos aparecen cuerpos de psamoma, asemejándose en todo al carcinoma seroso papilar ovárico. El carcinoma papilar seroso de endometrio tiene un pronóstico sombrío, con una supervivencia del 50 % a los cinco años y del 46 % a los diez años, y es muy propenso a la diseminación peritoneal.

Carcinoma de células claras: Comprende el 5,7 % de los carcinomas endometriales y es el carcinoma de endometrio de peor pronóstico, con una sobrevida a los cinco años de tan sólo el 40 %. Se ha demostrado que tiene un origen paramesonérfico y no mesonérfico. Dicho tumor aparece también en la vagina, el cérvix o el ovario, y en los cuatro puntos tiene idénticas características histológicas. Aunque denominado carcinoma de células claras, éstas se encuentran en proporciones muy variables e incluso pueden no encontrarse, por lo cual el diagnóstico no sólo se basa en su presencia, sino en las características de los patrones histológicos que se pueden encontrar.

Estos son cuatro, que en orden de frecuencia son:

- O Papilar
- o Glandular
- o Sólido
- o Túbuloquistico.

Generalmente se observan al menos dos patrones de adenocarcinoma endometriode convencional. Las células claras contienen glucógeno o mucina, que se puede encontrar también en la luz de las formaciones pseudoglandulares. Las células epiteliales que revisten las luces de los quistes en las áreas túbuloquísticas suelen aparecer aplanadas y

contener muy escaso citoplasma, que presenta un núcleo grande, haciendo prominencia en la superficie como una tachuela, por lo que se las denomina células en tachuela. Además, muchas células contienen cuerpos hialinos redondos, PAS positivos resistentes a la digestión con diastasa.

Carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide): Es un tumor extraordinariamente raro, por lo que para hacer este diagnóstico debe excluirse la existencia de un carcinoma escamoso de cérvix o de un adenocarcinoma de endometrio, en cuyo caso se tratará de un carcinoma adenoescamoso. Ocurre en mujeres de edades avanzadas, no se ha descrito en mujeres premenopáusicas, y muchas enfermas han sufrido de infecciones prolongadas y piometra. Se suele diagnosticar en un estado bastante avanzado.⁸

1.6 Etiología.

El factor etiopatogénico primario asociado al desarrollo de un adenocarcinoma endometrial es la estimulación del endometrio por estrógenos, sin el efecto compensador de los progestágenos. Este estímulo puede ser exógeno o endógeno, y el resultado de su acción sobre el tejido varía desde la hiperplasia simple al adenocarcinoma.

Este esquema simplista sólo explicaría los casos de tumores originados sobre un endometrio hiperplásico y asociados a un perfil hiperestrogénico, es decir, aquellos tumores que hemos definido como de tipo I, pero no explicaría la etiopatogenia de los tumores tipo II, de aquellos tipos histológicos más agresivos y de peor pronóstico, ni tampoco por qué no todas las mujeres sometidas a un estímulo hiperestrogénico desarrollan un adenocarcinoma endometrial. Existe, por lo tanto, una asociación entre hiperplasia y cáncer de endometrio, lesiones ambas relacionadas con el hiperestronismo.

En todo proceso neoplásico el sustrato básico fundamental es la pérdida de los mecanismos de control celular, desencadenándose un proceso proliferativo descontrolado. En el desencadenamiento y evolución de esta secuencia hay agentes que actúan como carcinógenos o iniciadores del proceso, en tanto que otros actúan como promotores del mismo. Los estrógenos pueden intervenir en este proceso a través de ambos mecanismos, tanto estimulando la proliferación ya inducida por otro agente genotóxico (induciendo una mutagénesis, secundaria a mitogénesis).

En el proceso carcinogénico propiamente dicho lo que se produce es una ruptura del equilibrio del genoma de la célula normal hasta dar lugar a una célula fenotípicamente maligna. En este proceso intervienen dos tipos de genes: protooncogenes o estimulantes del proceso y genes supresores del tumor.

Algunos de estos protooncogenes y genes supresores del tumor codifican factores de crecimiento y sus receptores. Estos factores de crecimiento, a través de sus receptores, inducen la proliferación celular y pueden contribuir a la inducción del fenotipo neoplásico.

Los estrógenos pueden actuar como cancerígenos mediante tres mecanismos:

Induciendo la expresión de genes en un momento inadecuado.

Modulando la expresión de genes normalmente no regulada por los estrógenos pero que, gracias a una mutación, se hacen estrógeno dependientes.

Induciendo una mayor actividad proliferativa y, por su efecto prolongador, aumenta el riesgo de neoplasia.^{33,34}

1.7 Cuadro clínico.

En muchas ocasiones se encuentra en el estadio de lesión premaligna. La hemorragia posmenopáusica es el síntoma más frecuente, dado que entre un 70-75 % de las portadoras de este tumor son pacientes menopáusicas; como se trata de un síntoma muy claro para la mujer, si ésta tiene una formación sanitaria adecuada, hace que acuda pronto a valoración médica. Ocasionalmente, en casos de estenosis del canal cervical, la enfermedad puede debutar con un cuadro de piometra o hematómetra, asociado a pseudo abdomen agudo más o menos intenso. El dolor es un síntoma de enfermedad más avanzada, al igual que la presencia de tumoración en hipogastrio.⁷

1.8 Diagnóstico.

Diagnóstico clínico o de sospecha: La paciente suele acudir refiriendo en la mayoría de los casos un cuadro de metrorragia peri o posmenopáusica. A la exploración con espéculo o valvas se visualiza que la sangre fluye por el orificio cervical externo, procedente de la cavidad. La exploración bimanual suele ser poco orientadora; en ocasiones, puede palparse un útero aumentado de tamaño y blando.³³

Citología vaginal: La precisión de este procedimiento, en el diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio, es escasa, y en menos de la mitad de los casos pueden verse las típicas células malignas en forma de anillo de sello. Indirectamente puede haber signos que hagan sospechar la existencia de un adenocarcinoma de endometrio; se han señalado como tales la existencia de un frotis estrogénico (alto índice cariopictórico y eosinófilo), la presencia de histiocitos y el hallazgo de células endometriales normales, cuando el frotis no se hace en días próximos a la menstruación y la mujer no es portadora de un DIU.³¹

Citología endometrial: La toma directa de células endometriales puede realizarse por varios métodos: lavado, aspirado o cepillado. La precisión global de este procedimiento oscila entre el 60-80%, y debe ser siempre complementado con una muestra para estudio histológico. En algunos casos de adenocarcinoma de endometrio se obtiene abundante material que puede ser estudiado histológicamente como una biopsia.³¹

Ecografía: Para el diagnóstico del cáncer de endometrio debe realizarse siempre ecografía transvaginal con sondas de alta frecuencia (5,5-7,5 MHz). La cavidad uterina se ve como un eco denso lineal que corresponde a los ecos de la interfase que forma el epitelio de superficie de la cara anterior y de la posterior. Rodeando esta línea aparece una zona más o menos ecogénica que corresponde al endometrio. La unión entre endometrio y miometrio suele distinguirse como un pequeño halo. El grosor se mide desde la interfase miometrio-endometrio de la cara anterior hasta la interfase endometrio-miometrio de la cara posterior; es decir, el grosor que se mide es doble: el del endometrio de la cara anterior más el de la cara posterior. El primer signo de sospecha de patología endometrial, sobre todo en una mujer menopáusica, es el aumento de grosor del endometrio. El límite de la normalidad se establece entre 2,5 y 5 mm para las mujeres posmenopáusicas sin THS ni tamoxifeno, y entre 5 y 8 mm para las premenopáusicas o con THS. Con estos criterios la eficacia diagnóstica de la ecografía es alta. Hablamos de patología endometrial incluyendo en ella los pólipos, las hiperplasias y el cáncer endometrial. Otra posibilidad de la ecografía es el diagnóstico del grado de invasión miometrial, y aunque no siempre es fácil establecer el límite entre cáncer y miometrio, se ha señalado entre el 80 y 90 % de correlación empleando sondas de 7,5 MHz. La utilización de Doppler color, así como el estudio de la flujometría de las arterias uterinas y miometriales constituyen una ayuda más en el diagnóstico ecográfico. No obstante, hay

que tener siempre presente que la ecografía, por muy esclarecedora que sea, nunca puede dar el diagnóstico de certeza; éste debe hacerse mediante biopsia.⁴⁶

Tomografía computarizada (TC): Sin utilizar contraste, muestra solamente la extensión de la lesión en la superficie de la cavidad; es decir, si es focal o difusa. Cuando se emplea contraste puede verse mejor el límite con el miometrio, debido a la baja atenuación del tumor en comparación con el miometrio. La concordancia de la TC varía entre el 84 y 88 %, tanto para los estadios precoces como para los tardíos. En el estudio de las recurrencias puede ser también de gran utilidad. El inconveniente de la TC es la dificultad de discernir entre invasión, inflamación, fibrosis posquirúrgica o posradiación.

Imagen por Resonancia magnética (RM): El endometrio da una señal alta (como la grasa); el miometrio, una intermedia y la unión endometrio-miometrio, una señal baja. Estas características facilitan la identificación de la invasión miometrial, pero en muchas mujeres posmenopáusicas la zona de unión endometrio-miometrio puede no ser visible, lo que impide conocer la profundidad de la invasión miometrial. El tumor se ve como una señal fuerte en el endometrio, se considera imagen sospechosa cuando es mayor de 1 cm en mujeres en edad reproductora, y superior a 3-5 mm en posmenopáusicas. La existencia de líquido en la cavidad puede atenuar la señal y hacer más difícil el diagnóstico. La RM con contraste intravenoso acentúa los límites entre el tumor y el miometrio, facilitando el diagnóstico de tumoraciones pequeñas y de la invasión miometrial. En la estadificación del cáncer de endometrio. La RM no desplaza a la TC para la estadificación porque es menos sensible para detectar metástasis extrauterinas, requiere más tiempo, la paciente la admite peor y es más cara.

Microlegrado: Consiste en la toma de una muestra de endometrio mediante una legra muy fina; se han utilizado con este fin la legra de Agüero o la de Novak. El procedimiento tiene la ventaja de que se puede realizar sin anestesia y en la consulta. Pero tiene un alto porcentaje de falsos negativos en los casos de tumores muy localizados.

Legrado total: Se hace bajo anestesia general, situación que se aprovecha para realizar una exploración ginecológica. Previa histerometría y dilatación del cuello se legra la totalidad de la cavidad uterina. En los casos típicos suele obtenerse un abundante material que se enviará al patólogo.¹¹

Legrado fraccionado: Este procedimiento se efectúa bajo anestesia e incluye el legrado del canal cervical lo más completo posible; el producto que se obtenga se ha de enviar

como muestra endocervical. A continuación se procede a la dilatación del orificio cervical interno y al legrado total de la cavidad. Si bien hoy en día puede quedar desplazado o sustituido por la histeroscopia, sigue siendo un método válido, aceptado y que permite establecer tanto el diagnóstico anatomopatológico como el estadio prequirúrgico, al confirmar la existencia o no de invasión cervical.

Histeroscopia: Es un método que permite la visualización del canal endocervical y de la cavidad uterina; además, los modernos histeroscopios tienen una vaina para el paso de una pequeña pinza de biopsia que permite realizar una biopsia dirigida.

Las indicaciones de la histeroscopia son las siguientes:

- Metrorragias en mujeres peri y posmenopáusicas.
- Mujeres con citología vaginal o endometrial positiva o sospechosa.
- Pacientes con alto riesgo de padecer cáncer endometrial.
- Posmenopáusicas con un grosor endometrial por ecografía transvaginal superior a 6 mm.
- Cuando la biopsia obtenida por microlegrado o legrado fraccionado ofrece un diagnóstico no concluyente.

La existencia de enfermedad inflamatoria en la vagina, útero o trompas, en fase aguda o latente, es una contraindicación absoluta ante la posibilidad de poder diseminarla. Es una contraindicación relativa la falta de permeabilidad del cérvix. En el 10 ó 15% de las mujeres menopáusicas para hacer la histeroscopia es precisa una dilatación previa. Se ha señalado que la histeroscopia supone un riesgo en mujeres con cáncer de endometrio, dada la posibilidad de producir la diseminación a las trompas y posteriormente al peritoneo. Sin embargo, la práctica ha demostrado sobradamente que esta posibilidad es más teórica que real cuando la insuflación se hace con CO₂ y no se sobrepasa la presión recomendada.

