



CARCINOMA DEL ENDOMETRIO INFORMACIÓN PARA ESTUDIANTES

Dr. Armando Márquez Reverón*

El aparato genital femenino está formado por el útero el cual a su vez se divide en dos partes: el cuerpo y el cuello uterino. Estos están separados por una zona estrecha del útero que se llama el istmo, estas dos porciones son estructural y funcionalmente distintas. Los otros componentes del aparato genital femenino son: los ovarios, las trompas de Falopio, la vagina y la vulva. Todo este conjunto de órganos excepto la vulva se encuentra contenido en la pelvis, entre la vejiga por delante y el recto por detrás. El útero es irrigado por las arterias uterinas que son ramas de la arteria hipogástrica y entran en el útero a nivel del istmo. Los linfáticos del miometrio drenan en la red linfática subserosa: los del fundus drenan en los anexos (trompas y ovarios) y el ligamento infundíbulo pélvico (por donde llega sangre a los ovarios). Los de la parte media e inferior drenan al ligamento ancho y a los linfáticos de la pared lateral de la pelvis.

En esta presentación hablaremos del carcinoma (cáncer) del endometrio. ¿Qué es el endometrio? El cuerpo del útero es una cavidad virtual y esta recubierta por una membrana que es la que se conoce como el endometrio, este endometrio está sometido continuamente a los efectos de las

hormonas producidas por el ovario. Los ovarios contienen células reproductivas que se llaman "el huevo" bajo la influencia de estas células el huevo crece y madura, el huevo está rodeado de muchas otras células que producen hormonas femeninas: estrógenos.

Bajo la influencia de una glándula situada en el cerebro: la pituitaria, se segrega la hormona folículo estimulante (HFS) y se produce la ovulación. Después de la ovulación las células que estaban nutriendo al huevo comienzan a producir otra hormona: la progesterona, esta tiene una producción limitada de 2 semanas.

Estos cambios hormonales producen a su vez cambios en el endometrio: después de la menstruación, el endometrio está formado por una capa muy delgada, y en los primeros 14 días los ovarios producen más y más estrógenos lo que causa la proliferación del endometrio, el cual se hace más grueso y si no hay oposición por la producción de progesterona el endometrio continuará proliferando y se producirán los distintos tipos de hiperplasia: hiperplasia simple, hiperplasia compleja, hiperplasia simple con atipias, hiperplasia compleja con atipias.

La hiperplasia endometrial con atipias es considerada por muchos como un precursor de un carcinoma del endometrio bien diferenciado y se encuentra en 30 % a 40 % de los casos de acuerdo con Sherman⁽¹⁴⁾. Este término es preferido para este grupo de pacientes en vez del de carcinoma *in situ* (el término carcinoma *in situ* representa la forma más incipiente de un tumor maligno, ya que el tumor se mantiene limitado a las capas más superficiales sin invasión en profundidad) ha sido reservado por muchos patólogos para aquellas lesiones con invasión superficial del estroma, alta diferenciación y localizada a una pequeña parte del endometrio. Gusberg⁽⁷⁾ en 1973 consideró a la hiperplasia adenomatosa como un claro precursor del carcinoma del endometrio y en un grupo de pacientes controlados por 5 a 10 años el 12 % desarrolló un carcinoma del endometrio.

Epidemiología: El carcinoma del endometrio es el tumor maligno más frecuente del aparato genital, excepto en Venezuela y otros países subde-

*Centro Médico de Caracas.

Profesor Honorario UCV Escuela Luis Razzetti, Miembro Honorario Sociedad Venezolana de Cirugía, Miembro Sociedad Venezolana de Oncológica, FACS, Miembro OSS, y de la Head and Neck Society, Miembro correspondiente de la Academia Nacional de Medicina.

sarrollados donde predomina el carcinoma del cervix.

La mayoría de los carcinomas del endometrio se presentan en la posmenopausia entre los 52 a los 60 años y continua aumentando con la edad, el 80 % de los casos aparecen después de la menopausia y sólo el 5 % ocurre en mujeres antes de la menopausia ⁽¹⁵⁾.

