

CANCER DE ENDOMETRIO

ANALISIS DE LA CASUISTICA DEL HUC 1992-1996 Y REVISION DE LA LITERATURA

DR. DONIS G., IGOR*; DR. SAAB S., ALAA**; DRA. HUNG H., ROSMARY***; DR. HUNG H., DUAN A.****

RESUMEN: Se realizó una revisión de las historias clínicas de 28 pacientes ingresadas en el Hospital Universitario de Caracas con el diagnóstico de Cáncer de Endometrio. El síntoma más frecuente fue el sangrado postmenopáusico (75%). Se llegó al diagnóstico por biopsia o legrado endometrial de la cavidad uterina. La mayoría de las pacientes presentó tumores bien o moderadamente (78,47%) diferenciados y de estos la mayoría presentaba estadios IA, IB o IC (75%). A la mayoría se le realizó cirugía estadificadora. No hay criterios unificados para la aplicación de radioterapia pre o post operatoria. Se revisa la literatura internacional al respecto.

INTRODUCCION

EL carcinoma de endometrio es una neoplasia frecuente del tracto ginecológico cuyo tratamiento no ha sido mejorado a pesar de los esfuerzos terapéuticos implementados en las últimas décadas⁽¹⁾. Muchos estudios sugieren que aproximadamente el 75% de los casos corresponden al estadio I en sus diferentes subtipos⁽²⁾.

A pesar de los estudios que evalúan métodos paraclínicos como la ultrasonografía pélvica⁽³⁾ y transvaginal e histeroscópica⁽⁴⁾ o la resonancia magnética nuclear^(5, 6) en la correlación de la invasión del tumor en la pared miometrial y/o su extensión a el cuello uterino, trompas de Falopio o pelvis, la cirugía estadificadora para el cáncer de endometrio continua siendo desde 1988 el mejor método para establecer la extensión de esta enfermedad

Los factores pronósticos hasta ahora evaluados son el grado histológico del tumor y grado nuclear⁽⁷⁾, la invasión miometrial⁽⁸⁾, la enfermedad extrauterina⁽⁹⁾ o cierto tipo de tumores especialmente adenocarcinomas papilares, adenocarcinoma de células claras, carcinoma adenoescamoso o adenocarcinoma seroso papilar⁽¹⁰⁾.

El objetivo de este trabajo es analizar la casuística en 5 años (1992-1996) de las pacientes ingresadas en el Hospital Universitario de Caracas con el diagnóstico de cáncer de endometrio y hacer una revisión bibliográfica del tratamiento actual de esta patología.

MATERIALES Y METODOS

Se analizaron las historias clínicas de 28 pacientes hospitalizadas en el Hospital Universitario de Caracas, desde el 01-01-92 hasta el 31-12-96 (5 años) con el diagnóstico de egreso de Cáncer de Endometrio. Para su análisis se evaluaron los datos correspondientes a la edad, aparición de los síntomas, características de la menstruación menopausia, motivo de consulta,

* Residente del tercer año, Jefe de Residentes, Servicio de Cirugía II, Hospital Universitario de Caracas

** Residente del primer año, Servicio de Cirugía II, Hospital Universitario de Caracas

*** Interno de Pre-grado, Hospital Jesús Yerena, Caracas

**** Médico Rural, El Tigre, Estado Anzoátegui

tratamiento empleado y resultados definitivos de la anatomía patológica. Además se tomó en cuenta la forma en como se llegó al diagnóstico.

RESULTADOS

El total de la muestra fue de 28 pacientes, las cuales se encontraban distribuidas según la

edad desde los 33 años hasta los 75 años, con un promedio de 57,17 años.

Los síntomas y signos más frecuentes encontrados entre las pacientes fueron el sangrado genital post-menopáusico, el sangrado genital anómalo (anomalías del ciclo menstrual), siendo la pérdida de peso un hallazgo muy poco frecuente entre estas pacientes (Tabla I)

Tabla I
Síntomas y Signos más frecuentemente encontrados

<i>Síntomas y Signos</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Sangrado Genital Post-Menopáusico	21	75%
Sangrado Genital Anómalo	5	17,85%
Pérdida de Peso	2	7,15%
Total	28	100%

Por lo recogido en el análisis de los registro médicos el 25% de las pacientes presentó su primera menstruación a los 12 años o menos, mientras que la menopausia fue registrada luego de los 50 años en 11 pacientes lo que representa el 39,28%. Además de estos datos el 53,57% (15 pacientes) había tenido más de 4 gestas.

