

ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO: RECLASIFICACION HISTOLOGICA Y RELACION CON TUMOR RESIDUAL

Angélica Vargas Campos*

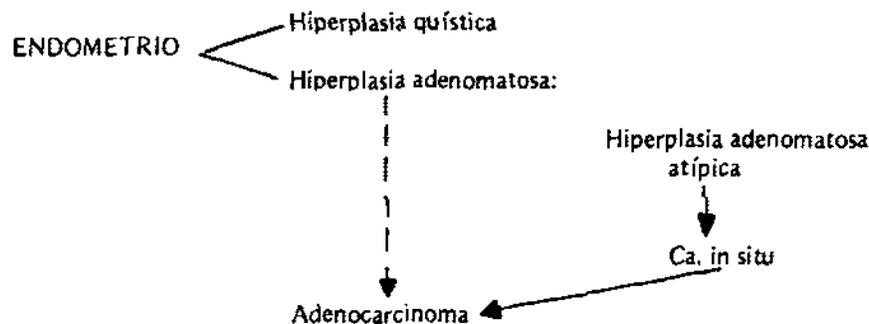
Marlo Alfaro Campos**

Carlos M. Prada Díaz***

INTRODUCCION:

Tumor maligno de cuerpo uterino cuya frecuencia ha aumentado en los últimos 20 años, especialmente en países con un desarrollo económico adecuado, en los cuales las enfermedades sujetas a control de saneamiento ambiental, educación, así como las enfermedades prevenibles por vacunación, dejaron de estar entre las 10 primeras causas de muerte, dando lugar éstas a enfermedades de tipo neoplásico y enfermedades crónicas. En nuestro país de 1970 a 1981 se produjo este cambio en la estructura de mortalidad general, lo que nos indica que las políticas de prevención y extensión de cobertura, han tenido gran impacto en la elevación del nivel de salud en el país. Al momento se conoce bastante sobre los factores de riesgo y de la evolución natural de

la enfermedad (figura 1). Pero no ha sido posible hasta el momento, estandarizar los métodos terapéuticos ni se han determinado factores pronósticos histológicos específicos para este cáncer. Existen diversos reportes que indican que la presencia de lesiones anaplásicas indiferenciadas o del grado 3 de diferenciación conllevan a un mal pronóstico; lo mismo si se encuentra enfermedad extensa en la pieza de histerectomía con invasión miometrial profunda (2-5). (De acuerdo a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). el propósito de este estudio fue comparar las características de grado de diferenciación de las biopsias por LUI con los hallazgos encontrados en la histerectomía, con o sin radiación preoperatoria. (El estudio en pacientes sin Rx previa no fue posible realizarlo).



HISTOGENESIS DEL CA. ENDOMETRIO (Servicio Oncología, Hospital México).

MATERIALES Y METODOS:

A pesar que en el Protocolo inicial se proyecta estudiar 100 casos, el número total revisado fue de 58 pacientes* con diagnósticos de adenocarcinoma de endometrio. Tomados del Servicio d de Anatomía Patológica del Hospital México, de 1970 hasta 1984. No fue posible clasificar el estadio clínico por falta de información en los expedientes médicos. Las biopsias fueron revisadas

* Residente Servicio Gineco-Obstetricia Hospital México.

** Asistente Servicio de Anatomía Patológica Hospital México.

*** Jefe del Servicio de Ginecología Hospital México.

por un asistente del mencionado Servicio y se reclasificaron según grado de diferenciación histológica: — Grado 1: tumor bien diferenciado. — Grado 2: tumor moderadamente diferenciado. — Grado 3: tumor indiferenciado (7). En las piezas obtenidas por histerectomía, se valora la presencia de tumor residual y la profundidad de la invasión, lo mismo que el grado de diferenciación. Posteriormente se relacionaron estos hallazgos con variables clínicas y terapéuticas, para observar el comportamiento. Con respecto al tratamiento, éste consistió en el uso de Radium intracavitario (dosis: 50 mg.—80 mg. xh.) Radioterapia externa: (dosis: 4.000 y 6.600 rads). usados en forma individual o en asociación, seguidos de cirugía 6 semanas después.

