



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES CON CANCER DE
ENDOMETRIO EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

PRESENTA:

DR.FERNANDO CASTRO CORONADO

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA
ONCOLOGICA**

**PROFESOR TITULAR:
DR. XICOTENCATL JIMENEZ VILLANUEVA**

MEXICO D.F. ABRIL 2015



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.

FIRMAS

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

JEFE DE ENSEÑANZA

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

DR. XICOTENCATL JIMENEZ VILLANUEVA TITULAR DEL CURSO
UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA ONCOLOGICA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

INDICE

MARCO TEORICO.....	4
FUNDAMENTACION DEL PROBLEMA.....	23
METODOLOGIA.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSION.....	36
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	42

MARCO TEORICO

INTRODUCCION

El carcinoma de endometrio es la neoplasia maligna que se origina en el componente glandular del revestimiento uterino del cuerpo uterino. Es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial. Su mayor frecuencia está condicionada al incremento en la expectativa de vida en la población femenina, al uso de tamoxifeno y al surgimiento de la obesidad como problema de salud¹.

Después del cáncer de cérvix y ovario, el cáncer endometrial es la neoplasia más común del tracto genital femenino en México. En el mundo occidental es el tumor ginecológico más habitual y cuarto cáncer mas frecuente en la mujer después de mama, pulmón y colon-recto².

La incidencia del Carcinoma de endometrio es casi seis veces mayor en países desarrollados que en los menos desarrollados, aunque su mortalidad es menor que en aquellos países con menos desarrollo³.

Es típicamente un cáncer de mujeres pos menopáusicas entre 55 y 85 años de edad, con una incidencia de 80 por cada 100,000 a partir de los 60 años. De los tumores del cuerpo uterino el carcinoma de endometrio es el más frecuente, predominando la variedad endometriode, atribuyéndose a una asociación con la exposición excesiva a estrógenos⁴.

Aunque el pronóstico del CE en etapas tempranas es favorable con tasas de supervivencia del 80%, las pacientes con enfermedades de alto riesgo y enfermedad avanzada tienen una supervivencia a largo plazo menor al 50%. Desafortunadamente, en los últimos 30 años el avance en el tratamiento de esta neoplasia ha sido muy limitado, por un lado debido al escaso número de estudios clínicos realizados y por otro, al poco conocimiento de su patología molecular⁵.

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer endometrio es el cáncer más frecuente en los países industrializados de occidente (Estados Unidos y Europa) después del cáncer de mama, pulmón y colon. Se ubica como la segunda neoplasia ginecológica a nivel mundial.

En Estados Unidos de América, de acuerdo a las estadísticas del Sistema de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results por sus siglas en inglés) del 2000 al 2007 el cáncer de endometrio ocupa el cuarto lugar en frecuencia. La incidencia estimada en EUA en mujeres para el 2013 es de 49,560 casos lo que representa el 6% de las neoplasias en la mujer, dando un riesgo estimado de muerte de 8,190 (3%)⁶.

En México es el tercer cáncer ginecológico más frecuente por debajo del cervicouterino y de ovario, con un reporte hasta el 2008 de 2606 nuevos casos lo que corresponde a una tasa de 4.7/ 100,000 habitantes. En México, de acuerdo a los registros del INEGI, el cáncer del cuerpo del útero representó para el 2008 el 1.1% de tumores malignos en la mujer y 0.8% en la población en general (Tabla 1)⁷. Según el registro histopatológico de neoplasias, para el año 2003 se registraron 1552 casos nuevos con 248 muertes⁸.

El carcinoma endometrial ocurre durante la etapa reproductiva y la menopausia, es más común después de la sexta década de la vida, con una edad promedio de 63 años. La mayoría de las pacientes se encuentran entre 50 y 59 años. Se estima que 75% de los casos ocurre en mayores de 50 años de edad, 20 a 25% antes de la menopausia y solo 5% antes de los 40 años

Tabla 1

Distribución porcentual de egresos hospitalarios por tipo de tumor maligno para cada sexo 2008

Tipo de tumor maligno	Total	Hombres	Mujeres
Total	100.0	100.0	100.0
Leucemias	8.7	15.2	5.6
Mama	5.8	0.4	8.3
Cuello del útero	3.3	0.0	4.8
Ovario	2.1	0.0	3.1
Tráquea, bronquios y pulmón	2.0	4.1	1.0
Próstata	1.9	6.0	0.0
Del estómago	1.8	3.1	1.1
Del colon	1.8	3.2	1.2
Higado	1.2	1.9	0.8
Del rectosigmoides, recto y ano	1.1	2.0	0.7
Vejiga	1.0	2.2	0.4
Labio, cavidad bucal y faringe	0.9	1.9	0.5
Páncreas	0.9	1.5	0.7
Cuerpo del útero	0.8	0.0	1.1
Melanoma y otros tumores de la piel	0.5	0.6	0.3
Esófago	0.4	1.1	0.1
Otros	65.8	56.8	70.3

CLASIFICACION

Desde el punto de vista epidemiológico y anatómico-patológico, se clasifica en: tipo I y el tipo II, los cuales no guardan relación uno con el otro; esta clasificación se basa en su relación con estrógenos, siendo el tipo I el relacionado a estrógenos el cual se origina de una lesión precursora (hiperplasia atípica o Neoplasia intraepitelial endometrial) y el Tipo II sin relación⁸.

El tipo I es el que se presenta más frecuentemente, son estrógeno dependientes, el 90 % son de estirpe histológica endometriode; son mejor diferenciados, y en general, están asociados a un mejor pronóstico. El tipo II es estrógeno independiente se presenta en mujeres de mucha mayor edad que el anterior, histológicamente indiferenciado, y puede con llevar a enfermedad extrauterina. Se relaciona con escasa supervivencia representa el 10% de todos los cánceres de endometrio (tabla 2)⁹.

Tabla 2 Subtipos clínico-patológicos

Tipo I	Tipo II
Estimulo estrogénico (+)	Estimulo estrogénico (-)
Crecimiento lento	Crecimiento rápido
Precursor: hiperplasia con atipias	Precursor: carcinoma intraepitelial endometrial
Tipo histológico: endometriode	Tipo histológico: seroso, células claras
Grado histológico: bajo	Grado histológico: alto
Profundidad de invasión: superficial	Profundidad de invasión: profunda
Cambios genéticos y moleculares: PTEN, K-RAS	Cambios moleculares: mutación P53 (90%)
Receptores hormonales (+)	Receptores hormonales (-)

FACTORES DE RIESGO

Uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar cáncer de endometrio es sin duda la exposición de estrógenos sin oposición. Estudios de casos y controles reportan un riesgo aumentado de 2 a 10 veces más, en comparación con la población femenina en general¹⁰.

La obesidad es también un factor importante de riesgo para desarrollar cáncer de endometrio. Mujeres con índice de masa corporal (IMC) por arriba de 30 aumenta riesgo de desarrollar cáncer de endometrio hasta 2 a 3 veces. De igual manera el riesgo relativo (RR) por muerte incrementa con el IMC para mujeres con cáncer de endometrio: para un IMC de 24 a 30 el RR de muerte es de 2.53, con IMC entre 35 y 40 es de 2.77 y aquellas con valores mayores de 40 tienen un RR de 6.2340¹¹.

El tamoxifeno es asociado con un incremento de riesgo de cáncer de endometrio; en mujeres con cáncer de mama que usan tamoxifeno, el RR de desarrollar cáncer de endometrio en comparación es 7-5 veces mayor que el grupo control. La nuliparidad y la diabetes mellitus incrementan de 2 a 3 veces la incidencia de la enfermedad¹².

Las lesiones precursoras como la hiperplasia endometrial se han asociado con el desarrollo de carcinoma endometriode. Mujeres con hiperplasia compleja con atipia tienen un riesgo de 29% de desarrollar cáncer endometrial tipo endometriode; e incluso hasta el 40% de pacientes con este tipo de hiperplasia coexiste con un adenocarcinoma endometriode al momento del diagnóstico. En las hiperplasias sin atipia, el riesgo es menor, siendo para la hiperplasia simple del 1% y para la compleja sin atipias del 3%¹⁰.

