

ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO

DRA. ESMERALDA ROJAS UGALDE *

RESUMEN

Ciento nueve pacientes tratadas por adenocarcinoma de endometrio en el Hospital San Juan de Dios, en el período de 1970 a 1984, fueron evaluadas con respecto a factores de riesgo y resultados terapéuticos.

Las pacientes que fueron tratadas con Radioterapia preoperatoria y cirugía, tuvieron resultados más favorables en comparación con el resto de la población en el estudio.

Las recidivas fueron más frecuentes (23.5%) en aquellos casos en que el patólogo reportó adenocarcinoma indiferenciado de endometrio, cuando la invasión miometrial fue profunda (20%), y cuando el tamaño uterino fue mayor de 8 cm. por histerometría (16%).

Signos y síntomas tales como sangrado posmenopáusico, trastornos menstruales, dolor pélvico y flujo sanguinolento, estuvieron presentes hasta un año antes de que se hiciera el diagnóstico, que fue en el 89% de los casos por legrado uterino.

En definitiva, la mujer con adenocarcinoma de endometrio diagnosticado en estadios tempranos y con la terapia adecuada, puede alcanzar una supervivencia a 5 años de hasta un cien por ciento.

Creemos además que se deben enfocar los esfuerzos futuros en el diagnóstico temprano y la adecuada formulación de un protocolo para el tratamiento y seguimiento de estas pacientes.

SUMMARY

109 patients for treated endometrial adenocarcinoma at Hospital San Juan de Dios, during a period of 14 years (1970-1984) and the risk factors and therapeutic results were evaluated.

Better results were obtained in those patients treated with radiotherapy prior to surgery.

Relapses were more frequent in those cases reported as indifferenciated tissue (23.5%), deep miometrial invasion (20%) and when the uterine cavity measured more than 8 cm by histerometry (16%).

One year before the diagnosis several symptoms were present: post-menopausal bleeding, menstrual disorders, pelvic pain and serosanguinous vaginal discharge. Diagnosis was made in 89% of cases by dilatation and curetage.

We believe that the best option for these patients is an early diagnosis and a adequate therapy based on a logical protocol.

* Residente de Gineco-Obstetricia

INTRODUCCION

Durante años se ha mostrado poco interés en el cáncer de endometrio por su baja frecuencia en relación con otros cánceres (13). En la actualidad se ha renovado el interés por esta neoplasia, tal vez por su frecuencia creciente (13) y por el hecho de que al haber mayor control de carcinoma del cuello uterino, el carcinoma de endometrio se ha vuelto el cáncer que ataca con mayor frecuencia el aparato reproductor de la mujer.

Las estadísticas sobre la vida en este tipo de cáncer, particularmente en término de comparaciones internacionales, son difíciles de evaluar, porque en muchos casos, el registro se hace junto con el cáncer de cuello y útero.

El adenocarcinoma de endometrio es una enfermedad relacionada con la menopausia y el período posmenopáusico, cerca del 90% ocurre en mujeres sobre los 50 años y en muchos está asociado a terapia con estrógenos (5-11).

El tratamiento del adenocarcinoma del cuerpo uterino ha sido objeto de considerables controversias y conflictos estadísticos. Los datos de algunos investigadores han tenido aplicaciones importantes en lo que toca a la cirugía óptima para combatir el cáncer de endometrio, así como la programación de la radioterapia en relación con la cirugía.

El diagnóstico del cáncer se hace con base a criterios histológicos y la clasificación en los criterios clínicos.

Los factores que importan en el pronóstico del carcinoma endometrial incluye el grado histológico o de diferenciación, la profundidad de penetración del miometrio, la presencia de ataque a ganglios linfáticos y elementos como citología peritoneal, extensión de la enfermedad por fuera del útero, volumen del tumor y propagación a sitios extrauterinos.

Este trabajo trata de correlacionar la frecuencia de los factores de riesgo con el pronóstico y tratamiento de esta patología.

MATERIAL Y METODO

Este es un estudio retrospectivo de 15 años, de pacientes tratadas por adenocarcinoma de endometrio en el Hospital San Juan de Dios.