De acuerdo con los datos obtenidos en el 100% de las pacientes se llegó al diagnóstico de cáncer de endometrio o de hiperplasia compleja con atipias mediante la biopsia de endometrio preoperatoria, siendo esta motivada en las 28 pacientes por los síntomas de sangrado post-menopáusico o sangrado genital anómalo.

Los tipos histológicos encontrados en estas pacientes son agrupados en la tabla II. Como se observa en esta tabla, la mayoría de las pacientes presentó adenocarcinomas bien diferenciados o moderadamente diferenciados y el resto presenta adenocarcinomas pobremente diferenciados o tipos histológicos que pueden ser encasillados como grado III, según lo refiere la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. En referencia al estadiaje quirúrgico, afortunadamente la mayoría de las pacientes de la muestra (22 pacientes 78,57%) presentaba estadios I, mientras que el resto se encontraba distribuido entre los estadios II y IV (tabla III).

Tabla II
Tipos Histológicos encontrados entre las 28 pacientes. HUC 1992-1996

<i>Tipo Histológico</i>	<i>Nº. de Casos</i>	<i>Porcentaje</i>
Adenocarcinoma Bien Diferenciado (G1)	19	67,85%
Adenocarcinoma Moderadamente Diferenciado	3	10,71
Adenocarcinoma pobremente diferenciado	0	0%

<i>Tipo Histológico</i>	<i>Nº. de Casos</i>	<i>Porcentaje</i>
Carcinoma Villo-Glandular	2	7,14%
Carcinoma de Células Claras	2	7,14%
Carcinoma Endometriode con diferenciación escamosa	1	3,57%
Adenocarcinoma Seroso-Papilar	1	3,57%
Total	28	100%

Tabla III
Frecuencia según Estadiaje

<i>Estadio</i>	<i>Nº. de Casos</i>	<i>Porcentaje</i>
IA	3	10,71%
IB	12	42,85%
IC	6	21,42%
IIA	1	3,57%
IIB	1	3,57%
IIIA	1	3,57%
IIIB	0	0%
IIIC	1	3,57%
IVA	0	0%
IVB	2	7,14%
Desconocido	1	3,57%
Total	28	100%

El tipo de tratamiento empleado varió de acuerdo al estadio. A 26 de las 28 pacientes se les realizó cirugía estadificadora para carcinoma de endometrio y solamente 2 pacientes recibieron como tratamiento radioterapia y/o quimioterapia. En estas dos pacientes en las cuales la cirugía no fue el arma principal para el estadiaje, este se logró de acuerdo a los hallazgos encontrados en estudios imagenológicos como la tomografía y la confirmación histológica de adenocarcinoma por biopsia endometrial.

La cirugía empleada fue en 25 pacientes incisión media intraumbilical y en solo 1 paciente se utilizó la incisión Pfannestiel. Posteriormente se realizó en todas las pacientes el

lavado peritoneal y posteriormente la histerectomía abdominal total mas anexectomía bilateral. A ninguna de las pacientes se le realizo omentectomía o biopsia de los parieto-cólicos, ni tampoco linfadenectomía pélvica o para-aórtica.

Se utilizó radioterapia en forma preoperatoria en 3 pacientes, 2 en estadio IB y otra en estadio IC, utilizándose en todas, radioterapia de campo externo y calculada la misma a la línea media de la pelvis.

En los casos en que se utilizó la radioterapia como tratamiento postoperatorio de estadio I esta fue aplicada a campo externo a la pelvis, calculando las dosis empleadas a la línea media

de la pelvis. En 8 pacientes se utilizó braquiterapia con Cesio 157 como terapia radiante adicional, todos los cuales presentaban estadios IB (5 pacientes), IC (3 pacientes).

REVISION DE LA LITERATURA

El Carcinoma de Endometrio constituye la patología tumoral más frecuente del aparato genital femenino en los Estados Unidos para 1991, estimándose una incidencia para 1994 de 34.000 nuevos casos.

El tratamiento del adenocarcinoma de endometrio no ha mejorado a pesar de los esfuerzos terapéuticos, quizás debido a los relativos buenos resultados obtenidos en las últimas décadas.

