

21

11217



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**" MANEJO CONSERVADOR DEL  
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO.  
EXPERIENCIA INSTITUCIONAL."**

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN:**  
**GINECOLOGÍA Y**  
**OBSTETRICIA**  
**P R E S E N T A :**  
**DRA. ASYADETTE ALICIA BARRERA GARCIA**

**ASESOR DE TESIS:**  
**DR. GONZALO MARQUEZ ACOSTA**



**MÉXICO, D.F.**

**2002**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

*Rubén Bolanos*

**Vos. Bos. DR. RUBEN BOLAÑOS ANCONA**

Jefe del departamento de enseñanza

*Roberto Ahued*

**Vos. Bos. DR. ROBERTO AHUED AHUED**

Prof. Titular del curso de Ginecología y Obstetricia

*Gonzalo Marquez Acosta*

**Vos. Bos. DR. GONZALO MARQUEZ ACOSTA**

Asesor de Tesis

*Dr. Aguirre*

SUBDIRECCION DE INVESTIGACION  
DIVISION DE ESTADISTICA Y CENCUS  
FACULTAD DE MEDICINA  
TI. 201. 100

**Dedicada a:**

**Deni:**

Te quite algunos segundos de mi vida, que te pertenecían, mas el día de hoy te los regreso, hechos papel.

Para que sepas que en todo momento, durante mi residencia, tú fuiste la luz y la esperanza.

Te amo, más allá de las estrellas.

**A mis padres.** Alicia y Francisco.

**A mis hermanos.** Aurea, Jerica, Suah, Francisco, Roberto y Javier

**A mis compañeros y grandes amigos.** Pao, Adrián, Juan, Alejandro, Fabían, Memo, Gerardo.

**Al Dr. Gonzalo Márquez, por su ayuda, tiempo y paciencia. ¡Muchas Gracias!**

**Y sobre todo...a mis pacientes.**

**¡Muchas Gracias a Todos!**

# INDICE.

<b>1.</b>	Resumen.....	<b>4</b>
<b>2.</b>	Introducción	
	<b>2.1.1 Marco teórico</b>	
	<b>2.1.1.1 Carcinoma de endometrio</b>	
	2.1.1.1.1 Epidemiología.....	6
	2.1.1.1.2 Incidencias.....	6
	2.1.1.1.3 Patogéni.....	7
	2.1.1.1.4 Morfología.....	7
	2.1.1.1.5 Grado histológico.....	8
	2.1.1.1.6 Clasificación.....	8
	2.1.1.1.7 Cuadro clínico.....	10
	2.1.1.1.8 Diagnóstico .....	10
	2.1.1.1.9 Tratamiento.....	11
	2.1.1.2 Mujeres menores de 40 años y adenocarcinoma de endometrio.....	12
	2.1.1.3 Manejo del adenocarcinoma de endometrio con progestágenos.....	13
	<b>2.1.2 Justificación.....</b>	<b>16</b>
	<b>2.1.3 Objetivos.....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	Material y métodos	
	<b>3.1.1. Diseño.....</b>	<b>19</b>
	<b>3.1.2. Lugar y duración.....</b>	<b>19</b>
	<b>3.1.3. Universo.....</b>	<b>19</b>
	<b>3.1.4. Unidades de observación.....</b>	<b>19</b>
	<b>3.1.5. Método de muestreo.....</b>	<b>19</b>
	<b>3.1.6. Tamaño de la muestra.....</b>	<b>19</b>
	<b>3.1.7. Criterios de inclusión, de exclusión             y de eliminación.....</b>	<b>20</b>
	<b>3.1.8. Variables en estudio</b>	
	3.1.1.1. Variable dependiente.....	21
	3.1.1.2. Variable independiente.....	21
	<b>3.1.9. Plan terapéutico.....</b>	<b>23</b>
	<b>3.1.10 Aspectos éticos.....</b>	<b>24</b>
<b>3.</b>	Resultados y análisis .....	<b>25</b>
<b>4.</b>	Discusión y conclusiones.....	<b>31</b>
<b>5.</b>	Bibliografía.....	<b>37</b>

**FALTA  
PAGINA**

**4**

## INTRODUCCIÓN.

### 1. MARCO TEORICO

#### 1.1 Carcinoma de endometrio.

**1.1.1 Epidemiología:** El cáncer de cuerpo uterino es la octava neoplasia maligna más frecuente en mujeres de todo el mundo, después del cáncer de mama, cuello uterino, colon y recto, estómago, pulmón, ovario y boca y faringe.

Las tasas de incidencia más altas son las de Estados Unidos, Canadá y países europeos, en tanto que las más bajas se encuentran en países de Asia, Africa y Latinoamérica. <sup>(6)</sup> En estado Unidos, es la cuarta neoplasia más frecuente; diagnosticándose aproximadamente 33,000 nuevos casos cada año, lo que representa el 6% de todos los canceres y el 2% de muertes en mujeres a causa de cáncer. <sup>(4,22)</sup>

El cáncer de endometrio es el tipo más frecuente de neoplasia maligna del cuerpo uterino y contribuye con casi 95% de las correspondientes para cavidad uterina. <sup>(5)</sup>

En México, para 1999 el cáncer de endometrio ocupó el quinto lugar en neoplasias malignas en mujeres, precedido por el cáncer cervicouterino in situ e invasor, el de mama, de piel y ovario. <sup>(39)</sup>

**1.1.2 Incidencia:** El carcinoma endometrial es raro en mujeres menores de 40 años. Su máxima incidencia se encuentra en pacientes en edad postmenopausica ( 55 a 65 años), aunque en el 2

al 14% (11,12,15-17,19,22) de los casos se pueden presentar en mujeres menores de 40 años.

Bokham postula la existencia de dos diferentes presentaciones de cáncer endometrial:

- ③ El tipo I, caracterizado por ser estrógeno-dependiente, asociado a los factores de riesgo tradicionales y con un pronóstico favorable.
- ③ El tipo II que se presenta en pacientes sin evidencia de estímulo estrogénico prolongado, sin factores de riesgo identificables y con un pronóstico desfavorable.