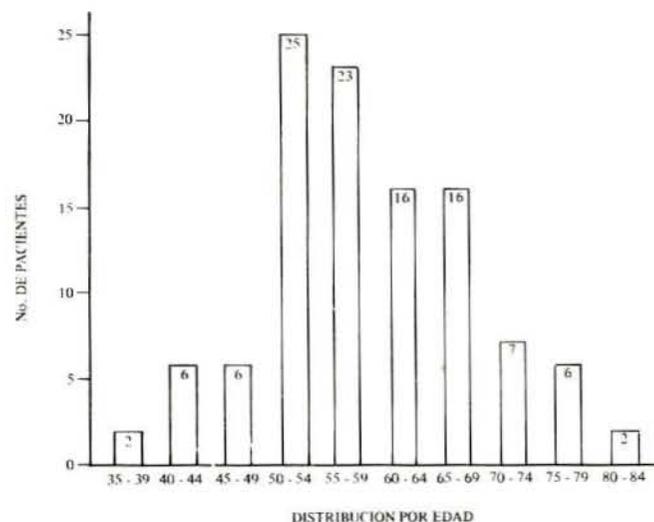
Se revisaron todos los expedientes clínicos que comprendían dicha patología en el período de 1970 a 1984, con un total de 109 pacientes.

RESULTADOS

El gráfico 1 muestra la distribución por edad de esta serie, la edad media fue de 59 años y la mayor población se

presentó en la sexta década de la vida que correspondió al 44% (48-109) de la población en estudio.

GRAFICO 1:
DISTRIBUCION POR EDAD DE LA POBLACION
EDAD PROMEDIO DE 59 AÑOS.



El 42% presentó el adenocarcinoma de endometrio entre 10 y 20 años después de la menopausia. Datos similares fueron encontrados por Gusberg y cols. (6).

La edad promedio de la menopausia fue de 48 años para la población en estudio.

Ha sido bien documentado que el adenocarcinoma de endometrio se presenta con mayor frecuencia en mujeres de edad avanzada y es a menudo acompañada por enfermedades cardiovasculares degenerativas y metabólicas, hipertensión, obesidad, diabetes y/o anormalidades endocrinas (14). El 28% de las pacientes fueron hipertensas crónicas, el 20.5% obesas y el 12% diabéticas (Tabla No. 1).

En la serie total, el 15% fueron núbiles (16/100) y el 30% fueron nulíparas.

El 75% de las pacientes presentaron sangrado posmenopáusico solo o en combinación con dolor pélvico 28%, flujo mucosanguinolento 16% y antecedentes de hipermenorrea o sangrados disfuncionales recientes el 22%.

El intervalo de tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico fue desconocido en el 61% de los casos; en el 28% fue antes de un año y en el 11% fue más allá de un año. Malkasian y cols. (8) señalaron que el 16% y el 20% de mujeres con carcinoma endometrial en etapas I a y I b tuvieron síntomas previos al diagnóstico durante un año o más.

**TABLA I:
ENFERMEDADES MEDICAS ASOCIADAS**

Patología	No. de pacientes	Porcentaje - %
Hipertensión arterial crónica	30	28.0
Hirsutismo	1	0.4
Obesidad	22	20.5
Diabetes Mellitus	13	12.1
Drepanositosis	2	1.8
Hipertiroidismo	1	0.9
Diabetes insípida	1	0.9
Total	70	64.6

No se documentó por historia clínica excepto en 5 casos el empleo de estrógenos.

En el 80% de las pacientes el diagnóstico fue hecho por dilatación y curetaje, en el 10% de los casos el diagnóstico fue hecho al realizar cirugía pélvica por otra patología, y en el 1% por pólipos endometrial.

La coincidencia de leiomatosis fue del 21.5% y de hiperplasia endometrial en el 12% de los casos.

Aunque los cambios morfológicos específicos que preceden al adenocarcinoma de endometrio no se han probado adecuadamente, Gusberg y Kaplan (6) y otros (12), han señalado algunos datos sugerentes que indican que la hiperplasia adenomatosa precede al carcinoma. Concluyeron que la hiperplasia adenomatosa puede estar en el mismo endometrio que tiene adenocarcinoma o que podría ser una precursora del cáncer.

