

520 **M. Teresa Aguilar Romero**
Luis Martínez Navarro
Jorge Fernández Parra,
José Luis Gallo Vallejo
Antonio Rodríguez Oliver
Juan Fontes Jiménez

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Correspondencia:

Dr. J. Fernández Parra.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Avenida de las Fuerzas Armadas, s/n. 18014 Granada. España.
Correo electrónico: jorgefdez@sego.es

Fecha de recepción: 7/2/2008.

Aceptado para su publicación: 18/11/2008.

Tratamiento conservador del cáncer de endometrio en una pareja estéril

Conservative treatment of endometrial cancer in an infertile couple

RESUMEN

El tratamiento conservador del cáncer de endometrio (estadio I) es una opción terapéutica para aquellas mujeres jóvenes que aún no han cumplido sus deseos genésicos. Aunque los datos publicados sobre los resultados de las técnicas de reproducción asistida (TRA) tras el manejo conservador del cáncer de endometrio son escasos, el pronóstico no parece empeorar con el uso de estas. A continuación, se describe el caso de una paciente de 29 años, con esterilidad primaria, diagnosticada de cáncer de endometrio en estadio IA, tratada con altas dosis de progesterona oral, y tras el cual quedó embarazada mediante TRA.

PALABRAS CLAVE

Tratamiento conservador. Cáncer de endometrio. Infertilidad.

ABSTRACT

Successful conservative management for early-stage low-grade endometrial cancer in young women wishing to preserve fertility has been reported in small series. Although few data are available on

assisted reproductive technology (ART) outcomes after conservative management of endometrial carcinoma, ART does not seem to worsen prognosis. We report the case of a 29-year-old woman with a history of primary infertility, who was diagnosed with a well-differentiated endometrial adenocarcinoma (stage Ia), which was treated with high doses of oral progesterone. A successful pregnancy was achieved after ART.

KEY WORDS

Conservative management. Endometrial cancer. Infertility.

INTRODUCCIÓN

Excluido el carcinoma de mama, el cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en los países desarrollados y representa el 48% de todos los cánceres del tracto reproductor femenino. La existencia de un estímulo estrogénico mantenido y no contrarrestado por gestágenos se acepta, en general, como causa de la enfermedad en un 50-60% de los casos de cáncer de endometrio¹. Existen factores de riesgo que pueden aumentar su frecuencia de aparición: edad avanzada, obesidad, hiperten-

sión, diabetes, hemorragia disfuncional, menopausia tardía (mayores de 55 años), hiperestrogenismo (tratamiento hormonal sustitutivo sin uso de gestágenos asociados), anovulación (síndrome de ovario poliquístico) e infertilidad.

Es una enfermedad de la mujer peri y posmenopáusica, y es infrecuente en mujeres menores de 40 años (< 5%). Sin embargo, los adenocarcinomas de endometrio en mujeres jóvenes se asocian con un pronóstico favorable, debido al alto grado de diferenciación del tumor y a su estadio temprano^{1,2}. Generalmente, el tratamiento recomendado suele ser quirúrgico; pero esta opción terapéutica puede no ser aceptable para las mujeres diagnosticadas de cáncer de endometrio que no han cumplido sus deseos genésicos. Diversos estudios han propuesto para este tipo de pacientes una evaluación exhaustiva del estadio tumoral y el tratamiento conservador con gestágenos hasta completar su deseo reproductivo. Este tratamiento conservador se ha realizado en tumores en estadio I³.

CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales de interés, que acude a la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada para estudio por esterilidad primaria de un año y medio de evolución.

Su fórmula menstrual es de 4/40-45 y presenta un índice de masa corporal (IMC) de 30,9 (talla: 167 cm; peso: 86 kg). La exploración ginecológica es normal. En la ecografía transvaginal se observa un útero en anteversión con endometrio engrosado e irregular. Los ovarios eran normales.

Se comenzó el estudio básico de esterilidad en la pareja. La histerosalpingografía informó de una imagen intrauterina de mínimo engrosamiento, con ambas trompas permeables. El varón presentaba una oligoastenoteratospermia grave en el seminograma y un cariotipo normal (46, XY).

