ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO

Experiencia de 13 años consecutivos.

Dr. Rubén Darío Guzmán A.*
Dr. Alvaro Fonnegra Miramón**

Se ha discutido mucho la proporción entre el Ca. de cuello y el Ca. de cuerpo uterino. Autores como Benson (1) conceptúa que esta proporción varía de acuerdo con la edad de las pacientes, así en las mujeres entre los 35 a 40 años la proporción es de 8 a 1 a favor del Ca. del cuello uterino y en las mujeres de 65 a 70 años es de 1,5 a 1. Según Te-Linde (2) en el Hospital John Hopkins de Baltimore la proporción es de 1 a 8; en el Hospital de mujeres de Nueva York es de 1 a 5; en el Jefferson Medical College es de 1 a 9,58; en el Hospital Memorial de Nueva York es de 1 a 4. Sin embargo autores como Novak (3) han observado que la frecuencia es casi igual en ambas entidades; particularmente en comunidades donde hay gran proporción de enfermas particulares de raza blanca. Consideran que factores geográficos, raciales y étnicos, influyen en esta proporción y creen también que la mayor longevidad de la mujer norteamericana facilite el desarrollo de un mayor número de cánceres endometriales. Lo cierto es que después del carcinoma de cuello es el cáncer que con más frecuencia produce hemorragia en las mujeres post-menopáusicas. En nuestro servicio la proporción es aproximadamente de 1 a 5 a favor del carcinoma del cuello uterino. Lo que sí es aceptado por todos los autores es que el adenocarcinoma de endometrio es más frecuente durante y después de los años de la menopausia.

Material y Método

Se estudian 28 casos de adenocarcinoma de endometrio hospitalizados en el Servicio de Ginecología del Instituto Materno Infantil "Concepción Villaveces de Acosta", en un lapso comprendido del 1º de Enero de 1960 a Octubre 31 de 1973, es decir aproximadamente 13 años.

EDAD		
Entre 30 — 40 años =	3	10,72%
Entre 41 — 50 años =	7	25 %
Entre 51 — 60 años =	13	46,43%
Entre 61 — 70 años =	2	7,14%
Entre 71 — 80 años =	2	7,14%
Entre 81 — 90 años =	1	3,57%
	28	100 %

Como puede apreciarse el mayor número de adenocarcinomas de endometrio encontrado fue entre los 51 y los 60 años (46,43%); después

* Profesor Asociado del Dpto. de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Nacional.
** Profesor Asociado del Dpto. de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Nacional.

le sigue en frecuencia entre los 41 y 50 años (25%). Estos datos están de acuerdo con los de casi todos los autores que sostienen que esta neoplasia es más de las mujeres menopáusicas y post-menopáusicas.

Según Marshall (4), la edad media oscila en los alrededores de los 59,9 años; en la serie de Henricksen y cols. (5) es de 56,4 años. En nuestros casos estudiados fue de 54,5 años. Lo que es muy raro se presente en mujeres muy jóvenes, sin embargo tuvimos un caso ocurrido en una enferma de 30 años; Te-Linde (2) cita un caso en una joven negra de 22 años.

PARIDAD			
Nuligestante	=	7	25 %
Primigestante	=	5	17,86%
Multigestante	=	16	57,14%
		28	100 %

Como puede apreciarse existe una gran incidencia en aquellas pacientes nuligestantes, aunque fue más frecuente en las multigestantes (57,14%). Benson (1) conceptúa que este tumor es tres veces superior en las mujeres nulíparas que en las multíparas.

Obesidad, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial

A pesar que en la mayoría de las historias clínicas el dato de obesidad no está consignado, se pudo apreciar que la incidencia en las mujeres obesas es alto; como también el gran porcentaje de pacientes hipertensas y en las que padecían algún grado de diabetes mellitus, es probable que esta asociación sea simplemente una consecuencia de la obesidad más que de otra cosa; sin embargo existen varias teorías para explicarla; así se le ha dado gran importancia a las teorías de deficiencias metabólicas específicas. Es importante descartar hasta la saciedad toda mujer con hemorragia post-menopáusica con esta asociación pues a lo mejor se trate de un adenocarcinoma de endometrio. Marshall (4) en un estudio sobre adenocarcinoma de endometrio encontró que aproximadamente la mitad de sus casos eran pacientes obesas; el 17% eran excesivamente obesas y en cuanto a la concomitancia de Diabetes Mellitus el 8% eran diabéticas. En los estudios de Scheffey y cols. (6) el 11% de sus enfermas estaban afectadas de diabetes.