Tabla 3 Factores de riesgo para cáncer endometrial¹³

Factores demográficos

- Edad mayor 45ª RR 4–8
- Raza Blanca RR 2
- Nivel socioeconómico alto RR 1.3
- Historia familiar de cáncer endometrial RR 2
- Europea/EUA RR 2–3

Factores Hormonales / reproductivos

Estimulación Estrogénica Crónica:

- Reemplazo hormonal (estrógenos) RR 2–12
- Obesidad RR 10
- Menarca temprana/ Menopausia tardía RR 8
- Nuliparidad
- Anovulación RR 2–3
- Tumor Productor de estrógenos

Factores Biológicos

- Hiperplasia Endometrial RR 2 – 15
- Diabetes Mellitus RR 3
- Enfermedad de vesícula biliar RR 3.7
- Hipertensión RR 1.5
- Radioterapia pélvica previa RR 8
- Tamoxifeno RR 3–7

TAMIZAJE

Es discutible el papel que ocupa el escrutinio para esta neoplasia, ya que en más del 75% de las pacientes con CE el diagnóstico se realiza en etapa I, debido a que el sangrado vaginal es la manifestación inicial. Al no existir en la actualidad programas de escrutinio para CE, las mujeres con riesgo para desarrollarlo deben estar informadas. A partir de la menopausia, en caso de existir cualquier tipo de sangrado transvaginal (abundante o goteo no esperado), al igual que pacientes diabéticas asintomáticas mayores de 45 años y cualquier mujer mayor a 40 años con presencia de sangrado transvaginal anormal, así como en mujeres con citología cervical en donde se encuentre la presencia de células glandulares

atípicas se recomienda la realización de biopsia endometrial, reconociendo a la hiperplasia endometrial como la lesión precursora¹⁴.

El cáncer endometrial también puede ser causado por mutaciones genéticas esporádicas, en alrededor del 5% de las pacientes, la cual ocurre 10 a 20 años antes del cáncer esporádico. Se debe considerar un tamizaje en este tipo de casos. Mujeres consideradas de alto riesgo para el desarrollo de CE que son las que poseen historia familiar de cáncer de colon hereditario no polipósico y las pacientes con Síndrome de Lynch tipo II 8. En estas mujeres se recomienda el escrutinio para CE a partir de los 35 años¹⁵.

Se recomienda realizar un ultrasonido transvaginal basal previo al tratamiento con tamoxifeno. En el transcurso de su uso, ante la presencia de un endometrio con espesor mayor a 9 mm se deberá practicar histeroscopia con toma de biopsia, independientemente de la presencia o ausencia de sangrado transvaginal¹⁴.

Debido a que es variable el tiempo en que se puede desarrollar CE posterior al empleo de tamoxifeno, la vigilancia endometrial debe continuar después de suspenderlo por un periodo de 12 años. El uso de raloxifeno, antagonista selectivo de estrógenos representa menor riesgo para el desarrollo de CE que con el uso de tamoxifeno. Aquellas pacientes que cambian de tamoxifeno a un inhibidor de aromatasa como el anastrozol, letrozol o exemestano, presentan disminución del espesor endometrial y menor necesidad de histeroscopías y biopsias endometriales¹⁵.

CUADRO CLINICO

El 90% de los pacientes con cáncer endometrial presentara un sangrado vaginal anormal, sobre todo un sangrado pos menopáusico que se da generalmente en etapas tempranas, por lo tanto debe descartarse presencia de cáncer de endometrio en todas las pacientes con las siguientes características²:

- 1.- Toda paciente con metrorragia postmenopáusica.

- 2.-Mujeres pos menopáusicas con piometra.
- 3.-Mujeres pos menopáusicas asintomáticas con células endometriales en un extendido de Papanicolaou, sobre todo si son atípicas.
- 4.-Pacientes peri menopáusicas con hemorragia intermenstrual o ciclos de hiperpolimenorrea.
- 5.-Pacientes obesas con antecedente anovulación crónica.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Las pacientes con tumores serosos y de células claras a menudo presentan signos y síntomas sugestivos de cáncer de ovárico epitelial en etapa avanzada. La exploración abdominal no suele mostrar datos notables, excepto en casos avanzados que pueden cursar con ascitis y metástasis hepática o epiploica palpables¹⁶.

Durante el examen pélvico es importante inspeccionar y palpar la vulva, la vagina y el cuello uterino para descartar diseminación metastásica o u otras causas de hemorragia uterina. Debe realizarse un examen recto vaginal para valorar anexos y fondo de saco de Douglas ya que el carcinoma endometrial suele producir metástasis a estos sitios o de manera alternativa se pueden identificar tumores ováricos concomitantes como un tumor de células de la granulosa, un tecoma o un carcinoma ovárico epitelial¹⁶.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se realiza mediante estudio de biopsia, mismo que se decide realizar en base a factores de riesgo y espesor endometrial evaluado mediante ultrasonido transvaginal. , La biopsia puede realizarse en el consultorio empleando una cánula de Novak o Pipelle, O mediante histeroscopia, dilatación-curetaje o realizando legrado fraccionado, cuya sensibilidad para realizar el diagnóstico es del 78% (IC 95% 76.3-79.6%) y especificidad de 95.8% (IC 95% -96.1%)¹⁷

Si bien no hay un acuerdo sobre cuál es el espesor endometrial considerado como sospechoso de malignidad, se acepta que a partir de un de 5 mm es el recomendado para decidir realizar una biopsia¹⁸. Los estudios como el de Langer y el de Gull reportan un valor predictivo negativo del 99% y 100%, respectivamente en espesor del endometrio menor a 5 mm y 4 mm, tanto en mujeres pre menopáusicas como en pos menopáusicas^{19,20}.

ESTUDIOS DE EXTENSION

Debe realizarse una historia clínica detallada y exploración física completa con especial énfasis en búsqueda de hallazgos que sugieran afección extrauterina del tipo de el involucro parametrial, afección vesical y/o rectal. Los estudios de laboratorio deben incluir: biometría hemática, química sanguínea, perfil de coagulación, tele-radiografía de tórax, citología cervicovaginal y biopsia endometrial²¹.

La realización preoperatoria de estudios de gabinete tiene como objetivo detectar enfermedad extrauterina como es la afección ganglionar pélvica y/o para-aórtica, extensión a los anexos u otros órganos intraabdominales, identificación de factores pronóstico como involucro al estroma cervical e invasión miometrial. Se ha encontrado que pacientes con cáncer endometrial consideradas en etapa temprana previos a la cirugía, poseen enfermedad extrauterina en un 10% al 22% de los casos²².

El ultrasonido transvaginal es un método útil para identificar el espesor endometrial, es controversial su utilidad para la identificación preoperatoria de afección cervical, dependiendo mucho de la experiencia del radiólogo que lo practique, y pudiera no ser el mejor método²³.

La sensibilidad de la tomografía computada para la identificación de involucro al estroma cervical e invasión miometrial es menor al 20%, mientras que la sensibilidad para determinar afección ganglionar pélvica, para-aórtica y enfermedad anexial es del 60% con una especificidad del 92%²⁴.

El estudio que posee mayor eficacia para identificar invasión miometrial, enfermedad ganglionar es la resonancia magnética, con sensibilidad y especificidad de 87% y 100%, respectivamente, muy superior a otros métodos diagnósticos. Aún practicándose este estudio, la linfadenectomía no debe obviarse ante el riesgo de una posible subestadificación. Para detección de afección cervical, la resonancia magnética posee sensibilidad del 72% y especificidad de 93.2%²⁵.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

El estudio histopatológico debe reportar el tipo histológico y grado de diferenciación. El carcinoma endometriode es la variedad más frecuente, representa cerca del 80% de los carcinomas endometriales²⁶.

**Tabla 4 **

Clasificación histológica cáncer endometrial	
Endometriode (secretor, ciliado, papilar, villoglandular)	75% casos
Adenocarcinoma con diferenciación escamosa	
Adenoacantoma, adenoescamoso	
Seroso papilar	5-10% casos
Células claras	1-5% casos
Carcinosarcomas	1-2% casos
Mucinosos	1% casos
Carcinomas indiferenciados	

ESTUDIO

TRANSOPERATORIO

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 razones²⁷:

- Descartar malignidad en caso de duda diagnóstica histológica en endometrio mayor o igual a 5 mm 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

La precisión del estudio transoperatorio para determinar la infiltración miometrial es del 70% cuando se utiliza sólo la observación macroscópica, elevándose a 95% cuando se utiliza además cortes por congelación. El grado histológico en el estudio transoperatorio y en el estudio definitivo puede variar hasta en el 30% de los casos, siendo más frecuente sub-gradificar el tumor. La correlación entre el estudio transoperatorio y el estudio definitivo es del 75%²⁸.

ESTADIFICACIÓN

La siguiente clasificación quirúrgica ha sido adoptada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 2009, por sus siglas en inglés) y por el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer. Esta clasificación se corresponde (según vemos más adelante) con el sistema de estadiaje TNM (utiliza tres criterios: T (tumor) que hace referencia al tamaño y donde está localizado el tumor N (ganglios) valora si hay metástasis ganglionares y M (metástasis) en otras localizaciones.