15 pacientes presentaron otro proceso neoplásico (14%), 7 cáncer de mama (6.4%), 6 cáncer de cérvix (5.5%) y 2 cáncer de piel (1.8%).

Con respecto a la clasificación según los estadios clínicos, se empleó la clasificación propuesta por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (F.I.G.O.) (Tabla No. 2).

PATOLOGIA

La lesión patológica más frecuente fue el adenocarcinoma que se presentó en el 78% (85/100). El adenocarcinoma papilar en el 11%, el adenoacantoma 9% y el adenocarcinoma de células claras en el 2%

**TABLA II:
CLASIFICACION CLINICA**

Estadio	No. pacientes	Porcentaje
I. Carcinoma limitado al cuerpo uterino, que incluye el istmo.		60.55
Ia. Cavity uterina en 8 cm. de longitud o menos.	37	33.9
Ib. Cavity uterina en más de 8 cm. de longitud.	23	21.1
II. El carcinoma que ha abarcado cuerpo y cuello, pero no se ha extendido por fuera del útero.	11	10.0
III. Carcinoma que se ha extendido por fuera del útero pero no por fuera de la pelvis verdadera.	11	10.0
IV. Carcinoma que ha "salido" de la pelvis verdadera o abarca netamente la mucosa de la vejiga o el recto.	8	7.3
Estadio no dado.	19	17.4
Total	109	100.0

En los ovarios se encontró: uno con tumor de Brenner (0.9%), uno con endometriosis (0.9%), uno con quiste de inclusión germinal (0.9%), uno con hemangioma (0.9%), uno con quiste folicular (0.9%), 15 con atrofia (13.7%), dos con adenocarcinoma de endometrio (1.8%), y el resto sin patología (80%).

Aparte de los cambios secundarios en el ovario hubo seis casos con metástasis a pared pélvica y parametrios (5.5%), 3 a peritoneo e intestino (2.7%), 3 a vagina (2.7%), 1 a vulva (0.9%), 2 a vejiga (1.8%), 5 a cúpula vaginal (4.5%), 2 a hígado (1.8%) y 2 a pulmón (1.8%).

TRATAMIENTO

91 pacientes fueron tratadas con cirugía (83%), 60 con cirugía más radioterapia preoperatoria (55%) y 16 con solo radioterapia (14.6%), 11 con cirugía más radioterapia pos-operatoria (18.1%).

En la Tabla No. 3 se observa que la radioterapia preoperatoria y la histerectomía abdominal bilateral estuvo presente en el 55% de los casos con una recidiva de sólo el 11.6% a diferencia del 16.6% cuando solamente se practicó cirugía.

**TABLA III:
PROCEDIMIENTOS TERAPEUTICOS Y RECIDIVAS.**

Procedimientos	No. de pacientes		Recidiva	
	No.	%	No.	%
Cirugía ▲	12	11.0	2	16.6
Radioterapia	9	8.2	3	33.3
Radium pre-operatorio y cirugía	60	55.0	7	11.6
Cirugía y radium pos-operatorio	11	10.0	2	18.1
Cirugía más radium pre y pos-operatorio	3	2.7	2	66.6
Radioterapia más quimioterapia	7	6.4	4	57.1
Pan histerectomía ●	3	2.7	—	—
Pan histerectomía más radium pos-operatorio.	4	3.6	3	7.5
Total	109	100.0	23	21.1

- ▲ Histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral
- Idem más linfadenectomía pélvica.

SOBREVIDA

Se valora el seguimiento de estas pacientes a 5 años con respecto a los estadios clínicos de la enfermedad encontrando una sobrevida del 100% a 5 años para las pacientes que se presentan en los estadios Ia, Ib, y II. Es de aclarar que solamente 35 pacientes de las 109 tenían control adecuado a los 5 años después de realizado el tratamiento. Algunos autores como Piver y cols. (10) reportan sobrevidas del 95% a 5 años con radioterapia pre operatoria y del 92.2% para solamente histerectomía (Tabla No. 4, No. 5).