Los factores de riesgo para desarrollar carcinoma de endometrio tipo I, se resumen dentro del cuadro número 1.

Cuadro 1. Factores de riesgo en cáncer de endometrio
<b>Factores endógenos</b>
Menarca precoz ( antes de los 11 años de edad)
Menopausia tardía
Ciclos menstruales largos o irregulares
Infertilidad
Obesidad
Diabetes mellitus e hipertensión arterial
Tumores ováricos productores de estrógenos
Historia familiar de cáncer (especialmente cáncer familiar de mama, ovario y colon)
<b>Factores exógenos</b>
Terapia hormonal (incrementando en aquellas con 10 o más años de uso y con dosis elevadas de los estrógenos conjugados)
Uso de tamoxifen
Dieta alta en grasas animales

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**1.1.3 Patogénia:** Diversos estudios sugieren que las mujeres con exposición prolongada a estrógenos endógenos o exógenos no contrarrestados por la progesterona tienen un mayor riesgo para desarrollar cáncer de endometrio,<sup>(6)</sup> ya que uno de los efectos de los estrógenos sobre el endometrio es estimular el crecimiento, mientras que la progesterona tiene un efecto protector, al disminuir la proliferación celular y reduciendo los estrógenos biológicamente activos (E2), *in situ*.

**1.1.4 Morfología:** Macroscópicamente, los carcinomas de endometrio forman tumores polipoides localizados o neoplasias difusas que abarcan a la totalidad de la superficie endometrial. La extensión miometrial produce nódulos subserosos y serosos y el tumor acaba por extenderse a la estructuras peritoneales por continuidad directa. Esta bien definida la capacidad del cáncer de endometrio para diseminarse a la cavidad abdominal por vía transcelómica, hecho que justifica la realización de lavado peritoneal en el manejo quirúrgico de esta neoplasia. Se producen metástasis ganglionares pélvicas y paraaórticas, con hallazgos histopatológicos de hasta un 35% de metástasis ganglionares paraaórticas, sin evidencia de metástasis ganglionares pélvicas. Por último el tumor puede alcanzar por vía hematógena los pulmones, los huesos y otros órganos.<sup>(5)</sup>

Histológicamente la mayoría de los carcinomas endometriales son adenocarcinomas

endometrioides (85 a 90%), que se caracterizan por un patrón glandular más o menos definido, formado por células epiteliales cilíndricas estratificadas y malignas. <sup>(5)</sup> Otros tipos histopatológicos del carcinoma de endometrio son el adenoescamoso, el papilar seroso, el de células claras, el mucinoso y el epidermoide.

**1.1.5 Grado histológico.** El esquema de gradación es un sistema arquitectónico basado en el porcentaje de componentes sólidos del tumor, este se presenta en el cuadro 2. El 66% de los adenocarcinomas de endometrio tienen un grado 1 de diferenciación. El grado de diferenciación se ha aceptado durante mucho tiempo como uno de los indicadores pronósticos más sensibles. <sup>(8)</sup> En una revisión de 244 pacientes con etapa I de la enfermedad, Genest encontró una supervivencia a cinco años del 96% para el grado 1, mientras que para el grado 2 y 3 las supervivencias fueron del 79 y 70% respectivamente. <sup>(9)</sup>

**Cuadro 2. Grado de diferenciación del cáncer endometrial**

Grado 1 cuando hay menos del 5% de crecimiento sólido
Grado 2 cuando hay entre 6 y 50% de crecimiento sólido
Grado 3 cuando hay más del 51% de crecimiento sólido

**1.1.6. Clasificación:** La etapificación del cáncer de endometrio puede ser clínica y quirúrgica.

**Etapificación clínica:** considera el tamaño del útero y la extensión de la enfermedad al cervix o fuera del cuerpo uterino; ya que esta clasificación es poco específica y puede subetapificarse a un número importante de pacientes, en la actualidad no es la de mayor uso y queda restringida para

las pacientes no sean candidatas a tratamiento quirúrgico (cuadro 3).

Cuadro 3. Estadificación clínica del cáncer del endometrio	
Etapas FIGO	Características del tumor
I	Limitado al fondo uterino
	IA La cavidad uterina mide 8 cm o menos
IB	La longitud de la cavidad uterina es mayor a 8 cm
II	El tumor se extiende al cuello del útero
III	Diseminación regional del tumor a la pelvis
IV	Enfermedad pélvica avanzada o metástasis a distancia
IV A	El tumor invade la mucosa de la vejiga o rectosigmoides
IV B	Metástasis distantes

FIGO 1971

**Etapificación quirúrgica:** La ineficiencia de la etapificación clínica fue demostrada por Cowles en 1985; el legrado fraccionado diagnóstico de manera errónea compromiso cervical en el 50% de los casos y el grado de diferenciación se modifico en el 20% de los tumores. Los más importantes indicadores pronósticos, tales como la profundidad de invasión del miometrio, la presencia de metástasis ganglionares y la diseminación fuera del útero pueden ser determinadas por evaluación quirúrgica-patológica (cuadro 4).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 4. Estadificación patológica-quirúrgica del cáncer del endometrio	
Etapas FIGO	Características del tumor
I	<b>Limitado al fondo uterino</b>
	IA Sin invasión miometrial
	IB Invasión miometrial del 50% o menos
IC Invasión miometrial de más del 50%	
II	<b>El tumor se extiende al cuello del útero</b>
	IIA Diseminación glandular superficial
IIB Invasión del estroma	
III	<b>Diseminación regional del tumor a la pelvis</b>
	III A Afección de la serosa uterina o los anexos o citología peritoneal positiva
	III B Metástasis vaginales
III C Metástasis a ganglios pélvicos o paraaórticos	
IV	<b>Enfermedad pélvica avanzada o metástasis a distancia</b>
	IV A Invasión a la mucosa de la vejiga o recto confirmada por biopsia
	IV B Metástasis distantes