La imagen histeroscópica del cáncer de endometrio puede ser una lesión exofítica o ulcerada afectando a una superficie más o menos extensa de la cavidad uterina. La lesión suele tener un aspecto abollonado o polipoide con vasos gruesos, dilataciones, trayecto irregular y distribución no graduada. Las zonas de hemorragia no son raras. La exploración histeroscópica ha de ser completa, observándose toda la cavidad, los ostia

tubáricos, el istmo y el canal cervical. Debe realizarse una biopsia dirigida de todas las zonas sospechosas.

En la actualidad se considera el procedimiento mejor para el diagnóstico del cáncer de endometrio, siempre y cuando se utilice junto con la biopsia dirigida. Tiene la ventaja de poder identificar lesiones muy pequeñas y poco accesibles, diagnostica la extensión en superficie y su localización y, por último, informa del estado del canal cervical. La sensibilidad del método en manos expertas es prácticamente del 100%.

A pesar de ser un procedimiento invasivo, la histeroscopia diagnóstica se realiza en la consulta en más del 80 % de las mujeres perimenopáusicas, porcentaje que puede aumentar a casi el 95 % si la noche anterior se coloca un comprimido de misoprostol en la vagina.

Cuando el cérvix no permita el paso del histeroscopio hay que recurrir a la anestesia, que puede ser paracervical.⁷

Estudios de tamizaje: deben incluirse en un programa de escrutinio a partir de los 45 años a las pacientes con 2 o más factores de riesgo dentro de los cuales se encuentran los mencionados anteriormente. De manera similar, las mujeres postmenopáusicas que presenten sangrado transvaginal, se les debe realizar biopsia endometrial preferentemente mediante histeroscopia.

En mujeres consideradas de alto riesgo por historia familiar de cáncer de colon no poliposico y pacientes con síndrome de Lynch tipo II, deben iniciar un programa de escrutinio a los 35 años.² Lo mismo para pacientes con antecedentes de cáncer de mama, tiroides y ovario.

Además de lo anterior, es necesario incluir:

- Radiografía de tórax
- Estudios de laboratorio: BH, QS 26 elementos, TPT, TP, INR, examen general de orina.
- En histología no endometrioide se solicita CA-125
- Manejo de padecimientos concomitantes y valoración preoperatoria.

1.9 Clasificación clínica de la FIGO 2009.

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

Estadio I: Tumor limitado al cuerpo del útero.

Estadio IA: tumor limitado al endometrio o invasión a menos de 50% del miometrio.

Estadio IB: invasión a más de 50% del miometrio.

Estadio II: tumor que invade el estroma del cérvix, pero no se ha extendido fuera del útero.

Estadio III: tumor que se extiende local y/o regionalmente.

Estadio IIIA: tumor invade la serosa o anexos (extensión directa o metástasis).

Estadio IIIB: metástasis vaginal (extensión directa o metástasis) o involucro parametrial.

Estadio IIIC: metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos.

- IIIC1: Metástasis regionales a ganglios linfáticos pélvicos.
- IIIC2: Metástasis regionales a ganglios linfáticos para-aórticos, con o sin ganglios pélvicos positivos.

Estadio IV: Tumor que invade la mucosa vesical o intestinal o ha hecho metástasis a sitios distantes.

Estadio IVA: invasión tumoral de la mucosa vesical o intestinal.

Estadio IVB: metástasis a distancia, incluso a ganglios linfáticos intraabdominales o inguinales, pulmón, hígado, hueso. Se excluye metástasis a ganglios para-aórticos, vagina, serosa pélvica o anexial).

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

G1: no más de 5% tienen características de crecimiento sólido no escamoso o no morular.

G2: de 6% a 50% tienen características de crecimiento sólido no escamoso o no morular.

G3: más de 50% tienen características de crecimiento sólido no escamoso o no morular.

1.10 Tratamiento.

El tratamiento del adenocarcinoma de endometrio depende de las características del tumor y las de la enferma. Existen varias posibilidades terapéuticas: cirugía, radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia, que se pueden utilizar de forma aislada o combinadas.

Procedimiento de Estadificación: es quirúrgico-histológica. La cirugía estadificadora debe realizarse siempre por un oncólogo (cirujano o ginecólogo).

En caso de pacientes en que se haya realizado histerectomía por alguna indicación y el reporte final de patología se informe adenocarcinoma de endometrio, es necesario que sea valorada por un oncólogo para evaluar la necesidad de re intervención quirúrgica, especialmente en los casos que se reporte dificultad técnica en la primera intervención quirúrgica o cuando el informe patológico indique alto riesgo para diseminación extrauterina.^{9, 10}

Cirugía estadificadora en histología favorable (endometrioide o tipo I).

Se realiza laparotomía exploradora mediante incisión media infraumbilical con citología de líquido en caso de ascitis o lavado peritoneal, exploración de cavidad abdomino-pelvica. Histerectomía total abdominal extrafascial y salpingooforectomia bilateral con estudio transoperatorio.

En caso de evidencia de extensión al estroma cervical por biopsia o imagen (resonancia magnética nuclear) se realizara histerectomía radical (tipo II) y salpingooforectomia bilateral.

Deberá realizarse linfadenectomia pélvica y paraaortica y omentectomia infracolica en caso de estar presente uno o más de los siguientes¹¹⁻¹⁴

- Adenocarcinoma de alto grado o poco diferenciado.
- Profundidad de invasión endometrial mayor 50%.
- Extensión al estroma cervical.

Cirugía estadificadora con histología desfavorable (papilar seroso y células claras o tipo II).

Laparotomía exploradora mediante incisión infraumbilical media, citología de ascitis o lavado peritoneal, exploración de cavidad abdomino-pelvica, histerectomía total abdominal y salpingo-ooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y para-aortica, además de omentectomía (se omite estudio transoperatorio).

Tratamiento por etapas:

Cirugía etapificadora: La estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica y anatomopatológica. Con base en la demostración de estos resultados podremos estadificar a las pacientes, otorgar una terapia adyuvante y emitir un pronóstico. De acuerdo a los lineamientos vigentes del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) se lleva a cabo un lavado peritoneal para estudio citológico, posteriormente una histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral, a seguir se realiza una linfadenectomía pélvica bilateral y linfadenectomía paraaórtica. La evaluación quirúrgica incluye la evaluación de la proporción de la profundidad de invasión al miometrio y grosor de endometrio (lo cual se realizará transoperatoriamente al realizar un corte a la pieza). Se identificará el tamaño tumoral, localización tumoral y corte congelado. Así mismo es posible evaluar actividad tumoral en órganos pélvicos y abdominales.

En caso de existir enfermedad en el estroma cervical la etapificación es la misma, no obstante, la histerectomía deberá ser radical. Cuando existe enfermedad intraabdominal, independientemente de la cirugía etapificadora, se realizará omentectomía y la eliminación del volumen tumoral. En caso de no ser viable la linfadenectomía retroperitoneal pueden llevarse a cabo muestras aleatorias. Cuando existe enfermedad extraabdominal se considerará histerectomía paliativa más radioterapia, terapia hormonal y quimioterapia. Los casos que por razones médicas no sean candidatas a cirugía serán tratadas con radioterapia.

El objetivo de la estadificación quirúrgica y anatomopatológica, nos dará la pauta para otorgar un tratamiento adyuvante con radioterapia paliativa (RTP), hormonoterapia o quimioterapia. Cuando se trata de histologías del tipo papilar seroso, células claras, etc., la etapificación quirúrgica será similar a la del cáncer de ovario, es decir, lavado peritoneal para citológico, panhisterectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica, biopsias de correderas peritoneales, diafragma, saco de Douglas, omentectomía infracólica, y biopsia

de cualquier superficie y adherencia sospechosa. En el histotipo mucinoso se considerará apendicetomía.

Posterior a la etapificación quirúrgica, se valorará de acuerdo a los factores pronóstico y etapa clínica, el tipo de adyuvancia correspondiente. Aquí se presenta por etapas:

- Etapa clínica IA G1, G2: Independientemente de que tengan factores pronóstico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral: No necesitarán adyuvancia y se pueden observar.
- Etapa clínica IA G3: Sin que tengan factores pronóstico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral: Observar vs braquiterapia.
- Etapa clínica IA G3: Con factores pronóstico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral: Radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IB G1: Sin que tengan factores pronóstico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral, profundidad de invasión: Observar.
- Etapa clínica IB G2, G3: Sin que tengan factores pronóstico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral, profundidad de invasión: Observar vs braquiterapia vaginal.
- Etapa clínica IB G1, G2: Con factores pronóstico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral, profundidad de invasión: Observar vs braquiterapia vaginal.
- Etapa clínica IB G3: Con factores pronóstico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral, profundidad de invasión: Radioterapia ciclo pélvico completo.

- Etapa clínica IC G1, G2: Sin que tengan factores pronóstico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral: Observar vs braquiterapia.
- Etapa clínica IC G3: Sin que tengan factores pronóstico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral: Radioterapia ciclo pélvico completo.

- Etapa clínica IC G1, G2, G3: Con factores pronóstico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral, profundidad de invasión: Radioterapia ciclo pélvico completa.
- Etapa clínica IIA G1: Invasión de < 50% del miometrio: Observar vs braquiterapia vaginal.
- Etapa clínica IIA G2: Invasión de < 50% del miometrio: Observar vs braquiterapia vaginal ó radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIA G3: Invasión de < 50% del miometrio: Radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIA G1, G2, G3: Con invasión de > 50% del miometrio: Radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIB G1, G2, G3: Radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIIA G1, G2 con citología positiva: Invasión de > 50% del miometrio: Observar.
- Etapa clínica IIIA G3 con citología positiva: Invasión de > 50% del miometrio: Observar, braquiterapia vaginal ó radioterapia ciclo pélvico completo.
- Demás IIIA G1, G2, G3: Se recomienda radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIIB: Radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIIC con ganglio pélvico positivo: Radioterapia ciclo pélvico completo y campo a bifurcación de aorta.
- Etapa clínica IIIC con ganglio iliaco común o paraaórtico positivo: Radioterapia ciclo pélvico completo con campo extendido y a paraaórticos.
- Etapa clínica IVA y IVB: Radioterapia abdominal total más braquiterapia vaginal.
- Etapa clínica IA, B, C, II en histologías papilar, mucinoso, células claras: Se recomienda radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica III y IV II en histologías papilar, mucinoso, células claras: Se recomienda radioterapia ciclo pélvico completo y abdominal.

Consideraciones en el tratamiento quirúrgico: La cirugía ha sido, de todas las posibilidades terapéuticas la más utilizada en el tratamiento del cáncer de endometrio. Se discute el tipo de histerectomía que debe realizarse y la conveniencia de la linfadenectomía. Se han propuesto la histerectomía total con doble anexectomía, la histerectomía radical y la histerectomía vaginal.

Histerectomía abdominal: La histerectomía con doble anexectomía por vía abdominal, sola o acompañada de radioterapia, es el tratamiento más recomendado para los estadios I. Se aconseja extirpar un amplio manguito vaginal para evitar las recidivas vaginales. También con este fin se ha propuesto el cierre del cérvix con puntos, taponamiento con gasas impregnadas en yodo u otros procedimientos más complicados. Aunque parece lógico que si se evita la salida de las células neoplásicas por el cuello, debería disminuir la incidencia de recidivas en la vagina, esto no ha sido demostrado. A la histerectomía total se le critica que, al no extirpar los ganglios ni el tejido de alrededor del istmo uterino y de la porción superior de la vagina, la incidencia de recidivas podría ser mayor y la supervivencia menor que cuando se realiza una histerectomía ampliada tipo Wertheim - Meiggs. No obstante, los resultados en los estadios I son buenos. el resto de las recidivas ocurrieron en los casos que presentaban una invasión miometrial superior al 50%. En ambos grupos, la sobrevida a los cinco años fue del 86 %. La histerectomía total parece la opción quirúrgica para el estadio 1 con ninguna o poca invasión miometrial y grado de diferenciación G1. En el resto de los estadios I debe añadirse la radioterapia.

Histerectomía ampliada: La histerectomía ampliada con linfadenectomía parece lógica en los estadios II, dado que si el tumor invade el cérvix la propagación y, por tanto, el tratamiento quirúrgico serán similares a los del cáncer de cuello. En los estadios I, sobre todo cuando hay invasión de miometrio y en los G3 algunos aconsejan también este tipo de cirugía ya que la incidencia de ganglios positivos supera el 11%. Se cuestiona este tipo de cirugía porque posiblemente cuando hay afectación ganglionar la enfermedad ya es sistémica, pero cuando los ganglios son negativos los resultados en cuanto a sobrevida son similares a los conseguidos con histerectomía total más radioterapia. A esto hay que añadir que la morbilidad de este tipo de intervención en mujeres por lo general mayores, obesas y con patología asociada, es mucho más elevada. A pesar de todo, en los estadios II, cuando las características de la enferma lo permitan, este tipo de cirugía puede estar indicado.

