



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL DE LA MUJER
MÉXICO, DF

**“ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS
FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER
ENDOMETRIAL: EXPERIENCIA DE 5
AÑOS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER”**

T E S I S

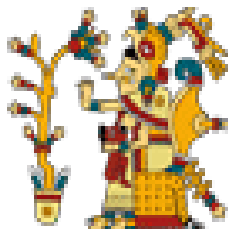
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

TATIANA EUNICE ALVAREZ ABAD

ASESORES DE TESIS

**NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO
ADRÍAN OSCAR IBAÑEZ GARCÍA**



MÉXICO, DF.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. MARÍA DEL CÁRMEN CÓRDOVA MENDOZA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO
ASESOR DE TESIS

DR. ADRIÁN OSCAR IBAÑEZ GARCÍA
ASESOR DE TESIS

A Dios:

Por permitirme alcanzar uno más de mis anhelos.

A mi madre:

Por estar presente siempre en todo momento, por ser el pilar de mi vida y mi fortaleza, por todos tus sacrificios y por enseñarme el camino de la vida. Todo lo que soy te lo debo a TI.

A mi padre:

Siempre en mi corazón.

A mi hermano:

Por estar ahí siempre que te he necesitado, por cuidarme y estar ahí incondicionalmente, eres lo único que tengo, eres irremplazable.

A ti:

En donde quiera que estes, recuerda: Arena, sol, mar... juntos en la playa y la península¡¡¡ Inolvidable.

A mis asesores:

Gracias por su tiempo, dedicación, conocimientos y apoyo para la realización de ésta tesis.

Al H. Sínodo:

Con todo respeto.

Índice

| | Pág. |
|--------------------------------|------|
| 1.Marco Teórico. | 5 |
| Introducción. | 5 |
| Concepto y frecuencia | 6 |
| Epidemiología | 7 |
| Anatomía patológica | 11 |
| Etiopatogenia | 18 |
| Historia natural | 20 |
| Clínica | 21 |
| Diagnóstico | 22 |
| Estadificación | 27 |
| Extensión | 28 |
| Tratamiento | 30 |
| Factores pronósticos | 40 |
| 2. Justificación. | 48 |
| 3. Planteamiento Del Problema. | 49 |
| 4. Objetivos. | 50 |
| 5. Material Y Métodos. | 51 |
| 6. Resultados. | 53 |
| 7. Discusión. | 55 |
| 8. Conclusiones. | 57 |
| 9. Bibliografía. | 59 |
| 10. Anexos. | 63 |

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción.

El cáncer de endometrio es el tercer cáncer más frecuente en la mujer después del cáncer de mama y el cáncer de colon. A escala mundial se trata del séptimo cáncer en orden de frecuencia y de la séptima causa de fallecimiento por cáncer en la mujer. El aumento en la incidencia está relacionado con el incremento de la obesidad y del sedentarismo.

El cáncer de endometrio es un cáncer de la mujer menopáusica (75-80% de los casos). La media de edad al momento del diagnóstico es de 61 años. Sólo un 5% de las mujeres es menor de 40 años. El grado de incidencia aumenta con la edad y alcanza tasas de 53 años por cada 100, 000 mujeres mayores de 64 años.

La incidencia del cáncer de endometrio es mayor en América del Norte y en Europa que en Asia (7 veces más elevada en los Estados Unidos que en China). En las mujeres asiáticas que emigran a los Estados Unidos, la incidencia alcanza a las nativas del lugar, lo que muestra la importancia del entorno. En los Estados Unidos, la mujer de raza blanca tiene el doble de riesgo que la mujer de raza negra.

1.2 Concepto y frecuencia.

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

Más del 95 % de los cánceres de endometrio derivan del epitelio de las glándulas endometriales y aproximadamente un 3 % son sarcomas son derivados del estroma. La incidencia varía mucho de unos países a otros, oscilando entre el 22,2 por 100.000 mujeres, entre las de raza blanca de San Francisco, y el 0,4 de China.

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

En las últimas décadas se viene señalando un incremento de su frecuencia en países industrializados, lo que probablemente sea consecuencia del incremento en la esperanza de vida. El tratamiento de las mujeres menopáusicas con estrógenos sin gestágenos es también otro factor que puede relacionarse al incremento en la incidencia de esta neoplasia.

1.3 Epidemiología.

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

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

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

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

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

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

Anomalías menstruales y paridad: El riesgo de cáncer de endometrio es mayor en las mujeres con menarca precoz y menopausia tardía. También se consideran como factor de riesgo los trastornos menstruales y, sobre todo, los ciclos anovulatorios. Para las mujeres con anovulación crónica el riesgo es elevado. Existen también numerosos estudios en los que se relaciona esta enfermedad con la paridad, de tal forma que la esterilidad e hipofertilidad podrían considerarse como factores de riesgo.

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

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

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

Tabaquismo: Se considera al tabaquismo como un factor protector en cáncer de endometrio. Esta acción protectora se produciría a través de los estrógenos, bien

porque acelera su metabolismo o porque disminuye su producción. Este efecto protector no parece existir en el caso de las mujeres premenopáusicas, en las que algunos han descrito un incremento del riesgo.

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

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

Terapia con estrógenos: La relación entre estrogenoterapia y patología endometrial es evidente. Hay tres circunstancias en las que es frecuente el tratamiento con estrógenos: a) en las disgenesias gonadales, b) como método anticonceptivo y, c) en el tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia. A éstas hay que sumar trata-

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

1.3 Anatomía patológica.

Características macroscópicas.

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

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

Características histológicas.

Actualmente se reconoce una serie de subvariedades de carcinoma endometrial que básicamente divide en dos grupos:

- Relacionado con los estrógenos.
- No relacionado con los estrógenos.

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

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

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

La hiperplasia compleja se caracteriza por un aumento del número y tamaño de las glándulas endometriales, lo que da lugar a una mayor densidad glandular y a un estroma más escaso entre ellas. Característicamente los epitelios glandulares producen evaginaciones digitiformes (gemaciones) que se insinúan en el estroma circundante. Los epitelios glandulares suelen mostrar una mayor estratificación de los núcleos que en la hiperplasia simple, pero su entorno se mantiene regular y no existe atipia citológica.

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

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

en un 23 %, y la hiperplasia compleja atípica progresa a carcinoma en el 29 %, presenta regresión tan sólo en el 57 % y persiste en un 14%.

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

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

- G I: Carcinoma endometriode bien diferenciado, que presenta formaciones pseudoglandulares fácilmente reconocibles.
- G 2: Moderadamente diferenciado, con formaciones pseudoglandulares bien formadas entremezcladas con áreas de crecimiento sólido de células atípicas.
- G 3: Carcinoma endometriode mal o pobremente diferenciado, constituido por sábanas y nidos de células epiteliales atípicas sin que se encuentren luces de formaciones pseudoglandulares.

Entre los carcinomas endometrioides pueden distinguirse las siguientes variedades:

Adenoacantoma: El adenoacantoma constituye el 25 % de los adenocarcinomas con patrón endometriode. Se caracteriza histológicamente porque presenta focos más o menos amplios de metaplasia escamosa, por lo que también se le denomina adenocarcinoma con metaplasia escamosa. Los focos de metaplasia escamosa aparecen como islotes de células escamosas que no muestran atipia, y se sitúan intraluminalmente en las formaciones pseudoglandulares (las llamadas mórulas

de Dutra), o como metaplasia escamosa más o menos difusa. Las células escamosas se hallan frecuentemente en estrecha relación con las formaciones pseudoglandulares y muestran un citoplasma eosinófilo y amplio. A menudo se observan espinas intercelulares e incluso queratinización, no presentando sus núcleos atipia alguna. La falta de atipia celular en el componente escamoso diferencia a este subtipo de adenocarcinoma del carcinoma adenoescamoso, mucho menos frecuente y todavía con peor pronóstico, en el que las células escamosas son malignas y, por tanto, citológicamente atípicas.

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

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

Carcinoma de células ciliadas: Se pueden observar ocasionalmente células ciliadas entre las células del adenocarcinoma endometriode. Se considera adenocarcinoma endometrial de esta variante cuando al menos el 75 % de sus células son ciliadas. El problema es su diagnóstico diferencial histológico con una hiperplasia compleja atípica.

Carcinoma papilar villoglandular: Es un carcinoma usualmente bien diferenciado, que muestra un patrón histológico papilar, de papilas regulares con

superficies rectas y lisas. Los núcleos tienen escasas atipias y las mitosis son asimismo escasas.

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

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

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

comprenden el 5-17 % de los carcinomas endometriales, y las pacientes suelen ser algo mayores que las que padecen un adenocarcinoma endometrioide. El pronóstico es peor que para el adenocarcinoma endometrioide, habiéndose referido una sobrevida entre el 35 al 67 % a los cinco años.

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

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

Estos son cuatro, que en orden de frecuencia son:

- Papilar
- Glandular
- Sólido

- Túbuloquistico.

Generalmente se observan al menos dos patrones de adenocarcinoma endometroide convencional. Las células claras contienen glucógeno o mucina, que se puede encontrar también en la luz de las formaciones pseudoglandulares. Las células epiteliales que revisten las luces de los quistes en las áreas túbuloquisticas suelen aparecer aplanadas y contener muy escaso citoplasma, que presenta un núcleo grande, haciendo prominencia en la superficie como una tachuela, por lo que se las denomina células en tachuela. Además, muchas células contienen cuerpos hialinos redondos, PAS positivos resistentes a la digestión con diastasa.

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

1.4 Etiopatogenia.

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

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

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

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

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

Los estrógenos pueden actuar como cancerígenos mediante tres mecanismos:

- Induciendo la expresión de genes en un momento inadecuado.

- Modulando la expresión de genes normalmente no regulada por los estrógenos pero que, gracias a una mutación, se hacen estrogenodependientes.
- Induciendo una mayor actividad proliferativa y, por su efecto prolongador, aumenta el riesgo de neoplasia.

1.5 Historia natural.

La enfermedad comienza por una hiperplasia que puede evolucionar a un adenocarcinoma *in situ* y, posteriormente, a un cáncer invasor de endometrio. Por razones obvias esta secuencia no ha podido ser demostrada, aunque hay datos indirectos de que pueda ser así. Tampoco sabemos el porcentaje de lesiones premalignas que progresa hasta transformarse en cáncer invasor.

El adenocarcinoma de endometrio suele permanecer varios años confinado al endometrio hasta que comienza la invasión del miometrio. Después, por continuidad, invade cuello, trompas y ovarios. En ocasiones hay tumores de útero y de ovario con una histología similar siendo muy difícil determinar su origen. La cuarta parte de los adenocarcinomas endometrioides se acompañan de otro tumor endometrioide de ovario primario y sincrónico con el de endometrio; cuando esto sucede, el tumor primario de ovario es pequeño y unilateral, y el de endometrio es bien diferenciado y no invade el miometrio.

Al tiempo que se produce la invasión por continuidad tiene lugar la invasión linfática, afectando en principio los ganglios de las cadenas hipogástricas e ilíacas seguidos por los ganglios paraaórticos. Las metástasis a distancia vía hemática son muy raras y pueden afectar al pulmón, hígado y huesos. La afectación peritoneal es rara, pero relativamente frecuente en los casos de adenocarcinoma papilar seroso de endometrio.