En una revisión posterior, se observó una imagen ecográfica sugerente de pólipo endometrial de 11 mm, que se confirmó mediante la histerosonografía. Se realizó una histeroscopia en consulta, en la que se visualizó una cavidad normal, con endometrio proliferativo, y dos lesiones polipoides, una de ellas

atípica, situada en fondo, que se extirparon con electrodo bipolar. La anatomía patológica informó de pólipo endometrial hiperplásico y de adenocarcinoma endometrioide bien diferenciado.

Se propuso la posibilidad de tratamiento quirúrgico, que fue rechazado por la paciente. De este modo, se planteó un tratamiento conservador con gestágenos a dosis altas, previa realización de una resonancia magnética (RM) pélvica y una nueva histeroscopia, esta vez en quirófano, con múltiples biopsias. En la RM pélvica apareció un mínimo engrosamiento endometrial que, en caso de corresponder a adenocarcinoma de endometrio, correspondería a un estadio IA. En esta segunda histeroscopia, se tomó una biopsia de la zona de implantación de la lesión polipoide donde se había detectado el carcinoma, profundizando hacia miometrio, con resultado anatomopatológico de endometrio secretor decidualizado con un pequeño foco de adenocarcinoma endometrioide variante secretora, bien diferenciado y no infiltrante. El resto de los fragmentos examinados correspondieron a un endometrio secretor decidualizado.

En abril de 2006 comenzó con tratamiento hormonal a dosis altas (acetato de megestrol 160 mg/día) durante 6 meses. En este intervalo se le realizaron dos histeroscopias en la consulta, con toma de muestra endometrial a los 3 y 5 meses, respectivamente. En los fragmentos analizados no se observó ningún elemento de carácter tumoral.

Tras exponer a la pareja las posibilidades de tratamiento de reproducción asistida, ICSI (microinyección espermática) o inseminación con semen de donante (IAD), optaron por IAD con estimulación mínima. Se realizó IAD y estimulación ovárica con hormona folisculostimulante (FSH) en octubre de 2006; se consiguió una gestación con feto único en el primer intento. El embarazo evolucionó favorablemente; el parto se inició de forma espontánea a las 39 semanas de gestación. Nació una mujer sana de 3.850 g.

A los 3 meses tras el parto, se le realizó una nueva histeroscopia para valorar cavidad endometrial; se tomó una biopsia de la zona de fibrosis que dio un resultado histológico de benignidad. Una vez cumplidos sus planes genésicos, se le propuso tratamiento quirúrgico definitivo, que fue rechazado por la paciente. En la actualidad, se encuentra asintomática y en remisión clínica.

522 DISCUSIÓN

El cáncer de endometrio es una patología infrecuente en mujeres menores de 40 años. Afortunadamente, al igual que el caso descrito, estos tumores tienden a ser bien diferenciados, sin invasión miometrial y asociados a un pronóstico favorable¹. El tratamiento de elección es la histerectomía total abdominal y doble anexectomía junto con linfadenectomía pélvica, con un índice de curación a los 5 años que supera el 90% en el estadio I. Sin embargo, puede ser una terapia demasiado radical para las mujeres que desean conservar su fertilidad^{4,5}. En la actualidad, las recomendaciones para el tratamiento conservador del cáncer de endometrio están basadas en el buen pronóstico del tumor, referido en pequeñas series y casos clínicos, pero no por estudios prospectivos^{3,4,6}.

Existen diversas propuestas para el tratamiento conservador del cáncer de endometrio, pero no hay un consenso sobre el agente progestágeno y la dosis que se debe usar, la duración del tratamiento y la vigilancia a largo plazo. Entre los más usados destacan: acetato de medroxiprogesterona oral, a dosis de 100-800 mg/día, durante 4-14 meses, y acetato de meggestrol, a dosis de 40-160 mg/día. El índice inicial de respuesta a dicha terapia hormonal oscila entre un 57 y un 75% para el carcinoma endometrial bien diferenciado, con un índice de recurrencia de 11-50%⁴.

Recientes trabajos han sugerido que el tamoxifeno o los análogos de la GnRH más progestágenos son tan efectivos como la progesterona sola. Montz et al (2002) presentan un caso exitoso de tratamiento con mirena en un estadio Ia, grado 1 en una paciente con alto riesgo de morbilidad perioperatoria.

Sin embargo, el tratamiento médico de esta patología no está exento de riesgos: invasión miometrial (9%), cambio de grado histológico, metástasis linfáticas pélvicas (3%), paraaórticas (1.7%) o en otras localizaciones, y enfermedad maligna anexial concomitante (primaria o metastásica). En mujeres en edad reproductiva, la aparición de metástasis en un ovario en estadio I de cáncer de endometrio ocurre en un 5% de los casos.