Tabla 5 Clasificación y estadificación actualizada del cáncer de endometrio por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2009.

Estadio	Descripción
Etapa I G1, G2, G3	Tumor confinado al cuerpo uterino

Etapa IA G1, G2, G3	Sin invasión de más de la mitad del miometrio
Etapa IB G1, G2, G3	Invasión igual o más de la mitad del miometrio.
Etapa II G1, G2, G3	Tumor que invade el estroma cervical y no se extiende más allá del útero **
Etapa III G1, G2, G3	Propagación del tumor local y/o regional
Etapa IIIA G1, G2, G3	Tumor que invade la serosa del cuerpo uterino y/o anexos #
Etapa IIIB G1, G2, G3	Afectación vaginal y/o parametrios #
Etapa IIIC G1, G2, G3	Metástasis a la pelvis y/o ganglios linfáticos para-aórticos # Metástasis a ganglios pélvicos y/o para-aórticos IIIC1* Ganglios pélvicos positivos
Etapa IV G1, G2, G3	Tumor que invade vejiga y/o mucosa intestinal, y/o metástasis a distancia.
Etapa IVA G1, G2, G3	Invasión tumoral de vejiga y/o mucosa de intestino
Etapa IVB G1, G2, G3	Metástasis a distancia incluyendo ganglios intra-abdominales y/o ganglios linfáticos
** La complicación glandular endocervical solamente debe ser considerada como la etapa I y no como etapa II. # Citología positiva tiene declaración por separado, sin cambiar el escenario	

Tomado de: FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Sergio Pecorelli, Chairman International Journal of Gynecology and Obstetrics 105 (2009) 103–104

Tabla 6 Grados histológicos del Cáncer de endometrio

Estadio	Descripción
Grado 1	Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) es
Grado 2	Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) está
Grado 3	Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido (no morular y no escamoso) es

Tomado de Fundación Instituto Valenciano de Oncología Enero, 2007 Estadificación de la FIGO para Cáncer de Endometrio:2008 – 2009. Guías del NCCN 2011. ESMO, 2009

Factores pronósticos.

El pronóstico del cáncer de Endometrio en etapas tempranas es favorable, con tasas de supervivencia de 80%, excepto en enfermedades de alto riesgo, que al igual que en las enfermedades avanzadas, decae a menos del 50%²⁹.

A menos que las pacientes no sean candidatas a cirugía, la mayoría de las pacientes inician tratamiento con una cirugía radical. Típicamente la cirugía incluye histerectomía y salpingooforectomía bilateral con o sin linfadenectomía, realizada vía laparotomía tradicional, laparoscopia tradicional o incluso laparotomía robótica asistida. Posterior a la cirugía, la necesidad de tratamiento adyuvante estará basado en el reporte histopatológico final y la histología que pueden resultar diferentes al reporte de la biopsia inicial hasta en un 30% de los casos. El riesgo de recurrencia de la paciente puede entonces estimarse de acuerdo a los factores histopatológicos llevando a un análisis riesgo--beneficio del tratamiento adyuvante³⁰.

El tratamiento adyuvante postoperatorio continua siendo controversial, basándose en los factores pronósticos mayores en etapa clínica I para recurrencia y supervivencia que son edad, etapa clínica, tipo histológico, grado histológico, invasión miometrial, tamaño tumoral, invasión del espacio linfovascular y afección del istmo²⁹.

Tabla 7

Riesgo de Afección Ganglionar y Supervivencia Libre de Progresión a 5 años basado en la profundidad de invasión y grado³⁶.

Profundidad de Invasión Miometrial	Grado	Riesgo de Afección Ganglionar	Supervivencia Libre de Progresión a 5 años
Superficial (IA)	1 ó 2	<3%	>95%
Superficial (IA)	3		
<50% (IB)	1 ó 2	10%	80%
>50% (IC)	1 ó 2		
>50% (IC)	3		
Afección Cervical (II)	Cualquier Grado	30%	50%

Press J, Gotlieb W. Controversies In the Treatment Of Early Stage Endometrial Carcinoma. Obstetrics And Gynecology International. Volume 2012, Article ID 578490, 8 pages.

Edad

Las pacientes menores de 60 años tienen un pronóstico significativamente mejor con una supervivencia reportada de hasta 74% a 5 años, en comparación con las mayores de 70 años cuya supervivencia se reporta menor al 60%³¹.

Etapas clínicas

La mayor parte de las pacientes con cáncer de endometrio es diagnosticada en etapas tempranas, con buen pronóstico. Sin embargo, en etapas avanzadas la supervivencia a 5 años decae, siendo del 85-90% para etapas I hasta menos del 25% en etapas IV³².

Tipo Histológico

La histología endometriode tiene mejor pronóstico con una supervivencia reportada de 83% a 5 años, a diferencia de otras histologías llamadas en conjunto histologías no endometriodes, las cuales se caracterizan por un comportamiento más agresivo.

El carcinoma seroso papilar suele tener un comportamiento altamente agresivo, presentándose principalmente en pacientes mayores de 65 años y se ha reportado una supervivencia a 5 años de 53%. Respecto a la histología de células claras, la supervivencia a 5 años es de 62%. Ambas histologías presentan con una tasa de afección ganglionar pélvica del 9% y para aórtica del 18%³³.

Grado Histológico

Es un indicador pronóstico que se asocia en forma directa con la profundidad de invasión miometrial (Tabla 8). En general, a mayor grado tumoral, la probabilidad de profundidad en la invasión miometrial mayor al 50% se incrementa, siendo del 6% para el grado 1, 23% para grado 2 y 33% para grado 3, de acuerdo a la serie más reciente descrita por Chi, Barakat y colaboradores en 2008 para 349 pacientes estadificados quirúrgicamente en etapa clínica I endometriode³⁵.

Tabla 8

Relación entre grado tumoral y profundidad de invasión miometrial

Profundidad de invasión miometrial	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Total
Ninguna	49	45	16	110
<1/2	26	96	42	164
>1/2	5	41	29	75
Total	80	182	87	349

Tomado de Chi DS, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 271

Invasión miometrial

La profundidad de la invasión miometrial, principalmente en asociación con el grado histológico, se relaciona con la incidencia de metástasis ganglionar y extra linfática (Tabla 4). Además, es un factor predictivo para fallas al tratamiento y recurrencia, reportándose recurrencias de hasta 5% en enfermedad confinada al endometrio hasta 46% en invasión mayor al 50% del grosor miometrial³⁴.

Tamaño Tumoral

Desde 1960 (Gusberg y colaboradores), el tamaño de la lesión endometrial se utilizó como un factor pronóstico para recurrencia y afección ganglionar independiente del grado o la profundidad de la invasión miometrial.

Mariani y colaboradores reportaron en que pacientes con carcinoma endometriode grados 1 y 2 con afección miometrial menor al 50% sin evidencia de enfermedad extrauterina con una superficie menor a 2cm pueden ser tratados con histerectomía de forma segura³⁵.

Tabla 9

Incidencia de metástasis en ganglios pélvicos en relación con el grado tumoral y la profundidad de invasión miometrial.

Profundidad de invasión miometrial	Grado 1 (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Total (%)
Ninguna	0/49 (0)	2/45 (4)	0/16 (0)	2/110 (2)
Mitad interna	0/26 (0)	10/96 (10)	3/42(7)	13/164 (8)
Mitad externa	0/5 (0)	7/41 (17)	8/29 (28)	15/75 (20)
Total	0/80 (0)	19/182 (10)	11/87 (13)	30/349 (9)

Tomado de Chi DS, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. Int J Gynecol Cancer 2008; 18: 272

Invasión al espacio linfovascular

Es un factor de pronóstico, principalmente en asociación con tumores grado 3 o invasión miometrial profunda, con los cuales se asocia una mayor recurrencia a distancia. Se ha reportado hasta 23% de recurrencia en pacientes con estadios IB-IIA (clasificación FIGO 1988).

Afección del istmo o segmento uterino inferior

La mayoría de los cánceres del endometrio se desarrollan en el fondo y cuerpo uterino, siendo escasos los casos que afectan el segmento uterino inferior (3-6.3% de casos). Esta baja incidencia hace que haya pocos estudios sobre esta afección.

Dentro de las características que se han reportado, la afección del istmo se asocia más con carcinoma endometrial tipo II que tipo I, principalmente asociado a síndrome Lynch (1-2% de todos los casos, en afección del istmo se asocia hasta 29% de los casos con este síndrome).

Por otro lado, en comparación con los carcinomas del cuerpo y fondo uterino, los carcinomas del istmo se asocian con una baja expresión de receptores hormonales (<23% vs 54.5%), mayor porcentaje de invasión de la mitad externa del miometrio (46.2% vs 12.1%), citología peritoneal positiva (38.5% vs 15.2%) y afección ganglionar pélvica (30.8% vs 6.1%).