**TABLA IV:
CORRELACION DEL ESTADIO CLINICO Y
SEGUIMIENTO DESPUES DE LOS 5 AÑOS.**

Estadio clínico	Curaciones		Recidiva		Muertes	
	No.	%	No.	%	No.	%
Ia	16	47.7	16	100.0	—	—
Ib	10	28.5	10	100.0	—	—
II	2	5.7	2	100.0	—	—
III	—	—	—	—	—	—
IV	1	2.8	—	—	1	100.0
Desc.	6	17.1	4	66.6	2	33.3
Total	35	100.0	32	91.4	3	8.6

Desc. = Desconocido.

**TABLA V:
CORRELACION DEL ESTADIO CLINICO Y
SEGUIMIENTO ANTES DE LOS 5 AÑOS**

Estadio clínico	Curaciones		Recurrencia		Muertes	
	No.	%	No.	%	No.	%
Ia	21	28.3	19	90.4	2	9.6
Ib	13	17.5	13	100.0	—	—
II	9	12.1	6	66.6	3	33.3
III	11	14.8	2	18.1	5	95.4
IV	7	9.4	—	—	—	7 100.0
Desc.	13	17.5	6	46.1	6	46.1
Total	74	100.0	46	62.1	16	21.6

Desc. = Desconocido

GRADOS, INVASION MIOMETRAL Y TAMAÑO UTERINO

En un total de 109 casos, se dieron los grados histológicos por el patólogo. La mortalidad fue mucho más elevada cuando el tumor fue indiferenciado o anaplásico 23.5% en comparación con el 10% cuando el tumor fue bien diferenciado (Tabla No. 6).

**TABLA VI:
CORRELACION DEL GRADO HISTOLOGICO
Y RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD.**

Grado	Recidiva		Muertes	
	No.	%	No.	%
I	70	64.2	10	14.2
II	9	8.2	—	—
III	17	15.5	3	17.6
Desconocido	13	11.9	2	15.3
Total	109	100.0	15	13.76

Quando la invasión miometral fue superficial, la recidiva de la enfermedad fue de un 9.7%, en comparación a un 20 y 40% cuando fue profunda y a serosa.

Es de anotar, que en el 24.1% de los úteros posterior a la histerectomía no se encontró tumor residual y presentaron una recurrencia de solo el 4.5% (Tabla No. 7).

**TABLA VII:
CORRELACION DE LA INVASION MIOMETRIAL
RECURRENCIA DEL ADENOCARCINOMA DE
ENDOMETRIO.**

Invasión miometrial	No.		Recurrencia	
	No.	%	No.	%
No residual	22	24.1	1	4.5
Superficial	41	45.0	4	9.7
Mitad	8	8.7	2	25.0
Profunda	10	10.9	2	20.0
Serosa	5	5.4	2	40.0
Desconocido	5	5.4	2	40.0
Total	91	100.0	13	14.2

Según la longitud uterina por histerometría, se encontró que la recurrencia de la enfermedad aumentó de un 6.6% cuando fue de 8 cm. a un 46% cuando fue de 12cm. (Tabla No. 8).

RECURRENCIA

El 21.1% (23/109) de la población estudiada presentó recidiva de la enfermedad. Los principales sitios de recidiva fueron: cúpula vaginal, vagina, cavidad peritoneal, intestino y vulva.

**TABLA VIII:
TAMAÑO UTERINO POR HISTEROMETRIA Y RECIDIVA.**

Histerometría Cm	No. paciente		Recidiva	
	No.	%	No.	%
6	7	7.1	—	—
7	15	15.3	—	—
8	30	30.6	2	6.6
9	18	18.3	3	16.6
10	8	8.1	2	25.0
11	5	5.1	2	40.0
12	15	15.3	7	46.6
Desconocido	9	9.1	2	22.2
Total	98	100.0	18	18.3

Se encontró mayor recurrencia cuando el grado histológico fue III, la penetración miometrial fue profunda y a serosa y la histerometría fue superior a 8 cms.

DISCUSION

La cifra máxima de carcinoma endometrial en casi todas las series en cuanto a edad se localiza al final de sexto decenio de la vida y diez a veinte años después de la fecha promedio de la menopausia (3-15).

En casi todas las pacientes el diagnóstico se hace entre los 50 y 64 años de edad y no hubo ningún cáncer de este tipo antes de los 35 años de edad.