MOTIVO DE CONSULTA		
Hemorragia en pacientes que aún menstruaban	11 casos	= 39,28%
Hemorragia en pacientes post-menopáusicas	17 casos	= 60,72%
	28	100 %

Como puede apreciarse el motivo fundamental de consulta fue la hemorragia y más aún la hemorragia post-menopáusica (60,72%).

Estudios de Scheffey y Thudium (6) mostraron que el 21,3% de sus enfermas aún se hallaban con menstruación y el 78,7% ya su menopausia había ocurrido entre los 1 y los 26 años. En nuestro estudio el 39,28% se hallaban aún en período de menstruación. Según Novak (3) esta neoplasia se presenta en un 75% de pacientes post-menopáusicas, 15% en menopáusicas y 10% en mujeres que todavía menstruaban. Todo esto nos pone de presente que toda mujer postmenopáusica que presente hemorragia genital debe pensarse siempre en carcinoma de endometrio, incluso aunque haya otras lesiones evidentes tales como vaginitis senil, pólipos cervicales, etc. por eso el

raspado uterino fraccionado se impone. No somos partidarios de la prueba de Clark de provocar hemorragia del útero al paso de una sonda o de un histerómetro como prueba básica del Ca. endometrial pues puede ser positiva en caso de pólipos benignos, miomas sub-mucosos, etc.

CITOLOGIA VAGINAL

Negativa	21 casos	=	74,91%
B3	1 caos	=	3,57%
B4	2 casos	=	7,14%
B5	4 casos	=	14,28%
	28		100 %

En el presente estudio seis pacientes presentaron citología vaginal positiva para proceso maligno endometrial; un caso sospechoso y en los demás casos la citología vaginal fue negativa. Estamos de acuerdo con TeLinde (2), quien conceptúa que su valor es de menor importancia cuando quiere detectarse la presencia de un carcinoma de endometrio, sin embargo en ocasiones los frotis vaginales han conducido a sospechas que finalmente ponen de manifiesto la presencia de esta neoplasia. Rothiot (7), conceptúa que el valor de la citología en el carcinoma de endometrio es escaso y que apenas tiene el 50% de seguridad en las neoplasias incipientes. Según Novak (3) la citología vaginal puede detectar el carcinoma endometrial en el orden del 80% al 85%, cifra que consideramos alta sobre todo al emplear el método usual de toma citológica vaginal; tal vez la biopsia de endometrio por aspiración mediante el empleo de -una cuchari lla de succión puede ser más eficaz que el método usado en nuestro medio.

ESTADOS CLINICOS

Estado I	26 casos	=	92,86%
Estado II	1 caso	=	3,57%
Estado III	1 caso	=	3,57%
	28		100 %

Los casos estudiados se ciñeron a la clasificación de la FIGO: El 92,86% se trataron de estados I o sea limitados al cuerpo uterino; el 7,14% de estados II, con invasión al cuello y 7,14% de estados III, Ca fuera del útero pero no de la pelvis. En cuanto a la variedad anatomopatológica todos eran difusa.

RASPADO UTERINO FRACCIONADO

28 casos 100%

Procedimiento imperativo en el diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio de una manera exacta y correcta. En 27 casos la patología mostró la neoplasia endometrial y en un solo caso reveló una hiperplasia adenomatosa, pero al practicar la histerectomía abdominal ampliada con SOB se encontró un adenocarcinoma endometrial.