FIGO 1989 <sup>[36]</sup>

**1.1.7 Cuadro clínico:** La fase inicial de casi todos los carcinomas endometriales consta de una expansión polipoide dentro del revestimiento endometrial, pequeñas zonas de necrosis o rotura superficial en el tumor, que causan hemorragia vaginal anormal, en consecuencia las pacientes acuden refiriendo metrorragia. Existen pacientes asintomáticas, en las cuales la identificación de factores de riesgo a través de la historia clínica nos debe hacer sospechar y buscar la neoplasia. (2,5)

**1.1.8 Diagnóstico:** El diagnóstico definitivo se realiza por estudio histopatológico del endometrio mediante biopsia o legrado. Aproximadamente el

75 a 80% de las mujeres cursan con etapas tempranas y en dos terceras parte con una grado favorable de diferenciación. <sup>(2,5,8,10)</sup>

La sospecha clínica de neoplasia endometrial debe apoyarse en estudios paraclínicos como el ultrasonido pélvico abdominal o endovaginal preferentemente complementado con doppler flujo color, lo que determinara el grosor de la cavidad endometrial y el aporte vascular del endometrio. La telerradiografía de tórax es útil para corroborar o descartar enfermedad pulmonar, lo que ubicaría a la paciente en una etapa avanzada.

Otros estudios como la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética, pueden ser útiles para determinar la extensión de la enfermedad, aunque su disponibilidad no se encuentra a todos lo niveles.

Los marcadores tumorales, especialmente el CA-125 y antígeno carcinoembrionario se deberán incluir dentro de la valoración preoperatoria de la paciente, ubicándolos como parte importante en el seguimiento de la paciente, para el diagnóstico de enfermedad recurrente, ya que debido a su baja especificidad su trascendencia diagnóstica en etapas tempranas. es baja.

**1.1.8. Tratamiento:** La técnica para la etapificación quirúrgica incluye: incisión media, lavado de cavidad peritoneal con 100 a 150 cc de solución salina fisiológica, exploración de la cavidad abdominal y de la pelvis, histerectomía extrafascial (Tipo I) con salpingooforectomía bilateral, biopsia de ganglios retroperitoneales y pélvicos, biopsia de epiplón y biopsia de sitios de sospecha. Dependiendo del etapa patológico-

quirúrgica se indicara terapia coadyuvante. (2,5,8,9)

## **1.2. Mujeres menores de 45 años y adenocarcinoma de endometrio.**

El cáncer de endometrio es raro en mujeres menores de 40 años, representando del 2 al 14% (11,12,15-17,19,22) de los casos. El factor de riesgo más importante, en este grupo de edad, es la exposición prologada a estrógenos sin oposición (ejm. hiperestrogenismo de origen ovárico, infertilidad, obesidad, etc). Los síntomas que presentan corresponden a un sangrado uterino disfuncional, por lo que el diagnóstico, se basara principalmente en los antecedentes de riesgo, con que cuenta la paciente.

Se ha reportado asociación con neoplasias de ovario 4.5% al 29.4% de los casos, en este grupo de pacientes. (3,11,16) Afortunadamente el carcinoma de endometrio en pacientes jóvenes se diagnóstica en estadios tempranos y con un grado bajo de diferenciación, lo que se asocia con excelentes rangos de sobrevida. (3,11,12,15,16,22)

El tratamiento de elección para un carcinoma de endometrio en estadio 1 y grado bajo de diferenciación es laparotomía exploradora con lavado peritoneal, histerectomía total abdominal y salpingooforectomía bilateral, reportándose en la literatura un rango de sobrevida del 70 al 95%. (12,21,22) Para las pacientes jóvenes este tratamiento resulta en envejecimiento temprano y esterilidad.

Se han reportado estudios desde los años 60, en los cuales se ha demostrado que el tratamiento conservador con progestágenos, resulta en

regresión de la tumoración, con preservación de la fertilidad y sin reducción en los rangos de sobrevida.

### **1.3. Manejo con progestágenos del carcinoma de endometrio.**

Desde 1959 en que Kistner<sup>(6)</sup> demostró que las progestágenos, producían marcados cambios en glándulas y estroma en hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio y en 1960, en estudios realizados por Kelley y Baker<sup>(6)</sup>, demostraron regresión de la neoplasia a partir del uso de progestágenos; se ha propuesto el uso de los mismos como tratamiento conservador para pacientes con adenocarcinoma de endometrio.

El que los progestágenos provoquen una regresión de los cánceres endometriales fue atribuido en un principio al efecto hormonal directo sobre el tumor. Posteriormente se encontró que los tejidos que responden a hormonas, contienen un receptor específico que se une al esteroide. Este receptor tiene características especiales ya que el lugar de unión a la hormona es específico, tiene una gran afinidad y es saturable. En el caso de los receptores de progesterona, al unirse a esta hormona, producen una serie de respuestas biológicas que finalizan con la disminución de la actividad mitótica y la promoción de la diferenciación celular en el endometrio.<sup>(6)</sup>

Actualmente se ha propuesto que la progesterona tiene un doble efecto protector, en primer lugar disminuyendo la proliferación celular del endometrio directamente, mediante los

mecanismos antes mencionados , y en segundo lugar se ha propuesto, que *in situ*, induce la isoenzima deshidrogenasa 17(beta) hidroxisteroide tipo 2, lo que resulta en disminución de estrógenos biológicamente activos (E2).<sup>(7,37)</sup> Se cree que los progestágenos utilizados en el tratamiento conservador de endometrio funcionan de está manera, sin embargo aún faltan estudios para demostrarlo.<sup>(38)</sup> En la literatura se han reportado solo algunos estudios del manejo conservador del carcinoma de endometrio temprano a base de progestágenos con resultados muy variables:

- ③ 62-75% de regresión por Podczaski<sup>(6)</sup>
- ③ 10.3% de regresión por Podratz<sup>(14)</sup>
- ③ 75% de regresión por Randall and Kurman<sup>(18)</sup>

Tal diferencia en los resultados, al parecer es resultado de la forma de selección de las pacientes candidatas a tratamiento. Sin embargo hasta el momento no se ha definido las características ideales para su selección.