Factores etiológicos: Obesidad, menopausia tardía, ovarios poliquísticos, nuliparidad y el uso de estrógenos exógenos no compensados con progesterona.

El tejido adiposo es el sitio de conversión de androstenadiona en estrógenos así como de la aromatización de andrógenos. Las mujeres que tienen 15 kg por encima de su peso ideal tienen un riesgo aumentado de 3 veces de tener un carcinoma del endometrio y si tienen 25 kg más el riesgo aumenta 10 veces. Asimismo otros factores de tipo metabólico como la diabetes pueden aumentar el riesgo hasta tres veces.

Otros factores de riesgo por aumento de la producción de estrógenos son: los tumores ováricos de tipo teca granulosa que aumentan la producción de estrógenos, igualmente tienen un riesgo aumentado los pacientes con ciclos anovulatorios las que tienen una menopausia tardía por encima de los 52 años y las que tienen una menopausia muy sangrante, las nulíparas, las diabéticas e hipertensas.

Pero indudablemente el uso indiscriminado de estrógenos exógenos, como se usa para el tratamiento de los trastornos posmenopáusicos es una causa muy importante en la producción de carcinomas del endometrio ^(2,3,9).

Tamoxifeno: Esta droga utilizada como antiestrógeno con gran éxito en el tratamiento del cáncer de mama dependientes de estrógeno, ha sido incriminada como productora de cáncer del endometrio. En el estudio de Formander ⁽⁶⁾ se reportaron en una evaluación de 931 pacientes un aumento en la aparición del cáncer del endometrio comparados con los que no usaron esta droga, pero es de notar que las dosis utilizadas de 40 mg diarios son más elevadas que las usuales de 20 mg así como también el tiempo del estudio sobrepasó los 5 años que es límite máximo de utilización del tamoxifen, pero los beneficios aportados por esta droga sobrepasan con creces el riesgo de un posible carcinoma del endometrio. En el estudio de Fisher, protocolo B-14 ⁽⁵⁾ la incidencia de recidivas en carcinoma de mama baja de 227 en el grupo de placebo a 123 en el grupo tratado con tamoxifen igualmente

el riesgo de cáncer de la mama contralateral baja de 40 a 23.

Histopatología: existen primordialmente dos tipos de carcinoma el Tipo I llamado estrógeno dependiente y aparece generalmente en aquellas pacientes con estrógenos elevados, mujeres pre-menopáusicas o peri-menopáusicas, es un tumor bien diferenciado y tiene un buen pronóstico.

El Tipo II no es dependiente de estrógenos y aparece generalmente en la posmenopausia es más agresivo y tiene un peor pronóstico que el Tipo I.

Grado: es una forma de diferenciación. Las células normales tienen una instrucción genética de multiplicarse a una cierta velocidad. Las células cancerosas no se comportan como las normales se desarrollan mucho más rápido y por eso son menos diferenciadas, las células que se parecen a las normales y actúan casi como normales son bien diferenciadas.

Si un tumor de tipo glandular tiene menos de 5 % de partes sólidas es un Grado I y si tiene más del 50 % es llamado Grado III, el Grado II es un intermedio entre el Grado I y el Grado III.

Diseminación a los linfáticos, (aun cuando no hay acuerdo entre las distintas escuelas) parecer ser considerable, de acuerdo a un estudio de Morrow, DiSaia, Townsend ⁽¹⁰⁾ en 369 pacientes se encontró que el 10,6 % de los Estadios I y el 36,5 % de los Estadios II tenían ganglios positivos cuando se practicaba una linfadenectomía o vaciamiento ganglionar, por supuesto esta incidencia de ganglios positivos aumenta en los Estadios III y cuando hay invasión profunda del miometrio (el músculo que forma el cuerpo del útero).

Evaluación y diagnóstico

Sintomatología el primero y más importante de los síntomas es el sangrado uterino y debe ser estudiado en forma exhaustiva ya sea en la pre o en la posmenopausia.