TRATAMIENTO

Irradiación	4 casos	=	14,28%
Irradiación previa a Cirugía	12 casos	=	42,85%
Histerctomía abdominal ampliada SOB	4 casos	=	14,28%
Histeerctomía abdominal ampl. + Irradiación	3 casos	=	10,72%
Histerectomía radical	1 caso	=	3,57%
Progestágeno más Histerectomía abd. ampl. SOB más irradiación	1 caso	=	3,57%
Progestágeno más irradiación	1 caso	=	3,57%
Sin tratamiento	2 casos	=	7,14%
	28		100 %

Los mejores resultados los proporciona el tratamiento combinado (radiación previa histerectomía abdominal ampliada SOB). 12 casos se trataron con irradiación previa cirugía: unos fueron intervenidos en nuestro servicio y otros en el Instituto Nacional de Cancerología. A cuatro pacientes se les intervino de Histerectomía abdominal ampliada SOB solamente, el cual también es un tratamiento para el Ca. de endometrio pero no el ideal. A cuatro enfermas se les ordenó irradiación: Una por tratarse de un caso avanzado y los tres restantes porque la cirugía estaba formalmente contraindicada. A dos enfermas se les sometió a tratamiento a dosis altas de progestágenos antes del acto quirúrgico y de la irradiación: Una por tratarse de una enferma joven, nulípara, quien rechazó el tratamiento radioterápico y aun más el tratamiento quirúrgico, pero en vista de que los raspados uterinos repetidos mostraban un carcinoma endometrial aceptó por fin la cirugía, encontrándose en el útero extirpado un adenocarcinoma de endometrio; posteriormente se irradió. Otro caso se trataba de una paciente de 50 años, quien rehusó el tratamiento radioterápico y el quirúrgico se le aplicó progestágenos a dosis altas, pero al cabo de mes y medio hizo una gran trombosis en la pierna derecha; se envió al Instituto Nacional de Cancerología, para irradiación.

La paciente a quien se le practicó histerectomía se le hizo diagnóstico de un estado II, es decir existía invasión a cuello.

Dos enfermas rehusaron cualquier tipo de tratamiento.

Kistner y Griffins (8) conceptúan que a pesar de la acción catabólica de los progestágenos cabe esperar mejoría subjetiva en el 70% de las pacientes; que cuando se administra tratamiento adecuado cabe esperar remisión objetiva en el 30% al 3%; las lesiones pulmonares y óseas reaccionan mejor a los progestacionales que las circunscritas a la pelvis y abdomen; las respuestas objetivas son más frecuentes en caso de tumores de crecimiento lento, que suelen ser morfológicamente bien diferenciados; que la dosis admitida es variable, según la rapidez de crecimiento y la diferenciación del tumor. También consideran que parece importante comenzar la terapéutica con la administración de una dosis lo suficientemente alta, por lo menos dos grs. de progestacional en término de las primeras 8 semanas; creen que no existen contraindicaciones para usar esta droga en enfermas con carcinoma endometrial avanzado, pero parece indicado estudios ulteriores del metabolismo del calcio y excreción de gonadotropinas. Estos mismos autores informaron de tres remisiones completas y dos parciales en 6 pacientes tratadas con acetato de Medroxiprogesterona. Las tres pacientes que presentaron remisión completa, vivían en buen estado sin signos de carcinoma después de períodos de 67,58 y 42 meses respectivamente.

Kelly y Barker (9) han utilizado la progesterona a grandes dosis (500 mgrs. dos veces por semana) en mujeres con Ca. endometrial avanzado y han obtenido algunas remisiones; consideran que tal vez se deba a un efecto protector contra un estímulo estrogénico marcado. Novak (3) cita un caso donde las lesiones torácicas desaparecieron después de un tratamiento con dosis elevadas de progestágenos. Wentz (10) estudia 10 pacientes de carcinoma endometrial tratadas con Dimetisterona por vía oral y por inyecciones intracavitarias; en 7 de ellas el raspado ulterior efec-

tuado antes de la radioterapia o de la histerectomía no mostró datos de carcinoma residual. De 20 pacientes estudiadas por Anderson (11) con medroxiprogesterona por vía oral, ocho reaccionaron a los progestacionales con remisión completa o parcial, disminución de los síntomas y signos como infección, necrosis, flujo, hemorragia, endurecimiento y engrosamiento regionales. Entre las 12 pacientes que no reaccionaron, 9 presentaban neoplasia no diferenciada o con escasas diferenciaciones. Cox y Kirkland (12) usaron el acetato de Etiniodol en sus enfermas y en todas ellas observaron regresión del tumor.