RESULTADOS:

La causa primaria que llevó a haber el diagnóstico de carcinoma de endometrio fue sangrado post-menopáusico, en un 53% de los casos; trastornos menstruales en un 15%; PAP alterado en 6%; otras causas como leiomioma, pólipos, masa pélvica, en un 24% (tabla 1):

TABLA 1:**CAUSA QUE LLEVO AL DIAGNOSTICO DE ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO**

	No.	
Sangrado post-menopáusico	31	53.44
Trastornos menstruales	9	15.17
Citología Alterada	4	6.89
Otros	14	24.13
TOTAL	58	100.00

Grado histológico

Al revisar el material histológico y adoptar la clasificación según grado de diferenciación, obtuvimos que el 91% correspondió a grado 1, 6% a grado 2 y 2% a grado 3 (tabla 2). Esto varía con otras series publicadas, en las que reportan mayor incidencia de grado 2 y grado 3, como lo podemos observar en los trabajos de Steven (5) (41 casos: grado 1-26%; grado 2-53%; grado 3-19%) (tabla 3 y de Masaet (2) (91 casos: grado 1-98% grado 2-23%; grado 3-8%). Con respecto a las lesiones precancerosas, así catalogadas por otros autores (7) (Instituto Nacional de Cáncer de Milán), quienes indican que el potencial de transformación neoplásica para la hiperplasia quística es de 0.4%, para la hiperplasia adenomatosa de 20-40% y para los pólipos de un 12-34%; encontramos en nuestro material que un 69.56% no presentaron lesión, correspondiendo éstas, a menos del 50% de las biopsias. La lesión más frecuente fue la hiperplasia adenomatosa. (Tabla 4). Buscamos la relación entre estas lesiones y el grado de diferenciación inicial; notamos que la mayoría de ellas se encontraron en los casos de tumores bien diferenciados; explicamos este hallazgo probablemente por la notable mayoría de grado 1. Del grado 2, sólo uno tuvo lesión y del grado 3 no la tuvo. De estos hallazgos, no podemos hacer una conclusión precisa, por el número pequeño de casos y la prevalencia tan importante de lesiones bien diferenciadas. (Tabla 5). La repercusión del grado inicial de diferenciación histológica en la sobrevida, demostró que existen más posibilidades de sobrevivir a los 5 años, si la lesión es bien diferenciada (42 casos grado 1: 64%) (ver tabla 6).

TABLA 2:**TOTAL DE CASOS DE ADENOCARCINOMA ENDOMETRIO REVISADOS.****Número de casos según grado de diferenciación:**

Grado Diferenciación	Casos	%
Grado 1	42	91.30
Grado 2	3	6.52
Grado 3	1	2.17

Nota: 12 pacientes sin biopsias del L.U.I.

TABLA 3:**NUMERO DE CASOS SEGUN GRADO DE DIFERENCIACION**

Gr. Diferenciación	No.	%
Grado 1	11	26.82
Grado 2	22	53.65
Grado 3	8	19.12
TOTAL	41	100

STEVEN ET. AL.

TABLA 4:**LESIONES PRECANCEROSAS ENCONTRADAS**

L.P.C.	No.	%
Sin lesión	32	69.56
Hiperplasia Quística	5	10.86
Hiperplasia adenomatosa	6	13.04
Hiperplasia atípica	1	2.17
Pólipos	4	8.69
TOTAL	48	100

TABLA 5:**GRADO DIFERENCIACION**

L.P.C.	Grado 1	Grado 2	Grado 3
S.L.	30	1	1
H.Q.	3	2	
H.A.	6		
H.A.A.	1		
Pólipos	4		
TOTAL	44	3	1

TABLA 6:

RELACION ENTRE GRADO DE DIFERENCIACION Y SOBREVIDA

Diferenciación	Sobrevida (años)				Total
	1	%	1 - 5 %	5 %	
Grado 1	9 - 21		5 - 11	27 - 64	42
Grado 2			1 33		3
Grado 3	1 - 100				1

En el estudio de Macasae (2) éste demostró que a los 2 años la mortalidad por cáncer de endometrio fue de un 43% para el grado 3; 23% para el grado 2 y 8% para el grado 1.