El cáncer de endometrio parece relacionarse con alguna combinación de factores hormonales que surgen después de la menopausia o en situaciones que la actividad estrogénica sea excesiva o no antagonizada por la actividad de la progesterona.

Se desconoce la causa del cáncer endometrial, pero los oncólogos han sugerido algunos factores que guardan íntima relación con él, como hormonas, obesidad, diabetes sacarina, hipertensión y predisposición familiar.

Wynder y cols. (15) en 1966, sugirieron la intervención de la obesidad como factor inductor de dicho cáncer.

De manera específica, la obesidad del humano, se acompaña de un mayor riesgo de cáncer de mama y del endometrio (15).

Se ha sugerido frecuentemente que la diabetes sacarina y la hipertensión, pudieron guardar relación con un mayor riesgo de cáncer de endometrio, el estudio de Kaplan y Cole señalado por Mac Mahon (7), precisó un riesgo relativo de 2.8 en relación con el antecedente de diabetes. Las mujeres con diabetes franca muestran niveles superiores de estrona mayores en la sangre periférica, que las mujeres normales (4).

Algunos estudios han señalado una relación neta y positiva entre el cáncer de endometrio y la hipertensión, aunque los datos siguen siendo antagónicos (7-15).

En nuestro estudio hubo una alta frecuencia de asociación de enfermedades cardiovasculares y metabólicas con el cáncer de endometrio: Hipertensión arterial crónica 28%, obesidad 20.5% y diabetes mellitus 12%.

En el 89% el diagnóstico se hizo por legrado, pero de la serie total 75% presentaron sangrado posmenopáusico asociado a otros síntomas, dolor pélvico, flujo sanguinolento y trastornos menstruales.

Se sabe con suficiente certeza que las mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas con antecedentes de sangrado vaginal anormal, tienen una gran predisposición al adenocarcinoma de endometrio, y en ellas debe sospecharse su presencia "a priori", tales mujeres deben ser estudiadas inmediatamente por medio de legrado-biopsia endometrial.

Con respecto a las lesiones patológicas se encontró que la más frecuente fue el adenocarcinoma de endometrio en el 78%, seguido del adenocarcinoma papilar en el 11% y adeno acantoma en el 9%. Datos similares fueron obtenidos por Whethan y cols. (14), que encontró adenocarcinoma en el 88.2 % de los casos y adenocantoma en el 10.5%.

Muchas clasificaciones han sido usadas en el pasado para la revisión de los resultados del tratamiento y como índice pronóstico para las pacientes.

En 1962 Barker y cols. (1) mostró una relación positiva entre el estadio de la enfermedad y el grado de la lesión.

En 1969 Cheon (2) notó en una serie de 372 pacientes que la invasión miometrial fue un factor pronóstico significativo.

En 1971, Nahhas y cols. (9) en un reporte de 225 pacientes no encontró relación entre el tamaño uterino normal y aumentado, pero si notó un descenso en la sobrevida cuando la invasión de endometrio fue en un tercio. Ellos mostraron una correlación positiva entre el estadio clínico y grado del tumor con la sobrevida.

En nuestra serie hubo una correlación positiva entre el estadio clínico, la invasión miometrial y el grado histológico con el pronóstico de la enfermedad, también hubo correlación con el tamaño uterino, en que úteros por histerometría mayor de 8 cm. presentaron mayor frecuencia de recidivas.

Con respecto a la cirugía, los resultados fueron mejores cuando se practicó radioterapia preoperatoria que cuando solamente se realizó histerectomía. Whethan y cols. (14) encontró que la recurrencia para la cirugía sola fue de 4.1%

y para el grupo de radiación preoperatoria fue 6.7% que difiere con lo encontrado en este estudio.

El propósito principal de esta investigación ha sido el de corroborar los factores de riesgo en la población y los beneficios del tratamiento instaurado en cada caso con el objeto de orientar los esfuerzos futuros a la detección del cáncer de endometrio y a la formulación de un protocolo para el tratamiento y seguimiento de estas pacientes.

Conclusiones

1.— El adenocarcinoma de endometrio se presenta con mayor frecuencia en la sexta década de la vida entre 10 y 20 años después de la menopausia y acompañado por enfermedades como hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus.