El tratamiento conservador con progestágenos, no es del todo inocuo, se ha reportado que hasta el 6% de las pacientes que se someten a este manejo pueden presentar progresión de la neoplasia durante el tratamiento; por lo que las pacientes deberán ser informadas sobre los riesgos y solo se indicara en pacientes con deseos fuertes de conservar la fertilidad, así mismo en cuanto se compruebe la regresión de la neoplasia, se referirán a un servicio de reproducción asistida para conseguir embarazo y

posterior al mismo valorar la realización de tratamiento convencional para carcinoma de endometrio, para no afectar el pronóstico de las paciente.

## 2. JUSTIFICACIÓN.

En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) se ingresan al año aproximadamente 1500 pacientes con esterilidad, de las cuales un tercio tienen un factor endocrino ovárico como causante de la misma. Si consideramos que el factor de riesgo más importante para desarrollar un cáncer de endometrio es la exposición prolongada a estrógenos sin oposición. Tenemos por lo tanto, un grupo bien identificado de pacientes con factores de riesgo para desarrollar cáncer de endometrio. El otro problema a considerar en estas pacientes son sus fuertes deseos de conseguir un embarazo.

En las pacientes con esterilidad y diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio el tratamiento radical termina con la posibilidad de conseguir un embarazo. Por lo que el poder ofrecerles un tratamiento a base de progestágenos, para conservar la fertilidad se encuentra bien justificado.

### **3. OBJETIVOS.**

#### **3.1 Objetivo general:**

Reportar los resultados del tratamiento conservador con progestágenos como tratamiento primario en pacientes con esterilidad y diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado (grado 1), etapa IA, dentro del Instituto.

#### **3.2 Objetivos específicos:**

- 1.2.1. Reportar las características epidemiológicas de las pacientes menores de 35 años con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio
- 1.2.2. Reportar la tasa de regresión de adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado (grado1), sin invasión miometrial lograda con tratamiento con progestágenos en nuestras pacientes.
- 1.2.3. Reportar el rango de embarazos conseguidos en estas circunstancias.
- 1.2.4. Plantear un método de selección de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado (grado1), etapa IA candidatas a tratamiento conservador.
- 1.2.5. Conocer si el tratamiento conservador

para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado (grado1), afecta la evolución de la neoplasia y el pronóstico de la paciente.

- 1.2.6. Análisis estadístico mediante prueba de t de student de las variables epidemiológicas identificadas para saber si estas influyeron en el resultado del tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**1. Diseño:** Se realizo un estudio clínico prospectivo, longitudinal, descriptivo experimental.

**2. Lugar y duración:** El estudio se realizo en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Perinatología entre junio de 1996 y junio del 2002.

**3. Universo:** Pacientes con carcinoma de endometrio que acudieron al servicio de Oncología durante el período establecido.

**4. Unidades de observación:** Pacientes con carcinoma de endometrio, referidas por el servicio de esterilidad y con deseos de conservar la fertilidad que acudieron al servicio de Oncología durante el periodo establecido.

**5. Método de muestreo:** no aleatorio por casos consecutivos.

**6. Tamaño de la muestra:** Se incluyeron a todas las pacientes con carcinoma de endometrio bien diferenciado (grado 1) , sin invasión a miometrio y deseos de conservar la fertilidad a quienes se les dio tratamiento conservador.

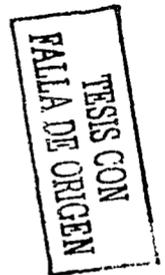
## **7. Criterio de inclusión, exclusión y eliminación.**

### **7.1 Criterios de inclusión:**

1. Edad menor de 35 años.
2. Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de endometrio tipo endometriode.
3. Bien diferenciado (grado 1).
4. Ausencia de invasión miometrial o diseminación extrauterina corroborado a través de ultrasonido abdominal o endovaginal.
5. Con deseo de conservar la fertilidad.
6. Aceptación del tratamiento conservador de endometrio, una vez informada de los riesgos de progresión de la neoplasia y falla del tratamiento.

### **7.2 Criterios de exclusión:**

1. Edad mayor de 35 años
2. Pacientes con adecarcinoma de endometrio diferente al tipo endometriode.
3. Evidencia clínica o por ultrasonido de extensión neoplásica hacia el miometrio o fuera del útero.
4. Tumores moderadamente o poco diferenciados (grado 2 y 3)
5. Pacientes sin deseos de conservar la fertilidad.
6. Pacientes con hijos vivos sanos.
7. Rechazo del tratamiento conservador.



### **7.3 Criterios de eliminación:**

1. Persistencia de la enfermedad al término del tratamiento, corroborado por diagnóstico histopatológico del material obtenido en la biopsia fraccionada de endometrio postratamiento conservador.
2. Pacientes con regresión de carcinoma de endometrio tipo endometriode grado 1 a hiperplasia endometrial y con persistencia o progresión de enfermedad a pesar de un segundo ciclo de tratamiento.
3. Evidencia clínica o por imagen de progresión de la enfermedad.
4. Abandono del tratamiento por no llevarlo a cabo de manera integra.