1.6 Clínica.

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

1.7 Diagnóstico.

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

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

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

Ecografía: Para el diagnóstico del cáncer de endometrio debe realizarse siempre ecografía transvaginal con sondas de alta frecuencia (5,5-7,5 MHz). La cavidad uterina se ve como un eco denso lineal que corresponde a los ecos de la interfase que forma el epitelio de superficie de la cara anterior y de la posterior. Rodeando esta línea aparece una zona más o menos ecogénica que corresponde al endometrio. La unión entre endometrio y miometrio suele distinguirse como un pequeño halo. El grosor se mide desde la interfase miometrio-endometrio de la cara anterior hasta la interfase endometrio-miometrio de la cara posterior; es decir, el

grosor que se mide es doble: el del endometrio de la cara anterior más el de la cara posterior. El primer signo de sospecha de patología endometrial, sobre todo en una mujer menopáusica, es el aumento de grosor del endometrio. El límite de la normalidad se establece entre 2,5 y 5 mm para las mujeres posmenopáusicas sin THS ni tamoxifeno, y entre 5 y 8 mm para las premenopáusicas o con THS. Con estos criterios la eficacia diagnóstica de la ecografía es alta. Hablamos de patología endometrial incluyendo en ella los pólipos, las hiperplasias y el cáncer endometrial. Otra posibilidad de la ecografía es el diagnóstico del grado de invasión miometrial, y aunque no siempre es fácil establecer el límite entre cáncer y miometrio, se ha señalado entre el 80 y 90 % de correlación empleando sondas de 7,5 MHz. La utilización de Doppler color, así como el estudio de la flujometría de las arterias uterinas y miometriales constituyen una ayuda más en el diagnóstico ecográfico. No obstante, hay que tener siempre presente que la ecografía, por muy esclarecedora que sea, nunca puede dar el diagnóstico de certeza; éste debe hacerse mediante biopsia.

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

Resonancia magnética (RM): El endometrio da una señal alta (como la grasa); el miometrio, una intermedia y la unión endometrio-miometrio, una señal baja. Estas características facilitan la identificación de la invasión miometrial, pero en muchas mujeres posmenopáusicas la zona de unión endometrio-miometrio puede no ser visible, lo que impide conocer la profundidad de la invasión miometrial. El tumor se ve como una señal fuerte en el endometrio, se considera imagen sospechosa cuando es mayor de 1 cm en mujeres en edad reproductora, y superior a 3-5 mm en posmenopáusicas. La existencia de líquido en la cavidad puede atenuar la señal y

hacer más difícil el diagnóstico. La RM con contraste intravenoso acentúa los límites entre el tumor y el miometrio, facilitando el diagnóstico de tumoraciones pequeñas y de la invasión miometrial. En la estadificación del cáncer de endometrio. La RM no desplaza a la TC para la estadificación porque es menos sensible para detectar metástasis extrauterinas, requiere más tiempo, la paciente la admite peor y es más cara.

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

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

Legrado fraccionado: Este procedimiento se efectúa bajo anestesia e incluye el legrado del canal cervical lo más completo posible; el producto que se obtenga se ha de enviar como muestra endocervical. A continuación se procede a la dilatación del orificio cervical interno y al legrado total de la cavidad. Si bien hoy en día puede quedar desplazado o sustituido por la histeroscopia, sigue siendo un método válido, aceptado y que permite establecer tanto el diagnóstico anatomopatológico como el estadio quirúrgico, al confirmar la existencia o no de invasión cervical.

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

Las indicaciones de la histeroscopia son las siguientes:

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

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

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

En la actualidad se considera el procedimiento mejor para el diagnóstico del cáncer de endometrio, siempre y cuando se utilice junto con la biopsia dirigida. Tiene la ventaja de poder identificar lesiones muy pequeñas y poco accesibles, diagnóstica

la extensión en superficie y su localización y, por último, informa del estado del canal cervical. La sensibilidad del método en manos expertas es prácticamente del 100%.

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

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

1.8 Estadificación.

Clasificación clínica de la FIGO 2002.

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

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

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

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

- Estadio IIA: complicación glandular endocervical solamente.
- Estadio IIB: invasión estromática cervical.

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

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

Estadio IV: El cáncer del endometrio en estadio IV implica la mucosa vesical o intestinal o ha hecho metástasis a sitios distantes.

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

- Estadio IVB: metástasis a distancia, incluso a ganglios linfáticos intraabdominales o inguinales.

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

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

Clasificación de la FIGO para el cáncer del endometrio:

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

1.9 Extensión.

El adenocarcinoma de endometrio se disemina por continuidad y a distancia.

Extensión por continuidad: Lo hace invadiendo las estructuras vecinas afectando en primer lugar al epitelio endocervical o el tubárico; posteriormente, puede invadir el estroma del cérvix y toda la pared de la trompa. La invasión de ovario, recto y vejiga es menos frecuente y se da en estadios finales. Dentro de la extensión por continuidad la invasión del miometrio puede producirse muy precozmente, sobre todo en los tumores muy agresivos, siendo considerada como un factor de mal pronóstico.

Extensión a distancia: Suele hacerse por vía linfática, por la cual tiene una especial afinidad. Los ganglios invadidos dependen de las características del drenaje linfático del útero y de la zona del cuerpo uterino afectado. Las principales vías de drenaje son las cadenas uteroováricas (infundibulopélvicas), hipogástricas, ilíacas externas, ilíaca común y presacos. La afectación de las cadenas paraaórticas debe ser considerada como metástasis. Las metástasis por vía hemática son muy poco frecuentes. Especial mención merecen las metástasis en vagina que se han achacado a implantes de células tumorales desprendidas (al operarse el tumor), pero que probablemente se producen por vía linfática.

1.10 Tratamiento.

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

Tratamiento por etapas

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

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

El objetivo de la estadificación quirúrgica y anatomopatológica, nos dará la pauta para otorgar un tratamiento adyuvante con radioterapia paliativa (RTP), hormonoterapia o quimioterapia. Cuando se trata de histologías del tipo papilar

seroso, células claras, etc, la etapificación quirúrgica será similar a la del cáncer de ovario, es decir, lavado peritoneal para citológico, panhisterectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica, biopsias de correderas peritoneales, diafragma, saco de Douglas, omentectomía infracólica, y biopsia de cualquier superficie y adherencia sospechosa. En el histotipo mucinoso se considerará apendicectomía.

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

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

- Etapa clínica IC G1, G2: Sin que tengan factores pronostico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral: Observar vs braquiterapia.
- Etapa clínica IC G3: Sin que tengan factores pronostico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral: Radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IC G1, G2, G3: Con factores pronostico adversos: edad avanzada, invasión linfovascular, tamaño tumoral, profundidad de invasión: Radioterapia ciclo pélvico completa.
- Etapa clínica IIA G1: Invasión de < 50% del miometrio: Observar vs braquiterapia vaginal.
- Etapa clínica IIA G2: Invasión de < 50% del miometrio: Observar vs braquiterapia vaginal ó radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIA G3: Invasión de < 50% del miometrio: Radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIA G1, G2, G3: Con invasión de > 50% del miometrio: Radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIB G1, G2, G3: Radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIIA G1, G2 con citología positiva: Invasión de > 50% del miometrio: Observar.
- Etapa clínica IIIA G3 con citología positiva: Invasión de > 50% del miometrio: Observar, braquiterapia vaginal ó radioterapia ciclo pélvico completo.
- Demás IIIA G1, G2, G3: Se recomienda radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIIB: Radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica IIIC con ganglio pélvico positivo: Radioterapia ciclo pélvico completo y campo a bifurcación de aorta.
- Etapa clínica IIIC con ganglio iliaco común o paraaórtico positivo: Radioterapia ciclo pélvico completo con campo extendido y a paraaórticos.

- Etapa clínica IVA y IVB: Radioterapia abdominal total más braquiterapia vaginal.
- Etapa clínica IA, B, C, II en histologías papilar, mucinoso, células claras: Se recomienda radioterapia ciclo pélvico completo.
- Etapa clínica III y IV II en histologías papilar, mucinoso, células claras: Se recomienda radioterapia ciclo pélvico completo y abdominal.

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

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

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

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

Linfadenectomía: La existencia de ganglios positivos cambia el estadio, según la clasificación quirúrgica de la FIGO, y con ello el pronóstico e incluso el tipo de tratamiento. Por ello, muchos proponen la linfadenectomía sistemática incluso en los estadios I, dado que en el 10 % de estos casos hay ganglios positivos. La mayoría se inclina por la linfadenectomía en los casos de riesgo, el cual vendría dado por la invasión miometrial y el grado histológico. Parece evidente la conveniencia de la linfadenectomía en los estadios I cuando la profundidad de la invasión sobrepasa el 50 % o se trata de un G3. La linfadenectomía puede ser completa o selectiva: los defensores de la linfadenectomía completa argumentan que hay casos con ganglios afectados a pesar de ser éstos de tamaño muy pequeño. La linfadenectomía pélvica y

paraaórtica, a pesar de que algunos grupos señalan que no aumentan significativamente la morbimortalidad, constituye una complicación adicional sobre todo en mujeres obesas y con patología asociada. La linfadenectomía paraórtica difícilmente puede defenderse, por dos razones: la primera, la baja incidencia de afectación paraórtica aislada; sólo en el 2 % de los casos de nódulos paraórticos positivos no hay ganglios pélvicos afectados. En segundo lugar, no parece que cambien mucho las posibilidades de sobrevivir.

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

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

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

La radioterapia externa puede ser el complemento del tratamiento quirúrgico o de la radioterapia de contacto. La dosis a toda la pelvis debe ser al menos de 4.000 rads. No se puede demostrar que los resultados de la cirugía sean mejores que los de la radioterapia, dada la imposibilidad de encontrar dos grupos comparables. Puesto

que se cree que los resultados son mejores con la cirugía, complementada o no con la radioterapia, las enfermas tratadas solamente con radioterapia suelen ser las de mayor edad y con las que mayor frecuencia padecen enfermedades sistémicas. En la actualidad se tiene el convencimiento de que la cirugía, complementada o no con radioterapia, da mejores resultados que el tratamiento exclusivo con radioterapia, siempre y cuando las características y el riesgo quirúrgico de las pacientes lo permita.

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

Hormonoterapia: Dado que el adenocarcinoma de endometrio es un tumor hormonodependiente y basándose en casos clínicos concretos, hubo un momento en que se despertó un gran entusiasmo por el tratamiento con gestágenos. El tratamiento con gestágenos a altas dosis sólo se reserva en la actualidad para estadios muy avanzados y recidivas, siendo los resultados muy discutibles. Algunos grupos han utilizado el tamoxifeno durante más de tres años en casos de adenocarcinoma de pronóstico desfavorable. Teóricamente el tamoxifeno evitaría la sensibilización del tumor a los gestágenos impidiendo la regulación negativa (*down-regulation*) que éstos producen sobre los receptores de progesterona.

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

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

Resultados: La sobrevida global para este proceso, según los datos del *Annual Report*, vol. XXII, es del 77,3 %. Mientras que para el estadio I la sobrevida es del 86 % a los 5 años, en el estadio IV es del 16%. Aun para el mismo estadio la sobrevida varía; así, en el estadio I, la sobrevida oscila entre el 96 % para el Ia y el 73 % para el Ic G3. En cualquier caso, la sobrevida global es aceptable, y ello se debe fundamentalmente al elevado porcentaje de pacientes diagnosticadas en estadio I, que se sitúa en un 73 %.