Histerectomía vaginal: La histerectomía vaginal puede estar indicada en algunos casos de estadio 1 en mujeres muy obesas y riesgo quirúrgico elevado, o en casos de prolapso uterino. Dada la dificultad en algunos casos, para extirpar los anejos por vía vaginal, algunos proponen la realización de una histerectomía vaginal ayudada por laparoscopia. Tendría además la ventaja de poder efectuar el lavado peritoneal, explorar la pelvis, ver el tamaño del útero, la existencia o no de adherencias, e incluso se podría hacer una exploración de los ganglios y una linfadenectomía selectiva.

Linfadenectomía: La existencia de ganglios positivos cambia el estadio, según la clasificación quirúrgica de la FIGO, y con ello el pronóstico e incluso el tipo de tratamiento. Por ello, muchos proponen la linfadenectomía sistemática incluso en los estadios I, dado que en el 10 % de estos casos hay ganglios positivos. La mayoría se inclina por la linfadenectomía en los casos de riesgo, el cual vendría dado por la invasión miometrial y el grado histológico. Parece evidente la conveniencia de la linfadenectomía en los estadios I cuando la profundidad de la invasión sobrepasa el 50 % o se trata de un G3. La linfadenectomía puede ser completa o selectiva: los defensores de la linfadenectomía completa argumentan que hay casos con ganglios afectados a pesar de ser éstos de tamaño muy pequeño. La linfadenectomía pélvica y paraaórtica, a pesar de que algunos grupos señalan que no aumentan significativamente la morbimortalidad, constituye una complicación adicional sobre todo en mujeres obesas y con patología asociada. La linfadenectomía paraaórtica difícilmente puede defenderse, por dos razones: la primera, la baja incidencia de afectación paraaórtica aislada; sólo en el 2 % de los casos de nódulos paraaórticos positivos no hay ganglios pélvicos afectados. En segundo lugar, no parece que cambien mucho las posibilidades de sobrevivir.

A la vista de lo expuesto anteriormente, el tratamiento quirúrgico podría indicarse en el estadio I será suficiente la histerectomía total con doble anexectomía. La duda está en los casos de riesgo moderado, en los que cabe preguntarse si la linfadenectomía está justificada sabiendo que la incidencia de ganglios positivos es del 9%.

Lavado peritoneal: Resulta imprescindible para investigar la presencia de células malignas en la cavidad peritoneal, ya que es uno de los parámetros que se valoran en la clasificación quirúrgica de la FIGO.

Tratamiento radioterápico: El tratamiento con radioterapia del cáncer de endometrio se puede efectuar mediante radioterapia intracavitaria o externa. Para el tratamiento intracavitario suele utilizarse el empaquetado de Hey - man. Éste consiste en la

introducción en la cavidad uterina de cápsulas de radium a las que suele unirse un tándem rígido (soporte con fuente radiactiva); el empaquetado se completa colocando colpostatos en la vagina. Mediante esta técnica se logra una adecuada radiación del tumor e incluso de los ganglios pélvicos. Es obvio que esta técnica sólo se utiliza cuando no se efectúa tratamiento quirúrgico. La dosis recomendada es de casi 8.000 rads. Pueden utilizarse también las técnicas de poscarga o carga diferida, pero cuando el útero es grande es preferible el *packing* de Heyman.

La radioterapia externa puede ser el complemento del tratamiento quirúrgico o de la radioterapia de contacto. La dosis a toda la pelvis debe ser al menos de 4.000 rads. No se puede demostrar que los resultados de la cirugía sean mejores que los de la radioterapia, dada la imposibilidad de encontrar dos grupos comparables. Puesto que se cree que los resultados son mejores con la cirugía, complementada o no con la radioterapia, las enfermas tratadas solamente con radioterapia suelen ser las de mayor edad y con las que mayor frecuencia padecen enfermedades sistémicas. En la actualidad se tiene el convencimiento de que la cirugía, complementada o no con radioterapia, da mejores resultados que el tratamiento exclusivo con radioterapia, siempre y cuando las características y el riesgo quirúrgico de las pacientes lo permita.

Durante cuatro décadas se ha utilizado la radioterapia pre o posoperatoria en el cáncer de endometrio por creer que mejoraba los resultados. Sobre todo disminuyen las recidivas en la vagina y en los ganglios pélvicos. En la actualidad se acepta que las enfermas que más se benefician de la radioterapia son las que tienen tumores poco diferenciados (G2 y G3); también aquellos casos en que está invadido el miometrio y cuando hay metástasis ganglionares. La supervivencia a los cinco años de las mujeres tratadas con cirugía y radium intravaginal es muy superior a la de los grupos tratados con cirugía sola o cirugía más radioterapia externa. Estos resultados hay que tomarlos con reserva, ya que no se tuvo en cuenta la invasión en profundidad y en muchos casos la radioterapia externa se indicó por estar afectados los ganglios pélvicos.

Hormonoterapia: Dado que el adenocarcinoma de endometrio es un tumor hormonodependiente y basándose en casos clínicos concretos, hubo un momento en que se despertó un gran entusiasmo por el tratamiento con gestágenos. El tratamiento con gestágenos a altas dosis sólo se reserva en la actualidad para estadios muy avanzados y recidivas, siendo los resultados muy discutibles. Algunos grupos han utilizado el tamoxifeno durante más de tres años en casos de adenocarcinoma de pronóstico

desfavorable. Teóricamente el tamoxifeno evitaría la sensibilización del tumor a los gestágenos impidiendo la regulación negativa (*down-regulation*) que éstos producen sobre los receptores de progesterona.

Los análogos de la GnRH, administrados de forma continua, también han sido propuestos, basándose en la teoría de que el hipoestronismo que producen induciría una regresión del tumor. No existen aún trabajos clínicos que demuestran su eficacia.

Quimioterapia: Hasta el momento actual, los agentes quimioterápicos como la doxorubicina y el cisplatino sólo se han utilizado en pacientes diagnosticadas de recidiva o metástasis. Hasta ahora se desconoce si su utilización como tratamiento coadyuvante tras la cirugía, en pacientes de alto riesgo, aportaría algún beneficio en la supervivencia o en el período libre de enfermedad.

Cáncer de endometrio y tratamiento hormonal sustitutivo: Dado que la mayoría de estas mujeres son menopáusicas o perimenopáusicas, se ha planteado la posibilidad de este tipo de tratamiento cuando existen síntomas neurovegetativos, o como profilaxis de la osteoporosis y de la enfermedad cardiovascular. Dado que el adenocarcinoma de endometrio es un tumor estrógeno dependiente, se ha señalado siempre como una contraindicación absoluta el empleo de estrógenos en mujeres que han padecido un cáncer de endometrio. En los últimos años se cuestiona por algunos esta contraindicación absoluta y determinados grupos la recomiendan en casos concretos. Los casos de pacientes tratadas de adenocarcinoma endometrial con estadios avanzados o con sospecha o evidencia de persistencia de la enfermedad, si tienen síntomas neurovegetativos, pueden tratarse con gestágenos (acetato de medroxiprogesterona, 10 mg diarios). También se puede recurrir a tratamientos no hormonales, como la clonidina. En un futuro próximo se vislumbra la posibilidad de utilizar los nuevos moduladores de la respuesta de los receptores estrogénicos, con acción antiestrogénica en el endometrio y acción estrogénica en el hueso y el metabolismo lipídico.¹⁶

1.11 Pronostico.

Actualmente se han identificado múltiples factores pronósticos en el carcinoma de endometrio, los cuales parecen tener un valor predictivo significativo en las pacientes. A continuación enunciaremos los más importantes:

Invasión miometrial.

Grado de diferenciación histológico.

Invasión miometrial.

Histotipo.

Citología peritoneal.

Etapas clínicas de la enfermedad.

Metástasis ganglionares.

Metástasis en anexos.

Tamaño tumoral.

Factores moleculares.

El grado de diferenciación y la invasión miometrial son actualmente los factores pronósticos más importantes de acuerdo a la literatura internacional. Con respecto al perfil clínico de la paciente, Bokhman ha sugerido dos tipos de cáncer endometrial. El primer tipo o A, se presenta en pacientes blancas, obesas, con hiperlipidemia y signos de hiperestrogenismo como hemorragia uterina anovulatoria, infertilidad, inicio tardío de la menopausia e hiperplasia del estroma de los ovarios y del endometrio. El segundo tipo o B, se caracteriza por no tener estos atributos. Es evidente que el segundo tipo presenta un pronóstico más ominoso a razón de presentar tumores poco diferenciados, invasión miometrial profunda, metástasis ganglionares, carcinomatosis y menor sensibilidad a las progestinas.

Factores pronósticos derivados de elementos anatomo-patológicos.

El carcinoma de endometrio puede iniciarse como una lesión discreta focal, representada por un pólipo endometrial. No obstante puede manifestarse por lesiones difusas, afectando varias áreas hasta extenderse en toda la superficie endometrial.

El adenocarcinoma, el tipo histológico más frecuente, inicialmente está precedido por una lesión predisponente (hiperplasia endometrial atípica) ya que en el carcinoma de endometrio solo se consideran lesiones precursoras aquellas con atipia celular, a medida que incrementa el volumen tumoral, lo hace la extensión local y a distancia. Existen varios factores pronósticos en el cáncer de endometrio entre los que se encuentran el tipo histológico como el grado de cáncer.

El adenocarcinoma endometriode es el subtipo histológico más frecuente que puede originarse en el endometrio, se caracteriza por la presencia de glándulas que guardan entre sí una relación anormal, siendo su principal característica la existencia de muy escaso o nulo estroma entre dichas glándulas, las células y los núcleos suelen estar aumentados de tamaño con aumento en el espesamiento de la cromatina y agrandamiento nuclear. Pueden ser frecuentes las mitosis. La gran parte de la literatura mundial sugiere que un 60-65% de todos los adenocarcinomas pertenecen a este subtipo.

Sivridis y colaboradores sugieren que existen 2 formas separadas de carcinoma endometrial: la primera que se ha progresado desde una hiperplasia atípica del endometrio y se piensa que tiene un pronóstico relativamente bueno, la otra se desarrolla a partir de un endometrio atrófico y con ciclos raros, y se asocia a un pronóstico mucho peor. Se piensa que el hiperestrógenismo es la base etiológica de los carcinomas asociados a hiperplasia. Las lesiones G1 se comportan igual en ambos grupos. Las lesiones G2 y G3 son más frecuentes en el grupo que surge del endometrio atrófico. Existe un componente escamoso asociado al adenocarcinoma de endometrio en el 25% de las pacientes.

Los subtipos histológicos glandular y escamoso se correlacionaron con la frecuencia de metástasis pélvicas y en ganglios paraaórticos. El número de metástasis ganglionares es similar en pacientes con ACT (adenocarcinoma típico) y ACT + DE (adenocarcinoma con diferenciación escamosa) cuando se estratificaba para el grado y la profundidad de la invasión. La diferenciación del componente escamoso está relacionada con la diferenciación del componente glandular y éste último predice mejor el pronóstico.

El adenocarcinoma seroso papilar o adenocarcinoma pailar seroso (CPSU) constituye el 1-10% de todos los adenocarcinomas, ésta variedad se considera una variedad altamente agresiva del carcinoma de útero. De las dos variedades de cáncer de endometrio (tipo I asociado a hiperestrogenismo y 2 no asociados a hiperestrogenismo) el CPSU pertenece al segundo grupo. Las pacientes con esta variedad histológica son mayores, no obesas,

con hijos, tienen tumores de alto grado con enfermedad extrauterina y presentan supervivencia adversa; histopatológicamente son parecidos al carcinoma seroso de ovario, con propensión a la invasión del espacio vascular y vascular linfático, existen también papilas bien formadas alineadas con células neoplásicas con citología grado III, pueden tener una invasión extensa del miometrio, son aneuploides y tienen una fase S alta.

Recientemente se reportó en la literatura que de una serie de 50 pacientes con CPSU, 36 pacientes tenía enfermedad extrauterina, lo que indica que es un mal factor pronóstico. Se describieron metástasis en los ganglios linfáticos en el 36% de las pacientes sin invasión al miometrio, en el 50% se encontró invasión menor a la mitad y en el 40% de las pacientes con invasión de la mitad externa.

Las pacientes con invasión del espacio vascular linfático tienen una incidencia de enfermedad extrauterina del 85%. Sin embargo el 58% de las pacientes sin invasión del espacio vascular, el 58% tienen enfermedad extrauterina. Tiene particular importancia el hecho de que 14 de las pacientes (28%) tenían enfermedad limitada al endometrio, mientras que el 36% tenían metástasis ganglionares, el 43% tenían enfermedad intraperitoneal y el 50% citología peritoneal positiva.