### **8. Variables en estudio:**

#### **8.1 Variable dependiente:**

- ③ Adenocarcinoma de endometrio

#### **8.2 Variable independiente:**

- ③ Edad
- ③ Edad de la menarca
- ③ Esterilidad por factor endocrino ovárico
- ③ Índice de masa corporal
- ③ Paridad

- ③ Tipo histopatológico
- ③ Grado de diferenciación
- ③ Invasión miometrial

### 8.3 Variables en estudio:

1. Adenocarcinoma de endometrio:  
Clasificación cualitativo nominal  
Escala de medición: presente, ausente
2. Edad: la que tenía la paciente al momento del diagnóstico de carcinoma de endometrio.  
Clasificación: cuantitativa continua  
Escala de medición: según la cronología de la paciente.
3. Edad de la menarca: la edad que tenía la paciente presentar su primera menstruación.  
Clasificación: cuantitativa continua  
Escala de medición: según la cronología de la paciente.
4. Esterilidad por factor endocrino ovárico: Incapacidad para conseguir un embarazo, después de un año d intentarlo, sin protección.  
Clasificación: nominal  
Escala medición: endocrino ovárica, tubo peritoneal, uterina, cervical, masculina.
5. Índice de masa corporal: Es la relación que se obtiene de dividir el peso en kilogramos sobre la talla en metros, al cuadrado.  
$$IMC = \frac{\text{peso(K)}}{(\text{talla(m)})^2}$$
  
Clasificación: cuantitativa  
Escala de medición: Obesidad IMC mayor a  $30\text{K/m}^2$ , sobrepeso:  $25\text{-}30\text{K/m}^2$ , normal:  $24\text{-}20\text{K/m}^2$ .
6. Paridad: Número de embarazos antes del diagnóstico de carcinoma de endometrio.  
Clasificación: cuantitativa  
Escala: Número de embarazos previos al diagnóstico.

7. Tipo histopatológico  
Clasificación: nominal  
Escala : endometroide, adenoescamoso, papilar seroso, de células claras, mucinoso y epidermoide.
8. Grado de diferenciación  
Clasificación: cuantitativa  
Escala: grado 1, 2 y 3. De acuerdo al esquema de gradación recomendado por la FIGO (cuadro 2).
9. Invasión miometrial: se evaluó la invasión miometrial mediante el uso de ultrasonido.  
Clasificación: nominal  
Escala: presente o ausente

**9. Plan terapéutico.** El protocolo de manejo incluye:

1. Ablación endometrial por legrado uterino instrumentado.
2. Manejo con acetato de medroxiprogesterona 500mg tres veces a la semana, vía oral por cuatro meses.
3. Legrado biopsia fraccionado de endometrio cuatro semanas después de haber terminado el tratamiento.
4. Si el estudio histopatológico reportaba endometrio secretor se le consideraba como regresión de la neoplasia, la paciente era enviada al servicio de esterilidad, para continuar con manejo reproductivo.
5. Cuando se reportaba hiperplasia de endometrio, se daba un segundo ciclo de tratamiento por 4 meses más y posterior al mismo se realizaba un legrado biopsia fraccionado.
6. Si en el primer y segundo legrado no se demostraba regresión de la lesión se consideraba como fallo del manejo, dándose tratamiento radical.

**Figura 1. Flujo de pacientes:**



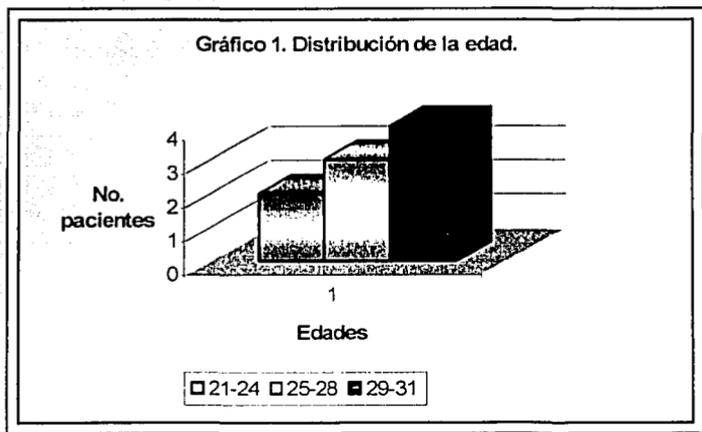
**10. Aspectos éticos:** Todas las pacientes recibieron información de los beneficios y riesgos de someterse a un tratamiento conservador; al cual accedieron verbalmente.

Se solicitó autorización al servicio de Oncología, para acceder los expedientes clínicos de las pacientes incluidas en el estudio. Comprometiéndome a hacer uso de la información con fines exclusivos de investigación.

## RESULTADOS Y ANÁLISIS.

Se incluyeron un total de nueve pacientes con adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado sin invasión miometrial, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión.

La edad promedio, al momento del diagnóstico, fue de 27 años, con una mediana de 28 años, una moda de 30-31 años y un rango de 21 a 31 años. (Gráfica 1)

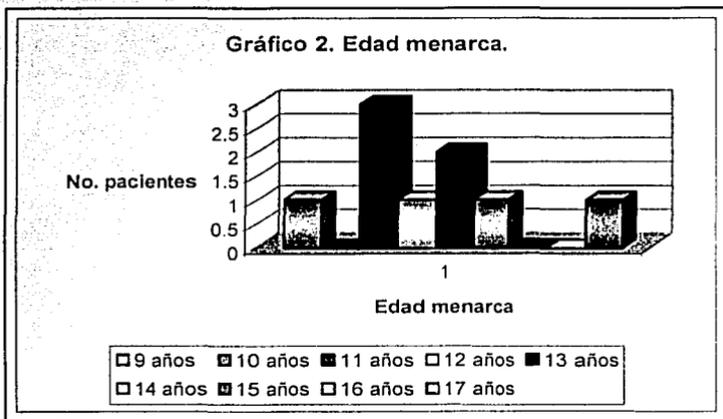


Ninguna de las pacientes cuenta con antecedentes familiares de neoplasias, ni antecedentes personales de enfermedades crónico degenerativas (principalmente diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica crónica).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

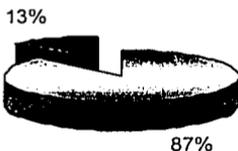
Todas cursaban con esterilidad, con factor endocrino-ovárico, como causante de la misma. Cuatro pacientes comenzaron a menstruar antes de los 12 años, considerándose como menarca precoz.