En lo referente al mecanismo de acción de los progestágenos sobre el Ca. de endometrio, no está aclarado; algunos creen que tienen un efecto local como resultados de los cambios intensos producidos por la inyección directa de estos agentes en la cavidad endometrial, en caso de usarlos por esa vía; otros a la acción antimicótica, atrofiante del endometrio e inhibidora de la hipófisis que estos agentes poseen.

Los estudios de Sherman y Woolf (13) han demostrado que al administrar los progestacionales la concentración del L.H. en la orina aumenta, sin embargo también informaron que cuatro pacientes con Ca. de endometrio primario al administrárseles caproato de 17 alfa hidroxiprogesterona hizo que volviera la concentración de L.H. a límites normales. Nosotros a pesar de la poca casuística no hemos obtenido remisiones en los casos estudiados, sin embargo está abierto el campo con el fin de continuar estudiando más casos y poder sacar algunas conclusiones más objetivas y significativas.

Anatomía patológica

En aquellas pacientes a quienes se irradió previamente el acto quirúrgico, en dos se encontró adenocarcinoma residual en la pieza del útero extirpado; en los demás casos no irradiados se comprobó lógicamente este tumor en el útero.

Es bueno anotar que la enferma de 30 años, quien recibió previamente dosis elevada de progestágenos y luego se sometió a hsiterectomía abdominal ampliada, con SOB se encontró en el ovario izquierdo un pequeño tumor de la granulosa, responsable probablemente de la gran acción estrogénica sobre endometrio. Referente a esta última asociación Novak (3) conceptúa que los tumores funcionales feminizantes de ovario (teca, granulosa) coexisten con Ca. endometrial en un porcentaje que va de un 15 al 20%.

También como hallazgo anatomopatológico de importancia se encontró una tecomatosis ovárica en una enferma de 50 años. Woolf y cols. (14), Novak y Mohler (15), Marcus (16), señalan la elevada frecuencia de la hiperplasia del estroma ovárico acompañando el adenocarcinoma de endometrio. Sherman y Woolf (13) dan gran importancia a la hiperplasia de las células hiliares y a su producción de un esteroides bisexual capaz de provocar esta neoplasia. Creen que en el tiempo de la menopausia y mejor de la post-menopausia al perturbarse la función gonadal aumenta la producción de FSH y por lo tanto hay gran estimulación de las células hiliares con producción de estrógenos, capaz de producir un carcinoma endometrial.

Lo cierto es que desde hace tiempo se le ha dado gran importancia al nivel alto de estrógenos como un

factor de consideración en la producción de esta neoplasia, así se ha llega do a afirmar que la administración de dosis excesiva de esta hormona por períodos prolongados puede estimular el endometrio hasta el punto de desarrollar cáncer; ya hemos visto como los tumores ováricos productores de estrógenos se asocian con este carcinoma; cómo la hiperplasia endometrial en las mujeres post-menopáusicas que no han recibido hormonas exógenas es seguido con frecuencia de cáncer endometrial; cómo la menopausia tardía implica una prolongación de la estimulación estrogénica del endometrio. Es probable que los estrógenos apresuren el desarrollo del adenocarcinoma de endometrio en pacientes con predisposición familiar al cáncer.

Complicaciones

Aparte de la enferma que desarrolló una gran trombosis de la pierna derecha al mes y medio de habérsele administrado progestágenos a grandes dosis, figura una enferma de 75 años a quien se irradió con el objeto de intervenirla quirúrgicamente más tarde pero que desafortunadamente murió en desequilibrio hidroelectrolítico y a la autopsia se encontró un útero aumentado de tamaño y convertido en una bolsa con 100 cc. de material purulento, necrosis del endometrio, metástasis a ganglios retroperitoneales y periaórticos, hígado, pulmones y columna vertebral pero en los cortes del útero no existía tumor residual.