Dado el mal pronóstico se ha utilizado tratamiento adyuvante con la intención de mejorar la supervivencia, el tratamiento con radioterapia no ha tenido éxito debido a que la mayoría de las metástasis se encuentran fuera de la cavidad pélvica. En un estudio realizado se aplicó tratamiento a base de quimioterapia (cisplatino y epirrubicina) de las pacientes que recibieron dicho tratamiento ninguna falleció o presentó recidiva por lo que se supone la quimioterapia es el mejor tratamiento adyuvante.

Lo carcinomas de células claras son también raros. Éstos se caracterizan por tener grandes células epiteliales poliédricas que pueden mezclarse con adenocarcinomas típicos de células no claras. Algunos autores sugieren incluir en este grupo a las células de tipo mesonéfrico, otros difieren. Ésta variedad histológica supone ser la de peor pronóstico de todas. Aún en las lesiones en estadio I solo el 44% de éstas pacientes sobrevive a 5 años, ni la clasificación ni la variedad histopatológica muestran correlación con la sobrevida.

Diferenciación histológica: El grado de diferenciación histológica se conoce como uno de los factores pronósticos más sensibles del cáncer endometrial. A medida que las células

pierden su diferenciación, las posibilidades de sobrevida disminuyen. Las pacientes con grado I presentaban una sobrevida del 96% a 5 años, la cual disminuía a 79 y 70% en los grados 2 y 3 respectivamente. A medida que el tumor se vuelve menos diferenciado, la posibilidad de invasión miometrial aumenta, sin embargo existen 3 excepciones a ésta regla: las pacientes que presentan lesiones bien diferenciadas pueden sufrir invasión miometrial profunda, mientras que pacientes con neoplasias malignas poco diferenciadas pueden presentar sólo afectación endometrial o miometrial superficial.

Estadio de la enfermedad: El estadiaje previo al tratamiento en pacientes con neoplasias malignas se realiza con fines pronósticos para determinar el tamaño y la extensión del tumor. El pronóstico de las mujeres con afectación cervical (estadio II) resulta peor que el pronóstico de lesiones más precoces. Con la nueva estadificación de acuerdo a criterios de la FIGO se emplea la muestra uterina para la determinación final de afectación endocervical.

La localización del tumor en la cavidad endometrial puede ser significativa, dado que los tumores localizados en la región más caudal tienen más posibilidades de afectar el cuello antes que las lesiones que se localizan en el fondo. Las pacientes que presentan lesiones en el segmento uterino tienen una mayor incidencia de metástasis en ganglios linfáticos pélvicos (16%) que las que tienen afectación exclusivamente fúndica (8%). Existe un patrón similar en cuanto a metástasis en ganglios paraaórticos: cuando existe una incidencia del 16% corresponde a lesiones del segmento uterino inferior y una incidencia del 4% cuando existe una lesión fúndica.

Se cree que la extensión al interior del canal endocervical también es importante. Surwitt y colaboradores señalaron que la supervivencia a 3 años era inferior al 47% en pacientes con invasión del estroma cervical. Sin embargo, en otros estudios se no se han hallado diferencias al comparar la afección cervical macroscópica con la existencia de una lesión oculta.

Invasión miometrial: El grado de invasión miometrial es un indicador importante, se ha reportado que las recurrencias están directamente relacionadas con la profundidad de la invasión del miometrio en las pacientes con tumores en estadio I tratadas con cirugía. Se ha reportado una disminución de la sobrevida relacionada con el incremento de la invasión del miometrio. Las pacientes cuyos tumores invadían menos de 5mm de la serosa tenían una sobrevida del 65% a 5 años, mientras que las pacientes cuyos tumores

estaban a más de 10 mm de la serosa tenían una supervivencia del 97%. La profundidad de la invasión miometrial se asocia con otros factores pronósticos como el grado tumoral.

Citología peritoneal: Se ha reportado la importancia de la valoración citológica de los lavados peritoneales y se ha reconocido como un factor pronóstico y del estadiaje de las neoplasias pélvicas. En un estudio realizado en 167 pacientes con carcinoma de endometrio en estadio I a las cuales se les realizaron lavados peritoneales, se identificaron células malignas en 26 (15.5%). En 10 de éstas pacientes se observaron recurrencias (38%) en comparación con 14 de las 141 (9.9%) con resultados de citologías peritoneales negativas. De las 26 pacientes con citologías positivas, 13 (50%) presentaban lesiones fuera del útero en el momento de la intervención y 7 (54%) fallecieron de la enfermedad. Se hallaron células malignas en los lavados peritoneales de 13 pacientes, pero no se observó afectación extrauterina; 6 (46%) pacientes fallecieron de carcinomatosis intraabdominal diseminada.

En otro estudio realizado en 621 pacientes, 76 (12%) presentaban células malignas identificadas mediante examen citológico de los lavados peritoneales. De éstas pacientes, un 25% presentaba ganglios pélvicos positivos, en comparación con el 7% en las que no se encontraron células malignas en las muestras peritoneales. La citología peritoneal, en cierto grado, es como los otros factores pronósticos: si los lavados peritoneales son positivos, también se suelen encontrar otros factores pronósticos adversos. Si no se detectan células malignas en las muestras peritoneales, la influencia de los factores pronósticos sigue intacto, sin embargo si se detectan células malignas en el líquido peritoneal, esto neutraliza los factores pronósticos positivos o de buen pronóstico. La presencia de citología maligna es un factor pronóstico importante, incluso cuando la enfermedad está limitada al útero.

Metástasis en ganglios linfáticos: La realización de la histerectomía abdominal más salpingooforectomía bilateral se ha considerado el pilar del tratamiento del cáncer endometrial, por lo que, como resultado de esto la incidencia de metástasis en ganglios linfáticos se ha ignorado. Se ha descrito en la literatura que muchas pacientes incluso en estadio I se encontrarán afectadas con metástasis en ganglios linfáticos, y a pesar de esto, no se han incluido éstas zonas en el plan terapéutico. En pacientes que se encuentran en estadio I se demostró que en el 10% de ellas se encontraron metástasis en la región de los ganglios linfáticos pélvicos, y de éstas pacientes solo el 31% tenía sobrevivida a 5 años, habiendo sido tratada la mayoría de ellas con radiación

postoperatoria. Las pacientes con extensión linfática confirmada de forma quirúrgica presentaban una sobrevida del 67% a los 5 años. Las pacientes con extensión periaórtica confirmada quirúrgicamente con y sin afectación de ganglios pélvicos linfáticos presentaban una sobrevida del 47 y 43%, respectivamente.

En pacientes que se encuentran en estadio II se demostró que la incidencia de metástasis pélvica es significativamente mayor que la que se detectó en aquellas que se encuentran en estadio I. Morrow y colaboradores demostraron que de 85 pacientes se demostró que el 36.5% (31) presentaron metástasis en ganglios pélvicos.

En las pacientes en las que se demostró afectación del cérvix se demostró que en aquellas en las que solamente el 17% de las que tenían afectación glandular tenían metástasis en ganglios pélvicos, mientras que el 35% de aquellas con afectación del estroma del cérvix, ninguna de las pacientes que sólo tenían afectación glandular tuvo metástasis en ganglios aórticos, en comparación con el 23% de aquellas con invasión estromal. De las pacientes con invasión estromal el 46% tuvieron metástasis ganglionares.

Metastásis anexiales: Es un hecho conocido, que el cáncer endometrial puede metastatizar, y con mucha frecuencia lo hace hacia los anexos. Aproximadamente el 10% de las pacientes con adenocarcinoma endometriales en estadio I presentan metástasis ocultas detectadas en el ovario durante la intervención quirúrgica. En un estudio realizado en 222 pacientes con adenocarcinoma endometrial en estadio I estudiadas mediante valoración quirúrgico-anatomopatológica se halló que el 7% presentaban metástasis en los anexos. La profundidad de la invasión, parece ser significativa, dado que solo el 4% de las pacientes con afectación exclusivamente endometrial tenía metástasis en los anexos en comparación con el 24% de las pacientes con afectación anexial en las que la afectación de la muscular era profunda. Cuando se detectaban metástasis en los anexos, una 60% de las pacientes presentó positividad para células malignas en la citología peritoneal.

Factores moleculares: Se ha utilizado la citometría de flujo para análisis de la ploidía (contenido en ADN molecular) y para medir la fracción proliferativa de las células tumorales (fase S). Las fases G0 y G1 tienen un contenido de ADN nuclear diploide. Un pequeño número de células entran en fase S y comienzan la replicación de ADN (fracción en fase S). La ploidía del ADN puede expresarse como el índice de ADN (IA), que es la proporción numérica entre el pico del contenido de ADN en G0/G1 anormal (tumoral) comparado con el contenido de ADN G0/G1 de la población normal. El índice proliferativo

es el porcentaje de células en fase S más el porcentaje de G2/metafase, que supone la fracción de las células tumorales en fase de proliferación activa.

La sobreexpresión de HER-2/neu y p-53, la ploidía de ADN y la fracción de fase S se determinaron en un grupo de paciente en donde se encontró que la sobreexpresión de p-53 fue el factor pronóstico independiente más importante, aunque el estadio también fue significativo.

Tamaño tumoral: La incidencia de metástasis en ganglios linfáticos en pacientes con tumores menores de 2cm sólo resultó del 5.7%. Si el diámetro del tumor superaba los 2cm se encontraron metástasis en ganglionares en un 21% y hasta en un 40% si estaba afectada la totalidad del endometrio.

Receptores hormonales: Se ha observado que en los cánceres en estadio I y II la presencia de receptores de progesterona constituye un factor pronóstico independiente muy significativo en el cáncer endometrial.

Correlación de múltiples factores pronósticos: Se ha realizado la correlación de los factores pronósticos con histerectomía total abdominal, salpingooforectomía bilateral, citología peritoneal y linfadenectomía selectiva pélvica y paraaórtica. Los datos incluyen también tamaño uterino, histología, grado y profundidad de la invasión del músculo uterino.

El tamaño uterino, el grado del tumor y la profundidad de la invasión muscular mostraron una buena correlación con la presencia de metástasis ganglionares. Las posibilidades de afectación de los anexos aumentaban a medida que lo hacía la profundidad de la invasión y en aquellos casos en los que el segmento uterino inferior o el endocérvix se veían afectados.²⁹

2. JUSTIFICACION

El cáncer de endometrio (CE), es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel internacional. Se ha observado un incremento en la incidencia del cáncer de endometrio con el consecuente incremento en la mortalidad del mismo, éste aumento podría relacionarse con el incremento del uso de estrógenos en las últimas décadas.

En el Hospital de la Mujer, dependiente de la Secretaría de Salud, en México, DF; no existen en las últimas dos décadas estudios relacionados con los factores pronostico en el cáncer de endometrio tipo II. Mediante este estudio mostramos la experiencia de cinco años de la institución en cuanto a esta patología y su pronóstico en base a la estirpe histológica.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestra institución no existen estudios relacionados con los factores pronóstico del cáncer de endometrio de acuerdo a su estirpe histológica, por lo que es importante determinar: ¿La experiencia que se tiene en el tratamiento del cáncer de endometrio tipo II y los factores pronostico?

4. HIPOTESIS.

Si se determinan las características relacionadas con los factores pronóstico en cáncer de endometrio tipo II, nos permitirá evaluar los recursos necesarios para incrementar la sobrevida en las pacientes atendidas en nuestro hospital.

5. OBJETIVOS

Objetivo general: Conocer los factores pronóstico en el cáncer de endometrio tipo II de acuerdo a su estirpe histológica, en el Hospital de la Mujer, México DF, en el periodo comprendido entre el 1º de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2013.

Objetivos específicos:

1. Análisis demográfico de la población atendida.
2. Determinar el grado de penetración uterina por cáncer de endometrio tipo II.
3. Determinar el grado de diferenciación del cáncer de endometrio tipo II.
4. Determinar el tipo histológico prevalente de cáncer de endometrio tipo II.
5. Determinar la positividad o negatividad a células malignas en pacientes con cáncer de endometrio tipo II.
6. Determinar la afectación ganglionar en pacientes con cáncer de endometrio tipo II.
7. Determinar el estadiaje clínico prevalente.
8. Determinar el tamaño tumoral.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de trabajo.

Todos los expedientes del archivo clínico del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud en el Distrito Federal con diagnóstico de Cáncer de Endometrio tipo II en el periodo comprendido entre 1º de Enero de 2009 al 31 de Diciembre de 2013.

Población de estudio.

Pacientes atendidas en el Hospital de la Mujer con diagnóstico de Cáncer de Endometrio tipo II en el periodo antes citado.