Toda mujer posmenopáusica que tenga un sangrado uterino debe ser evaluada para descartar la posibilidad de un carcinoma del endometrio al igual que deberán ser evaluadas todas las mujeres pre y perimenopáusicas que tengan menometrorragias (reglas más abundantes que lo normal o más prolongadas) especialmente si tienen otros factores de riesgo como ciclos anovulatorios u obesidad, por supuesto que todo sangrado genital

no es necesariamente un carcinoma del endometrio, en las mujeres jóvenes premenopáusicas los miomas uterinos son la causa más frecuente, así como también puede ser un pólipo cervical o endometrial, pero siempre habrá que hacer un estudio completo para descartar un carcinoma del endometrio antes de conformarnos con un diagnóstico de benignidad y equivocarnos. La citología vaginal no es buen método de despistaje o diagnóstico precoz ya que no se descaman normalmente células del endometrio a la vagina o por que el cuello puede estar cerrado.

Deberá practicarse un interrogatorio meticuloso sobre los hábitos menstruales de la paciente seguido de un examen físico completo que incluya la exploración de todas las áreas de drenaje linfáticos como las regiones supraclaviculares o inguinales.

El examen ginecológico deberá evaluar el tamaño, la consistencia, la movilidad y la posición del útero, y deberá acompañarse de un tacto rectal para determinar si hay o no invasión parametrial (parametrios son los espacios entre el útero y la pared pélvica).

El ultrasonido transvaginal es una prueba muy útil, pues puede mostrar: 1. Un útero miomatoso, 2. Alteraciones ováricas y 3. Para evaluar el estado del endometrio.

En una mujer posmenopáusica un espesor endometrial mayor de 6 mm está asociado de acuerdo con Goldstein y col. ⁽⁷⁾ con riesgo de un carcinoma endometrial. El más importante de todos los métodos de diagnóstico es la biopsia endometrial la cual puede hacerse en el consultorio usando una pipeta o una cánula hueca que puede ser lisa o dentada y aspirando el contenido del endometrio, aun cuando este es un procedimiento muy útil, en ocasiones no se puede obtener una muestra completa de la mucosa endometrial o no se puede dilatar el canal cervical en cuyo caso hay que recurrir al Standard de Oro en el diagnóstico de un carcinoma de endometrio, es decir, el curetaje uterino biopsia, este procedimiento se hará bajo anestesia general y deberá obtenerse material de las paredes anterior, posterior, fundus, cuernos uterinos y en forma separada del canal cervical, este es un procedimiento tan importante que el adagio de cuando en duda curetea, sigue siendo la mejor guía para evitar errores en el diagnóstico de un carcinoma del endometrio.

Los niveles de CA-125 un marcador tumoral, pueden estar elevados en la mayoría de los pacientes con carcinomas del endometrio avanzados o metastásico. Patsner y col. ⁽¹¹⁾. En 1988 reportaron 81 pacientes con cáncer del endometrio que parecía estar confinados al útero en el momento de la

laparotomía, de estos casos: el 83 % de los que tenía un CA-125 elevado presentaban enfermedad oculta extra uterina, igualmente el CA-125 puede ser útil en el control de estos pacientes, ya que si se elevan sus niveles significa que hay enfermedad residual o recidivante, también en los pacientes con tratamientos quimioterápicos el descenso del CA-125 significa una buena respuesta a tratamiento.

Evaluación pre-operatoria: Se practicará un perfil sanguíneo 20 y pruebas de coagulación, Pruebas de función hepática, Evaluación cardiovascular, Radio de tórax y TAC de abdomen, esta prueba es especialmente útil porque permite evaluar la penetración de la enfermedad en el miometrio así como la extensión en la pelvis y regiones pélvicas y para aórticas.

Estadificación: La clasificación y estadificación fue cambiada por la FIGO (*Internacional Federation of Gynecology and Obstetrics*) en 1998, de una estadificación clínica a una quirúrgica:

Estadio I: el tumor invade únicamente el endometrio

1B-Invade menos de la mitad del miometrio o capa muscular

1C-Invade más de la mitad del miometrio.