Recidivas y metástasis: Aunque ocasionalmente se han diagnosticado incluso transcurridos 10 años del tratamiento inicial, lo habitual es que aparezcan en los primeros 5 años. Los tumores más indiferenciados suelen recurrir antes, y lo hacen en el tercio vaginal inferior o a distancia. Los tumores bien diferenciados, en caso de recurrir, lo hacen en la porción superior de la vagina o en la pelvis.

El tratamiento de la recidiva dependerá fundamentalmente de su localización y del tratamiento anterior. Se incluirá la cirugía, radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia.

Las recidivas locales o locorregionales, no radiadas con anterioridad, serán susceptibles de tratamiento radioterápico. Se han utilizado diversas dosis y pautas de hormonoterapia, en casos de recidivas locales o metástasis de estos tumores. La ventaja de este tratamiento es su tolerancia y los escasos efectos secundarios; pero el índice de respuesta, tanto con acetato de medroxiprogesterona (MAP) 1.000 mg/día como con acetato de megestrol 320 mg/día, no ha superado el 18 %.

Con la utilización de terapias combinadas con MAP + tamoxifeno o con megestrol + tamoxifeno, el índice de respuesta ha sido algo más elevado, llegando al 33 %. En el momento actual están en el mercado otros agentes hormonales, como los

inhibidores de aromatasas, o nuevos antiestrógenos, como el toremifeno, cuyo papel en el tratamiento de este proceso continúa en estudio.

La quimioterapia, generalmente utilizando 2-3 fármacos y asociada a hormonoterapia, tampoco ha conseguido respuestas superiores al 36 % (megestrol + doxorubicina + ciclofosfamida + 5 fluorouracilo) con una toxicidad superior.

Control después del tratamiento: Las recidivas del cáncer de endometrio suelen ser en la cúpula vaginal, pulmón y hueso; por ello, el control postratamiento debe estar dirigido fundamentalmente a detectar este tipo de recidivas.

Los controles se efectuarán cada tres meses una vez terminado el tratamiento durante los dos primeros años, a partir de los cuales se harán anualmente. Este calendario puede variar en función de las características del tumor, de la enferma y del tipo de tratamiento realizado. El control consistirá en una anamnesis detallada, inspección de la vagina y cúpula con valvas, junto con la citología vaginal. Asimismo, se realizará exploración bimanual vaginal y tacto rectal. Debe incluirse también la palpación abdominal y de las cadenas ganglionares. El 75 % de las recurrencias son sintomáticas y se diagnostican fácilmente con la exploración física. A esta exploración convencional debe añadirse una radiografía de tórax cada seis meses durante el primer año, y en los siguientes cinco años cada 12 meses. Se calcula que casi el 50 % de las recurrencias asintomáticas se diagnosticarán con esta radiografía. No parece imprescindible la tomografía axial computadorizada ni la urografía descendente como métodos de rutina en el control postratamiento.

Se discute la utilidad del CA 125, aunque hay varios trabajos en los que se demuestra su elevación en caso de recidiva. Estas recidivas suelen ser clínicas y de gran volumen. Se admite su utilidad en los casos de adenocarcinoma papilar seroso.

Cáncer de endometrio y tratamiento hormonal sustitutivo: Dado que la mayoría de estas mujeres son menopáusicas o perimenopáusicas, se ha planteado la posibilidad de este tipo de tratamiento cuando existen síntomas neurovegetativos, o como profilaxis de la osteoporosis y de la enfermedad cardiovascular. Dado que el adenocarcinoma de endometrio es un tumor estrógeno dependiente, se ha señalado

siempre como una contraindicación absoluta el empleo de estrógenos en mujeres que han padecido un cáncer de endometrio. En los últimos años se cuestiona por algunos esta contraindicación absoluta y determinados grupos la recomiendan en casos concretos. Los casos de pacientes tratadas de adenocarcinoma endometrial con estadios avanzados o con sospecha o evidencia de persistencia de la enfermedad, si tienen síntomas neurovegetativos, pueden tratarse con gestágenos (acetato de medroxiprogesterona, 10 mg diarios). También se puede recurrir a tratamientos no hormonales, como la clonidina. En un futuro próximo se vislumbra la posibilidad de utilizar los nuevos moduladores de la respuesta de los receptores estrogénicos, con acción antiestrogénica en el endometrio y acción estrogénica en el hueso y el metabolismo lipídico.

1.11 Factores pronósticos.

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

- Invasión miometrial.
- Grado de diferenciación histológico.
- Invasión miometrial.
- Histotipo.
- Citología peritoneal.
- Etapa clínica de la enfermedad.
- Metástasis ganglionares.
- Metástasis en anexos.
- Tamaño tumoral.
- Factores moleculares.

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

Factores pronósticos derivados de elementos anatómo-patológicos.

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

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

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

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

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

relacionada con la diferenciación del componente glandular y éste último predice mejor el pronóstico.

El adenocarcinoma seroso papilar o adenocarcinoma papilar seroso (CPSU) constituye el 1-10% de todos los adenocarcinomas, ésta variedad se considera una variedad altamente agresiva del carcinoma de útero. De las dos variedades de cáncer de endometrio (tipo I asociado a hiperestrogenismo y 2 no asociado a hiperestrogenismo) el CPSU pertenece al segundo grupo. Las pacientes con esta variedad histológica son mayores, no obesas, con hijos, tienen tumores de alto grado con enfermedad extrauterina y presentan supervivencia adversa; histopatológicamente son parecidos al carcinoma seroso de ovario, con propensión a la invasión del espacio vascular y vascular linfático, existen también papilas bien formadas alineadas con células neoplásicas con citología grado III, pueden tener una invasión extensa del miometrio, son aneuploides y tienen una fase S alta.

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

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

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

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

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

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

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

ganglios paraaórticos: cuando existe una incidencia del 16% corresponde a lesiones del segmento uterino inferior y una incidencia del 4% cuando existe una lesión fúndica.

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

Invasión miometrial: El grado de invasión miometrial es un indicador importante, se ha reportado que las recurrencias están directamente relacionadas con la profundidad de la invasión del miometrio en las pacientes con tumores en estadio I tratadas con cirugía. Se ha reportado una disminución de la sobrevida relacionada con el incremento de la invasión del miometrio. Las pacientes cuyos tumores invadían menos de 5mm de la serosa tenían una sobrevida del 65% a 5 años, mientras que las pacientes cuyos tumores estaban a más de 10 mm de la serosa tenían una supervivencia del 97%. La profundidad de la invasión miometrial se asocia con otros factores pronósticos como el grado tumoral.

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

En otro estudio realizado en 621 pacientes, 76 (12%) presentaban células malignas identificadas mediante examen citológico de los lavados peritoneales. De

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

Metástasis en ganglios linfáticos: La realización de la histerectomía abdominal más salpingooforectomía bilateral se ha considerado el pilar del tratamiento del cáncer endometrial, por lo que, como resultado de esto la incidencia de metástasis en ganglios linfáticos se ha ignorado. Se ha descrito en la literatura que muchas pacientes incluso en estadio I se encontrarán afectadas con metástasis en ganglios linfáticos, y a pesar de esto, no se han incluido éstas zonas en el plan terapéutico. En pacientes que se encuentran en estadio I se demostró que en el 10% de ellas se encontraron metástasis en la región de los ganglios linfáticos pélvicos, y de éstas pacientes solo el 31% tenía sobrevida a 5 años, habiendo sido tratada la mayoría de ellas con radiación postoperatoria. Las pacientes con extensión linfática confirmada de forma quirúrgica presentaban una sobrevida del 67% a los 5 años. Las pacientes con extensión periaórtica confirmada quirúrgicamente con y sin afectación de ganglios pélvicos linfáticos presentaban una sobrevida del 47 y 43%, respectivamente.

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

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

estromal. De las pacientes con invasión estromal el 46% tuvieron metástasis ganglionares.

Metastásis anexiales: Es un hecho conocido, que el cáncer endometrial puede metastatizar, y con mucha frecuencia lo hace hacia los anexos. Aproximadamente el 10% de la pacientes con adenocarcinoma endometriales en estadio I presentan metástasis ocultas detectadas en el ovario durante la intervención quirúrgica. En un estudio realizado en 222 pacientes con adenocarcinoma endometrial en estadio I estudiadas mediante valoración quirúrgico-anatomopatológica se halló que el 7% presentaban metástasis en los anexos.

La profundidad de la invasión, parece ser significativa, dado que solo el 4% de las pacientes con afectación exclusivamente endometrial tenía metástasis en los anexos en comparación con el 24% de las pacientes con afectación anexial en las que la afectación de la muscular era profunda. Cuando se detectaban metástasis en los anexos, una 60% de las pacientes presentó positividad para células malignas en la citología peritoneal.

Factores moleculares: Se ha utilizado la citometría de flujo para análisis de la ploidía (contenido en ADN molecular) y para medir la fracción proliferativa de las células tumorales (fase S). Las fases G0 y G1 tienen un contenido de ADN nuclear diploide. Un pequeño número de células entran en fase S y comienzan la replicación de ADN (fracción en fase S). La ploidía del ADN puede expresarse como el índice de ADN (IA) , qué es la proporción numérica entre el pico del contenido de ADN en G0/G1 anormal (tumoral) comparado con el contenido de ADN G0/G1 de la población normal. El índice proliferativo es el porcentaje de células en fase S más el porcentaje de G2/metáfase, que supone la fracción de las células tumorales en fase de proliferación activa.

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

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

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

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

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

2. JUSTIFICACION

De todos los tipos de cáncer, el cáncer de endometrio ocupa el cuarto lugar en frecuencia únicamente superado por el cáncer de mama, el cervicouterino y el de ovario. Se ha observado un incremento en la incidencia del cáncer de endometrio con el consecuente incremento en la mortalidad del mismo, éste aumento podría relacionarse con el incremento del uso de estrógenos en las últimas décadas.

En el Hospital de la Mujer, dependiente de la Secretaría de Salud, en México, DF; no existen en las últimas dos décadas estudios relacionados con la descripción de factores pronósticos y patológicos en el cáncer de endometrio. Mediante este estudio mostramos la experiencia de cinco años de la Institución en cuanto a esta patología lo que nos permite conocer las características clínicas y demográficas en cuanto a la descripción y análisis de los factores pronósticos antes citados.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestra institución no existen en las últimas dos décadas estudios relacionados con la descripción de factores pronósticos (los cuales tienen implicación pronóstica y terapéutica) en el cáncer de endometrio por lo que es importante determinar: ¿Cuáles son los principales factores pronósticos en cáncer endometrial en la población atendida en el Hospital de la Mujer?

4. OBJETIVOS

Objetivo general: Conocer los principales factores pronósticos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio atendidas en el Hospital de la Mujer, dependiente de la Secretaría de Salud, México; DF, en el periodo comprendido entre el 1º de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2008.

Objetivos específicos:

1. Análisis demográfico de la población atendida en el periodo 2003 - 2008 (edad).
2. Determinar el grado de penetración uterina por cáncer de endometrio de la población atendida en el periodo 2003 – 2008.
3. Determinar el grado de diferenciación del cáncer de endometrio de la población atendida en el periodo 2003 – 2008.
4. Determinar el tipo histológico prevalente de cáncer de endometrio más frecuente de la población atendida en el periodo 2003 – 2008.
5. Determinar la positividad o negatividad a células malignas en pacientes con cáncer de endometrio de la población atendida en el periodo 2003 – 2008.
6. Determinar la afectación ganglionar en pacientes con cáncer de endometrio de la población atendida en el periodo 2003 – 2008.
7. Determinar la afectación linfovascular en pacientes con cáncer de endometrio de la población atendida en el periodo 2003 – 2008.
8. Determinar el tamaño tumoral en pacientes con cáncer de endometrio de la población atendida en el periodo 2003 – 2008.
9. Realizar el estadiaje clínico de pacientes con cáncer de endometrio de la población atendida en el periodo 2003 – 2008.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de trabajo.