Diseño.

Se trató de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

Criterios de inclusión.

Todos los expedientes completos de pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio tipo II etapificados por cirugía en el servicio de oncología.

Criterios de exclusión.

Expedientes incompletos.

Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio tipo I

Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio sin criterios de etapificación

Método y análisis estadístico.

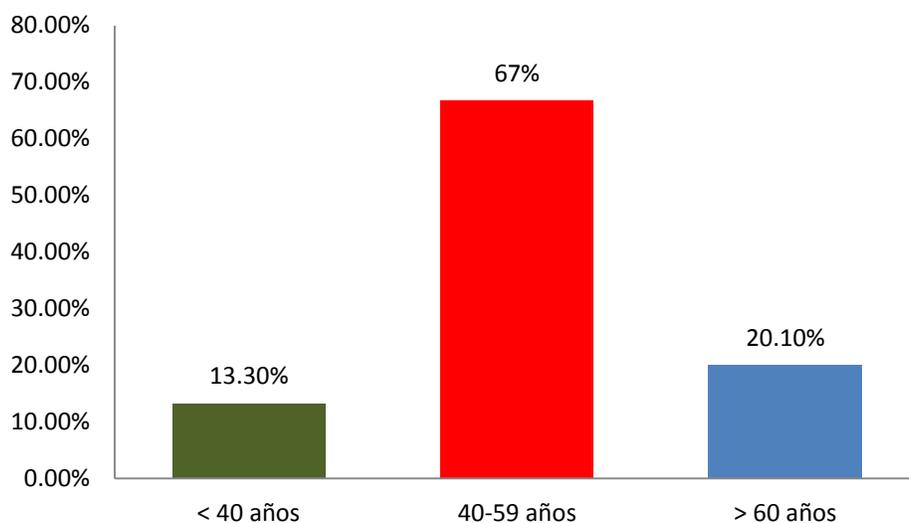
Los resultados obtenidos se analizaron con el programa estadístico Statistical Product and Service Solutions(SPSS)[®] versión 20.0; obteniéndose estadísticos descriptivos y medidas de tendencia central.

6. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido del 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2013 se obtuvo una muestra de 15 pacientes atendidas por cáncer de endometrio tipo 2. La media de edad 52.13 ± 12.59 años, con un rango de entre 18-65 años.

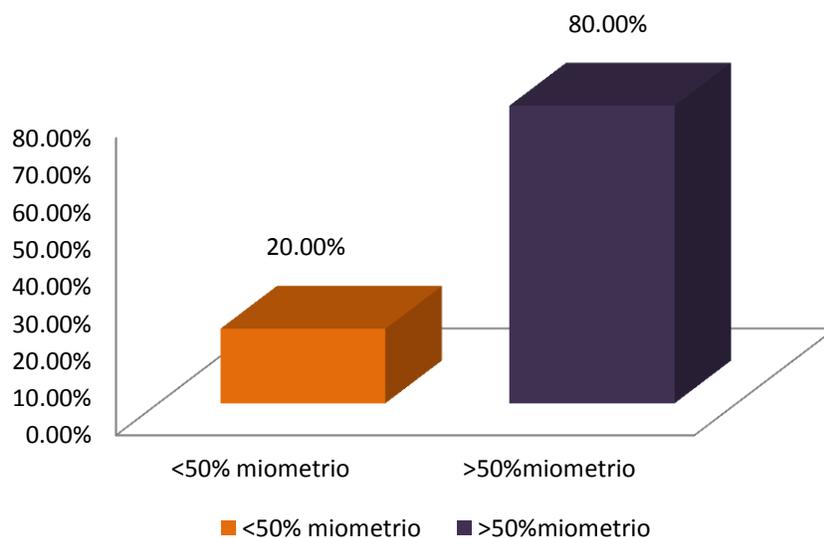
Distribución de pacientes por grupo etario, <40 años: 13.3% (n=2), 40-59 años: 66.8% (n=10), ≥ 60 años: 20.1% (n=3).

Figura 1. Distribución de pacientes por rango de edad



El grado de invasión miometrial correspondio a: > 50% del espesor del miometrio correspondió a 80.0%(n=12), y < 50% del espesor del miometrio correspondió a 20.0%(n=3).

Figura 2. Penetración uterina.



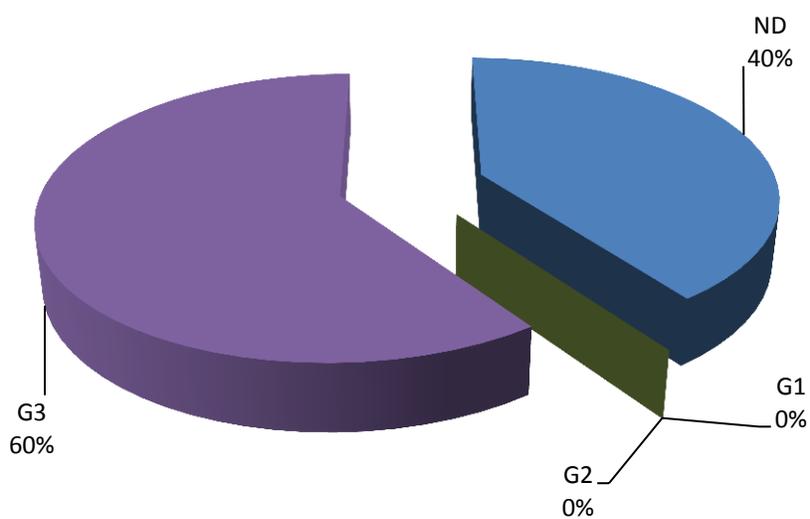
El grado histológico se presentó de la siguiente manera: No determinado, 33%(n=5), Grado 1, 0%(n= 0), Grado 2, 0%(n=0), Grado 3, 66.66%(n=10). Por histologías: Seroso papilar G3 n=3, mucinoso ND n=3, G3 n=1, escamoso puro no ND n=2, células claras G3 n=4, indiferenciado G3 n=2.

Tabla 1.

CARCINOMA ENDOMETRIAL TIPO II						
VARIETADES HISTOLOGICAS	n	%	Grado			
			ND	G1	G2	G3
SEROSO PAPILAR	3	20.2	0	0	0	3
MUCINOSO	4	26.66	3	0	0	1
ESCAMOSO PURO	2	13.33	2	0	0	0
CELULAS CLARAS	4	26.66	0	0	0	4
INDIFERENCIADO	2	13.33	0	0	0	2
TOTAL:	15	100	15			

ND: No determinado.

Figura 3. Grado de diferenciación.

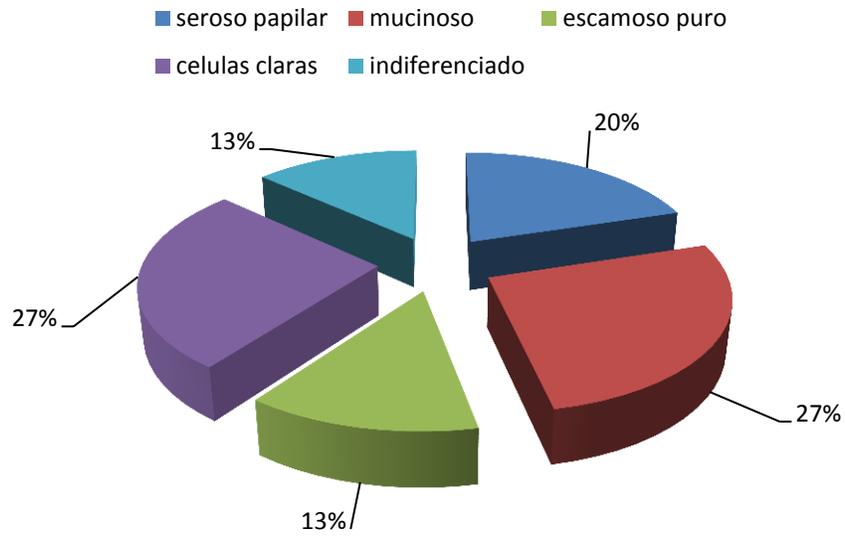


Con respecto a las variedades histológicas se observó el tipo seroso papilar 20%(n=3), mucinoso 26.66%(n=4), escamoso puro 13.33%(n=2), células claras 26.66%(n=4), indiferenciado 13.33%(n=2).

Tabla 2.

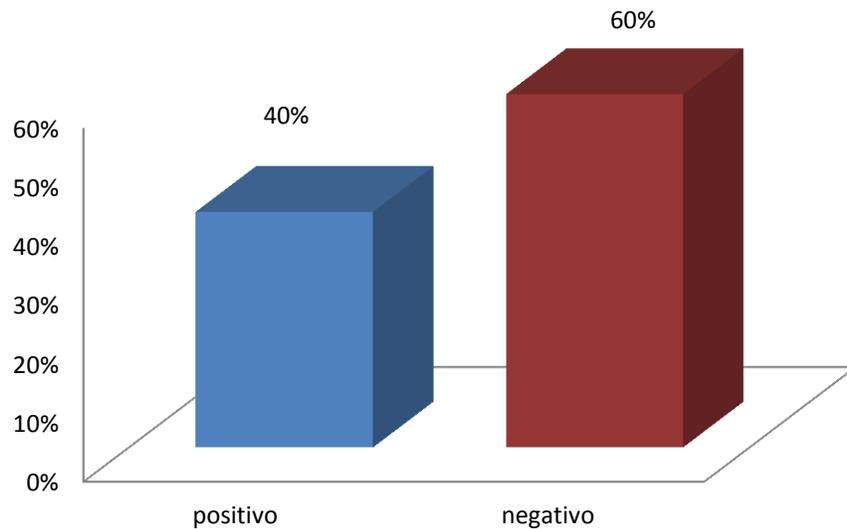
CARCINOMA ENDOMETRIAL TIPO II		
VARIETADES HISTOLÓGICAS	n	%
SEROSO PAPILAR	3	20
MUCINOSO	4	26.66
ESCAMOSO PURO	2	13.33
CELULAS CLARAS	4	26.66
INDIFERENCIADO	2	13.33
TOTAL:	15	100

Figura 4. Tipo histológico.



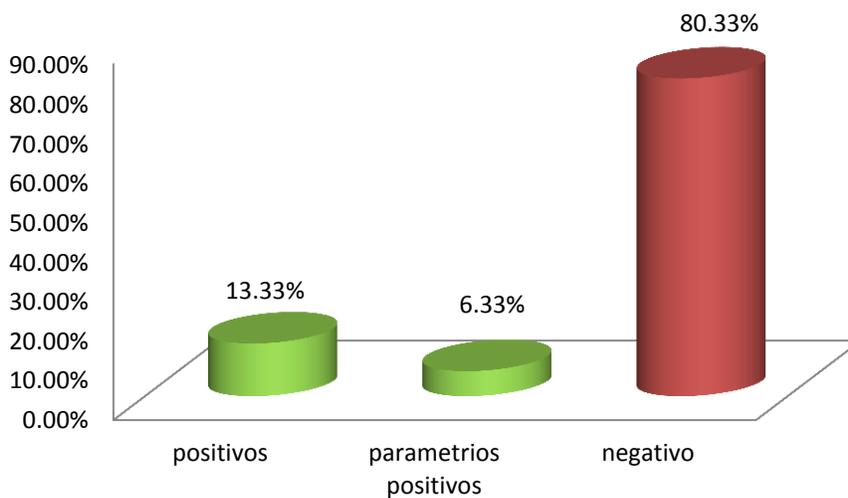
Con respecto al status de la citologia peritoneal ya sea por lavado o por muestreo, se presento positivo en 40%(n=6) y negativo en 60%(n=9).

Figura 5. Liquido Peritoneal



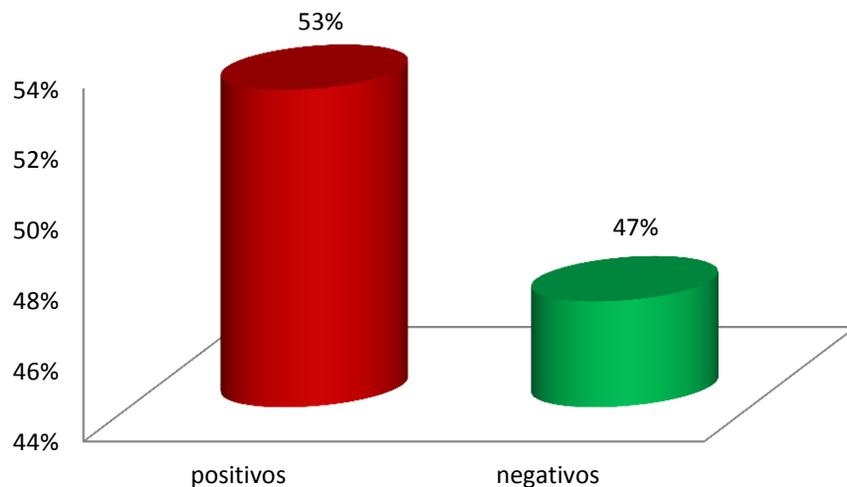
En relación a la afectación cervical correspondió a sólo a 13.3%(n=2), y con enfermedad parametrial positiva 6.3%(n=1), negativo en 80.33%(n=12).