TRATAMIENTO POR GRUPOS DE RIESGO

Bajo riesgo: Incluye Estadios IA G1/G2

- Histerectomía total abdominal tipo I más SOB.
- Sin tratamiento adyuvante.

Riesgo intermedio: Estadios IB/ G1/G2

- Rutina de endometrio estadificadora.
- Tratamiento adyuvante:
 - ◆ Ganglios negativos: Braquiterapia.
 - ◆ Alta tasa de dosis >>> cuatro aplicaciones de 6 Gy c/u.
 - ◆ Baja tasa de dosis >>> 35 Gy a 0.5cm de la cúpula vaginal.
 - ◆ Ganglios positivos: Teleterapia pelvis total a una dosis de 50 Gy (1.8 a 2 Gy por día) por 25 a 28 fracciones, con técnica de caja cuatro campos + braquiterapia (según se mostro previamente).

Alto riesgo: Estadios I A/B –G3, no endometriode, carcinosarcoma, Estadios II y III, tumores mayores de 2 cm:

- Rutina de endometrio estadificadora.
- Tratamiento adyuvante:
 - ◆ Teleterapia + braquiterapia
 - ◆ Quimioterapia: carboplatino / paclitaxel.

Nota: en pacientes con afección miometrial mayor al 50% la secuencia sugerida es quimioterapia/ radioterapia/quimioterapia.

ADYUVANCIA

Papel de la Radioterapia Externa Adyuvante en Enfermedad Temprana

La radioterapia externa (RTE) se ha utilizado históricamente para el tratamiento adyuvante para el cáncer endometrial con factores de alto riesgo. Recientemente, algunos estudios aleatorizados y controlados analizaron el beneficio de la radioterapia adyuvante en las etapas tempranas con factores histopatológicos que indican un riesgo intermedio o alto para recurrencia. El primero de estos estudios, el PORTEC-1 fue un estudio multi-institucional realizado en grupos a quienes no se realizó linfadenectomía de rutina. En este estudio, las pacientes consideradas como de riesgo intermedio (G1 con invasión >50%, G2 cualquier invasión, G3 con <50% de invasión al miometrio) fueron aleatorizadas posterior a histerectomía sin linfadenectomía a radioterapia pélvica (46Gy) vs ningún tratamiento adyuvante, excluyendo a las pacientes en etapa clínica ICG3 sin dar braquiterapia vaginal. Aunque hubo una reducción en la tasa de recurrencia local a 5 años (4% vs 14%, $p < 0.001$), no hubo diferencia en la supervivencia global a 5 años (81% vs 85% $p = 0.37$). Un re-análisis de la supervivencia global a 10 años de este mismo estudio no mostró diferencia (66% vs 73%, $p = 0.09$). Otro hallazgo del PORTEC-1 fue que 31/35 de los pacientes con recurrencias vaginales (89%) tuvieron respuesta completa al tratamiento de salvamento con una tasa de supervivencia a 5 años de 65%.

Un estudio similar realizado por el Grupo de Ginecología Oncológica (GOG 99) aleatorizó a las pacientes completamente etapificadas de riesgo intermedio de recurrencia a radioterapia pélvica (50.4Gy) vs ningún tratamiento⁵³. Como en el PORTEC-1, aunque la tasa de recurrencia loco regional a 2 años fue inferior al grupo de radioterapia (3% vs 12%, $p = 0.007$), la tasa de supervivencia global a 4 años no fue significativamente diferente (92% vs 86%, $p = 0.557$). Ambos estudios demostraron que la radioterapia externa reduce el riesgo de recurrencia loco regional en 2/3, pero no mejoró la supervivencia global independientemente de haberse realizado linfadenectomía de rutina.

Basado en factores de riesgo para recurrencia en el PORTEC-1 se diseñó el estudio PORTEC 2 para comparar la radioterapia externa con la braquiterapia vaginal sola en el grupo de pacientes de riesgo intermedio alto (edad >60 años,

con etapa IC-G1-G2, etapas IB-G3 o cualquier etapa con etapas IIA, excluyendo IC, G3).

Las pacientes elegibles fueron aleatorizadas a radioterapia externa (46Gy) vs braquiterapia vaginal únicamente 55. No hubo diferencia en la tasa de recurrencia vaginal (1.6 vs 1.8%, p=0.74) o supervivencia global (79.6% vs 84.8%, p=0.57). Tampoco hubo diferencia en la tasas de recurrencia (vaginal o pélvica) o recurrencias pélvicas aisladas. Esta observación ha modificado la práctica clínica entre los radio oncólogos y la investigación se ha centrado además en el tratamiento sistémico como posibilidad de beneficio en adyuvancia (Tabla 10).

Tabla 10. Estudios Aleatorizados más Importantes que han comparado a la Radioterapia Externa vs Observación ó braquiterapia³⁶.

	Comparación Del tratamiento	Tasa de Recurrencia Local	Supervivencia Global a 5 años	Tasa de Recurrencias a Distancia	Toxicidad Grado 3/4
PORTEC 1	RTe vs Observación	4% vs 14% P<0.001	81% vs 85% P=0.31	8% vs 7%	2% vs 0.002%
GOG99	RTe vs Observación	3% vs 12% P<0.007	92% vs 86% P<0.06	5% vs 6%	5% vs 0.5%
PORTEC 2	RTe vs BT Vaginal	2.1% VS 5.1% P= 0.17	80% vs 85% P<0.57	6% vs 8%	2% vs <1%

Papel de la Quimioterapia Adyuvante en las Pacientes en Etapa Clínica I con Riesgo Intermedio-Alto de Recurrencia

Un interés creciente en la incorporación de la quimioterapia adyuvante en el tratamiento de la enfermedad temprana con riesgo intermedio alto. Las pacientes

del estudio PORTEC 1 con enfermedad IC G3 tuvieron una tasa de metástasis a distancia de 31% y tasa de supervivencia global de 58% a pesar de haber recibido radioterapia externa. Aunque el impacto de la quimioterapia en el contexto adyuvante no se ha definido completamente, existen varios estudios que demuestran su beneficio en la enfermedad avanzada. El estudio GOG 122 por ejemplo, estudio a mujeres con enfermedad avanzada por cáncer de endometrio (etapa III/IV con enfermedad residual postoperatoria) donde las pacientes fueron aleatorizadas a radioterapia externa a abdomen total vs quimioterapia (doxorubicina/cisplatino). Este estudio mejoró significativamente la supervivencia libre progresión y supervivencia global con quimioterapia de combinación, los estudios de otros regímenes de quimioterapia en cáncer endometrial localmente avanzado han ocasionado el desarrollo del actual protocolo GOG249 para pacientes con enfermedad temprana con riesgo intermedio-alto de recurrencia: Paclitaxel/Carboplatino. El estudio GOG177 comparó la doxorubicina/cisplatino (AP) con un régimen de 3 fármacos incluyendo taxol/doxorubicina/cisplatino (TAP). Este estudio demostró mejoría en las tasas de respuesta con mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global con la adición de paclitaxel pero incremento significativamente la toxicidad con el régimen de 3 fármacos. El concepto de la combinación de radioterapia con quimioterapia sistémica como tratamiento adyuvante para pacientes con riesgo intermedio alto es prevalente tanto en EUA como en Europa.

El GOG 249 actualmente está reclutando y aleatorizando pacientes a RTE o a una combinación de Braquiterapia Vaginal y quimioterapia (Paclitaxel/Carboplatino). El PORTEC III está también investigando actualmente este concepto al aleatorizar a las pacientes en alto riesgo de recurrencia I, II, IIIA, IIIC a radioterapia pélvica únicamente vs radioterapia pélvica con cisplatino seguida por carboplatino/paclitaxel.

FUNDAMENTACION DEL PROBLEMA

Planteamiento del problema

El cáncer de endometrio es una neoplasia que se presenta como la segunda neoplasia ginecológica a nivel mundial, ocupa la tercera causa de cáncer ginecológico en México según el Registro Histopatológico de neoplasias malignas 2003, al igual que lo que reporta la OMS GLOBOCAN 2008.

El INEGI reportó 74,685 muertes por cáncer en 2010 (13% de las muertes en México) de las cuales 1,142 (14% De los Tumores ginecológicos) Son por Cáncer endometrial. Su incidencia es casi seis veces mayor en Países desarrollados que en los no desarrollados, sin embargo su pronóstico es peor en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Por lo tanto cada vez es más frecuente el diagnóstico de esta neoplasia en nuestro país probablemente por los factores de riesgo que se están incrementando en nuestra población: edad mayor de 45 años, obesidad, diabetes Mellitus, hipertensión arterial.