La edad promedio de la menarca fue de 12 años, con una mediana de 12 años, una moda de 11 años y un rango de 9 a 17 años de edad. (Gráfico 2)



Ocho pacientes eran nulíparas al momento del diagnóstico (88.8%) y en una se realizó el diagnóstico de carcinoma de endometrio en material obtenido de un legrado uterino por aborto a las 6 semanas de embarazo, contando con antecedente de esterilidad. (Gráfico 3)

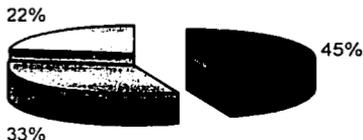
Gráfico 3. Paridad al momento del diagnóstico



□ NULIGESTA ■ PRIMIGESTA

Cuatro pacientes (44.4%) tenían un IMC dentro de límites normales; dos (22.2%) cursaban con sobrepeso, y tres (33.3%) eran obesas. (Gráfico 4)

Gráfico 5. Índice de masa corporal.



■ NORMALES □ OBESIDAD □ SOBREPESO

El diagnóstico de carcinoma de endometrio se realizó por el personal del servicio de Patología de este instituto mediante estudio histopatológico, de biopsias de endometrio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para determinar la invasión a miometrio, es bien sabido que el estándar de oro es el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica. Sin embargo debido al deseo de mantener la fertilidad en nuestras pacientes, esta se determino con el uso de ultrasonido abdominal o endovaginal.

El progestágeno que se utilizó fue el Acetato de medroxiprogesterona (AMPG) en 9 pacientes. En el cuadro No 5, se resume el tiempo de tratamiento de cada una de las pacientes.

Cuadro 5. Tratamiento		
Casos	Dosis medicamento	Tiempo de tratamiento
1	AMPG 500mg lunes, miércoles y viernes	3 meses
2	AMPG 500mg lunes miércoles y viernes	4 meses
3	AMPG 500mg lunes, miércoles y viernes	4 meses
4	AMPG 500mg lunes, miércoles y viernes	Dos ciclos 4 meses c/u
5	AMPG 500mg lunes, miércoles y viernes	4 meses
6	AMPG 500mg lunes, miércoles y viernes	4 meses
7	AMPG 500mg lunes, miércoles y viernes	4 meses
8	AMPG 500mg lunes, miércoles y viernes	3 meses
9	AMPG 500mg lunes, miércoles y viernes	4 meses

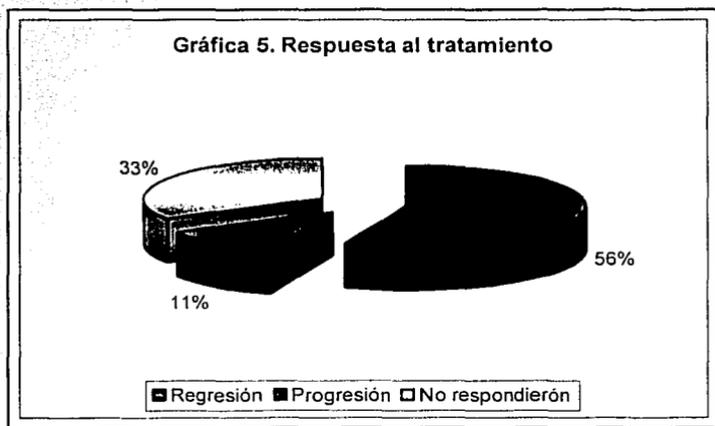
En tres casos (2,6 y 9, 33.3% de los casos), posterior al tratamiento, la biopsia reportó en dos casos adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado y en uno moderadamente diferenciado, considerándose fallo del manejo por lo que se decidió realizar tratamiento radical.

Un caso presento invasión al miometrio (caso 8, 11.1% de los casos) durante el tratamiento, por lo que se decidió dar tratamiento radical.

En el caso cuatro, en el estudio histopatológico

posterior a primer ciclo de tratamiento se reporto hiperplasia adenomatosa sin atípicas, por lo que se indico un segundo ciclo de tratamiento, posterior al cual se reporto endometrio secretor, se considero como regresión de la neoplasia.

En cuatro pacientes (casos 3,5,7 y 9) la biopsia reporto endometrio secretor. Por lo el 55.8% de las pacientes experimento regresión de la tumoración. (Gráfico 5)



El caso número tres logró un embarazo espontáneo posterior al tratamiento (11.1%), el cual llego a termino,. Los casos cuatro, siete y nueve actualmente se encuentran en manejo por el servicio de esterilidad, en busca de un embarazo.

En el caso número cuatro se encontró un tumor

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

concomitante de ovario derecho benigno (11.1%).

Se realizó el seguimiento de las pacientes por 6 y hasta 72 meses (promedio 20 meses). Sin registrarse muertes, hasta junio del 2002. Así mismo tanto las pacientes en manejo conservador como aquellas quienes se sometieron a tratamiento radical se encuentran sin evidencia de enfermedad. Por lo que el rango de sobrevida es del 100%.

No se encontraron diferencias significativas, mediante prueba de t de student, en cuanto a la edad ( $P > 0.05$ ), antecedente de esterilidad ( $P > 0.05$ ), edad de la menarca ( $P > 0.05$ ) e índice de masa corporal ( $P > 0.05$ ), entre el grupo de pacientes que experimento regresión de la tumoración con el tratamiento a base de progestágenos y el que no respondió.

## DISCUSIÓN.

El carcinoma de endometrio, no es frecuente entre mujeres menores de 40 años, se reporta que solo el 2 al 14% de las pacientes con este diagnóstico pertenecen a este grupo de edad. Asociándose en la mayoría de las ocasiones a historia de exposición prolongada a estrógenos, como es el caso del hiperandrogenismo de origen ovárico, obesidad, estrógenos exógenos, etc. (3,4,8,12,15-23,31)

En nuestra revisión el 89% de las pacientes eran nulíparas, el 100% con factor endocrino ovárico como causante de esterilidad, 55% tenían antecedente de menarca precoz, 33% eran obesas y 22% presentaban sobrepeso; hallazgos que concuerdan con lo reportado en la literatura sobre la exposición prolongada a estrógenos como factor de riesgo con más peso para desarrollar adenocarcinoma de endometrio en pacientes menores de 40 años. (15-20)

Uno de los casos (11.1%), presento un tumor de ovario derecho benigno, concomitante. Lo que coincide con la relación reportada por Evans et al del 11% (3) y por Crissman, et al del 12.5%. (11)

Cuando sé diagnóstica carcinoma de endometrio en una paciente, el tratamiento de elección es quirúrgico con resultados favorables (~ 95% de sobrevida a los cinco años). Sin embargo el resultado final es la perdida de la fertilidad y un la inducción de un climaterio prematuro.