A partir de 1988 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia implementó como sistema de estadiaje, el quirúrgico, dejando a un lado las antigua estadificación clínica empleada antes de esta fecha. En este nuevo sistema, los mayores cambios están relacionados al uso de la invasión miometrial del tumor, a la identificación de las células tumorales en el lavado peritoneal y a la invasión de los ganglios linfáticos retroperitoneales de las cadenas ilíaca y para-aórticas⁽¹¹⁾. En un estudio retrospectivo realizado en la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, en Boston, USA, Hourvitz y colaboradores⁽¹²⁾, evidencian que con el sistema de estadiaje quirúrgico es posible modificar el manejo de las pacientes y que este tiene significancia pronóstica y, además, esto no tiene efecto en la morbilidad postoperatoria o sobre la sobrevida actuarial de las pacientes. Además, este sistema de estadiaje ayuda a definir si las pacientes requerirán o no de tratamiento adyuvante postoperatorio luego de la cirugía. Así, en un estudio conducido por Gutz, donde se encuesta a 144 miembros de la Sociedad Americana de Ginecólogos Oncólogos, se concluye que los factores que determinan la disección linfática pelviana y para-aórtica son: el grado histológico del tumor y la profundidad de la invasión del miometrio, lo cual se traduce posteriormente que el conoci-

miento de la presencia del tumor en los ganglios linfáticos determinará o no el tratamiento radiante ulterior.

A pesar de contar con un sistema de estadiaje bien definido, al análisis de los datos mostrados previamente de los casos tratados en el Hospital Universitario de Caracas y de la revisión de la literatura, no existe consenso uniforme sobre el tratamiento postoperatorio de estas pacientes.

En un estudio publicado por Kouski y colaboradores, del departamento de Radiología del Hospital Flower, en Ohio, USA, se comparan diversos tipos de tratamiento radiante postoperatorio en pacientes con carcinoma de endometrio en estadio I. En este estudio se concluye que no hay diferencia estadística significativa con relación a la sobrevida libre de enfermedad entre las diferentes opciones de tratamiento postoperatorio empleadas, a saber: observación, braquiterapia de bajas dosis, braquiterapia de bajas dosis más radioterapia externa, radiación externa sola o braquiterapia de altas dosis más radioterapia externa. Sin embargo, en el estudio los autores sugieren que la braquiterapia de bajas dosis puede ser el mejor tratamiento, sobre la base del costo-beneficio, entre todas las opciones propuestas⁽¹³⁾.

En aquellas pacientes inoperables por causas médicas, la braquiterapia a bajas dosis es una alternativa de tratamiento aceptable asociada a una baja tasa de complicaciones⁽¹⁴⁾. Sin embargo, la controversia se plantea nuevamente en este grupo de pacientes con estadio I, ya que existen estudios como el de Nguyen y colaboradores, de la escuela de Medicina de Harvard donde estudian retrospectivamente aquellas pacientes, en el precitado estadio que fueron tratadas con braquiterapia de altas dosis de forma ambulatoria. Al igual que en los casos con estadio II. Los autores basados en este estudio retrospectivo hacen notar que la radioterapia primaria parece ser efectiva y segura en el tratamiento de aquellas pacientes con adenocarcinoma de endometrio estadio I que son

médicamente inoperables. Además, citan: *debido a que la braquiterapia de altas dosis es aplicada en forma ambulatoria, luce como una opción atractiva para estas pacientes. Sin embargo, en pacientes con estadio II los resultados del tratamiento son pobres y la radioterapia como única alternativa debería ser considerada cuando los riesgos quirúrgicos son extremadamente altos*⁽¹⁵⁾.