Todos los expedientes del archivo clínico del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud en el Distrito Federal con diagnóstico de Cáncer de Endometrio en el periodo comprendido entre 1º de Enero a 31 de Diciembre de 2008.

Población de estudio.

Pacientes atendidas en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud en el Distrito Federal con diagnóstico de Cáncer de Endometrio en el periodo comprendido entre 1º de Enero a 31 de Diciembre de 2008.

Diseño.

Se trató de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en el periodo comprendido entre 1º de Enero a 31 de Diciembre de 2008.

Criterios de inclusión.

- Todos los expedientes completos de pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio etapificados por cirugía en el servicio de oncología, de acuerdo a la AJCC 2002.
- Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio en el periodo comprendido entre 1º de Enero a 31 de Diciembre de 2008.
- Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio.

Criterios de exclusión.

- Expedientes incompletos.
- Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio tratado solo con radioterapia.
- Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio tratado solo con medidas paliativas y sin criterios de etapificación.

Método y análisis estadístico.

Se procedió a la obtención de datos de los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio, durante el periodo comprendido de 1º enero del 2003 al 31 de diciembre del 2008 por medio del anexo 1, posteriormente se realizó el análisis estadístico mediante el programa SPSS versión 15.0.

Consideraciones éticas.

Este protocolo de estudio se revisó y autorizó por el Comité de Ética e Investigación y del Servicio de Oncología y Oncocirugía del Hospital de la Mujer.

6. RESULTADOS

Durante el período comprendido del 1º de Enero del 2003 al 31 diciembre 2008 se obtuvo una muestra poblacional de 70 casos atendidos por Cáncer de Endometrio. Por tratarse de una población del sexo femenino únicamente se analizó la variable demográfica edad, obteniéndose una media de 48.17 ± 11.9 años con un rango entre 21 a 83 años.

En cuanto a la variable penetración uterina por carcinoma endometrial tenemos que la afectación prevalente fue la mayor del 50% (IC) con una frecuencia de 35 casos (50%), en segundo lugar fue la menor del 50% (IB) con una frecuencia de 24 casos (34.3%) y el restante corresponde a la categoría limitado a endometrio (IA) con una frecuencia de 11 casos (15.5%).

El grado de diferenciación mas frecuente fue el G2 (moderadamente diferenciado) con 39 casos (55.7%), seguido del G1 (bien diferenciado) con 28 casos (28,40%) y, en 3er lugar, el G3 (poco diferenciado) con una frecuencia de 3 casos (4.3%).

El tipo histológico más frecuente fue el endometriode con una frecuencia de 48 casos (68.6%), en segundo lugar se encuentra el de tipo papilar, con 10 casos (14.3%) y, en 3er lugar, el villoglandular con 5 casos (7.1%).

El líquido peritoneal fue positivo a células malignas en 41 casos (58.6%), y negativo en 17 casos (24.3%), y no se realizó en el 17.1% (12 casos).

Se presentó carcinomatosis sólo en 5 casos, lo que corresponde a un 7.1%.

En cuanto a afectación ganglionar en la mayoría de los casos no se realizó linfadenectomía, sólo se realizo estudio ganglionar en un 48.6% siendo la afectación más frecuente lo reportado como negativo para ganglios pélvicos (sin realizarse estudio de ganglios paraaórticos) y en segundo lugar con un 5.7% lo reportado como positivo en ganglios pélvicos (sin realizarse estudio paraaórticos) (4 casos). Solo hay afectación linfovascular en un 45.7% (32 casos).

El tamaño tumoral más frecuente fue mayor de 2 cm con un 55.7% (39 casos) seguido del menor de 2 cm con un 40% (28 casos).

Ahora bien con base en lo anterior y lo analizando tenemos que el estadio clínico más frecuente fue el IIIA con un 37.1% (26 casos) seguido en 2º lugar el estadio IB con un 15.7% (15 casos) y en 3er lugar los estadios IA y el IIB ambos con un 10 % y una frecuencia del 7 casos.

7. DISCUSIÓN

Con respecto al análisis de resultados debemos primero indicar la diferencia que existe en la población de los países desarrollados y los del bloque emergente. Son diferentes los rasgos poblacionales, étnicos, los factores ambientales y por ende los factores pronóstico y resultados en el tratamiento. Si bien un 90% de los casos de esta entidad neoplásica corresponden al tipo endometriode, el resto corresponde a otros histotipos con pronóstico por lo demás ominoso. El primer tipo de cáncer de endometrio (Tipo I o A) es el que presenta el mejor pronóstico. Se presenta en mujeres obesas, menopáusicas y de raza blanca. Por otro parte el tipo II o B desde el punto de vista epidemiológico y pronóstico es altamente agresivo, se presenta en mujeres de mucho mayor edad, delgadas, multíparas, es indiferenciado y puede presentar actividad tumoral pélvica, abdominal y metastásica. Se presenta en un 10% de los casos, y representa hasta un 50% de los fracasos terapéuticos y por ende con repercusión directa en la sobrevida. También presenta una serie de factores de pronóstico adverso, como invasión al espacio vascular y linfático y, extensa invasión miometrial. La mayor parte de estos tumores son aneuploides y presentan una fase S alta. Son altamente linfotrópicos y hasta un 36% de estos presentaran metástasis ganglionares sin afectar el miometrio y un 50% de las metástasis ganglionares presentaran afección miometrial mínima. Cuando existe afección del espacio linfovascular, un 85% de los casos presentarán afección extrauterina, un 43% de los casos presentarán afección extraperitoneal y 50% líquido positivo a células malignas en el lavado peritoneal. Estos tumores presentan una sobreexpresión del gen P53. La sobrevida a 5 años es del 23% y la conducta terapéutica debe ser totalmente diferente al cáncer endometrial tipo I. Algunas histologías desfavorables pueden ser del tipo de células claras, seroso papilar, indiferenciado, variedad mixta.

Con base en lo anterior y los datos obtenidos en este estudio encontramos que en relación a la edad la presentación fue de 48 años, mientras que en la literatura se reporta que éste tipo de cáncer se presenta principalmente en pacientes postmenopáusicas, sin embargo también encontramos que en éste estudio tuvimos una prevalencia > 5% en mujeres menores de 40 años de la que

se reporta en la literatura internacional (20% en menores 40 años con 14 casos en nuestra institución). Según Park y Cols, la edad promedio de presentación corresponde a la enfermas de 60 años. Este mismo autor indica que el 75% de los casos ocurre en personas > 50 años y hasta 95% en > 40 años, siendo muy raro en < 30 años.

En cuanto a la penetración uterina encontramos que la mayoría de las pacientes tuvo una penetración mayor al 50%. Recordemos que la penetración miometrial es el factor más importante y determinante en la sobrevida. Así mismo, se relaciona con la presencia de otros factores pronósticos tales como afección linfovascular, diseminación extrauterina, citología peritoneal positiva a células malignas y sobre todo, metástasis ganglionares pélvica y paraaórticas.

Piver y Cols, así como Boronow y Cols, describieron esto desde 1984. La correlación de afección del miometrio, metástasis ganglionares pélvicas y sobrevida ya se describió. La frecuencia de afección ganglionar cuando existe solo invasión endometrial es del 0%, invasión de < 50% es del 5.5%, > 50% del 23.1 - 33.5%. La relación de penetración miometrial, afección paraaórticas y sobrevida fue descrita por estos autores. Cuando se afecta el endometrio la frecuencia de metástasis paraaórticas es de 0%, < 50% un 8.3%, > 50% del 12.5 al 25%, hablando solo de la etapa I.

El aumento del grado tumoral y la penetración miometrial se asocian a un incremento en el riesgo de aparición de metástasis pélvica y paraaórticas, citología peritoneal positiva a células malignas, enfermedad extrauterina, metástasis en los anexos, recurrencia local en la cúpula vaginal y diseminación hemática, por lo que la suma de todos estos factores tiene un gran valor pronóstico.

Los canceres de grado 1 tienen glándulas endometriales identificables y están bien diferenciados, mientras que los de grado 3 muestran un patrón de crecimiento sólido y poco diferenciado. La sobrevida a los 5 años es del 80% para el grado 1, del 73% para el grado 2, y del 58% para los de grado 3. En cuanto al grado de diferenciación histológica encontramos que el más frecuente en nuestra población es el moderadamente diferenciado (G2).

En cuanto al tipo histológico encontramos que el más frecuente en nuestra población fue el de tipo endometriode, similar a lo reportado en la literatura. Generalmente más del 70% de las neoplasias endometriales malignas son adenocarcinomas, el 20% son adenoacantomas y algo menos del 10% corresponden a carcinomas adenoescamosos. El resto de las neoplasias endometriales, una proporción muy reducida, corresponde a los carcinomas de células pequeñas, células claras, carcinomas epidermoides o sarcomas. Para el estadio 1 de la enfermedad, la sobrevida a los 5 años según el tipo histológico es la siguiente: adenoacantomas 87%, adenocarcinoma 79%, papilar 68% y, un 53% adenoescamoso y un 43% el de células claras.

En cuanto a la citología de líquido peritoneal encontramos que se encontró positivo a células malignas en > 50%, mientras que en la literatura se reporta positividad en un 20-30%, siendo más alto en nuestra población. Así mismo, encontramos un porcentaje de casi el 20% a las que no se les realiza dicho estudio, no pudiéndose estadificar adecuadamente con serias implicaciones en cuanto a tratamiento, pronóstico y sobrevida. Cabe mencionar aquí la gran calidad del servicio de citopatología de éste nosocomio, reconociéndose no solo en ésta patología, sino también en patología mamaria. Kennedy y Cols, Creasman y Cols, Grimshaw y Cols, Sutton y Cols, Szpak y Cols, entre otros múltiples autores ha evaluado este factor pronóstico y su relación con la sobrevida. Hoskins y Cols, ha descrito que aproximadamente un 15% de los pacientes estadificados presentan positividad a células malignas. De estos casos, un 25% tiene metástasis ganglionares pélvicas y 19% paraaórticas. Además, se ha visto que hasta un 35% de las pacientes tienen afección extrauterina. No obstante, el valor real de este factor es significativo si y solo si existe enfermedad extraperitoneal, peritoneal o ganglionar. Por ende, en la enfermedad confinada a útero pierde su propiedad como factor pronóstico, esto de acuerdo a reportes de Creasman, Turner y Kadar.

En cuanto a la linfadenectomía encontramos que en nuestra población sólo se realizó en menos de la mitad de la pacientes, mientras que la literatura nos reporta que a pesar de encontrarse en estadios tempranos ya se encuentran ganglios pélvicos positivos a células malignas por lo que podemos concluir que nuestras pacientes no se están estadificando de manera correcta, aunque se

reconoce que la linfadenectomía pélvica bilateral y muestreo / linfadenectomía paraaórtica se recomendó desde el año del 2005 por el NCCN (National Comprehensive Cancer Network), siendo esta recomendación obligatoria en la actualidad. Se reconoce la afección ganglionar cuando existen otros factores concomitantes como penetración > 50%, histologías desfavorables, bajo grado de diferenciación, etc. Es controversial aún el realizar linfadenectomía pélvica y paraaórticas en la EC 1AG1, ya que de acuerdo a la literatura, el porcentaje teórico de metástasis a estos niveles es del 0%. Así mismo, otros autores indican la elevada morbimortalidad del procedimiento. Esto es relativo y va de acuerdo a la experiencia del cirujano y centro de referencia para la atención de esta patología. Para el cirujano oncólogo, es una obligación tener el conocimiento y la pericia para realizar las linfadenectomías pélvica y paraaórticas.