Figura 6. Afección cervical.



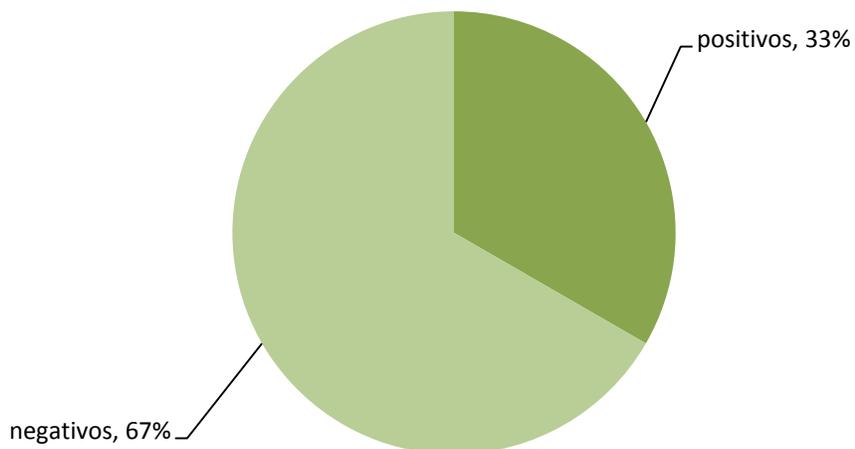
Con respecto a enfermedad extrauterina al momento de la estadificación, se presentaron positivos 53%(n=8), negativos 47%(n=7). De estos, 3 casos (20%) presentaron metástasis anexiales exclusivamente.

Figura 7. Enfermedad extrauterina



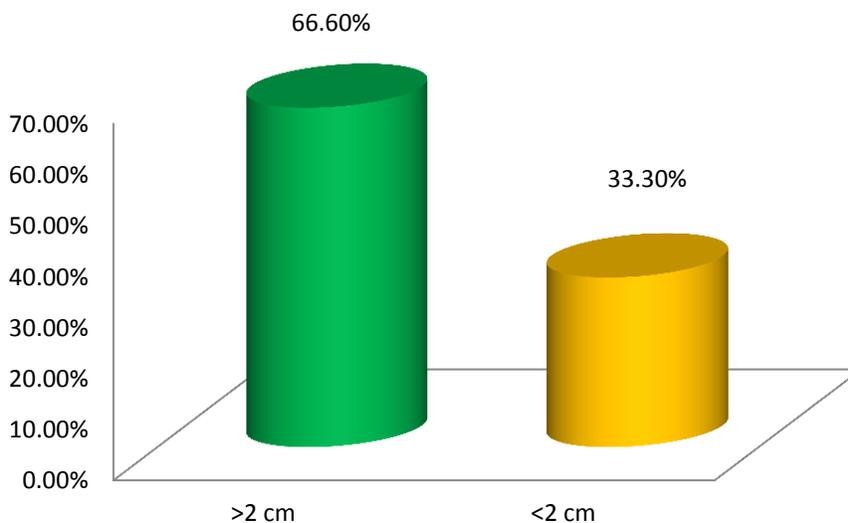
Con respecto a la afección linfvascular nuestro estudio evidencio solo 5 casos con afección linfvascular 33.33% (n=5), no teniendo datos de 10 casos, 66.66% (n=10). Estos casos corresponden a las histologías de células claras (n=4) y seroso papilar (n=1), desconocido (n=10).

Figura 8. Afección linfvascular.



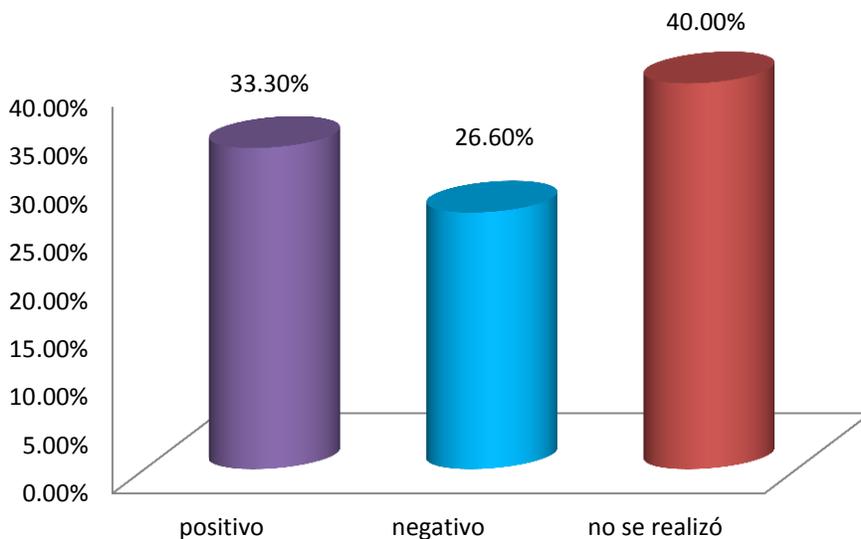
Con respecto al tamaño tumoral, se presentaron con tumores > a 2 cm 66.6 % (n=10), y con tumores de < de 2 cm 33.3% (n=5).

Figura 9. Tamaño tumoral.



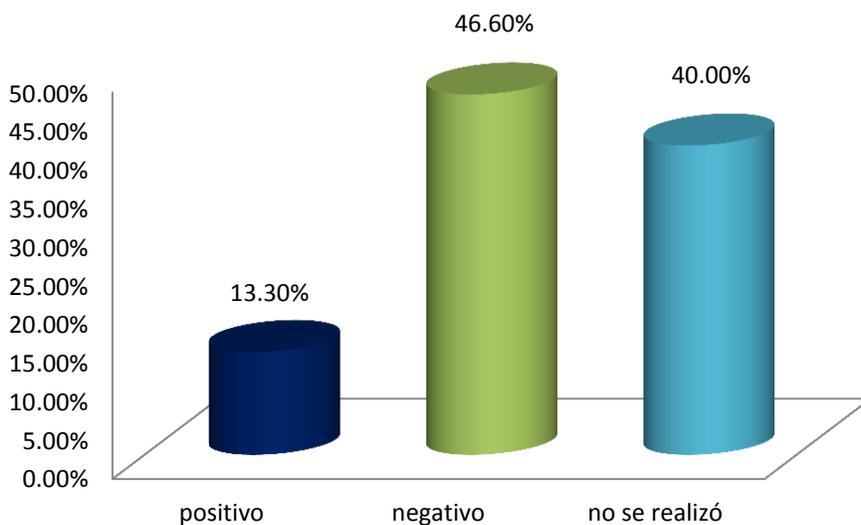
El status ganglionar pélvico se presenta de la siguiente manera: Metástasis positivas en 33.3% (n=5), negativas en 26.6% (n=4), y no se realizó linfadenectomía ni biopsia de ganglios en 40.0% (n=6). Ahora bien cabe mencionar que de esos 5 casos con metástasis pélvicas, 2 casos presentaban afección aortopélvica o combinada, y 3 casos afección ganglionar pélvica pura.

Figura 10. Adenopatías pélvicas.



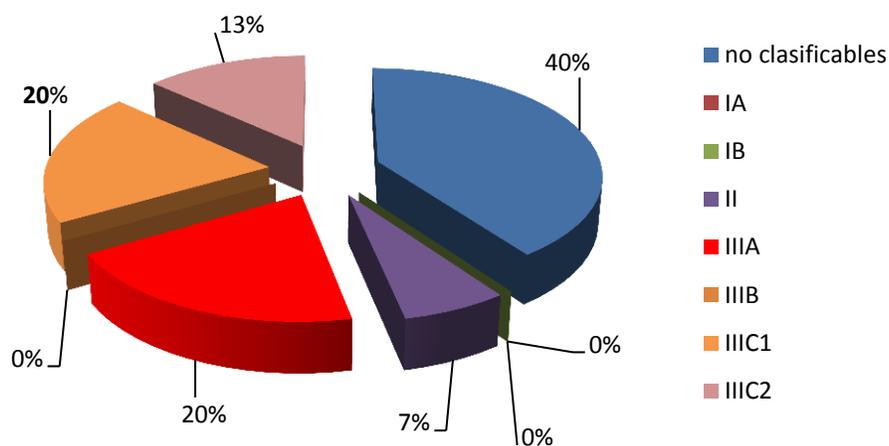
De acuerdo al status ganglionar retroperitoneal, positivos 13.3%(n=2), negativo 46,6%(n=7), y no se realizó 40.0%(n=6).

Figura 11. Adenopatías paraaórticas.



Con respecto a la estadificación de acuerdo a los lineamientos de la FIGO vigentes, se presentaron como no clasificables 40.0%(n=6), por desconocimiento de status ganglionar aortopélvico. Por lo tanto solo se estadificaron 9 casos, donde EC IA presenta 0 casos, la EC IB 0 casos, la EC II 6.66%(n=1), la EC IIIA 20.0%(n=3), EC IIIB 0 casos, EC IIIC1 20.0%(n= 3) y EC IIIC2 13.3%(n=2).

Figura 8. Estadio clínico.



7. DISCUSION

Los carcinomas del endometrio se han clasificado en tipo I y tipo II. El primero tiene un claro patrón glandular ampliamente relacionado con un estado de hiperestrogenismo el cual se puede deber a causas endógenas y exógenas. Esta entidad neoplásica maligna por lo regular es bien diferenciada y por ende presenta un pronóstico favorable en la mayoría de los casos, recordando que hasta el 70-80% de los casos están limitados al útero. Por otro lado las pacientes con un carcinoma de endometrio tipo II presentan un peor pronóstico y por lo regular afecta a las pacientes de mayor edad, así mismo no suelen tener historia de hiperestrogenismo.

En este tenor, los factores pronóstico nos permiten suministrar información sobre la evolución que puede experimentar una enferma en particular, por ejemplo, calcular la sobrevida, la posibilidad de una recaída y la respuesta al tratamiento. En general el conocimiento de los factores pronóstico es de vital importancia en el ejercicio clínico de la calidad, donde podemos en ciertas ocasiones proponer un enfoque terapéutico personalizado.

En nuestro estudio, evaluamos algunos factores pronósticos, los cuales fueron enfocados al tipo II del carcinoma endometrial, que en si es una neoplasia maligna poco común y que supone el 8% de los casos del carcinoma endometrial. Los factores pronóstico que evaluamos fueron histopatológicos y clínicos. No se evaluaron factores moleculares por no haber disponibilidad en nuestra institución.

Nuestro grupo comprende un número reducido de pacientes, pero en cierta forma similar a la información establecida en la literatura internacional. Es una muestra de 15 pacientes donde a la edad promedio es de 52 años, con un rango de 18-65 años. Ciertamente estas neoplasias se presentan en pacientes de edad avanzada, por lo regular la sexta década de la vida. En nuestro estudio se observó un grupo etario muy particular, ya que fue el intervalo de 41 a 59 años el que concentró un mayor número de casos, esto es 10 pacientes que corresponde al 66.8% del grupo.

En un estudio sobre 51 471 pacientes en la base de datos de The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) del National Cancer Institute de los Estados Unidos

demonstró que la probabilidad de supervivencia global de las pacientes de 40 años o menos, era mayor, en comparación con la de la mujeres mayores de 40 años, independientemente de otros predictores clínicos patológicos, involucrando también al tipo II de cáncer de endometrio. Nakanishi, Ishikawa y colaboradores informaron que el estado menopáusico es una variable independiente para el cáncer endometrial temprano, pero no para enfermedad avanzada, inclusive para el carcinoma tipo II.