2.— El síntoma más frecuente es el sangrado pos menopáusico, seguido de dolor pélvico y antecedentes de hipermenorreas o sangrados disfuncionales recientes.

3.— El 21.5% de los casos coincidió con leiomiomatosis uterina y el 12% con hiperplasia endometrial, 14% presentaron otro proceso neoplásico a la vez y el más frecuente fue el cáncer de mama.

4.— El sitio de metástasis más frecuente fue parametrios y pared pélvica.

5.— Cuando el tratamiento consiste en Radioterapia preoperatoria seguida de histerectomía abdominal más salpingooforectomía bilateral, la frecuencia de recidivas es menor que cuando solo se practicó cirugía y/o radioterapia.

6.— Es de peor pronóstico cuando el tumor fue indiferenciado y cuando la invasión es profunda y a serosa y cuando la histerometría es de 8 cm. o más.

7.— En el 4.5% de los úteros que no se encontró tumor residual posterior en la histerectomía presentaron recurrencia de la neoplasia. Los sitios principales de recurrencia fueron: cúpula vaginal, vagina y cavidad peritoneal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Barker, K.W., Jr., Dockerty, M.B., Pratt, J.H. and Hunt, A.B.: "Prognosis in endometrial carcinoma by modified Dukes typing". Surg. Gynecol. Obstet. 1962; 114: 155-162.
- 2.- Cheon, H.K.: "Prognosis of endometrial carcinoma". Gynecol. -Obstet. 1969; 34: 680-684.
- 3.- Davis, E.W.: "Carcinoma of the corpus uteri: A study of 525 cases at the New York Hospital (1932-1961)". AM. J. Obstet. Gynecol. 1964; 88: 163.
- 4.- Deutsch, S., Benjamín, F.: "Effect of diabetic status on fractionated estrogen levels in posmenopausal women. Am. J. Gynecol. Obstet. 1978; 120: 105.
- 5.- Greenwald, P., Caputo, T., Wolfgang, P. Endometrial cancer after menopausal use of estrogens. Obstet. Gynecol. 50 (2): 239-243.
- 6.- Gusberg, S.B., Kaplan, A.L.: Precursor of corpus cancer: IV. Adenomatous hiperplasia as stage o carcinoma of the endometrium. Am. J. Gynecol. Obstet. 87: 662.
- 7.- Mac Mahon, B.: "Risk factors for endometrial cancer. Gynecol. Oncol. 1974; 2: 122.
- 8.- Malkasian, G.D.: Annegers, J.F., Fountain, K.S.: "Carcinoma of the endometrium: Stage I. Am. J. Gynecol. Obstet. 1980; 136 872, 883.
- 9.- Nahhas, W.A., Lund, C.J. and Rudolph, J.H.: Carcinoma of the corpus uteri: a 10 year review of 225 patients. Gynecol. Obstet. 1971; 38: 564-570.
- 10.- Piver, M.S.; et al. A prospective trial comparing hysterectomy, hysterectomy plus vaginal radium, and uterine radium plus hysterectomy in stage I endometrial carcinoma. Gynecol. Obstet. 1979; 54: 85.
- 11.- Silverberg, S.G., Makowski, E.L. Endometrial carcinoma in young women taking oral contraceptive agents. Gynecol. Obstet. 1971; 46: 503.
- 12.- Vicente, U.R., Hiperplasia adenomatosa del endometrio (estudio retrospectivo) Revista Médica de Costa Rica XLI. 1974; (448) 107-107-110.
- 13.- Weis, N.S., Szekely, D.R., Austin, D.F.: "Increasing incidence of endometrial cancer in the United States". N. Engl. J. Md. 1976; 294: 1259.
- 14.- Whetham, J.G., Bean, J.L.M., "Carcinoma of endometrium". Am. J. Gynecol. Obstet. 1972; 112 (3) 339.
- 15.- Wynder, E.L., Escher, G.C., Mantel, N., An epidemiological investigation of the endometrium. Cancer. 1966; 19: 489.

AGRADECIMIENTO

Se agradece la colaboración prestada al Departamento de Estadística y Documentos Médicos y al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.