Pero, que sucede con las pacientes que no se les realiza linfadenectomía? De acuerdo a los lineamientos del NCCN 2009 ENDO-8 para las pacientes con etapificación incompleta sugieren tomar TAC abdominal y pélvica o reetapificar. En caso de no presentar por imagen actividad tumoral (EC 1AG1-G2, 1BG1 pueden mantenerse en observación. La mayoría de las veces son pacientes operadas por centros no oncológicos, con deficiente criterio y en algunas pacientes con conservación de anexos, lo cual es inadmisibles con base en la biología del tumor, por tal modo y en el caso antes mencionado, la re-estadificación es obligatoria. Por otro lado, y en relación a múltiples factores pronósticos, tenemos que están aumentadas las metástasis ganglionares en presencia de: tipos celulares distintos del adenocarcinoma endometriode, lesiones de grado 3, invasión miometrial profunda, citología peritoneal positiva, afección de la porción ístmico-cervical, afección anexial, extrapélvica, y afección linfovascular.

Piver y Cols, refieren que se produjo un intervalo libre de recurrencias a 5 años en el 55.8% de las pacientes con ganglios pélvicos positivos y en el 41.2% de las pacientes con ganglios paraaórticos positivos. Estos resultados contrastan en el 92.7% de sobrevida libre de recurrencias a 5 años para pacientes que no tenían factores de riesgo patológicos o quirúrgicos distintos del grado o la invasión miometrial.

En cuanto a afección linfovascular, encontramos que está presente en casi la mitad de la población estudiada (47%) lo cual puede estar en relación a las pacientes encontradas en estadios avanzados ya que se reporta en la literatura que el 60% de las pacientes con permeación linfovascular presentan metástasis a distancia; nuestros hallazgos se encuentran acorde a la literatura. En este tenor Kuroji y Cols, refieren que la invasión linfovascular es un factor pronóstico independiente para la recurrencia y muerte debida al carcinoma endometrial no importando el tipo histológico. En una investigación de la FIGO por Gal y Cols con adenocarcinoma endometrial EC 1, 9 de 15 pacientes con invasión linfovascular murieron por actividad tumoral, mientras que 9 de 78 sin identificar invasión linfovascular murieron por actividad tumoral. Zaino y Cols encontraron que la invasión linfovascular es un indicador estadísticamente significativo para muerte por actividad tumoral, aunque la paciente se encuentre en etapa clínica 1. Este factor se relaciona con actividad regional pélvica en un 27% de los casos y paraaórticas en un 19% de los casos.

En lo relacionado a tamaño tumoral encontramos que en nuestra población se encontró > 2 cm en más del 50% de las pacientes, acorde a lo reportado en la literatura, siendo éstas las que presentan mayor riesgo de metástasis a distancia.

En un estudio de Schink y Cols se evaluó el tamaño tumoral en 91 pacientes. La incidencia de metástasis a ganglios pélvicos en tumores de < 2 cm se estimó en un 5.7%, y en tumores de > 2 cm se incrementaba hasta en un 21%. Cuando se afectaba todo el endometrio, el porcentaje de afección a ganglios pélvicos llegaba hasta el 40%. Se dice que es un factor pronóstico significativo independiente.

En cuanto a la etapa clínica encontramos que el estadio clínico más frecuente es la EC IIIA de la FIGO. La extensión del tumor se relaciona directamente con el pronóstico de la enfermedad. De modo global, la sobrevivida por estadios a los 5 años es de un 85% para las neoplasias endometriales en etapa clínica 1, un 60% para el estadio II, un 40% para la EC III y un 5% para el estadio IV.

La afectación del miometrio por el tumor ensombrece el pronóstico así como la infiltración del cuello uterino; igualmente son signos de mal pronóstico la citología positiva a células malignas en el lavado peritoneal y la afectación

ganglionar. Se ha correlacionado la propagación tumoral extrauterina y ganglionar con el grado histológico.

Por otro lado no se pudieron evaluar otros parámetros por ser inaccesibles a los recursos de nuestra institución pero que son importantes comentar. Por ejemplo, la evaluación de la pleudia, grado nuclear, genes supresores, oncogenes, receptores hormonales, receptores de factor de crecimiento epidérmico y otros en fase de estudio como la proteína argirófila nucleolar (AgNOR), receptores de factor de crecimiento vascular endotelial y su receptor (VEGF-D y VEGFR-3), sobreexpresión del antígeno epitelial de membrana (EMA), la catepsina D, molécula de adhesión e invasión celular, integrinas, etc. Quizá en un futuro se podrán realizar en nuestro medio con impacto directo en la calidad asistencial y sobrevida, en beneficio de las pacientes.

8. CONCLUSIONES

El Hospital de La Mujer es un centro nacional de referencia para la patología obstétrica y ginecológica. El servicio de ginecología presenta la división de ginecología oncológica, donde se atienden todos los casos de la patología gineco-oncológica. Este servicio atiende a las mujeres de población abierta del país, siendo también centro de referencia. A diferencia de otros centros de referencia en patología oncológica nacional (INCan, HGM O.D., Hospital Juárez de México, CMN 20 de Noviembre ISSSTE, CMN S.XX1 IMSS, CMN La Raza, entre otros) así como de centros oncológicos internacionales, la distribución de la patología gineco - oncológica es diferente. Mientras que la primera causa de cáncer ginecológico en México es el Cáncer de mama, luego en orden decreciente, el cáncer cervicouterino, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de vulva, etc., nuestro centro coloca al cáncer de endometrio en 2º lugar después del cáncer de mama. Las causas son claras, por ejemplo la falta de un servicio de radioterapia, lo cual motiva la referencia a centros federales oncológicos para la radioterapia preoperatoria y la adyuvancia. La estadificación clínico - quirúrgica se lleva a cabo en nuestro centro. El número de casos es modesto a diferencia de otros centros nacionales, sin embargo, los resultados obtenidos son interesantes. Son 70 casos, donde observamos que existe una detección precoz de la enfermedad, esto se debe a que como centro de referencia ginecológica, las pacientes son protocolizadas por el servicio de ginecología realizando biopsias de endometrio en consultorio, o legrado fraccionado en quirófano. De este modo, se detectan casos en pacientes más jóvenes refiriéndolas a nuestro servicio. A pesar de esto hemos detectado en nuestra muestra poblacional que la etapa clínica más común es la IIIA en lugar de la EC 1. Esto se encuentra en función de la detección de líquido peritoneal positivo a células malignas en ausencia de enfermedad extra pélvica y abdominal, que como ya lo analizamos no tiene repercusión en la sobrevida. Efectivamente no hay cambios en los factores pronósticos como penetración miometrial, grado, tamaño tumoral y tipo histológico. Se detectó que no se está realizando una adecuada estadificación quirúrgica de acuerdo a la NCCN, ya que no se está realizando linfadenectomía pélvica ni paraaórtica en algunas pacientes, esto es grave, ya que es vital saber el estado ganglionar, mas aún con etapas

clínico - quirúrgicas IIIA y con afección linfovascular. Esto se tendrá que formalizar con el grupo oncológico actual del servicio. Por otro lado y conociendo la importancia de estos factores pronósticos y una adecuada estadificación, se deben solicitar al servicio de patología todas estas determinaciones en la inteligencia de recomendar una adecuada adyuvancia con radioterapia, determinar el periodo libre de enfermedad y sobrevida global, esto en beneficio de las pacientes. Esto también ayudara a detectar las pacientes de alto riesgo de fracaso terapéutico, en virtud de llevar a cabo un seguimiento escrupuloso.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial Cancer. *Lancet* 2005;366:491-505.
2. Ayhan A, Tuncer R, Tuncer ZS, Yuce K, Kucukali T. Correlation between clinical and histopathologic risk factors and lymph node metastases in early endometrial cancer (a multivariate analysis of 183 cases). *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:306-9.
3. Berek S, Hacker N. *Practical Gynecologic Oncology* 4th, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, 2005; 404-410.
4. Beresford SA, Weiss NS, Voight LF, Mc Night B: risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combines with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 349; 458, 1997.
5. Berman ML, Ballon S, Lagasse L, Watring W. Prognosis and treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:679-88.
6. Boronow RC, Morrow CP, Bundy BN, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825-32.
7. Bradley WH, Boente MP, Brooker D, Argenta PA, Downs LS, Judson PL, et al. Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2004;104(5pt1):1030-3.
8. Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N England J Med* 2003; 348: 1625-38.
9. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of endometrium: V. an analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* 1983;51:1705-1710.

10. Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG* 2006;113:502-10.
11. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109:313-21.
12. Creasman W. FIGO stage 1988 revision. *Gynecol oncol* 1989;35:125-7.
13. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Hellar PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60(suppl 18):2035-41.
14. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S. *Principles & Practice of Oncology*, 6th Edic, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pps1573-1586.
15. Dijkhuizen F, Mol R, Brolmann H, Heintz A. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial cancer: a systematic quantitative review. *Cancer* 2000;89:1765-72.
16. DiSaia PJ, Creasman WT. *Oncologia Ginecologica Clinica*, 6th, Elsevier-Science 2002, Madrid Espana, pps144-156.
17. Doering DL, Barnhill DR, Weiser EB, Burke TW, Woodward JE, Park Rc. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1989;74:930-3.
18. Dotters D. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328-34.
19. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with post menopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1121-36.
20. Frumovitz M, Slomovitz BM, Singh DK, Broaddus RR, Abrams J, Sun CC, et al. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J Am Coll Surg* 2004;199:388-93.

21. Fukuda K, Mori M, Uchimaya M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H, et al. Preoperative cervical cytology in patient with endometrial carcinoma and its clinicopathologic relevance. *Gynecol Oncol* 1999;72:273-7.
22. Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, Groben PA, Fowler Jr. WC, Van Le L. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 2008-11.
23. Goff B, Rice L. Assesment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;38:46-8.
24. Gonzalez Baron M. Factores pronosticos en oncologia. 2da. Edic. McGraw-Hill, Madrid Espana, pp 155-158.
25. Hemminki K, Granstrom C. Familial clustering of ovarian and endometrial cancers. *Eur J Cancer* 2004; 40: 90-5.
26. Herrera A, Granados M, Gonzalez M. Manual de Oncologia, 3er edic. Procedimientos Medico Quirugicos. Pps 515-524.
27. Hirai Y, Takeshima N, Kato T, Hasumi K. Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2001;97:725-728.
28. Hoskins WJ, Young RC, Barakat RR. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 4th edic. Lippincot Williams & Wilkins Philadelphia, USA 2005, pps 823-862.
29. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
30. Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, et al. Pronostic significance of peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br J Cancer* 2003;88:245-50.
31. Larson D, Johnson K, Reyes C, Broste S. Pronostic significance of malignant cervical cytology in patient with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84:399-403.

32. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman RT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
33. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). *Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2009.
34. NCI (National Cancer Institute). *Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2009.
35. Obermair A, Garamou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, et al. Endometrial cancer accuracy of the finding of a well-differentiated tumor at dilatation and curettage compared to the findings at subsequent hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:383-6.
36. Obermair A, Garamou M, Tripcony L, Nicklin J, Perrin L, Crandon A. Peritoneal cytology: impact on disease-free survival in clinical stage I endometroid adenocarcinoma of the uterus. *Cancer Lett* 2000;164:105-10.
37. Piver M, Lele S, Barlow J, Blumenson L. Paraaortic lymph node evaluation in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982;59:97-100.
38. Piver MS. *Oncología Ginecológica*. 2da edic. Marban libros 2000, Madrid España, pps153-172.
39. Quinlivan J, Petersen R, Nicklin J. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG* 2001;108:798-803.
40. Robertson G. Screening for endometrial cancer. *Med J Aust* 2003; 178: 657-9.
41. Saga Y, Imai M, Jobo T, Kuramoto H, Takahashi K, Konno R, et al. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus? *Gynecol Oncol* 2006;103:277-80.

42. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987;70:216-219.
43. Soslow RA, Pirog E, Isaacson C. Endometrial intraepithelial carcinoma with associated peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:726-32.
44. Stefansson I, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumor cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 2000;44:472-9.
45. Tebeu PM, Popowski Y, Verkooijen HM, Bouchardy C, Ludicke F, Usel M, et al. Positive peritoneal cytology in early-stage endometrial cancer does not influence prognosis. *Br J Cancer* 2004;91:720-4.
46. Torres Lobaton, A. *Cáncer Ginecológico, Diagnóstico y Tratamiento*. 1er. Edic. McGraw-Will Interamericana, Mexico, pps 169-179.
47. Trimble CL. Atypical endometrial hyperplasia: a tough call. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:401.
48. Zaino RJ, Satyaswaroop PG, Mortel R. The relationship of histologic and histochemical parameters to progesterone receptor status in endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1983; 16:196-208.
49. Zuurendonk LD, Smit RA, Mol BW, Feijen HW, de Graaff J, Sykora D, et al. Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:450-4.

10. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

EXPEDIENTE #:

EDAD:

PENETRACIÓN UTERINA:

1. limitado al endometrio 2. penetración menor del 50% 3. penetración mayor del 50%

GRADO DE DIFERENCIACIÓN:

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

TIPO HISTOLÓGICO:

1. endometriode 2. Papilar 3. Mucinoso 4. Adenoescamoso 5. Adenoacantoide 6. Células claras 7. Epidermoide 8. villoglandular

LÍQUIDO PERITONEAL

1. positivo 2. Negativo 3. No se realizó

ENFERMEDAD PERITONEAL (CARCINOMATOSIS)

1. positivo 2. negativo

ADENOPATIAS PELVICAS

1. positivo 2. Negativo 3. No se realizó

ADENOPATIAS PARAAORTICAS

1. positivo 2. Negativo 3. No se realizó

AFECCIÓN LINFOVASCULAR

1. positivo 2. negativo

TAMAÑO TUMORAL

1. no hay 2. Menor 2 cm 3. Mayor a 2cm

ETAPA CLINICA

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

Figura 1. Distribución poblacional por edades

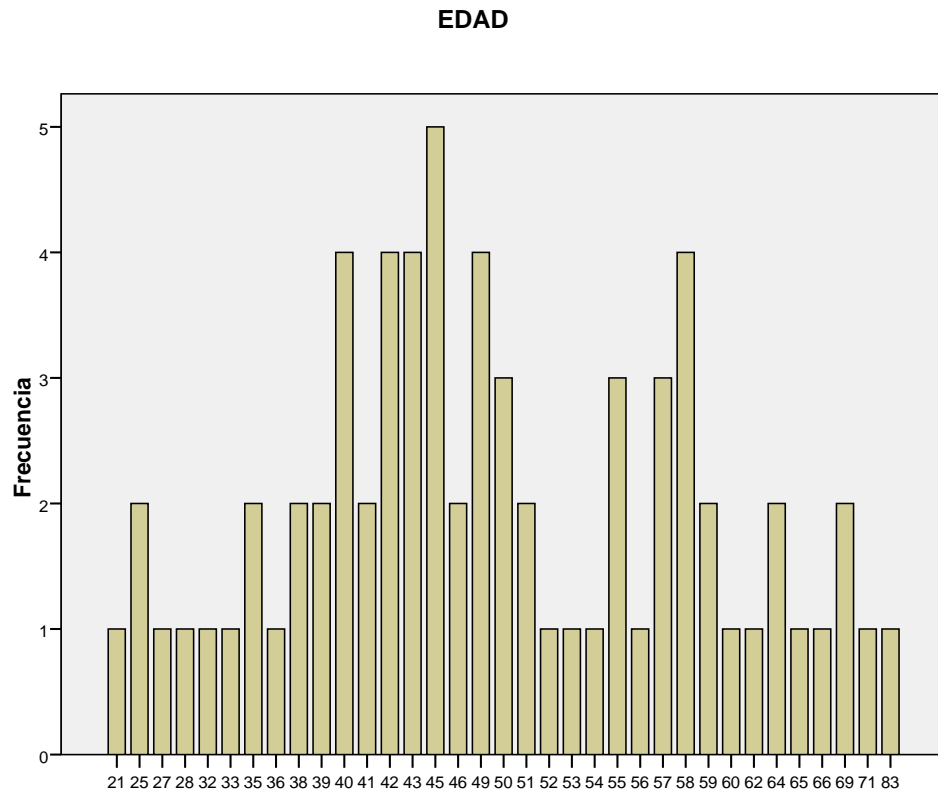


Figura 1. En ésta figura se muestra la distribución de edades de las pacientes con cáncer de endometrio.

Figura 2. Gráfico de barras de de la variable penetración uterina

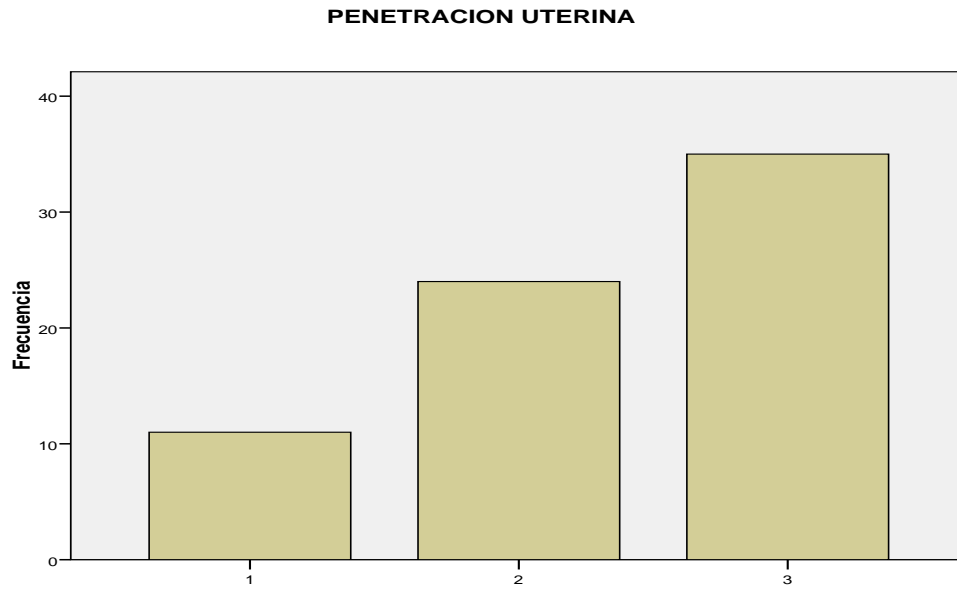


Fig 2. En esta gráfica se muestra la distribución de acuerdo a la penetración uterina 1. Limitado al endometrio, 2. Penetración menor al 50% 3. Penetración mayor al 50%

| PENETRACION UTERINA | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------|------------|------------|
| | 1 | 11 |
| 2 | 24 | 34.3 |
| 3 | 35 | 50.0 |

Figura 3. Gráfico de barras de de la variable grado de diferenciación

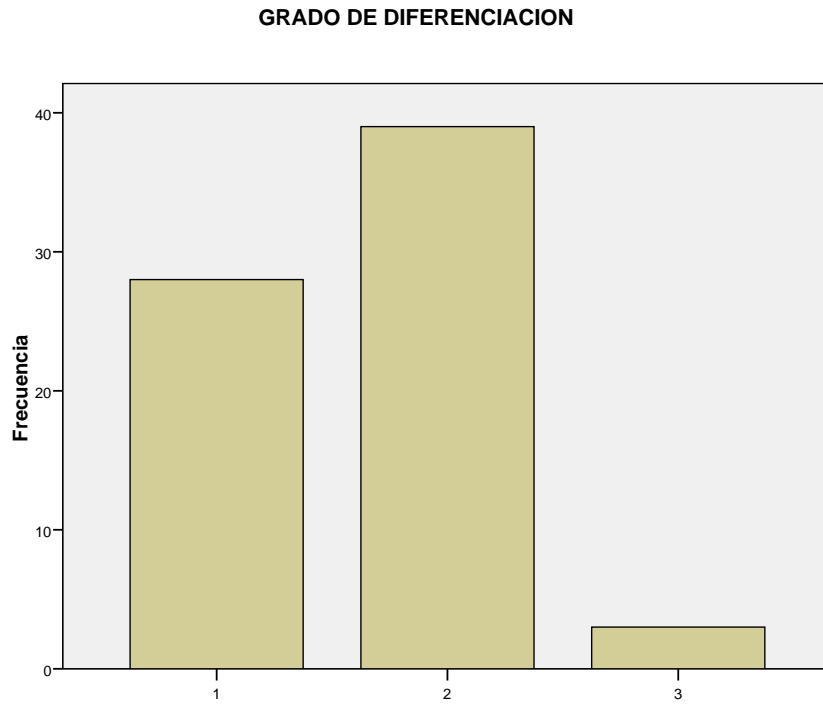


Fig 3. En ésta gráfica se muestra la distribución por grado de diferenciación: 1. Bien diferenciado. 2. Moderadamente diferenciado. 3. Indiferenciado.

| GRADO DE DIFERENCIACION | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------------|------------|------------|
| 1 | 28 | 40.0 |
| 2 | 39 | 55.7 |
| 3 | 3 | 4.3 |