Posteriormente se realizó el estudio histológico de las piezas obtenidas por histerectomía en 50 casos (8 se excluyeron, 5 no operadas y 3 no obtuvimos el material). Se presentó tumor en el 78% de los casos y estuvo ausente en el 22% (tabla 7). Estos datos discrepan de otras publicaciones, en que el 48% Steven Stoker et. al. de la Universidad de Washington, reporta la radiación puede variar significativamente el tumor residual y el grado de invasión miometrial y que esto depende del tiempo post-radioterapia en que se realiza la cirugía (6). En nuestro material al analizar el grado de invasión miometrial en el tumor residual, hemos podido observar que un 61% presentaron invasión menor del 50% que abarca endometrio y capa basal y sólo en un 38% se presentó invasión mayor del 50%, que incluye capa media y capa externa. (Ver tabla 8). Los tumores bien diferenciados o clasificados como grado 1, mostraron marca-

da tendencia a tener invasión superficial o menor al 50%, en tanto que el grado 1 y grado 2, sí presentaron invasión profunda (tabla 9), hallazgo que concuerda con los resultados de Macasae et. al. (2).

TABLA 7:

NUMERO TOTAL DE PACIENTES CON TUMOR RESIDUAL

Tumor Residual	No.	%
Presente	39	78
Ausente	11	22
Total:	50	100

Nota: 8 pacientes sin biopsia de útero.

TABLA 8:

SEVERIDAD DE LA LESION RESIDUAL SEGUN GRADO DE INVASION

Grado Invasión	No.	%	<50%	>50%
Endometrio	15	38.46		
Capa Basal	9	23.07	24	(61.53%)
Capa Media	12	30.76		
Capa Externa	3	7.69	(38.45%)	15

Tabla 9:

RELACION ENTRE GRADO DE DIFERENCIACION TUMOR RESIDUAL Y PROFUNDIDAD DE LA INVASION

Grado Diferenc.	Tumor Residual	%	Profundidad de la Invasión	
			< 50%	> 50%
Grado 1	25	92	19 - 76%	6 24%
Grado 2	1	3	0	1 100%
Grado 3	1	3	0	1 100%
Total :	27	100		

En relación a la supervivencia, obtuvimos que existe mayor expectativa de sobrevivir a los 5 años en el grupo de pacientes que presentaron tumor residual con invasión superficial: lo mismo para aquéllos que no presentaron lesión residual (tabla 10). Las metástasis se presentaron en 14 pacientes para un 24%; estuvieron ausentes en 44 pacientes; para un 76% (tabla 11). La localización más frecuente fue intrapélvica en un 72%, con

predominio a nivel ovárico y en el 27% fue de localización extrapélvica siendo pulmón el sitio más frecuente (tabla 12). Se evaluó el riesgo de presentar metástasis según el grado de diferenciación y encontramos que el grupo grado 1, se presentaron metástasis en el 24%; en el grupo 2 en 33% y en el grupo 3, no hubo (tabla 13). En relación al grado de profundidad, se evidenció mayor

riesgo de presentar metástasis cuando la lesión abarcaba más del 50% del espesor de la pieza, siendo mucho menor en los casos sin tumor residual (tabla 14). La sobre-

vida global se presenta en la tabla 15, en que se evidencia que para 5 años es superior al 55%.

Tabla 10:

RELACION ENTRE TUMOR RESIDUAL Y SOBREVIDA

Profundidad de la lesión	Tumor Residual	Sobrevida (Años)				
		Total	1	1-5	5	Desc.
Menos 50%o		14	4-16%o	3-12.5%o	16-66%o	1 - 40%o
Más 50%o		15	5-33%o	3-20.0%o	5-33%o	2 - 13%o
Tumor residual ausente		11	3-27%o	1- 9.0%o	6-54%o	1 - 9%o

Tabla 11:

NUMERO TOTAL DE PACIENTES QUE PRESENTARON METASTASIS			Metástasis		
Metástasis	No.	%o	Profundidad de la lesión (+)	(-)	
Presentes	14	24	50%o	5 - 21%o	19 - 79%o
Ausentes	44	76	50%o	6 - 40%o	9 - 60%o
			Sin tumor residual. .	1 - 10%o	10 - 90%o
			Sin biopsia.	2	6