En el estadio III la decisión de aplicar o no un tratamiento postoperatorio combinado también es controversial ya que no hay claras evidencias de mejoría con relación a la sobrevida libre de enfermedad y a la sobrevida global cuando se aplica radioterapia y/o quimioterapia. Schorge y colaboradores, del Massachusetts General Hospital, en Boston USA, condujeron un trabajo en 86 pacientes en estadio III. En el estudio la sobrevida global a los 5 años y la sobrevida libre de enfermedad fue de 54% y 44% respectivamente, luego de la cirugía estadiadora aunado a la radioterapia y quimioterapia citotóxica u hormonal. La recurrencia de enfermedad tuvo una media de 14 meses en pacientes con estadios IIIA o IIIB, mientras que fue de 16 meses en las pacientes con estadio IIIC. En el artículo los autores hacen notar que la edad mayor de 70 años, las lesiones de alto grado y la invasión de las trompas de Falopio son predictivo del mal pronóstico en el estadio IIIA o IIIB según el análisis de multivariación. En el estadio IIIC la invasión vascular fue identificada como la variable responsable del mal pronóstico. Por último se concluye en este trabajo que la radioterapia externa en pacientes con estadio IIIA y IIIB, no tiene un claro beneficio, mientras que el estadio IIIC las pacientes tienen un incremento en la sobrevida libre de enfermedad y la tendencia a aumentar la sobrevida con la radioterapia externa⁽¹⁶⁾.

La cirugía citorrreductora parece tener gran validez en las pacientes con estadio IV. Golf y colaboradores, reportan la casuística de 47 pacientes en estadio IV en donde se realizó citorrreducción, la cuales presentaron una sobrevida de 18 meses en comparación con solo 8 meses,

en aquellas pacientes a quienes no fue posible la citorrreducción. Además, se comparan las otras modalidades de tratamiento empleado, revelando que hay una mejoría de la sobrevida en aquellas pacientes que recibieron ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino; una disminución de la sobrevida en las que recibieron solo radioterapia comparándolas con aquellas a quienes se les realizó cirugía de citorrreducción. Este trabajo retrospectivo confirma que el pronóstico de las pacientes en estadio IV es extremadamente pobre y que en los casos donde la citorrreducción es posible puede mejorar la sobrevida⁽¹⁷⁾.

En el M. D. Anderson Cancer Center⁽¹⁸⁾, en Houston, Texas, USA, la decisión de dar o no, y que tipo de terapéutica adyuvante aplicar a las pacientes con cáncer de endometrio va a depender de si estas son clasificadas de bajo, intermedio o alto riesgo.

Las pacientes con **bajo riesgo** son aquellas con enfermedad localizada solo en el útero con menos de 10% de invasión al miométrio y que además posean tumores de grado histológico I ó II.

Las pacientes con **riesgo intermedio** pueden ser reunidas en 3 grupos:

- A) Enfermedad localizada en el útero con menos de 50% de invasión al miométrio con grados histológicos I ó II.
- B) Enfermedad solo en el útero con más del 50% de invasión o con grados histológicos II o con tumores agresivos (células claras, adenoescamoso, etc.)
- C) Aquellas pacientes con citología peritoneal positiva

En todos estas pacientes la modalidad terapéutica postoperatoria de elección es la radioterapia pélvica. Sin embargo, para aquellas pacientes con lavado peritoneal positivo y enfermedad inicialmente localizada en el útero (estadio IIIA), la recomendación es de aplicar radioterapia externa, indicar progestágenos y, además, aplicar radioterapia con radiocoloides

con 32P. Esta solución es administrada mediante un catéter peritoneal. Este tratamiento pareciera ser ideal en tratar aquellas metástasis microscópicas.

Por último las pacientes con **alto riesgo** son aquellas con enfermedad metastásica ya sea esta pélvica o extra pélvica. En los casos de enfermedad pélvica la recomendación es dar braquiterapia mas radioterapia externa a la pelvis. En los casos con enfermedad metastásica extra-pélvica la recomendación de dar radioterapia a todo el abdomen, quimioterapia mas soluciones radiocoloides con 32P.

CONCLUSIONES

La casuística del Hospital Universitario de Caracas, de pacientes con carcinoma de Endometrio concuerda con la literatura internacional en relación con la distribución por Estadios, Tipo Histológico de los tumores y distribución por Edades.

Existe poca uniformidad entre los servicios de cirugía y ginecología con relación al tratamiento postoperatorio radiante y/o quimioterápicos aplicado a las pacientes.