Figura 4. Gráfico de barras de de la variable tipo histológico

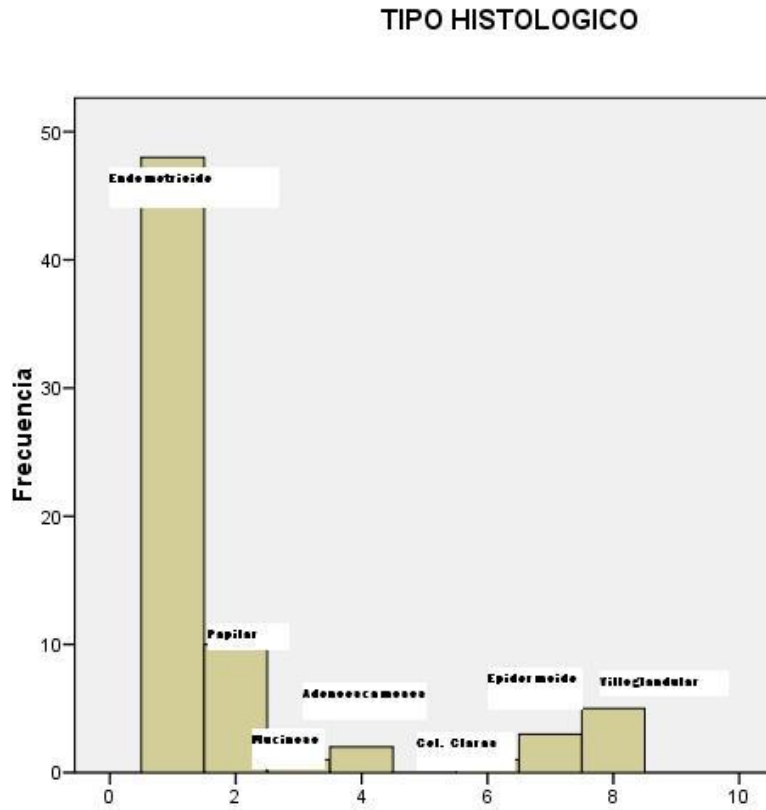


Fig 4. En esta gráfica se muestra la distribución obtenida de acuerdo al tipo histológico: 1. Endometrioid. 2. Papilar 3. Mucinoso 4. Adenoescamoso. 5. Adenoacantoma. 6. Cél claras 7. Epidermoide 8. villoglandular

| TIPO HISTOLOGICO | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|------------|------------|
| 1 | 48 | 68.6 |
| 2 | 10 | 14.3 |
| 3 | 1 | 1.4 |
| 4 | 2 | 2.9 |
| 6 | 1 | 1.4 |
| 7 | 3 | 4.3 |
| 8 | 5 | 7.1 |

Figura 5. Gráfico de barras de de la variable análisis de líquido peritoneal

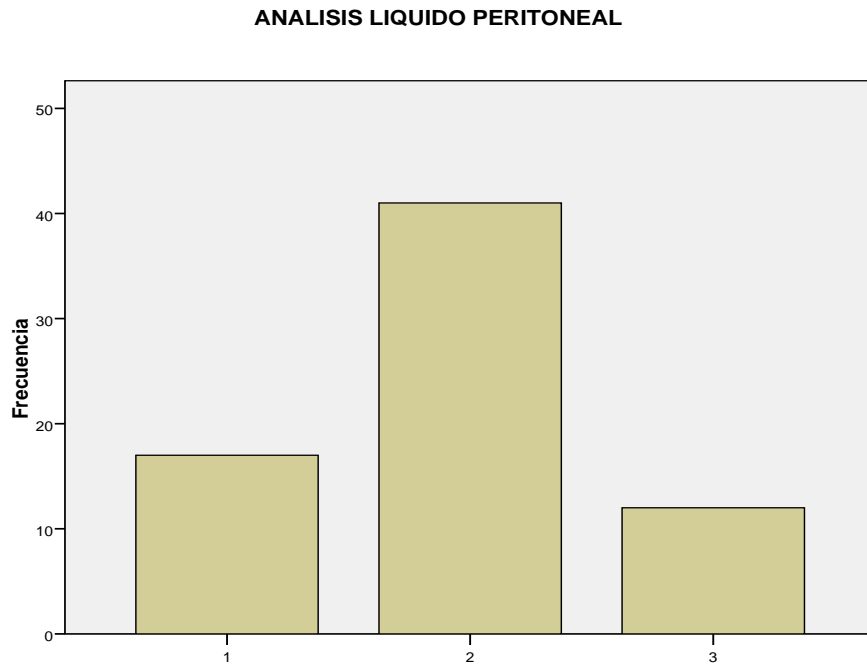


Fig. 5. Es ésta gráfica se representan los resultados obtenidos por citología de líquido peritoneal:
1. Negativo 2. Positivo 3. No se realizó

| ANALISIS LÍQUIDO PERITONEAL | Frecuencia | Porcentaje |
|--|------------|------------|
| 1 | 17 | 24.3 |
| 2 | 41 | 58.6 |
| 3 | 12 | 17.1 |

Figura 6. Gráfico de barras de de la variable enfermedad peritoneal

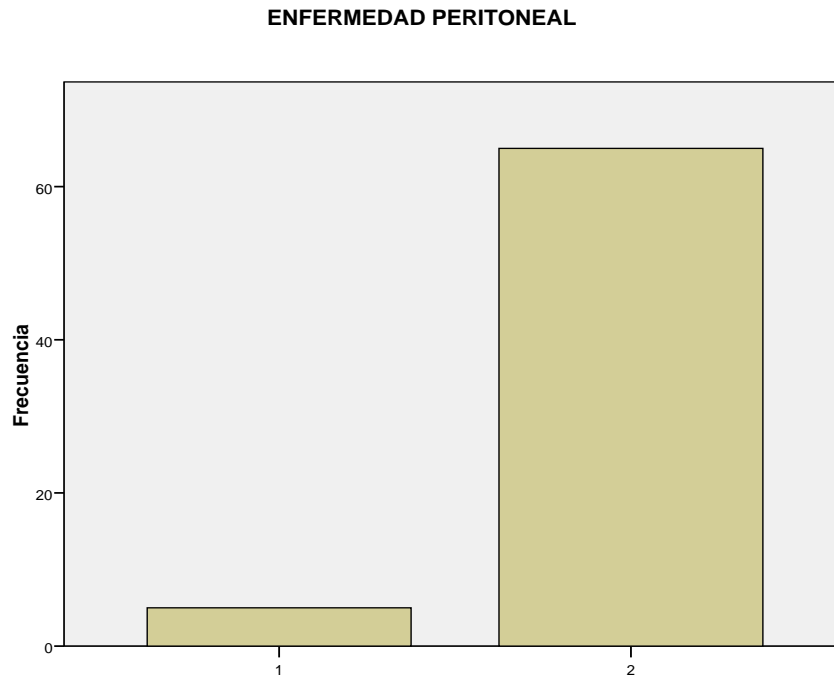


Fig 6. En ésta gráfica se representan los hallazgos de acuerdo a enfermedad peritoneal: 1. presente 2. Ausente.

| ENFERMEDAD PERITONEAL | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------|------------|------------|
| 1 | 5 | 7.1 |
| 2 | 65 | 92.9 |

Figura 7. Gráfico de barras de de la variable adenopatías pélvicas y paraaórticas

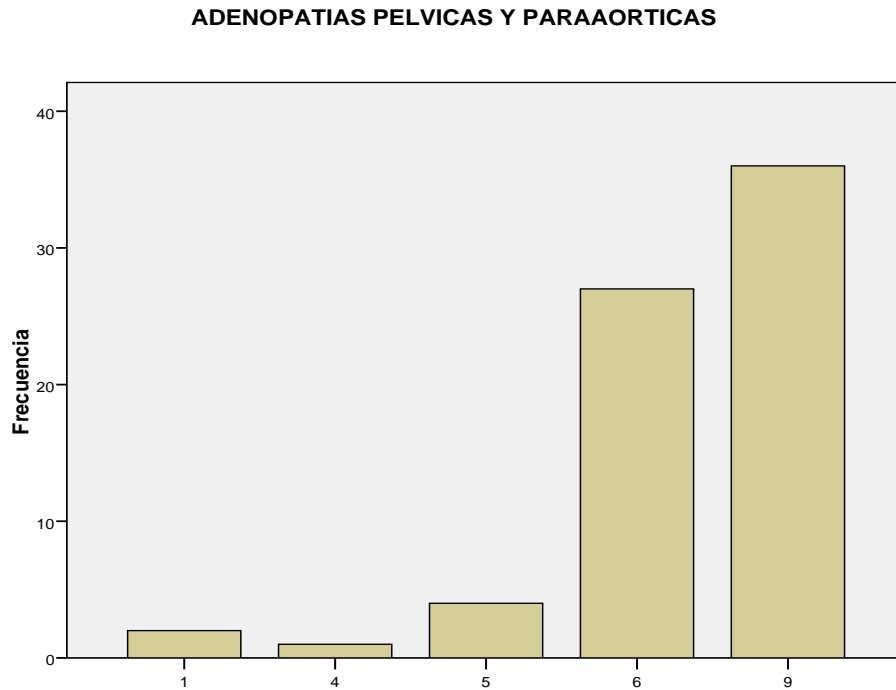


Fig 7. En ésta gráfica se representa la distribución de linfadenetomías: 1. Pélvicas +, paraaórticas positivas+. 4. Pélvicas -, paraaórticas -. 5. Pélvicas +, paraaórticas no se realizó. 6. Pélvicas -, paraaórticas no se realizó. 9. Pélvicas no se realizó, paraaórticas no se realizó

| ADENOPATIAS PELVICAS Y PARAAORTICAS | Frecuencia | Porcentaje |
|--|------------|------------|
| 1 | 2 | 2.9 |
| 4 | 1 | 1.4 |
| 5 | 4 | 5.7 |
| 6 | 27 | 38.6 |
| 9 | 36 | 51.4 |

Figura 8. Gráfico de barras de de la variable afección linfovascular

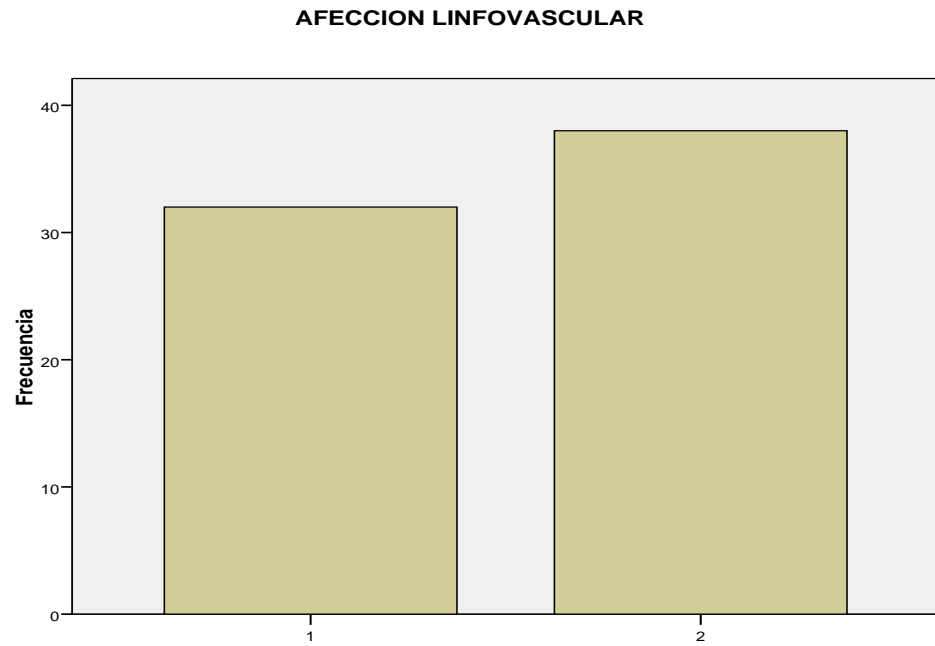


Fig 8. En ésta gráfica se representa la frecuencia en que se encontró afectación linfovascular.
1. Positivo 2. Negativo

| AFECCION LINFOVASCULAR | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------------------|------------|------------|
| 1 | 32 | 45.7 |
| 2 | 38 | 54.3 |