Estadio II: 2A-El tumor invade la mucosa cervical.

2B-El tejido cervical mismo está invadido.

Estadio IIIa- La serosa uterina y o los anexos: ovarios y trompas, están invadidos o hay siembra de células malignas en el peritoneo.

IIIb-El tumor se extiende al tercio superior de la vagina

IIIc-Los linfáticos pélvicos o para aórticos están afectados

Estadio IV:

IVa-la vejiga urinaria o el recto están invadidos o ambos órganos simultáneamente

IVb-los ganglios linfáticos abdominales o inguinales están invadidos.

Tratamiento

El tratamiento del carcinoma del endometrio variará de acuerdo a la edad y extensión del tumor

primario.

Tratamiento primario con progestágenos: en circunstancias especiales en mujeres por debajo de los 40 años que desean preservar su fertilidad, las hiperplasias atípicas y los carcinomas bien diferenciados, pueden ser tratados conservadoramente con altas dosis de progestágenos. Randall y Kurman ⁽¹²⁾ presentaron una serie de 12 pacientes de los cuales 9 tuvieron una regresión completa de su tumor y no tuvieron progresión de su enfermedad.

El tratamiento de un carcinoma del endometrio estadios I o II es por cirugía o radioterapia, de estos dos procedimientos la cirugía es la que da mejores resultados, además de acuerdo a los nuevos parámetros de estadificación de la FIGO la cirugía es el método a escoger ya que de esta manera se puede catalogar el estadio del tumor para poder elegir los tratamientos posoperatorios adecuados.

El tratamiento quirúrgico en estos casos será una histerectomía total con ooforosalingectomía bilateral (extirpación del útero en su totalidad, es decir, cuerpo y cuello de ambas trompas y ovarios), estos pacientes no requieren de ningún otro tratamiento de radio o quimioterapia.

Pacientes de riesgo intermedio con tumor que invade profundamente el miometrio y con extensión al cervix son candidatos para una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral, es decir, extirpación bilateral de los ganglios linfáticos de la cadenas pélvicas y biopsia de los ganglios periaórticos. Deberán recibir tratamiento posoperatorio con radioterapia: esta podrá ser mediante braquiterapia al manguito vaginal administrándose dosis de 6000 cGy, con este tratamiento la supervivencia de 5 años ha sido de 97 % sin enfermedad recidivante, todas las recidivas fueron a distancia. Irradiación pélvica externa este tratamiento fue evaluado en el protocolo 99 de la GOG ⁽¹³⁾. De las pacientes tratadas con irradiación pélvica externa el 96 % se encontraban libres de enfermedad a los 2 años comparadas con 88 % de los que no recibieron tratamiento, este tratamiento reduce la incidencia de recidivas pélvica, pero no mejora la supervivencia a los 5 años ⁽¹⁾.

Pacientes de alto riesgo: en estos pacientes se encuentra que hay de un 12 % a 26 % de metástasis en el momento del diagnóstico quirúrgico en estos casos es dudoso el beneficio de la cirugía, aun cuando la cito reducción (es decir extirpar la mayor cantidad de tumor posible de manera de dejar porciones mínimas) y que permita que con menor cantidad de tumor que destruir, otros tratamientos

tengan éxito y prolonguen la supervivencia.

El carcinoma del endometrio responde mejor al tratamiento quirúrgico: histerectomía total con ooforosalingectomía bilateral y vaciamiento ganglionar, con o sin radioterapia que a la radioterapia como único tratamiento.

El paciente médicamente inoperable por enfermedad cardio-pulmonar severa u obesidad mórbida si está en Estadio I puede ser tratada con progestágenos: acetato de megesterol (Megace) o acetato de medroxyprogesterona, etc.

Los pacientes que tienen siembra peritoneal deberán ser tratados con quimioterapia u hormonoterapia especialmente si sus receptores de estrógenos o progesterona son positivos siendo los receptores de progesterona más importantes desde el punto de vista pronóstico.