Con respecto a las variedades histológicas se presentaron en mayor frecuencia tanto el grupo mucinoso (n=4, 26.66%), células claras (n=4, 26.66%), y en orden decreciente el seroso papilar n=3 (20.2%), escamoso puro n=2 (13.33), indiferenciado n=2 (13.33). El grupo histológico es un factor pronóstico histopatológico muy importante. Por lo regular más del 70% de los casos de las neoplasias malignas del endometrio son adenocarcinomas, el 20% aproximadamente corresponden a adenoacantomas y algo menos del 10% corresponden a carcinomas a variedades tales como el carcinoma seroso papilar, células claras, carcinomas con diferenciación escamosa. Ciertamente la relación pronóstica del tipo histológico es determinante y notable para determinar la supervivencia. Por ejemplo para un estadio I, se ha visto que los adenocarcinomas del endometrio presentan una supervivencia a 5 años de casi un 92-98%, los adenoacantomas un 87%, los carcinomas papilares un 68%, los carcinomas adenoescamosos un 53% y las de células claras un 43%, siendo este último, el más pobre en supervivencia. El carcinoma seroso es muy conocido por su conducta agresiva, afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas en un contexto de atrofia endometrial. Las tendencias particulares de esta entidad es una alta tendencia a la invasión miometrial, afectación del espacio linfvascular y por lo tanto a una mayor diseminación metastásica, la cual es por naturaleza linfotrópica. Esto se ha observado inclusive en etapas clínicas tempranas. Por definición un carcinoma seroso es siempre de alto grado (G3). Por otro lado el carcinoma de células claras supone menos del 5% del carcinoma endometrial, aunque algunos elementos de células claras están presentes habitualmente en los tumores papilares serosos. La invasión del espacio vascular es más común en estas lesiones de células claras. Por ejemplo en el estudio sobre carcinomas de células claras de Abeler y colaboradores realizado entre 1970 y 1992 documentó tasas actuariales de supervivencia sin enfermedad a 5 y 10 años del 43% y el 39%, respectivamente. Dos tercios de las recidivas se produjeron fuera de la pelvis, normalmente en el abdomen superior, el hígado y los pulmones. En otro estudio de Hamilton, Cheung y colaboradores entre 1988 a 2001, se compararon los carcinomas papilares seroso (n= 1473), de células

claras (n=391) y endometriodes de grado 3 (n=2316). En dicho estudio los carcinomas seroso y de células claras se produjeron en pacientes de mayor edad y se diagnosticaron en un estadio más avanzado. Representaban el 10%, el 3% y el 15% de los cánceres endometriales respectivamente, pero fueron responsables del 39%, el 8% y el 27% de muertes por cáncer.

El grado histológico en nuestro estudio se presentó de forma incompleta, ya que algunos reportes de patología carecían de esta variable. 5 casos fueron no determinado n=5 (33%), ningún caso con grado 1 ó 2. Con respecto al grado 3 se presentaron 10 (66.66%), que corresponden a las histologías del tipo II de forma natural. Por histologías: Seroso papilar G3, presento 3 casos, el mucinoso 3 casos no determinados, y 1 caso establecido como G3. El escamoso puro con 2 casos no determinados. Las neoplasias malignas de células claras presentaron 4 casos y solo 2 indiferenciado G3 n=3. Total 15 casos. El aumento del grado tumoral y la penetración miometrial se asocian a un incremento del riesgo de aparición de metástasis pélvica y retroperitoneales, citología peritoneal positiva, metástasis en los anexos, recurrencia local en la cúpula vaginal y diseminación hemática, por lo que tiene gran valor pronóstico. Los tumores grado 3 o las histologías tipo II, muestran un patrón de crecimiento sólido y poco diferenciado. En general esto se traduce directamente en la sobrevida a los 5 años, por ejemplo para los de grado 3 pueden descender hasta un 58%, sin embargo puede reducirse más si se adosan más factores pronóstico.

Con respecto a nuestro estudio el status de la citología peritoneal ya sea por lavado o por muestreo, se presento positivo en 6 casos (40%) y negativo en 9 casos (60%), es decir en menos de la mitad de los casos, per significativa (40%), lo que habla de la agresividad de estos tipos histológicos. El lavado positivo es más habitual en pacientes con tipo histológico agresivo o grado 3, metástasis a los anexos, afección miometrial profunda, afección ganglionar pélvica o paraaórtica. En el estudio GOG publicado por Morrow y colaboradores analizó a 697 pacientes con información sobre resultados citológicos peritoneales y un adecuado seguimiento. La enfermedad recurrió en 25 de las 86 pacientes (29.1%) con lavados peritoneales positivos en comparación con 64 de las 611 pacientes (10.5%) con lavados negativos. EL GOG estimó que el riesgo relativo de fallecimiento para pacientes con lavados citológicos positivos aumentaba hasta 3 veces. En otro estudio realizado por Milosevic y colaboradores, informaron que la citología peritoneal positiva fue de 8.3%, 12.1% y 15.9% de los pacientes con tipos histológicos de

grados 1,2,3 respectivamente. La invasión miometrial profunda se asoció con la presencia de hasta 17.2% en comparación de la invasión superficial miometrial (7.6%).

Por lo regular la presencia de líquido peritoneal positivo está en relación directa con otros factores pronóstico, más aún en histologías del tipo II. Kadar y colaboradores estudiaron a 299 pacientes con cáncer endometrial en estadio I y estadio II e informaron que si la enfermedad estaba limitada al útero, los resultados citológicos peritoneales positivos no influían en la supervivencia. Por lo regular los carcinomas endometriales tipo II exhiben afección a los anexos, los ganglios linfáticos pélvicos, retroperitoneales y peritoneales. Por ende en su mayoría presentan líquido peritoneal positivo. Grimshaw y colaboradores constataron que el 70% de las pacientes con cáncer endometrial y citología peritoneal positiva presentaron enfermedad extrauterina al momento de la cirugía, hecho que empeora el pronóstico. Takeshima y colaboradores, así como otros estudios realizados en Japón indican que las células malignas encontradas en cavidad peritoneal generalmente tienen un bajo potencial maligno y que solo tienen valor en presencia de actividad tumoral pélvica y abdominal. Por lo regular, los carcinomas de tipo II exhiben enfermedad avanzada con líquido peritoneal positivo. En nuestro estudio la mayoría de los casos fueron avanzados por ende el líquido peritoneal fue positivo.

Existe una fuerte correlación entre el grado histológico, la invasión miometrial y el pronóstico. EL GOG publicó las características quirúrgico-patológicas de pacientes con carcinoma endometrial. Por lo regular la invasión de menos del 50% está relacionada a la ausencia de enfermedad anexial, extra-pélvica, afección ganglionar aorto-pélvica, líquido peritoneal positivo. Por otro lado, los tumores de alto grado (G3) y las histologías tipo II están asociadas a afección miometrial de más del 50%. En nuestro estudio, la invasión miometrial se presentó en el 80%, lo que habla de la agresividad de estos grupos histológicos.

También observamos que la relación a la afectación cervical correspondió a un 13.3% y con enfermedad parametrial positiva (6.3%). Lo que traduce esto, es meramente una afección extra pélvica y por ende afección ganglionar pélvica y retroperitoneal. No obstante por la localización del mismo, la presencia de piometra y hematómetra, obliga en la estadificación quirúrgica a realizar una histerectomía tipo II o III. De hecho en una de ellas se presentó actividad parametrial positiva. Este hecho habla de enfermedad locorregionalmente agresiva. Recordamos que dicho caso correspondió a un tipo células

claras. Para dichos casos la radioterapia con ciclo pélvico completo y quimioterapia es mandatorio.

Con respecto a la enfermedad extrauterina al momento de la estadificación, se presentaron 8 casos (53%). De estos 3 casos (20%) presentaron metástasis anexiales exclusivamente. Es obvio por el tipo histológico. Por otro lado se manifiestan otros factores como afección miometrial de más del 50%, líquido peritoneal positivo, tumores de alto grado, tamaño tumoral como factor pronóstico independiente. La profundidad de la invasión parece ser significativa. Por ejemplo sólo el 4% de los pacientes con afección de menos de 50% tienen metástasis anexiales, pero en afección miometrial de más del 50% se eleva hasta un 24% la afección anexial. La localización de la lesión, morfología puede peso en la ruta de diseminación metastásica. La afección anexial tiene un origen en fondo, cuerpo, ostium. Esto representa hasta un 60% de los casos de metástasis anexiales. Cuando se afecta el segmento inferior, cérvix, la afección anexial puede disminuir hasta un 30%, teniendo predilección por los ganglios parametriales, del paracolpos y con distribución ganglionar ordenada, semejante a los adenocarcinoma del endocervix o carcinoma escamoso cervical. Pero esto no sería posible sin la penetración miometrial de más del 50%, así como de la afección del espacio linfovascular.

La afección del espacio linfovascular posiblemente sea un factor de riesgo independiente para a recurrencia y el fallecimiento a causa de un carcinoma endometrial de cualquier tipo histológico, más aún de los subtipos II. Alders y colaboradores informaron de recurrencias y fallecimientos en el 26.7% de las pacientes con enfermedad en estadio 1 que presentaban invasión del espacio vascular, en comparación con el 9.1% de las que no presentaban este tipo de invasión. Abeler y colaboradores revisaron 1974 casos de carcinoma endometrial en el Norwegian Radium Hospital e informaron de una tasa de supervivencia a 5 años del 83.5% de las pacientes sin invasión vascular demostrable, en comparación con el 64.5% de aquellas que presentaban invasión vascular demostrable. Un estudio japonés realizado por Watari, Todo, Takeda y colaboradores presentaron que la afección del espacio linfovascular y el número de ganglios linfáticos paraaórticos positivos actuaron como factores pronóstico independientes en las pacientes con cáncer endometrial EC IIIC. Hanson y colaboradores enunciaron que la incidencia global de la invasión linfovascular en el carcinoma endometrial en estadio I es aproximadamente del 15%, aunque aumenta con la invasión miometrial, la diferenciación tumoral y el grado. También comentaron en su

estudio que la invasión del espacio vascular en el 5% de las pacientes con invasión limitada al tercio interno del miometrio, en comparación con el 70% de la invasión del tercio externo. Así mismo, estaba presente en el 2% de los carcinomas de grado I y en el 42% de las lesiones de grado 3. Autores como Ambros y Kurman llevaron a cabo un análisis multivariado donde informaron que la invasión miometrial, la ploidia del ADN y los cambios asociados a la invasión vascular se correlacionan significativamente con la supervivencia de las pacientes con adenocarcinomas endometrioides en estadio I, pero mayormente para los del tipo II. Los cambios asociados a la invasión vascular se definieron como invasión vascular por parte del tumor o como presencia de infiltrado linfocítico perivascular en el miometrio, o ambos. En el estudio realizado por el GOG, la invasión del espacio vascular conllevó un riesgo relativo de fallecimiento de 1.5. Con nuestro estudio se evidencio solo 5 casos con afección linfovascular, no teniendo datos de 10 casos. Lo único que sabemos es que esos casos corresponden a las histologías de células claras y seroso papilar.

Con respecto al tamaño tumoral, Schinik y colaboradores en un análisis de 142 pacientes con carcinoma endometrial en estadio I, informó que el tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente. Las metástasis a los ganglios linfáticos se presentaron en el 4% de las pacientes con tumores de no más de 2 cm, en el 15% de aquellas con tumores de más de 2 cm de diámetro y en el 35% de las mujeres cuyos tumores afectaban a toda la cavidad uterina. Existe coherencia de lo escrito en la literatura con nuestros resultados, más aún que siendo un factor independiente, debemos agregar el resto de factores pronóstico que presentan estas histologías agresivas. Con respecto al tamaño tumoral, se presentaron 10 casos con tumores mayores a 2 cm (62.5 %), y 5 casos con tumores de menos de 2 cm (33.3%). Más de la mitad de los casos presentaron dimensiones por encima de los 2 cm, sin embargo el hecho que mida menos de 2 cm, no exime que la enfermedad tenga afección linfática, tal como lo presento un de nuestros casos de carcinoma de células claras de menos de 2 cm con afección linfática.