Figura 9. Gráfico de barras de de la variable tamaño tumoral

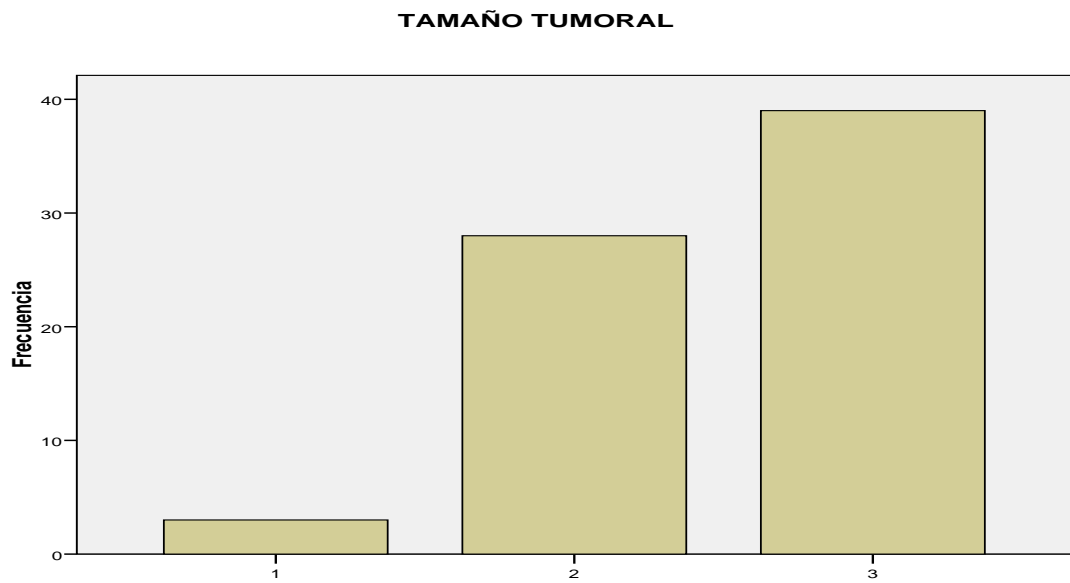


Fig. 9. En esta gráfica se representa el tamaño tumoral encontrado por medio de histopatología: 1. No hay tumor. 2. Menor a 2 cm. 3. Mayor a 2 cm.

| TAMAÑO TUMORAL | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------|------------|------------|
| 1 | 3 | 4.3 |
| 2 | 28 | 40.0 |
| 3 | 39 | 55.7 |

Figura 10. Gráfico de barras de de la variable estadio clínico

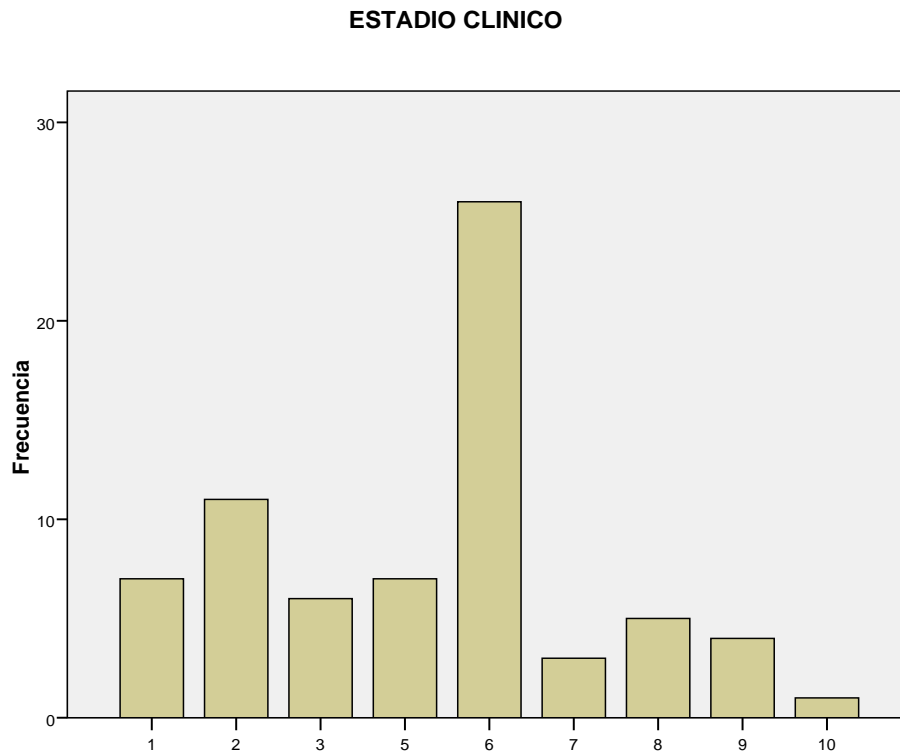


Fig. 10. Etapas clínicas: 1. IA 2. IB 3. IC 4. IIB 5. IIC 6. IIIA 7.IIIB 8. IIIC 9. IVA 10. IV B

| ESTADIO CLINICO | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------|------------|------------|
| 1 | 7 | 10.0 |
| 2 | 11 | 15.7 |
| 3 | 6 | 8.6 |
| 5 | 7 | 10.0 |
| 6 | 26 | 37.1 |
| 7 | 3 | 4.3 |
| 8 | 5 | 7.1 |
| 9 | 4 | 5.7 |
| 10 | 1 | 1.4 |

Figura 11. Clasificación FIGO de los tumores de endometrio

-
- Estadio I.** Tumor limitado al cuerpo del útero.
- Estadio IA. Tumor limitado al endometrio.
 - Estadio IB. Invasión a menos de la mitad del miometrio.
 - Estadio IC. Invasión a más de la mitad del miometrio.
- Estadio II.** El tumor afecta el cuerpo y el cuello uterino, pero no se ha extendido fuera del útero.
- Estadio IIA. Invasión de las glándulas endocervicales.
 - Estadio IIB. Invasión del estroma cervical.
- Estadio III.** Extensión fuera del útero pero está limitado a la pelvis.
- Estadio IIIA. Tumor invade la serosa y/o anexos y/o citología peritoneal positiva.
 - Estadio IIIB. Metástasis vaginales.
 - Estadio IIIC. Metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos.
- Estadio IV.** Invasión de mucosa vesical o intestinal o metástasis a distancia.
- Estadio IVA. Invasión de tumor de la mucosa vesical y/o intestinal.
 - Estadio IVB. Metástasis a distancia, incluyendo ganglios linfáticos intraabdominales o inguinales.
-

www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/suple1/suple11.htm.

Consultado 16 julio 2009

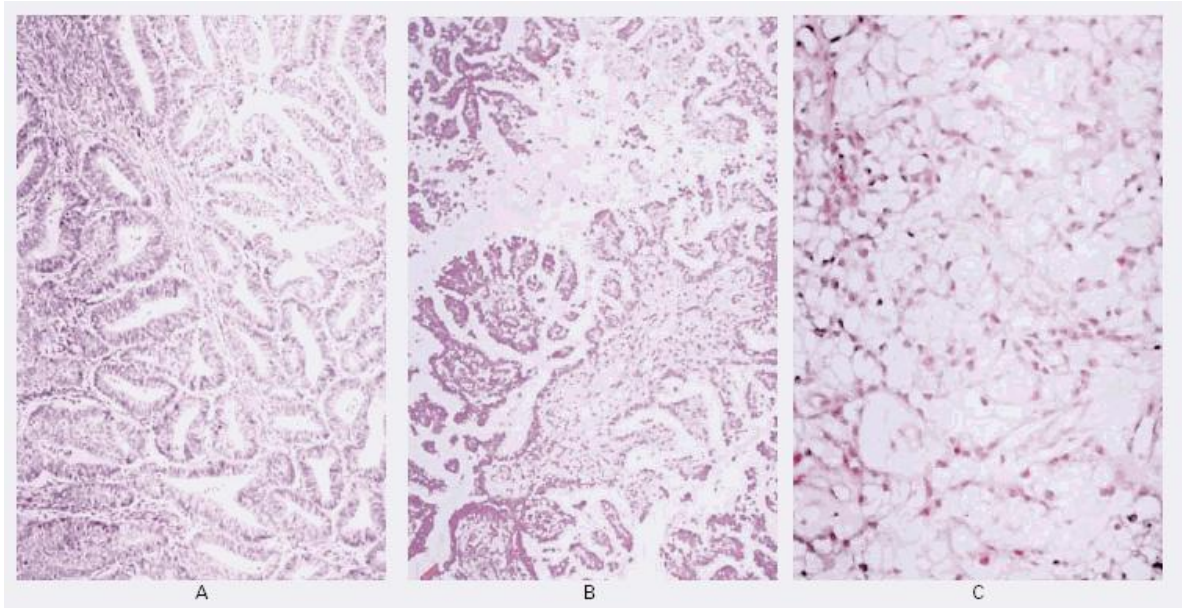
Figura 12. Factores de riesgo en cáncer de endometrio

| Factores de Riesgo | Riesgo calculado |
|---|------------------|
| Sobrepeso 9-23kg | 3.0 |
| > 23kg | 10.0 |
| Sin hijos (vs 1 hijo) | 2.0 |
| Sin hijos (vs 5 hijos) | 5.0 |
| Menopausia tardía (edad>52 años o después vs edad<49 años) | 2.4 |
| Diabetes Mellitus | 4.0 |
| Terapia estrógenica sin oposición | 6.0 |
| Terapia con tamoxifeno | 5.0 |
| Anticonceptivo hormonal secuencial | 7.0 |
| Anticonceptivos orales combinados | 0.5 |

www.monografias.com/trabajos26/carcinoma_endometrio/image465.gif

consultado día 16 julio 2009

Figura 13. Tipos histológicos del cáncer de endometrio



**A. tipo endometriode
indiferenciado**

B. Tipo Papilar

C. Tipo endometriode

www.monografias.com/trabajos26/carcinoma_endometrio/image465gif

consultado 16 julio 2009

Figura14. Pieza uterina con carcinoma de endometrio



www.bolon.com/images/stories/boletin17/q06endo_min.jpg

consultado 16 julio 2009

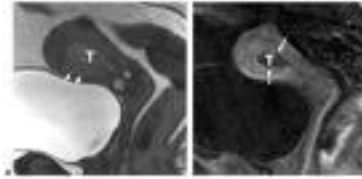
Figura15. Imagen ultrasonográfica de cáncer de endometrio



www.pathguy.com/endo_ca2.jpg

consultado el día 16 julio 2009

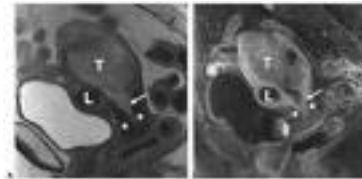
Figura16. Imagen tomográfica de cáncer de endometrio



Cáncer endometrio IA



Cáncer endometrio IB



Cáncer endometrio IIB

www.doyma.es/ficheros/images/119/119v50n06/grande/119v50n06_13129443fig03jpg

consultado 16 de julio 2009

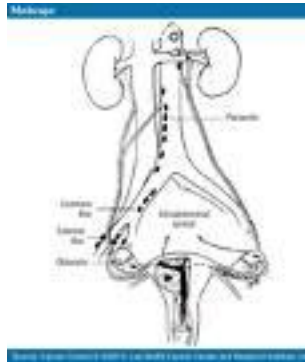
Figura17. Imagen por resonancia magnética de cáncer de endometrio



www.doyma.es/ficheros/images/119/119v50n06/grande/119v50n06_13129443fig05.jpg

consultado el día 16 julio 2009

Figura18. Vías de diseminación en cáncer de endometrio: cadena ganglionar



www.medscape/fullsize/migrated/586/332/cc586332.fig2.jpg

consultado el día 16 julio 2009