En pacientes con enfermedad muy avanzada o recidivante está indicado el tratamiento con agentes quimioterápicos, estos pueden ser usados solos o en combinación, de ellos los más usados son: La dorrubicina en combinación con cisplatino cada tres semanas y más recientemente se ha comenzado a usar el paclitaxel (Taxol). Los resultados de estos tratamientos hasta ahora han sido paliativos con prolongación de la supervivencia entre 3 y 9 meses cuando son comparados con los pacientes que no reciben ningún tratamiento.

Conclusiones: El carcinoma del endometrio es una enfermedad preponderantemente de la posmenopausia y que tiene como factores etiológicos el exceso de estrógenos ya sean producidos por condiciones de función de los ovarios mismos como ciclos anovulatorios, ciertos tumores funcionantes del ovario o factores metabólicos como la obesidad, o bien por la ingestión exógena exagerada de estrógenos o su uso por un tiempo muy prolongado.

Toda mujer posmenopáusica que presente un sangrado vaginal debe ser estudiada exhaustivamente y se le deberá practicar un curetaje biopsia para descartar un carcinoma del endometrio, igualmente toda mujer premenopáusica o perimenopáusica con sangrado vaginal debe ser estudiada cuidadosamente para descartar la posibilidad de una lesión maligna.

El estudio de eco transvaginal puede orientar sobre la posibilidad de una lesión maligna: todo endometrio de más de 6 mm de espesor es sospechoso. Pero el diagnóstico final deberá ser una biopsia endometrial obtenida por curetaje.

Una vez que un diagnóstico de carcinoma del endometrio se ha hecho se hará una estadificación quirúrgica y de acuerdo a los hallazgos quirúrgicos se establecerá el tratamiento definitivo: quirúrgico solo o seguido de radioterapia y en caso de irresecabilidad tratamientos paliativos hormonales o quimioterapéuticos.

Referencias bibliográficas

1. Aldeas J, Abeler V, Kolstad PP. Post operative external irradiation and prognostic parameters in Stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1998;91:355.
2. Antunes CMF, Stolley PO, Rosen H, et al. Endometrial cancer and estrogen use. *N Engl J M.* 1997;300:9:458.
3. Beresford SAS, Weiss NS, Voigt LF, et al. Risk of endometrial cancer in relation to the use of estrogen combined with cyclic progesteron therapy in post menopausal women. *Lancet.* 1997:459.
4. Berman ML, Bullow SC, Lagase LD, Warring WG. Prognosis and treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136:679.
5. Fisher B, Constatin JP, Redmond DCK, et al. Endometrial cancer in Tamoxifen treated breast cancer patients findings from the Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel proyect (NSABP)B-4. *J Nat Cancer Inst.* 1994;86:527.
6. Formander T, Cedermark B, Mattson A, et al. Adjuvant Tamoxifen in early breast cancer: Ocurrence of new primary cancer. *Lancet.* 1989;21:117.
7. Goldstien SR, Nachtingale B, Zinder JR, et al. Endometrial assement by vaginal ultra sonography before endometrial sampling with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:119.
8. Gusberg SB. Classics in oncology: Precursors of corpus carcinoma, estrogens and adenomatus hyperplasia Ca. *Cancer J Clin.* 1989;39:179.
9. Jelousek FR, Hammond CB, Woodward BH, et al. Risk of exogenous estrogen thepapy and endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1980:137.
10. Morrow CP, Disaia P, Townsend DT. Current management of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1972;42:399.
11. Patsner B, Mann WJ, Cohen H, et al. Predictive value of preoperative serum CA-125 levels in clinically localized and advance endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:399.
12. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyerplasia and well differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol.* 1997;90:434.
13. Roberts JA, Brunetto UL, Keys HM, et al. A phase III randomized study of Sugery vs. Surgery plus adjunctive radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma (GOG No. 99). *Gynecol Oncol.* 1998;68:135.
14. Sherman MC, Silverg SG. Advances in endometrial pathology. *Clin Lab Med.* 1995;15:517.