En un futuro deben realizarse trabajos prospectivos para unificar los criterios de tratamiento postoperatorio, en todos los estadios, a fin de implementar medidas terapéuticas universales para cada paciente, luego del estadiaje quirúrgico, una vez evaluadas de forma objetiva las variables que pudieran mejorar la sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad y lo relacionado con el costo-beneficio de cada régimen terapéutico.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de la Sra. Justina, del departamento de Historias Médicas del Hospital Universitario de Caracas, sin cuya ayuda no hubiese sido posible realizar esta investigación

BIBLIOGRAFIA

1. Boring, C; Squires, T; Tong, T; Cancer Statistics 1991; CA Cancer J. Clin. 1991; 41:19-36
2. Creasman, WT; Prognostic Significance of Hormone Receptors in Endometrial Cancer; Cancer (supplement) 1993; 71:1467-70
3. Calderaro, FJ; Pascente, MP; Colmenares, G; Marquez, V; Aponte, P; Correlación entre el Diagnóstico Ultrasonográfico e Histológico en Patología Endometrial. Revista; Venezolana de Oncología 1996; 8:41-48
4. Gabrielli, S; Marabini, A; Bevini, M; Linsalata, I; Falco, P; Milano, V; Zantedeschi, B; Bovicelli, A; Stagnozzi, R; Cacciatore, B; Gubbini, G; Bobicelli, L; Transvaginal Sonography vs. Hysteroscopy in the Preoperative Staging of Endometrial Carcinoma; Ultrasound Obstet. Gynecol. 1996; 7:443-6
5. Scoutt, LM; McCarthy, SM; Flynn, SD; Lange, RC; Long, SF; Smith, RC; Cambers, SK; Kohorn, E; Schwartz, P; Chambers, JT; Clinical Stage I Endometrial Carcinoma: Pitfalls in Preoperative Assessment with MR Imaging. Work in Progress. Radiology 1995; 194:567-72
6. Yazigi, R; Cohen, J; Muñoz, AK; Stanstad, J; Magnetic Resonance Imaging of Myometrial Invasion in Endometrial Carcinoma; Gynecol. Oncol. 1989; 34:94-97
7. Symonds, DA; Prognostic Value of Pathologic Features and DNA Analysis in Endometrial Cancer; Gynecol. Oncol. 1990; 39:272-6
8. Creasman, WT; Morrow, CP; Bundy, BN; Homesley, HD; Graham, JE; Helle, PB; Surgical Pathologic Spread Patterns of Endometrial Cancer. Cancer 1987; 60:2035-41
9. Grimshaw, RN; Tupper, WC; Fraser, RC; Tompkins, MG; Jeffrey, JF; Prognostic Value of Peritoneal Cytology in Endometrial Cancer; Gynecol. Oncol. 1990; 36:97-100
10. Gusberg, SB; Virulence Factors in Endometrial Cancer; Cancer (supplement) 1993; 71:1464-66
11. Mikuta, JJ; International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging of Endometrial Cancer 1988; Cancer (supplement) 1993; 71:1460-66
12. Hourvitz, A; Menczer, J; Chetrit, A; Modan, B; Surgical vs. Clinical Staging of Endometrial Carcinoma. The Impact on Treatment Modification, Morbidity and Survival; Eur. J. Gynecol. Oncol. 1995; 17:357-62
13. Konsky, AA; Bracy, PM; Jurs, SG; Weiss, SJ; Zeidner, SR; Cost Minimization Analysis of Various Treatment Options for Surgical Stage I Endometrial Carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997; 37:367-73
14. Chao, CK; Girsby, PW; Pérez, CA; Camel, HM; Kao, MS; Galakatos, AE; Boyle, WA 3rd.; Braquiterapy - Related Complications foe Medical Inoperable Stage I Endometrial Carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. 1995; 31(1):37-42
15. Nguyen, C; Souhami, L; Roman, TN; Clark, BG; High-dose Brachytherapy Treatment of Medically Inoperable Stage I-II Endometrial Carcinoma; Gynecol. Oncol 1995; 63(1):370-5
16. Schorge, J.O; Molpus, KL; Goodman, A; Nikrui, N; Fuller, AF Jr.; The effect of Postsurgical Therapy on Stage III Endometrial Carcinoma; Gynecol. Oncol. 1995; 63(1):34-9
17. Goff, BA; Goodman, A; Muntz, HG; Fuller, AF Jr.; Nikrui, N; Rice, LW; Surgical Stage IV Endometrial Carcinoma: A Study of 47 Cases; Gynecol. Oncol. 1994; 52(2):237-40
18. Hallum, AV 3rd; Coleman, RL; Wolf Judy; Gynecologic Oncology; In: Berger, D. H.; Feig, B. W.; Fuhrman, G. M.; Editors. The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook. Little Brown 1995; 326-68