Justificación

El presente estudio es relevante para identificar las características de este cáncer, cada vez más común dentro de la población de mujeres mexicanas, y así determinar las características clínicas e histopatológicas. Contribuyendo a un mejor entendimiento de la enfermedad, permitiendo comparar nuestros resultados con los reportados por la literatura, homogeneizando acciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de las pacientes diagnosticadas con cáncer endometrial en el periodo marzo 2012 a febrero 2014 en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez?

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de los últimos casos de pacientes diagnosticados con cáncer endometrial en el servicio de oncología del Hospital Juárez.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer las características socio demográficas en las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México.

Identificar el estado hormonal asociado a las pacientes con cáncer endometrio en el servicio de oncología del hospital Juárez de México.

Describir las principales variedades histopatológicas en pacientes con cáncer endometrial en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México.

Analizar el tratamiento empleado en pacientes con cáncer de endometrio en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México.

Describir los principales factores pronósticos en pacientes con cáncer endometrio en el servicio oncología Hospital Juárez de México.

HIPÓTESIS.

No aplica

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes con diagnóstico de cáncer endometrial en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México, de marzo 2012 a febrero 2014

DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo

Transversal

Observacional

Retrospectivo

UNIVERSO DEL ESTUDIO

Se revisarán los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio de la unidad de oncología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de marzo 2012 a febrero 2014

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes atendidas en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México.

Expediente Clínico completo.

Diagnostico histopatológico de Cáncer endometrial de esta unidad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

No aplica

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expediente incompleto

VARIABLES

GENERALES

- Edad
- Estado Hormonal
- Índice de masa corporal
- Ocupación
- Escolaridad
- Lugar de origen
- Antecedentes heredofamiliares
- Antecedentes personales no patológicos
- Comorbilidades
- Etapa clínica
- Variedad Histopatológica del tumor
- Factores pronósticos
- Numero ganglios cosechados
- Numero ganglios pélvicos positivos
- Numero ganglios paraórticos positivos
- Tratamiento empleado
- Complicaciones

METODOLOGÍA

Previa autorización del comité de ética e investigación y enseñanza, con aceptación del paciente, se ingresarán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Se registrarán los datos en la hoja de recolección

PRUEBA ESTADÍSTICA

Se analizarán los datos obtenidos con medidas de tendencia central (mediana, media, moda) y medidas de dispersión.

SPPS versión 15

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS, MATERIALES Y FINANCIEROS.

RECURSOS FÍSICOS.

Hospital Juárez de México, unidad de oncología, hoja de historia clínica de la consulta de oncología y notas además de hoja de recolección de datos.

RECURSOS FINANCIEROS

Papelería en general, computadora, bolígrafos.

RESULTADOS

En el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México en el periodo marzo 2012 a febrero de 2014 ocurrieron 42 casos de cáncer de endometrio. En la tabla 11 se muestran las características generales. Al momento del diagnóstico 16 pacientes eran mayores de 60 años (38.1%) y 26 pacientes eran menores de 60 años (61.9%), la edad promedio fue de 56.9 con un rango de 28 a 86 años y desviación estándar de 11.9.

El peso máximo fue 140 y el mínimo de 37 con una media de 64.95 y desviación estándar de 16.31, la talla máxima fue 1.65 y la mínima de 1.36 con una media de 1.52 desviación estándar de .05. Respecto al índice de masa corporal se encontró una máxima de 51.4 y una mínima de 18.8, con una media de 27.8 y desviación estándar de 5.91; cuando se clasificó el IMC se observó que 14 pacientes (33.3%) tenían valores de 30 kg/m² o más. Con relación a la ocupación 27 pacientes se dedicaban al hogar (64.3%), 10 fueron empleadas (23.8%), 3 fueron comerciantes (7.1%) y 2 fueron religiosas (4.8%). El grado de instrucción escolar fue primaria en 24 pacientes (57.1%), secundaria en 6 (14.3%), preparatoria en 5 (11.9%), licenciatura en 4 (9.5%) y analfabeta en 3 (7.1%). El lugar de origen fue en su mayoría del Distrito Federal en 17 (40.5%), seguido por Estado de México en 12 (28.6%), Hidalgo en 3 (11.9%).

Con respecto a la menarca se encontró: una edad máxima de 16 y mínima de 9 con una media de 12.9 y desviación estándar de 1.65. En cuanto a la edad de última menstruación se observó: edad máxima de 57 y mínima de 32 con una media de 45.3 y desviación estándar de 5.98. El estado hormonal fue de premenopausia en 14 pacientes (33.3%) y posmenopausia en 28 pacientes (66.7%)

Tabla 11 Características generales de las pacientes con cáncer endometrial

Edad (años)	Frecuencia (n)	%
<60 años	16	38.1
>igual 60 años	26	61.9
Ocupación	Frecuencia (n)	%
Hogar	27	64.3
Empleada	10	23.8
Comerciante	3	7.1
Religiosa	2	4.8
Lugar de Origen	Frecuencia (n)	%
Distrito Federal	17	40.5
Estado de México	12	28.6
Hidalgo	5	11.9
Escolaridad	Frecuencia (n)	%
Primaria	24	57.1
Secundaria	6	14.3
Preparatoria	5	11.9
Licenciatura	4	9.5
Analfabeta	3	7.1
Estado Hormonal	Frecuencia	%
Pre menopausia	14	33.3
Pos menopausia	28	66.7
IMC	Frecuencia	%
18.0-24.9	14	33.3
25.0-29.9	14	33.3
>igual 30	14	33.3

De los 42 casos analizados, el 81% de las pacientes no tenían antecedentes familiares de importancia y 19% cuentan con antecedentes de cáncer de mama, próstata, pulmón y otras. En toxicomanías se encontró tabaquismo en 9 pacientes (21.4%), alcoholismo y tabaquismo en 1 paciente (2.4%) y 32 pacientes (76.2%) sin antecedentes. Dentro de las comorbilidades observadas 9 pacientes eran portadoras de hipertensión arterial (21.4%), 8 pacientes con hipertensión arterial mas diabetes Mellitus (19%), 2 pacientes con diabetes Mellitus y 18 (42.9%) sin comorbilidades tabla 12.

Tabla 12 Comorbilidad de pacientes con cancer endometrial

Comorbilidades	Frecuencia (n)	%
Si	24	57.1
No	18	42.9
DM	2	4.8
HAS	9	21.4
DM + HAS	8	19
Otros	11	26.4

En la distribución por etapas clínicas se observó que más de la mitad de las pacientes se encontraban en etapa I, 24 pacientes (57.1%), mientras que 10 pacientes (24%) se clasificaron en etapa III, 3 pacientes (7.1%) en etapa IV y 5 (11.9%) no se etapificaron. Figura 1

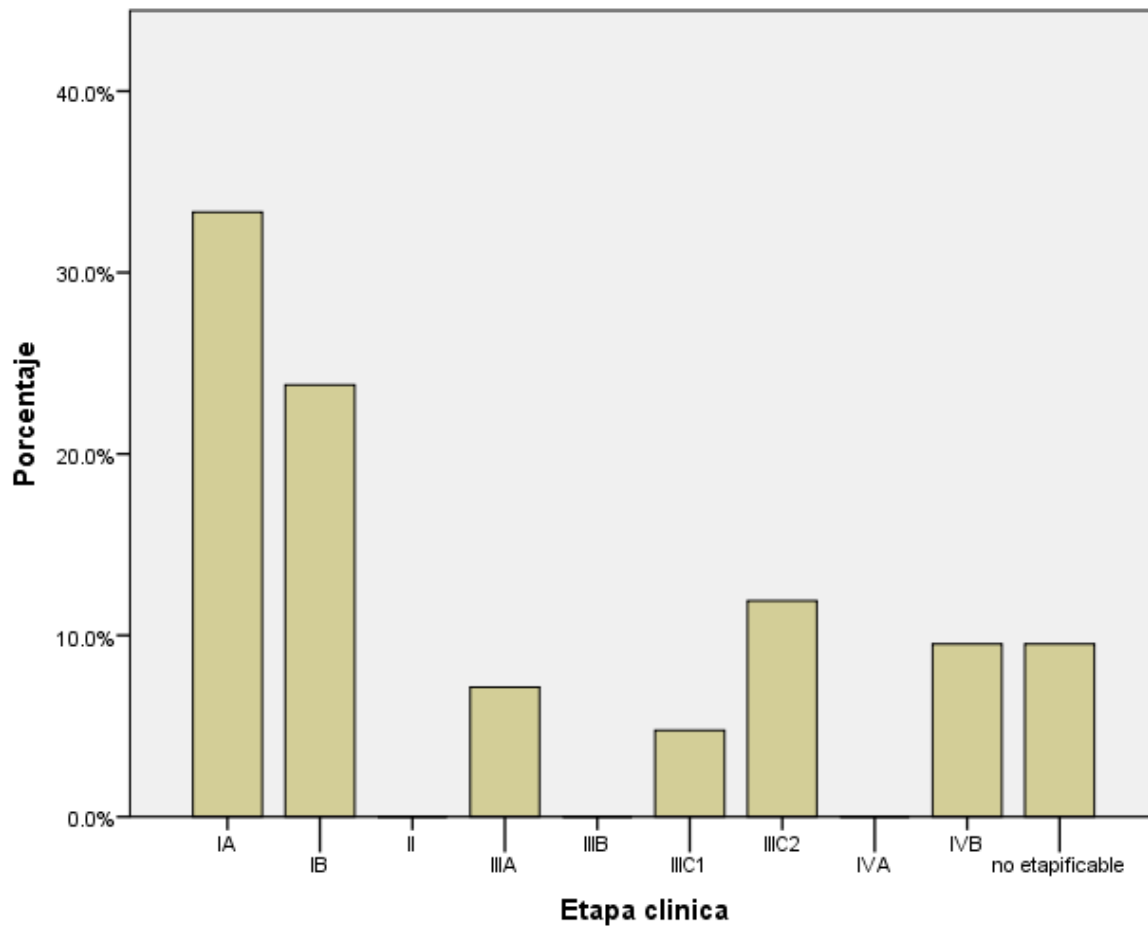
En el análisis de la variedad histológica, el tipo más común fue adenocarcinoma endometriode con 33 casos (78.6%), mientras que para los demás, denominados tipo II fueron solo 5 pacientes (12%), no se reportó en 3 pacientes (7.1%) y 1 con hiperplasia simple sin atipia (2.4%) figura 2