Los controles han sido deficientes pero ya sabemos lo difícil lograr que estas enfermas regresen a control una vez que han salido del servicio, sin embargo es bueno anotar que no ha existido producción tumoral en los casos controlados solamente existe un caso de muerte debido a un desequilibrio hidroelectrolítico, ya comentado anteriormente.

CONTROLES

Hasta 1 año	9 casos	=	32,10%
1 a 3 años	3 casos	=	10,72%
3 a 5 años	2 casos	=	7,14%
Más de 5 años	1 caso	=	3,57%
Sin control	12 casos	=	42,80%
Muerte	1 caso	=	3,57%
	28		100 %

Conclusiones

1º) Se presenta la relación que existe entre el carcinoma de cuello uterino y el adenocarcinoma de endometrio, proporción que es siempre a favor del primero.

2º) Se analizan y estudian 28 casos de carcinoma de endometrio en un lapso de aproximadamente 13 años consecutivos, hospitalizados en el servicio de Ginecología del Instituto Materno Infantil "Concepción Villaveces de Acosta" de Bogotá, del 1º de Enero al 31 de Octubre de 1973.

3º) El adenocarcinoma de endometrio es más de las mujeres entre los 51 y los 60 años, y 41 a 50 años, es decir mujeres menopáusicas y post-menopáusicas.

4º) Existe una buena incidencia en las mujeres nuligestantes, aunque es más frecuente en las multigestantes.

5º) Se presenta con gran frecuencia en mujeres hipertensas, obesas y diabéticas y se cree que sea debida a deficiencias metabólicas específicas.

6º) En cuanto al motivo de consulta la mayoría de las enfermas consultaron por hemorragia post-menopáusica y un menor número por hemorragia en mujeres que aún se

encontraban en período de menstruación.

7º) La citología vaginal a pesar de tener menor valor que en la del Ca. de cuello uterino, en ocasiones los frotis vaginales pueden conducir a sospechas que finalmente ponen de manifiesto la presencia de esta neoplasia. Consideramos que la biopsia de endometrio por aspiración mediante el empleo de una cucharilla de succión puede ser un método más eficaz.

8º) La mayoría de los estados eran I (92,86%); hubo un caso de estado II (3,57%) y otro caso de estado III (3,57%).

9º) El raspado uterino fraccionado es el procedimiento imperativo en el diagnóstico de esta entidad.

10) Se presentan los diferentes tratamientos a que fueron sometidas estas enfermas, haciendo hincapié que el que dá mejores resultados es el combinado (irradiación previa a la Histerectomía abdominal ampliada con SOB). Además se comenta varios casos de Ca. endometrial avanzado tratados por varios autores con progestacionales con resultados bastante satisfactorios, mas sin embargo los casos tratados por nosotros, no han tenido resultados favorables.

11) En cuanto a la anatomía patológica del útero extirpado, solamente en dos casos se encontró tumor residual en el endometrio en aquellos casos sometidos previamente a irradiación seguida de histerectomía abdominal ampliada con SOB; en los demás casos no irradiados se comprobó el tumor en el endometrio. Se encontró también un caso de Ca. de endometrio asociado a tumor de células de la granulosa y otro con tecomatosis ovárica, lo cual hace presumir que eran la fuente estrogénica responsable de dicha neoplasia.

12) Se le dá cierta importancia a los estrógenos como responsable hasta cierto punto del desarrollo del adenocarcinoma de endometrio, aunque se admite que debe existir un factor predisponente familiar al cáncer.

13) Como complicaciones de importancia figura una enferma de 75 años, quien desarrolló una gran trombosis de la pierna derecha al mes y medio de habérsele suministrado progestágenos. Otra enferma murió en desequilibrio hidroelectrolítico estando en tratamiento de irradiación y a la autopsia se encontró un útero aumentado de tamaño, sin tumor residual, pero con metástasis a ganglios retroperitoneales, periaórticos, hígado, pulmones y columna vertebral.

14) Los controles fueron deficientes pero ya sabemos lo difícil lograr que estas enfermas regresen al Hospital una vez han salido del servicio, pero sin embargo no se ha encontrado reproducción tumoral en los casos controlados.