Por lo tanto un tratamiento a partir de progestágenos resulta aceptable en aquellas

pacientes que quieren conservar la fertilidad.

En el ámbito mundial los reportes de éxito son contradictorios, mientras algunos autores reportan regresión de hasta el 89%.<sup>(6,14,18,19,22)</sup> otros como Kimming<sup>(24)</sup> solo reportan 10% de éxito. El acetato de medroxiprogesterona es la progestágeno más usada para tratamiento conservador de carcinoma de endometrio, en los diferentes estudios. Se ha reportado también el uso de megestrol, clomifeno, tamoxifeno y  $\Delta$  caproate deshidroprogesterona con similares resultados.<sup>(18,25)</sup> Hasta el momento, sin embargo, no se ha llegado a un acuerdo en cuanto a tiempo, dosis y progestágeno ideal para el tratamiento.

En el estudio ocho pacientes se manejaron con acetato de medroxiprogesterona 500 mg el lunes, miércoles y viernes, por 4 meses. Solamente una paciente requirió de un ciclo adicional con las mismas dosis y tiempo de duración. Cincuenta y seis por ciento de las pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento, similar a lo reportado en la literatura.

En cuanto a las pacientes que no respondieron favorablemente:

- ③ Una paciente experimento progresión de la tumoración (11.1%). Este hallazgo es mayor a lo reportada por Vinker, et al, del 6%.<sup>(22)</sup>
- ③ El 33% de las pacientes no respondió al manejo conservador, continuando con diagnóstico de carcinoma de endometrio bien diferenciado en el estudio histopatológico que se realizo posterior a primer ciclo de tratamiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Por lo que el promedio de fracaso del tratamiento a base de progestágenos fue del **44%**, en este estudio. Nuestros hallazgos se encuentran dentro de lo reportado en estudios previos. Sin embargo, de acuerdo a la revisión de la literatura, el medir los receptores para esteroides en estas pacientes antes de iniciar el manejo, puede mejorar nuestros índices de éxito, ya que:

1. El grado histológico del tumor se relaciona positivamente con los receptores positivos para progesterona y estrógenos y negativamente con receptores negativos para estrógenos y progesterona ( $P < 0.05$ ) según reportes de Creasman et al. <sup>(34)</sup>
2. Se ha observado mayor recurrencia de tumores con receptores negativos para progesterona y estradiol en estadio I del adenocarcinoma de endometrio.
3. La sobrevida fue mayor en pacientes con receptores de progesterona positivos. <sup>(35)</sup>

Por lo que actualmente se recomienda medir, en todas las pacientes con carcinoma de endometrio los receptores para estrógenos y progesterona, debido a que los progestágenos inhiben el crecimiento celular en el carcinoma endometrial, cuando hay expresión alta de receptores de progesterona. <sup>(35,36)</sup>

En este estudio la medición de receptores no fue posible, porque no contamos con el recurso, pero

en estudios posteriores la presencia de receptores positivos para progesterona deberá ser un criterio de inclusión; ya que implican pacientes con menor riesgo para persistencia o progresión de la enfermedad.

En la literatura los porcentajes de logro de embarazo ya sea espontáneos o, la mayoría de las ocasiones, mediante alguna técnica de reproducción asistida, que llegan a termino después de un tratamiento conservador de adenocarcinoma de endometrio llegan hasta un 20%.<sup>(18,24,27-31)</sup> En este estudio solo se registro un embarazo posterior al tratamiento, el cual llevo a termino (11.1%), la paciente actualmente se encuentra sin evidencia de enfermedad.

Existen reportes de casos de adenocarcinoma de endometrio y embarazo. En 1998, Schammel et al., recopilo 14 casos y reporto 5, de los cuales 4 se diagnosticaron en estudio histopatológico de restos óvulo placentarios.<sup>(31)</sup>

En nuestro estudio reportamos un caso de adenocarcinoma de endometrio diagnosticado por estudio histopatológico de restos óvulo placentarios de un embarazo de 6 semanas, esta paciente no respondió al tratamiento con progestágenos, por lo que se realizo tratamiento radical y actualmente se encuentra sin evidencia de enfermedad.

## **Conclusiones.**

1. En pacientes con adenocarcinoma de endometrio menores de 35 años, el factor de riesgo más importante para desarrollarlo es la

exposición a estrógenos sin oposición.

2. Los rangos de regresión del adenocarcinoma de endometrio en pacientes sometidas a tratamiento conservador dentro del Instituto son favorables. Mismos resultados que podrían mejorar con la utilización de estudios de imagenología tales como la TAC o RMN, determinación de receptores hormonales.

3. Proponemos que el perfil de la paciente candidata a tratamiento conservador incluya: **pacientes menores de 35 años, con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio tipo endometriode con grado 1 de diferenciación sin evidencia de invasión miometrial, asociados a exposición a estrógenos sin oposición, que deseen conservar la fertilidad, ausencia de metástasis y receptores hormonales presentes** <sup>(19,34,31,32)</sup>.

4. Nuestro rango de embarazos logrados es bajo en comparación con otras series, esto podría mejorar si dentro del protocolo de tratamiento se incluyera el que las pacientes pasaran a una técnica de reproducción asistida directamente, una vez que se ha corroborado la regresión de la neoplasia.

5. En nuestras pacientes solo se presentó un caso de progresión de la neoplasia, lo que está de acuerdo a la literatura. Sin embargo hasta el momento tenemos una sobrevida del 100% y ninguna de nuestras pacientes ha presentado recaídas, por lo que consideramos que el

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

tratamiento conservador no afecto el pronóstico favorable de nuestras pacientes.