LOCALIZACION DE LAS METASTASIS

Localización	No. Lesiones	%o
Trompas	2	11.11
Ovarios	5	27.77
Cúpula	4	22.22
Vejiga	-	-
Recto	2	11.11
Intrapélvico	13	72.22
Extrapélvico	5	27.77
TOTAL:	18	

Tabla 13:

RELACION ENTRE METASTASIS Y GRADO DE DIFERENCIACION

Gr. Diferenciación	Sin Metástasis	Con Metástasis
Grado 1	32 - 76%o	10 - 24%o
Grado 2	2 - 66%o	1 - 33%o
Grado 3	1 - 100%o	0 -

Tabla 14:

RELACION ENTRE TUMOS RESIDUAL Y METASTASIS

SOBREVIDA GLORAL		
Sobrevida	No.	%o
1 año.	13	22.41

A pesar de que el tratamiento clásicamente ha consistido en el uso de radioterapia externa, radium intracavitario en forma individual o en asociación, seguido de cirugía en 4 a 6 semanas después, en los últimos años la literatura se ha llenado de publicaciones que cuestionan el uso o beneficio de la radioterapia preoperatoria (3-8) y la necesidad de establecer una clasificación anatómica al momento de la histerectomía, con extirpación de ganglios inguinales y para-aórticos que influyen en forma decisiva en la conducta de la neoplasia (2). Seguida de la clasificación histológica en base a lo anteriormente expuesto. En nuestro Servicio la conducta terapéutica es dar radioterapia preoperatoria, por lo que los hallazgos se limitan a este tipo de tratamiento. Logramos documentar el tratamiento en 47 pacientes (8 se desconocía la dosis; 1 recibió hormonoterapia, 2 se operaron por masa pélvica y fallecieron). La radioterapia externa fue la más usada en un 46%o; la terapia combinada en un 42%o y el radium intracavitario en un 10%o (tabla 16). Analizamos el grado de lisis presente en la pieza uterina; encontramos un leve aumento de lisis severa con el uso de terapia combinada (tabla 17).

1-5 años.	32	13.79
5 años.	8	55.17
Desconocida.	5	8.62

Tabla 17:

Tabla 16:

Tipo de tratamiento	No.	%
Radium.	5	10.63
Radioterapia externa	22	46.80
Combinada.	20	42.55
Total:	47	100

**LISIS ENCONTRADA EN LAS BIOPSIAS
SEGUN EL TIPO DE TRATAMIENTO**

Tipo de Tratamiento	Lisis		
	Leve	Moderada	Severa
Radium.	1 - 20%/o	2 - 40%/o	2 - 40%/o
Radiot. Externa.	10 - 27%/o	4 - 19%/o	7 - 33%/o
Combinado.	4 - 25%/o	5 - 31%/o	7 - 43%/o

No hubo correlación entre la presencia de tumor residual, con el tipo de tratamiento; se presenta con frecuencia entre 75%/o y 81%/o, para cada uno. Pero sí se evidencia mayor tendencia en las pacientes tratadas con radium intracavitario, a presentar lesiones con invasión mayor del 50%/o hasta en un 75%/o de los casos, seguido

por la terapia combinada en un 47%/o y por último, la radioterapia externa en un 22%/o de los casos (tabla 19). En lo que respecta a las metástasis, presentaron también mayor frecuencia en las pacientes tratadas con radium intracavitario. (Tabla 20).

Tabla 18:

RELACION ENTRE TRATAMIENTO Y TUMOR RESIDUAL

Tipo de Tratamiento	Tumor Residual		
	No	(+)	(-)
Radium.	5	4 - 80%/o	1 - 20%/o
Radiación externa.	22	18 - 81%/o	4 - 19%/o
Combinado.	20	15 - 75%/o	5 - 25%/o
Total:	47	37 - 78%/o	10 - 22%/o

Tabla 19:

**PROFUNDIDAD DE LA LESION RESIDUAL
SEGUN EL TRATAMIENTO DADO**

Tipo de Tratamiento	Tumor Residual	
	< 50%/o	> 50%/o
Radium.	1 - 25%/o	3 - 75%/o
Radioterapia.	14 - 78%/o	4 - 22%/o
Combinado.	8 - 53%/o	7 - 47%/o
Total:	23 - 62%/o	14 - 38%/o
	37	