En relación al grado se encontró grado 3 en 18 pacientes (42.9%), grado 2 en 17 pacientes (40.5%), grado 1 en 3 pacientes (7.1%) y sin reportar en 4 pacientes (9.6%). Figura 3. En relación a las categorías de riesgo de recurrencia se clasificaron a 18 pacientes (42.9%) en riesgo alto, 10 pacientes (23.8%) en riesgo bajo y 9 (21.4%) en riesgo intermedio tabla 13

Tabla 13 Grupos de riesgo

Grupos de riesgo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Bajo riesgo	10	23.8
Riesgo intermedio	9	21.4
Alto riesgo	18	42.9
No etapificada	5	11.9
Total	42	100.0

Figura 1



Los datos en relación a los demás factores pronósticos se encuentran descritos en la tabla 14. Respecto a la invasión miometrial, esta fue menor al 50% en 20 pacientes (47.6%), mayor al 50% en 17 pacientes (40.5%), la invasión linfovascular estuvo presente en 14 casos (33.33%) y ausente en 22 casos (52.4%). La afección del istmo se encontró presente solo en 9 pacientes (21.4%) y ausente en 29 pacientes (69%).

Figura 2

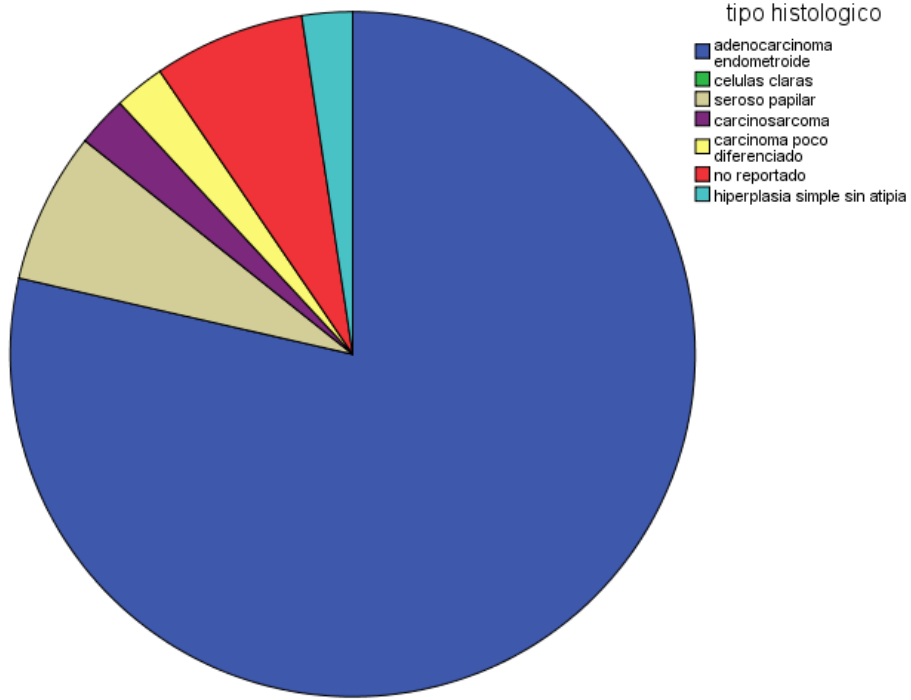


Figura 2

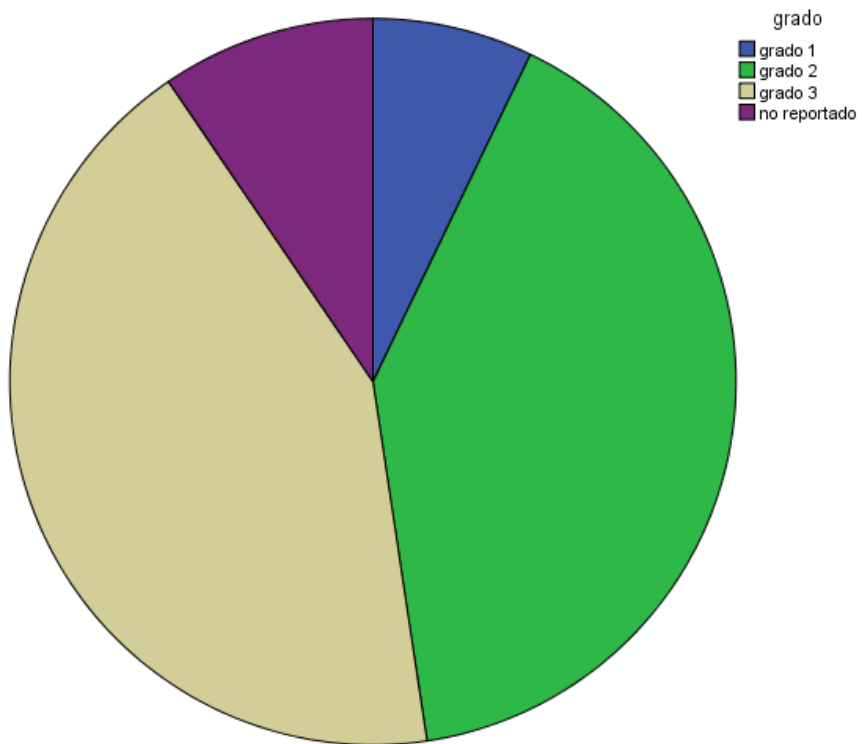


Tabla 14 Factores pronósticos

Invasión miometrial	Frecuencia (n)	Porcentaje %
Mayor al 50%	17	40.5
Menor al 50%	20	47.6
No especificado	5	11.9
Invasión linfocascular	Frecuencia (n)	Porcentaje %
Si	14	33.3
No	22	52.4%
No especificado	6	14.3%
Afección del istmo	Frecuencia (n)	Porcentaje %
Presente	9	21.4
Ausente	29	69
No especificado	4	9.5

En la tabla 15 se muestra la relación entre la profundidad de invasión miometrial y el grado histológico.

Tabla 15

Invasión miometrial	Grado				Total
	grado 1	grado 2	grado 3	no reportado	
> 50%	1	6	10	0	17
< 50%	2	11	7	1	21
No reportado	0	0	1	3	4
Total	3	17	18	4	42

De las 42 pacientes, se realizó linfadenectomía en 35 (83.3%), de las cuales esta fue solo pélvica en 8 pacientes (19%) y completa es decir pélvica y para aórtica en 27 pacientes (64.3%), obteniéndose en total 553 ganglios con un promedio de 13.17 ganglios por paciente, con un rango de 0 a 35 ganglios.