6. El análisis estadístico de variables epidemiológicas no demostró diferencias significativas entre el grupo que respondió y el que no respondió al tratamiento conservador.

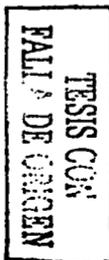
7. El manejo conservador no excluye la necesidad de realizar un tratamiento una vez que la paciente ha completado un embarazo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**BIBLIOGRAFÍA.**

1. Burke, T.W., Eifel, P.J., Murgia, F.M. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 5a. edición. Estados Unidos de Norteamérica: Edit. Lippincott-Raven, 1997; pag.1478-1491.
2. Burke, T.W., Tortorelo-Luna, G., Malpica, A., et.al. Hiperplasia y cáncer endometriales. Clin Ginec Obstet 1996; 2: 375-417.
3. Evans-Mecalf, E., Brooks, E., Reale, F.R., et.al. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. Obstet Gynecol 1998; 91(3): 349-54.
4. Purdie, D.M., Green, A.C. Epidemiology of endometrial cancer. BPR Clin Obstet Gynecol 2001; 15(3): 341-354.
5. Cotran, R., Kumar, V., Robbins, S. Patología estructural y funcio. 4ª edición. España. Edit. Interamericana Mc. Graw Hill, 1990; 1210-1212.
6. Podczaski, E., Mortel, R. Hormonal treatment of endometrial cancer. BPR Clin Obstet Gynecol 2001; 15(3): 469-489.
7. López de la Osa, E. Clinical response of abnormal endometrial growth to hormonal treatment. Ann NY Acad Scien 1994; 734: 306-309.
8. Di Saia, Creasman. Clinical gynecologic oncology. 6ª. Edición. St. Louis Missouri, EUA. Edit. Mosby, 2002; 137-171.
9. Genest P, et al. Prognostic factors in early carcinoma of the endometrium. Am J Clin Oncol 1987; 10: 71
10. Kavanagh, J., Singletary, E., Einhorn, N. and DePetrillo, A.D. Cancer in Women. 2a. edición. Estados Unidos de Norteamérica: Edit. Blackwell Science, 1998; 288-306.
11. Crissman, J.D., Azoury, R.S., Barnes, A.E., et.al. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. Obstet Gynecol 1981; 57(6): 699-704.
12. Gallup, D.G., Stock, R.J. Adenocarcinoma the

- endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64(3): 417
13. Thornton, J.G., Brown, L.A., Wells, M. and Scott, J.S. Primary treatment of endometrial cancer with progestagen alone. *Lancet* 1985; 207-208.
  14. Podratz, K.C., O'Brien, P.C., Malkasian, G.D., et.al. Effect of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985; 66(1): 106-110.
  15. Farhi, D.C., Nosanchuck, J. and Silverbery S.G. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986; 68 (6):741-745.
  16. Gisth, G., Kanzal, E., Jenses, D. and Hacker, N. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995; 85 (4): 504-508.
  17. Zanetta, G., Gabrielle, A., Lossa, G., et.al. Conservative management of endometrial carcinoma with prolonged preservation of the uterus in young patient. *Int J Gynecol Can* 1997; 7 (4): 332-334.
  18. Randall, T.C. and Kurman, R.J. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90(3): 434-40.
  19. Wang, C., Wang, C.J., Huang, J., et.al. Fertility preserving treatment in young patient with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2192-2198.
  20. Salha, O., Martin-Hirsch, P., Lane, G., et.al. Endometrial carcinoma in a young patient with polycystic ovarian syndrome: first suspected at time of embryo transfer. *Hum Reprod* 1997; 12(5):959-962.
  21. Kung, F., Chin, W., Chou, H., et.al. Conservative management of early endometrial adenocarcinoma with repeat curettage and hormone therapy under assistance of hysteroscopy and laparoscopy. *Hum Reprod* 1997; 12(8): 1649-1653.
  22. Sardi, J., Anchezar, J.P., Panicerres, G., et.al. Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynaec Oncol* 1998; 19(6):



- 565-568.
23. Vinker, S., Shani, A., Open, M., et.al. Conservative treatment of adenocarcinoma of the endometrium in young patients. It's appropriate?. *Eur J Obstet Gynaec Reprod Biol* 1999; 83: 63-65.
  24. Paulson, R.J., Sauer, M.V. and Lobo, R.A. Pregnancy after in vitro fertilization in a patient with stage I endometrial carcinoma treatment with progestins. *Fertil Steril* 1990; 54(4): 735-737.
  25. Kimmig, R., Strowitzki, T., Müller-Höcker, J., et.al. Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 255-257.
  26. Mitsushita, J., Toki, T., Kato, K., et.al. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 129-132.
  27. Jobo, T., Imai, M., Kawaguchi, M., et.al. Successful conservative treatment of endometrial carcinoma permitting subsequent pregnancy : report of two cases. *Eur J Gynaec Oncol* 2000; 21(2):119-122.
  28. Shibahara, H., Shigeta, M., Toji, H., et.al. Successful pregnancy in an infertile patient with conservatively treated endometrial adenocarcinoma after transfer embryos obtained by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1999; 14(7): 1908-1911.
  29. Kang, I., Yang, K., Chun, Y., et.al. Successful pregnancies after medical management of endometrial adenocarcinoma in infertile patients. *Fertil Steril* 2001; 76(3)S1: 184
  30. Ogawa, S., Koike, T., Shibahara, H., et.al. Assisted reproductive technologies conjunction with conservatively treated endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51: 214-216.
  31. Pinto, A., Gopal, M., Herzog, T., et.al. Successful in vitro fertilization pregnancy after cancer. *Fertil Steril* 2000; 76 (4):826-829.
  32. Shammel, D.P., Mittal, K.R., Kaplan, K., et.al. Endometrial adenocarcinoma associated with intrauterine pregnancy. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17(4): 327-335.
  33. Creasman, W.T., Soper, J.T., McCarty, K.S., et.al.