Con respecto a la evaluación ganglionar, debemos denotar que no a todos los procedimientos quirúrgicos se les realizaron la estadificación con linfadenectomía aorto-pélvica. En algunos casos la razón fue descompensación transoperatoria, obesidad, una malformación caval, sangrado. En 2 ocasiones las pacientes fueron sometidas a bloqueo peridural y sedación, lo que provocó que técnicamente no se pudiera llevar a cabo el procedimiento retroperitoneal, por la imposibilidad de ver a consecuencia de las a asas

del intestino delgado y colon en el campo dado que la paciente realizaba constantemente maniobras de Valsalva. Pero en general es por causas técnicas, nunca por omisión o desconocimiento. El status ganglionar pélvico se presenta de la siguiente manera: Metástasis positivas en 5 casos, negativas en 4 casos. Ahora bien cabe mencionar que de esos 5 casos con metástasis pélvicas, 2 casos presentaban afección aorto-pélvica o combinada, y 3 casos afección ganglionar pélvica pura. Tocante al status ganglionar retroperitoneal 2 casos presentaron metástasis retroperitoneal y 7 casos no presentaron metástasis. Las pacientes con metástasis pélvico y retroperitoneales obedecieron a los histotipos de células claras, seroso papilar e indiferenciados. La ausencia de la linfadenectomía no permiten llevar a cabo una estadificación de acuerdo a la FIGO, por lo tanto quedan como no clasificadas. Deben someterse a radioterapia adyuvante sola o combinada con quimioterapia. La incidencia de metástasis en ganglios linfáticos en pacientes con carcinoma endometrial tipo II resulta considerablemente superior a las del tipo I. Por lo regular las pacientes en afección extra-pélvica, penetración de más del 50% del tumor en miometrio, afección linfovascular, afección anexial, pueden tener un porcentaje de afección linfática pélvica de hasta el 36%. Con respecto a las metástasis retroperitoneales, Nomura y colaboradores revisaron retrospectivamente a 841 pacientes con cáncer de endometrio. En un análisis multivariable, el factor clínico patológico que mostró una mayor relación con las metástasis ganglionares paraaórticas fue la presencia de metástasis pélvicas. En 155 pacientes que se sometieron a linfadenectomía pélvica y paraaórtica, el 96.2% (101 de 105 casos) presentaba ganglios paraaórticos negativos cuando los ganglios pélvicos eran negativos. Sin embargo, cuando los ganglios pélvicos eran positivos, el 48% (24 de 50 casos) también presentaba ganglios paraaórticos positivos, más aún en el tipo II de cáncer de endometrio. Por otro lado es importante conocer que la presencia de linfedema de extremidades y las complicaciones posquirúrgicas, pueden aumentar la morbilidad y mortalidad de estas pacientes, por el solo hecho de conocer el status ganglionar, más aun que estas pacientes son de edad avanzada, con múltiples patologías.

Con respecto a la estadificación de acuerdo a los lineamientos de la FIGO vigentes, 6 casos se presentaron como no clasificables por desconocimiento de status ganglionar aortopélvico lo cual ya comentamos en el apartado anterior. Por lo tanto solo se estadificaron 9 casos, donde ninguno fue en etapa temprana (EC IA presenta 0 casos, la EC IB 0 casos, la EC II 1 caso). En EC IIIA se presentaron 3 casos, EC IIIB 0 casos, en EC IIIC1 con 3 casos y EC IIIC2 con 2 casos. Ciertamente existen indicaciones precisas

para realizar una cirugía estadificadora, por lo que el objetivo determinar por medio de la resección quirúrgica de tejido de ciertas estructuras claves para poder determinar la extensión de la enfermedad, e identificar los factores pronóstico. De acuerdo a la FIGO y a diversas guías de atención en oncología con un orden internacional y basada evidencia clínica sólida, tal como el NCCN (National Comprehensive Cancer Network), la estadificación para un carcinoma de endometrio tipo I y II son diferentes, a razón del comportamiento de cada uno de ellos. Por ejemplo para un adenocarcinoma de endometrio de tipo endometriode en cualquiera de sus variedades, basta con realizar una histerectomía tipo I con salpingooforectomia para una neoplasia limitada al útero con afección de menos del 50% y con grado 1. Se ha demostrado estadísticamente que esto es suficiente para determinar los factores pronóstico de enfermedad. Para la enfermedad con afección miometrial de más del 50% y de grado 2,3, se requiere para determinar la extensión de la enfermedad, una histerectomía tipo I o II según el caso (afección cervical), lavado peritoneal, linfadenectomía aortopélvico. Para los tipos II del cáncer endometrial, se requiere realizar lavado peritoneal, histerectomía tipo I o II, linfadenectomía aórtopélvica, omentectomía infracólica, apendicectomía, toma de biopsias de correderas parieto-cólicas, subdiafragmáticas, saco de Douglas y de cualquier adherencia sospechosa.

8. CONCLUSIONES

Aunque el estadio de la enfermedad sea la variable pronóstica más significativa, existe una diferencia amplia entre los cánceres de endometrio tipo I y II. Está en relación a las particularidades de cada factor pronóstico. Hemos demostrado que las neoplasias de tipo II tienen un pronóstico más ominoso, con la disminución en la sobrevida, por lo que requiere de terapéuticas multimodales quirúrgicas, radioterápicas y quimioterápicas para su manejo y control. Ahí radica la importancia de conocer el comportamiento de estos histotipos y contar con todos estos factores para su evaluación. Ciertamente, nuestro estudio presenta una muestra pequeña, por lo que debemos continuar sumando casos, lo más completamente posible y reportarlo a la literatura, posiblemente unirnos a otros centros oncológicos para emitir una muestra más significativa.

Para poder evaluar estos factores pronóstico de manera óptima, es preciso tener todos estos, es decir, contar con factores histopatológicos, moleculares, genéticos. En nuestro estudio sólo pudimos contar con algunos de estos, y pudimos constatar la ausencia de factores por diversas causas, lo cual no permite una evaluación real y objetiva del problema. Se debe contar con todo el recurso clínico, paraclínico, administrativo y humano para poder realizar esto. Así tienen un papel pronóstico la ploidía del ADN, la fracción celular en fase S, la concentración de receptores hormonales, los oncogenes (Her 2-Neu), los genes supresores tumorales p53, el grado nuclear, la proteína argirofila nucleolar (AgNOR), la presencia del factor de crecimiento vascular endotelial y su receptor (VEGF-D y VEGFR), la sobreexpresión del antígeno epitelial de membrana (EMA), la catepsina D, moléculas de adhesión e invasión celular como la integrina alfa-2-beta-1 asociada a las metástasis ganglionares, la ausencia superficial de CD44 lo que conlleva a una invasión del espacio linfovascular. El uso de todos ellos permite identificar a las pacientes según el riesgo y poder aplicar un tratamiento individualizado. En resumen, se han identificado varios factores pronósticos moleculares que podrán reducir la necesidad de cirugías radicales y terapias adyuvantes en el carcinoma de endometrio en general y para el tipo II.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial Cancer. *Lancet* 2005; 366:491-505.
2. Ayhan A, Tuncer R, Tuncer ZS, Yuce K, Kucukali T. Correlation between clinical and histopathologic risk factors and lymph node metastases in early endometrial cancer (a multivariate analysis of 183 cases). *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:306-9.
3. Berek S, Hacker N. *Practical Gynecologic Oncology* 4th, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, 2005; 404-410.
4. Beresford SA, Weiss NS, Voight LF, McNight B: risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combines with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 349; 458, 1997.
5. Berman ML, Ballon S, Lagasse L, Watring W. Prognosis and treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:679-88.
6. Boronow RC, Morrow CP, Bundy BN, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825-32.
7. Bradley WH, Boente MP, Brooker D, Argenta PA, Downs LS, Judson PL, et al. Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2004; 104(5):1030-1033.

8. Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N England J Med* 2003; 348: 1625-1638.
9. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of endometrium: V. an analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* 1983;51:1705-1710.
10. Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG* 2006;113:502-510.
11. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109:313-321.
12. Creasman W. FIGO stage 1988 revision. *Gynecol oncol* 1989;35:125-127.
13. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Hellar PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60(18):2035-2041.
14. De Vita VT, Hellman S, Rosemberg S. *Principles & Practice of Oncology*, 6th Edic, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 1573-1586.
15. Dijkhuizen F, Mol R, Broilmann H, Heintz A. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial cancer: a systematic quantitative review. *Cancer* 2000; 89:1765-1772.

16. DiSaia PJ, Creasman WT. *Oncologia Ginecologica Clinica*, 6th, Elsevier-Science 2008, Madrid Espana, pps144-156.
17. Doering DL, Barnhill DR, Weiser EB, Burke TW, Woodward JE, Park Rc. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1989; 74:930-933.
18. Dotters D. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1328-1334.
19. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with post menopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1121-1136
20. Frumovitz M, Slomovitz BM, Singh DK, Broaddus RR, Abrams J, Sun CC, et al. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J Am Coll Surg* 2004;199:388-393.
21. Fukuda K, Mori M, Uchimaya M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H, et al. Preoperative cervical cytology in patient with endometrial carcinoma and its clinicopathologic relevance. *Gynecol Oncol* 1999;72:273-2777.
22. Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, Groben PA, Fowler Jr. WC, Van Le L. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 2008-2011.
23. Goff B, Rice L. Assesment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;38:46-48.

24. Gonzalez Baron M. Factores pronosticos en oncologia. 2da. Edic. McGraw-Hill, Madrid Espana, pp 155-158.

25. Hemminki K, Granstrom C. Familial clustering of ovarian and endometrial cancers. Eur J Cancer 2004; 40: 90-95.

26. Herrera A, Granados M, Gonzalez M. Manual de Oncologia, 3er edic. Procedimientos Medico Quirugicos. Pps 515-524.

27. Hirai Y, Takeshima N, Kato T, Hasumi K. Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. Obstet Gynecol 2001;97:725-728.

28. Hoskins WJ, Young RC, Barakat RR. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 4th edic. Lippincot Williams & Wilkins Philadelphia, USA 2005, pps 823-862.

29. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005; 55: 10-30.

30. Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, et al. Pronostic significance of peritoneal cytology in cancer. 2008;31:260-311.

31. Larson D, Johnson K, Reyes C, Broste S. Pronostic significance of malignant cervical cytology in patient with endometrial cancer. Obstet Gynecol 1994;84:399-403.

32. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman RT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991;40:55-65.

33. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Clinical Practice Guidelines in Oncology 2013.
34. NCI (National Cancer Institute). Clinical Practice Guidelines in Onology 2014.
35. Obermair A, Garamou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, et al. Endometrial cancer accuracy of the finding of a well-differentiated tumor at dilatation and curettage compared to the findings at subsequent hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:383-386.
36. Obermair A, Garamou M, Tripcony L, Nicklin J, Perrin L, Crandon A. Peritoneal cytology: impact on disease-free survival in clinical stage I endometroid adenocarcinoma of the uterus. *Cancer Lett* 2000;164:105-110.
37. Piver M, Lele S, Barlow J, Blumenson L. Paraaortic lymph node evaluation in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982;59:97-100.
38. Piver MS. *Oncología Ginecológica*. 2da edic. Marban libros 2000, Madrid España, pps153-172.
39. Quinlivan J, Petersen R, Nicklin J. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG* 2001;108:798-803.
40. Robertson G. Screening for endometrial cancer. *Med J Aust* 2003; 178: 657-659.

41. Saga Y, Imai M, Jobo T, Kuramoto H, Takahashi K, Konno R, et al. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus? *Gynecol Oncol* 2006; 103:277-280.
42. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 2000;70:216-219.
43. Soslow RA, Pirog E, Isaacson C. Endometrial intraepithelial carcinoma with associated peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:726-732.
44. Stefansson I, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumor cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 2004; 44:472-479.
45. Tebeu PM, Popowski Y, Verkooijen HM, Bouchardy C, Ludicke F, Usel M, et al. Positive peritoneal cytology in early-stage endometrial cancer does not influence prognosis. *Br J Cancer* 2004;91:720-724.
46. Torres Lobaton, A. *Cáncer Ginecológico, Diagnóstico y Tratamiento*. 1er. Edic. McGraw-Will Interamericana, Mexico, pps 169-179.
47. Trimble CL. Atypical endometrial hyperplasia: a tough call. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:401.
48. Zaino RJ, Satyaswaroop PG, Mortel R. The relationship of histologic and histochemical parameters to progesterone receptor status in endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1983; 16:196-208.

49. Zuurendonk LD, Smit RA, Mol BW, Feijen HW, de Graaff J, Sykora D, et al. Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:450-454.

10. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

EXPEDIENTE #:

EDAD:

PENETRACIÓN UTERINA:

1. Penetración menor del 50% 2. Penetración mayor del 50%

GRADO DE DIFERENCIACIÓN:

1. G1 bien diferenciado 2. G2 moderadamente diferenciado 3. G3 indiferenciado

TIPO HISTOLÓGICO:

1. Seroso papilar 2. Mucinoso 3. Escamoso puro 4. Células claras 5. Indiferenciado.

LÍQUIDO PERITONEAL

1. Positivo 2. Negativo 3. No se realizó

TAMAÑO TUMORAL

1. <2CM 2. >2CM

AFECCION CERVICAL

1. positivo 2. Negativo

ENFERMEDAD EXTRAUTERINA

1. Positivo 2. Negativo

AFECCION LINFOVASCULAR.

1. Positivo 2. Negativo

ADENOPATIAS PELVICAS

1. positivo 2. Negativo 3. No se realizó

ADENOPATIAS PARAAORTICAS

1. positivo 2. Negativo 3. No se realizó

ETAPA CLINICA

1. IA 2. IB 3. IC 4. IIA 5. IIB 6. IIIA 7. IIIB 8. IIIC 9.IVA 10. IVB.