Tabla 16 Linfadenectomía en pacientes con cáncer endometrial

No. ganglios disecados	(n) pacientes	% Total
1 a 10	11	26.2
11 a 20	13	31.0
21 a 30	9	21.4
> 30	2	4.8
Ninguno	7	16.7
Total	42	100.0

En relación a la adyuvancia, 30 pacientes (71.4%) recibieron algún tipo de adyuvancia, y solo 12 pacientes (28.6%) no recibieron ninguna adyuvancia. Respecto a la radioterapia 33 pacientes (78.6%) recibieron radioterapia externa (pelvis, abdomen o braquiterapia) y 9 pacientes (21.4%) no recibieron RT tabla 17. Analizando las pacientes que recibieron quimioterapia se encontró que 32 pacientes (76.2%) no recibieron QT y 9 pacientes (21.6%) recibieron al menos 1 ciclo de CISCA (cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina) tabla 18.

Tabla 17

Radioterapia		Frecuencia	Porcentaje
	Braquiterapia	11	26.2
	RT pelvis + Braquiterapia	10	23.8
	No recibió	9	21.4
	RT pelvis + RP + BQT	4	9.5
	RT pelvis	3	7.1
	RT abdomen total + pelvis + BQT	1	2.4
	RT abdomen total	1	2.4

Tabla 18

Quimioterapia	Frecuencia	Porcentaje
6 CISCA	2	4.8
2 CBP/paclitaxel + 2 CISCA + acido zoledrónico	1	2.4
1 CISCA	2	4.8
4 CISCA	1	2.4
5 CISCA	1	2.4
1 CISCA + 1 AC	1	2.4
no recibió	32	76.8
4 ciclos Cisplatino semanal sensibilizante	1	2.4
3 CISCA + 7 ciclos cisplatino semanal sensibilizante	1	2.4
Total	42	100.0

DISCUSION

El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente en estados Unidos, en nuestro país es uno de los cánceres más prevalentes, y constituye el tercer cáncer ginecológico de importancia, por debajo de cáncer de cérvix y ovario.

El estudio de las variables epidemiológicas de nuestra muestra, constató que se trataba de una población muy similar a las descritas en la literatura científica mundial. La edad media fue de 56.9 años, 16 pacientes eran mayores de 60 años (38.1%) y 26 pacientes eran menores de 60 años (61.9%). Según los distintos estudios, el carcinoma de endometrio es más frecuente en edades superiores a 50 años existiendo un pico entre los 55 y 69 años, coincidiendo con los datos de nuestro estudio. Igualmente en nuestra muestra 14 pacientes (33.3%) se encontraban pos menopáusicas y más de la mitad (66.7%) se encontraban en estado menopáusico coincidiendo con la literatura; Creasman y Gallup estimaron que sólo el 3-5% de los casos se dan antes de los 40 años, mientras que Soliman encontró un 12 % de pacientes menores de 50 años.

El índice de masa corporal medio de la muestra fue de 27.8 con un rango de 18.8 a 51.4, algo inferior a estudios como el de Everett que encontraba un índice de masa corporal de 34 con un rango entre 15 y 69. Cuando se clasifico el IMC se observo que 14 pacientes (33.3%) tenían valores de 30 kg/m² y 14 pacientes (33.3%) sobrepeso, en la mayoría de los estudios las poblaciones muestran IMC por encima del rango de la obesidad que, como ya se ha expuesto, es uno de los factores de riesgo más conocidos para el desarrollo del carcinoma de endometrio.

La frecuente relación del CE con la obesidad se explica por la conversión a nivel del adipocito de la androstenediona, de origen suprarrenal y ovárico, la cual, está influenciada por la cantidad de tejido adiposo, y, por ende, la hiperestimulación estrogénica, en las obesas, ha de atribuirse a la acentuada transformación de esteroides que determina la instauración de un clima hormonal caracterizado por la presencia de elevados niveles de estrógenos, sobre todo de E1, lo que se traduce en una mayor exposición a los mismos, en la medida en que el tejido adiposo sea más abundante

El 81% de las pacientes no tenían antecedentes familiares de importancia y 19% cuentan con antecedentes de cáncer de mama, próstata, pulmón y otras. El 24% tiene exposición al tabaco, esto es por el nivel socioeconómico y la educación de las pacientes que acuden a nuestro servicio y el acceso a este tipo de sustancias.

Cabe destacar que 24 pacientes (57.1%) presentaron alguna patología médica asociada, destacando hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca. De acuerdo con la literatura la Diabetes Mellitus y la hipertensión arterial se encuentran frecuentemente en el cáncer de endometrio. Se ha estudiado mucho el efecto de la diabetes y la obesidad mórbida sobre la inducción de cáncer endometrial, existiendo evidencia fisiopatología del efecto de los factores de crecimiento epidérmicos (IGFs) sobre el epitelio endometrial, induciendo a su proliferación y crecimiento.

Según el National Cancer Data Base de los Estados Unidos 2012, el 69,6% de los cánceres de endometrio se presentan en etapa I, un 7,1% en etapa II, 8,3% en etapa III y un 6,7% en etapa IV. En nuestra casuística 24 pacientes (57.1%), se encontraban en etapa I, mientras que 10 pacientes (24%) se clasificaron en etapa III, 3 pacientes (7.1%) en etapa IV y 5 (11.9%) no se etapificaron.

Como ya se ha comentado, la estirpe histopatológica más frecuente en el carcinoma de endometrio es el tipo endometriode. Como ya describió Bokhman en 1983. En nuestra población, el tipo más común fue adenocarcinoma endometriode con 33 casos (78.6%), mientras que para los denominados tipo II fueron solo 5 pacientes (12%), no se reporto en 3 pacientes (7.1%) y 1 con hiperplasia simple sin atipia (2.4%).

En las series publicadas por los distintos autores se encuentran cifras similares: Creasman y cols encuentran un 84% de carcinomas endometriodes y un 6% de seroso papilar y células claras. Kitchener y cols. En el estudio ASTEC encuentran un 79 y 80% de carcinomas endometriodes en los dos grupos del estudio, un 1 y 2% de las células claras y un 3 y 5% de seroso papilares. Panici encontró un 92% de estirpe endometriode, un 0,01% de células claras y un 0.6% de seroso papilares. Zaino tiene un 85,1% de carcinomas endometriodes (puros, villoglandulares y con diferenciación escamoso), un 5% de células claras y un 7,7% de seroso papilares.

Se han identificado múltiples factores pronósticos para el carcinoma endometrial: tipo histológico, diferenciación histológica, estadio de la enfermedad, invasión miometrial, citología peritoneal, metástasis a ganglios linfáticos. La invasión miometrial se ha demostrado como un factor determinante para la positividad de los ganglios linfático y por lo tanto de la supervivencia. En nuestra población encontramos que esta fue menor al 50% en 20 pacientes (47.6%), mayor al 50% en 17 pacientes (40.5%).

En el estudio ASTEC hallaron un 13-14% de cánceres confinados al endometrio, un 46-55% de tumores que invadían menos de la mitad del miometrio y un 31-41% con invasión de más de la mitad del miometrio. En nuestra serie existe una mayor proporción de carcinomas con invasión menor del 50% del miometrio, en el estudio de Fujimoto el 64,5% de las pacientes tenían una afectación miometrial menor o igual al 50% y el 35,5% de más del 50% de afectación, valores muy similares a los que encontramos en nuestro estudio.

Muy relacionado con la invasión miometrial se encuentra el grado de diferenciación tumoral. En nuestras pacientes se encontró grado 3 en 18 pacientes (42.9%), grado 2 en 17 pacientes (40.5%), grado 1 en 3 pacientes (7.1%) y sin reportar en 4 pacientes (9.6%). Kitchener y cols encuentran un 31-33% de tumores con grado tumoral 1, un 43-44% con grado 2 y un 20-23% con grado 3, lo cual es diferente a lo reportado en nuestro estudio.

Otro factor histológico de gran repercusión en el pronóstico del cáncer endometrial es la infiltración del espacio linfovascular. Según los distintos autores, se cifra en un 15% en estadios I siendo del 5% cuando la infiltración miometrial era menor de la mitad y del 70% cuando afectaba al tercio externo miometrial, en nuestro estudio se encontró presente en 14 casos (33.33%) y ausente en 22 casos (52.4%), así mismo La afección del istmo se encontró solo en 9 pacientes (21.4%) y ausente en 29 pacientes (69%). Algunos autores encuentran porcentajes muy superiores como Fujimoto con un 34,6% de infiltración moderada alta.

En el presente estudio se realizó linfadenectomía en 35 (83.3%), de las cuales esta fue solo pélvica en 8 pacientes (19%) y completa es decir pélvica y para aórtica en 27 pacientes (64.3%), obteniéndose en total 553 ganglios con un promedio de 13.17 ganglios por paciente, con un rango de 0 a 35 ganglios.