Resumen

Se analizan y estudian 28 casos de carcinoma de endometrio hospitalizados en el servicio de ginecología del Instituto Materno Infantil, en relación con edad de las pacientes, incidencia según multiparidad, relación con obesidad e hipertensión, motivo de consulta métodos diagnósticos.

El 92,86% fueron clasificados como estados I, Estados II el 3,57% y estados III el 3,57%.

Se presentan los diferentes tratamientos, comprobándose como más efectivo el combinado.

(Irradiación e Histerectomía abdominal ampliada con S.O.B.).

Se estudian las complicaciones, la morbilidad y la mortalidad.

Summary

Twenty three cases of carcinoma in the endometrium, hospitalized the gynecological ward of Instituto Materno Infantil were studied and analyzed with regards to the age of the patients, incidence according to multiparity, relationship with obesity and hypertension, reason for consultation and diagnosis methods.

92.88% were classified within states I, 3.57% within state II, and 3.5% within state III.

Different treatments were given being proven that the combined was the most effective.

(Irradiation and elarged abdominal hysterectomy with S.O.B.).

Complications, morbility and mortality are considered.

BIBLIOGRAFIA

1 BENSON C. RALPH: "Manual de Ginecología y Obstetricia". 1a. Edición. Manual moderno (México) 1966.

2 TE-LINDE RICHARD: "Ginecología Operatoria". 2ad. Edición. Ediciones científicas José Bernadés. 1958.

3 NOVAK JONES JONES: "Tratado de Ginecología". 7a. Edición. Edición Interamericana S. A. 1965.

4 MARSHALL, S. B.: "Endmoetrial Carcinoma". A study of 214 cases from Hospital, Connecticut. M. J. 15: 187, 1951.

5 HENRIKSEN, ERLE y MURRIETA THOMAS: Adenocarcinome of the corpus uteri: A. Clinicopathological study, West y Surg: 58: 331, 1950.

6 SCHEFFEY, JOHN A.; L. C. y THUDIUM: N. Y. Experience in the treatment of carcinoma of the fundus of the uterus with five years and results in 47 patients. A. M. Obst. y Gynec. 34, 1006, 1937.

7 ROTHIOT LUIS RICAUD: Diagnóstico precoz del cáncer ginecológico. Ginecología y Obstetricia de México. Junio de 1973. Vol. 33 Nº 200.

8 KISTNER R. W., GRIFFINTHS C. T.: Agentes progestacionales en el tratamiento del carcinoma endometrial metastásico. Clínicas Obstétricas y Ginecológica. Junio de 1958. Pág. 439.

9 KELLY, R. M. y BARKER: Effects of 17 alfa hidroxiprogesterona caproate on metastatic cancer conference on Experimental clinical cancer Chemotherapy nat. cancer Inst. Monogr. 9: 235, 1960.

10 WENITZ, W. B.: Effect of a progestational agent endometrial hypeplasic and endometrial cancer. Obst. and Gynec. 24: 370. 1964.

11 ANDERSON D. G.: Manejement of advances endometrial adenocarcinoma with medroxiprogesterone acetae. Amer. y Obst. Gynec. 92: 87, 1965.

12 COX L. W. y KIRKLANB J. A.: Effect of ethynodial diacetate on endometrial cancer. Symposium on recent advances in ovarian synthetic steroids, Sydney, Australia. 1964.

13 SHERMAN, A. C. y WOOLF R. B.: Endocrine basis for endometrial carcinoma. Ammer. y Obst. Gynec. 77: 233, 1959.

14 WOOLF E., HERTIG, A, T.: SMITH, G. y JOHNSON, L. C.: Ovary in endometrial carcinoma. Ammer. J. Obst. Gynec. 56: 617, 1948.

15 NOVAK, E. R. y MOHLER, D. I.: Ovarian stromal changes in endometrial cancer. Amer. J. Obstet. Gynec. 65: 1099, 1953.

16 MARCUS, C. C.: Ovarian cortical stromal hyperplasia and carcinoma of the endometrium. Obstet. Gynec. 21: 175, 1963.