Tabla 20:

**RELACION ENTRE TIPO DE TRATAMIENTO, METASTASIS Y
SOBREVIDA A LOS 5 AÑOS**

Tipo de Tratamiento	Metástasis			No	
	No	Si	%	No	%
Radium.	5	2	40	3	60
Radiación Externa	22	6	27	16	73
Combinada.	20	5	25	15	75
Total:	47	13	28	34	72

CONCLUSIONES:

1—. Causa principal de diagnóstico: sangrado menopáusico. 2—. Importante predominio de lesiones bien diferenciadas (Gr. 1). 3—. Baja incidencia de lesiones precancerosas. 4—. Sobrevida mayor a 5 años con lesiones bien diferenciadas — (grado 1). 5—. Alta incidencia de tomar residual en piezas uterinas, posterior al tratamiento. 6—. Profundidad de la lesión residual menor del 50% en la mayoría de los casos; asociado especialmente a tumores bien diferenciados. 7—. Tendencia a lesiones residuales profundas en tumores grado 2, grado 3. 8—. Mejor expectativa de vida a los 5 años para las pacientes sin tumor residual y/o lesión de baja profundidad. 9—. Metástasis con localización intrapélvica frecuentes. 10—. Mayor riesgo de presentar metástasis entre más indiferenciado el tumor. 11—. Metástasis más frecuentes en relación a lesiones residuales, profundas. 12—. Tipos de tratamiento no varían la frecuencia de tumor residual. 13—. Las lesiones residuales más profundas se presentaron con el uso del radium intracavitario.

RESUMEN Y COMENTARIO:

Tomando en cuenta que el grado de diferenciación inicial del tumor es un factor pronóstico importante, creemos necesario instaurar como norma en el reporte anatomopatológico de las biopsias, el grado de diferenciación.

En base a los resultados obtenidos en el porcentaje de tumor residual en las piezas uterinas posterior al tratamiento, debemos cuestionarnos la efectividad del mismo en la esterilización del tumor; aunque no podemos aseverar que este tumor residual sea biológicamente activo. Sin embargo, sí demostramos que la profundidad de la lesión influye negativamente en la evolución de la enfermedad; constituye también un indicador pronóstico y debe ser estandarizado en el reporte de las biopsias uterinas, el grado de profundidad de la lesión residual. Otro aspecto importante que debemos tomar en cuenta resultado de nuestro estudio, es la necesidad de valorar el tratamiento preoperatorio y tratar de seleccionar los casos adecuadamente, realizar clasificación anatómica e histológica y en base a esto, establecer el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1—. EIFEL, P.J. et.al.:
Adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of 256 cases with disease limited to the uterine corpus: Treatment comparisons.
Cancer, 1983, 52 (6): 1026-31.
- 2—. MACASAET, M.D. et.al.:
The significance of residual disease after radioterapia in endometrial carcinoma: Clinico-pathologic correlación.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1980, 138-557
- 3—. REBOUL, F.; ANDENE, P.J. et.al.:
A study on 333 patients with adenocarcinoma of the endometrium treated by combined surgery and radiation therapy (1958-1978).
Ann. Chir. 1981, 35 (6): 389-395.
- 4—. REGISTRO NACIONAL DE TUMORES— Costa Rica.
- 5—. STEVEN P., M.D. et. al.:
Evaluación de los ganglios para-aórticos en estadio I carcinoma endometrio,
Am. J. Obstet. Gynecol. 1982, Vol. 59, No. 1, p. 97.
- 6—. STEVEN S. et. al.:
Treatment of stage I adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and adjuvant irradiation. I: Results in 304 patients.
Radiation Oncology Scientific Report. 1983 — 1984.
- 7—. VERONESI, et. al.:
Endometrial carcinoma.
National Cancer Institute— Milán (Italia)
- 8—. WIGEMBERG, I.J.:
Preoperative radiation therapy in stage I endometrial adenocarcinoma. II: Final report of a Clinical Trial.
Cancer, 1984, 53(2):242-7.