Este ha sido un punto de discusión tanto su realización de la linfadenectomía pélvica y para-aórtica así como el número óptimo de ganglios que deben extirparse, mismo que ha variado de un número de 14 a 20 ganglios. Mariani y cols, definieron que el número de ganglios necesarios para considerar óptima una linfadenectomía debe ser mayor a 10 para la pélvica y mayor a 5 en la para aórtica. En otro estudio se obtuvo un promedio de 16 ganglios a nivel pelviano y 3,3 en el nivel para aórtico

El punto más controvertido es el que versa sobre la realización o no de linfadenectomía pélvica y/o para aórtica y con qué grado de radicalidad. Estudios como el ASTEC lejos de aportar claridad a la cuestión, ha generado grupos enfrentados: unos proponen no realizar linfadenectomía en las pacientes con estadio I, basándose en los resultados de dicho estudio. Estos autores se basan en el bajo riesgo de metástasis ganglionares en este estadio, que es aproximadamente del 10% y que no se ha demostrado mejoría en la supervivencia global en estas pacientes mientras que aumenta la morbilidad inherente a la técnica otros siguen al pie de la letra las indicaciones de la FIGO y proponen realizar linfadenectomía pélvica y para aórtica en todos los casos, esgrimiendo la necesidad de establecer el estadio correcto de la enfermedad. En nuestro estudio se realizó linfadenectomía pélvica o completa en 83.3% de las pacientes.

En nuestro estudio 30 pacientes (71.4%) recibieron algún tipo de adyuvancia, y solo 12 pacientes (28.6%) no recibieron ninguna adyuvancia. Respecto a la radioterapia 33 pacientes (78.6%) recibieron radioterapia (externa a pelvis, abdomen o braquiterapia) y 9 pacientes (21.4%) no recibieron RT. Igualmente se encontró que 32 pacientes (76.2%) no recibieron QT y 9 pacientes (21.6%) recibieron al menos 1 ciclo de CISCA (cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina).

La radioterapia pélvica ha mostrado tener un beneficio en aquellas pacientes con múltiples factores de riesgo como edad, estado hormonal, invasión linfovascular, invasión miometrial, etapa clínica, histología, grado. Durante mucho tiempo el tratamiento adyuvante con braquiterapia fue utilizado como modalidad única en

paciente con cáncer de endometrio Grado 1 y 2, solo un estudio (SORBE 2009) analizó pacientes de bajo riesgo con tratamiento a base de braquiterapia vaginal contra no recibir ningún tratamiento sin encontrar beneficios en supervivencia global, ni reducción en recurrencia loco regionales versus aquellas que no recibieron tratamiento.

El beneficio de recibir radioterapia o no en paciente llevadas linfadenectomía pélvica y para aórtica es controversial tres estudio han contribuido a analizar estos datos ASTEC/EN.5, GOG 99 Y Soderini 2003. Sin encontrar diferencia significativas en supervivencia global entre radioterapia y no radioterapia en mujeres con linfadenectomía pélvica o para aórtica.

El estudio PORTEC 1 con un seguimiento a 10 y a 15 años analizó paciente que recibieron radioterapia versus aquellas que no recibieron de mostró que la radioterapia externa reduce las recurrencia loco regionales pero no tiene ningún impacto supervivencia global o supervivencia causa específica.

En aquellas pacientes de riesgo intermedio un estudio (PORTEC 2) compara el tratamiento a base de radioterapia externa versus braquiterapia en pacientes de riesgo intermedio alto el cual la braquiterapia fue efectiva en el control vaginal sin diferencia significativa en control loco regional comparado con radioterapia externa.

CONCLUSIONES

El cáncer endometrial es el tercer cáncer ginecológico más importante, se presenta principalmente en etapa I. Ocurre principalmente en mayores de 50 años, y en pacientes pos menopáusicas.

El principal tipo histológico sigue siendo la variedad endometriode y se encuentra asociado principalmente a obesidad, Diabetes mellitus e Hipertension arterial como ya hemos visto.

Los factores pronósticos mas importantes son invasioin miometrial y grado de diferenciación tumoral, y esto se correlaciona con supervivencia y metástasis ganglionares

Se realizo linfadenectomía completa en 64.3% de las pacientes estudiadas, obteniendo con un promedio de ganglios similar a la literatura

Aunque la radioterapia no reduce la supervivencia global, ésta sí reduce la recurrencia loco regional. Sin embargo, para la mayoría de las pacientes el empleo de braquiterapia vaginal provee este beneficio minimizando la morbilidad a largo plazo. El uso de la etapificación quirúrgica evita manejos adyuvantes innecesarios al definir pacientes en riesgo alto que pudieran beneficiarse de tratamientos adyuvantes agresivos como quimioterapia o radioterapia.

Cabe destacar que falta un seguimiento de mayor tiempo de estas pacientes para estudiar variables como sobrevida, periodo libre de enfermedad asi como recurrencias, lo cual no se realizo por ser un estudio retrospectivo de 2 años.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel R, et al. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63: 11–30
2. Berek & Hacker. *Gynecologic Oncology*, 5th. Ed.
3. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2005. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.
4. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4783-91.
5. Yong WF, Cheung TH, Lo KW, et al. Identification of molecular markers and signaling pathway in endometrial cancer in Hong Kong Chinese women by genome-wide gene expression profiling. *Oncogene*.2007; 26:1971-8.
6. INEGI. Serie Estadísticas Vitales. Edición 2008. Obtenido de <http://www.inegi.org.mx>
7. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003. Compendio morbilidad/mortalidad.
8. Ruvalcaba---Limón E, et al. Primer Consenso Mexicano de Cáncer de Endometrio Grupo de investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos De México “GICOM”. *Rev Invest Clin* 2010; 62(6): 585---605.
9. FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Sergio Pecorelli, Chairman *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 105 (2009) 103–104.
10. Wright JD, et al. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet* 2012; 379: 1352–1360
11. Grady D, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta---analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–313.
12. Weiderpass E, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131--1137.
13. Grönross M, Salmi TA, Vuento MH, Jalava EA, Tyrkkö JE, Maatela JI et al. Mass screening for endometrial cancer directed in risk groups of patients with diabetes and patients with hypertension. *Cancer* 1993; 71 (4): 1279-1282.
14. Zoorob R, Anderson R, Cefalu C, Sidani M. Cancer screening guidelines. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1101-1112.
15. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society Guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 27-41.
16. DiSaia PJ, Creasman WT. *Oncología Ginecológica Clínica*, 6th, Elsevier-Science 2002, Madrid España, pp 115-167, 137-164
17. Solima E, Brusati V, Ditto A, Kusamura S, Martinelli F, Hanozet F et al. Hysteroscopy in endometrial cancer: new methods to evaluate transtubal leakage of saline distensión medium. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2):214.e1- 214.e4.
18. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Kundt G et al. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer* 2001; 37(1): 64-71.

19. Gull B, Carlsson SA, Karlsson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 509-515.
20. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, Johnson SR, Espeland MA, Trabala JF et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *N Engl J Med* 1997; 337(25): 1792-1798.
21. National Comprehensive Cancer Network [sede Web]*. Fort Washington: NCCN Clinical practice guidelines in oncology; 2009. Uterine Neoplasms. V.I.2008.[48 pantallas]. Disponible en: www.nccn.org
22. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212(3): 711-718.
23. sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(5): 560-566.
24. Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, Montz FJ, KM. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 67-70.
25. Chung HH, Kang SB, Cho JY, Kim JW, Park NH, Song YS et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 654-659.
26. Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Guía Clínica del Cáncer de endometrio, Enero ,2007.
27. Tavassoli FA, Devilee P (eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
28. Baker P, Oliva E. A practical approach intraoperative consultation in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 3: 353-365
29. Koh, W.J. "Early stage Endometrial cancer: to radiate or not to radiate---that is the question," *Gynecologic Oncology*, vol. 110, no. 3, pp. 271-274, 2008.
30. Press J, Gotlieb W. Controversies In the Treatment Of Early Stage Endometrial Carcinoma. *Obstetrics And Gynecology International*. Volume 2012, Article ID 578490, 8 pages.
31. Sorosky Joel. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120:383-9
32. Colombo N, et al. Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines For diagnosis, treatment And follow---up. *Annals of Oncology* 2011; 22 (6):
33. Kong A, et al. Adjuvant Radiotherapy for Stage I Endometrial Cancer: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta---analysis. *JNCI Oxford Journals*. 2012; 104 (21): 1625---1634.
34. Miao JW, Deng XH. High---risk Endometrial cancer may be benefit from adjuvant radiotherapy plus chemotherapy. *Chin J Cancer Res*. 2012; 24(4): 332---339.
35. Lachance JA, Et al. The effect of age On clinical/pathologic eatures, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):470---5.