El riesgo de progresión de la enfermedad durante el tratamiento conservador del carcinoma endometrial en estadio I oscila entre un 5-6% (Randall et al;

Yim et al; Vinker et al)⁷. Este tipo de conducta permite atrasar el tratamiento quirúrgico hasta conseguir los deseos de fertilidad, pero no lo sustituye. Por tanto, la decisión de ofrecer el tratamiento médico a una mujer en edad reproductiva requiere un diagnóstico inequívoco de la patología y cumplir una serie de criterios^{3,4}: carcinoma bien diferenciado, mínima invasión miometrial, sin extensión extrauterina, seguimiento a largo plazo y consentimiento de la paciente.

En la actualidad, la evaluación de una mujer joven con cáncer de endometrio incluye: un examen físico completo, analítica general, RM, medición de CA-125, histeroscopia y una exploración pélvica con laparotomía o laparoscopia. Hay autores que recomiendan la exploración laparoscópica con citología peritoneal, muestreo de ganglios pélvicos y que evaluación anexial debe considerarse^{8,9}. En el caso que nos ocupa, se realizó una histeroscopia con polipectomía, opción diagnóstico-terapéutica contemplada por ciertos autores. Este procedimiento permite evaluar el grado del tumor y la existencia de enfermedad residual tras el tratamiento conservador. Además, la RM no reveló patología pélvica concomitante. El seguimiento durante el tratamiento se hará cada 3 meses con muestreo endometrial, hasta que esté documentada la completa regresión del tumor. A partir de este momento, la mujer que no desee gestación deberá continuar con un tratamiento de mantenimiento con anticonceptivos orales o acetato de medroxiprogesterona 150 mg por vía intramuscular, cada 12 semanas, con evaluación periódica ecográfica del endometrio. En las pacientes con deseos genésicos, se planteará la concepción espontánea (en caso de no tener historia de infertilidad) o mediante técnicas de reproducción asistida (TRA)⁶.

En nuestra paciente, debido a la historia de esterilidad y anovulación, se inició inducción de la ovulación con FSH recombinante a dosis bajas. No se ha descrito asociación entre los agentes inductores de la ovulación y el aumento de riesgo de cáncer de endometrio⁴. Aunque los resultados de TRA en el tratamiento conservador del cáncer de endometrio son escasos, no parece que empeoren el pronóstico.

Una vez que la paciente finaliza sus planes genésicos, se considerará la opción de la histerectomía, teniendo en cuenta que 6 semanas tras el parto,

debe hacerse una evaluación del endometrio con histeroscopia-biopsia. Si el parto ha sido por cesárea, es recomendable realizar una evaluación cuidadosa de los ovarios y una biopsia de cualquier lesión sospechosa. La opción de histerectomía posparto como tratamiento definitivo es un tema controvertido y que debe discutirse con la paciente. Algunos expertos recomiendan la histerectomía posparto por el riesgo de recurrencia de carcinoma endometrial², aunque sin evidencia de tumor residual en ninguno de dichos casos. La histerectomía electiva tras el embarazo debería considerarse para

evitar un aumento de la morbimortalidad al retrasar la detección de recurrencias².

CONCLUSIÓN

El tratamiento primario con progestágenos es una opción para la mujer con adenocarcinoma endometrial bien diferenciado que desea preservar su fertilidad, aunque la seguridad de este proceder debe reevaluarse. Una monitorización cuidadosa durante la terapia es obligatoria, así como un seguimiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: A clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1640-4.
2. Shibahara H, Shigeta M, Toji H, Wakimoto E, Adachi S, Ogasawara T, et al. Successful pregnancy in an infertile patient with conservatively treated endometrial adenocarcinoma after transfer of embryos obtained by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1999;14:1908-11.
3. Ramírez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2004;95:133-8.
4. Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:245-52.
5. Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, Davis WA, Syrop CH, Sorosky JI. Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol.* 2003;91:569-72.
6. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestons in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2003;102:718-25.
7. Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG.* 2005;112:317-20.
8. Salha O, Martin-Hirsch P, Lane G, Sharma V. Endometrial carcinoma in a young patient with polycystic ovarian syndrome: first suspected at time of embryo transfer. *Hum Reprod.* 1997;12:959-62.
9. Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol.* 2005;99:388-92.