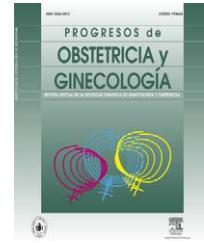


PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Tratamiento del cáncer de endometrio sin histerectomía

Aránzazu Saco López*, José Antonio López Fernández, Josefa Marcos Sanmartín,
Natalia Esteve Fuster, Loana Saco López y Juan Carlos Martínez Escoriza

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 29 de abril de 2009; aceptado el 16 de junio de 2009

Accesible en línea el 12 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Cáncer de endometrio;
Mujer joven;
Resección
histeroscópica;
Hormonoterapia

KEYWORDS

Endometrial cancer;
Young women;
Hysteroscopic resection;
Hormonal therapy

Resumen El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico maligno más frecuente en la mujer.

El tratamiento protocolizado consiste en la cirugía (histerectomía total y doble anexectomía; en algunos casos debe añadirse linfadenectomía pélvica y paraaórtica, dependiendo de los factores de riesgo de afectación linfática); pero en mujeres jóvenes con cáncer de endometrio bien diferenciado, que debidamente informadas aceptan los riesgos y desean preservar su fertilidad, se puede realizar un tratamiento conservador con resección histeroscópica (RH), hormonoterapia y un seguimiento estricto.

Presentamos un caso de una paciente de 29 años, nuligesta, en la que se realizó tratamiento conservador del cáncer de endometrio con resección histeroscópica y hormonoterapia con resultado satisfactorio en el primer año.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treatment of endometrial cancer without hysterectomy

Abstract Endometrial cancer is the most common gynecological malignancy diagnosed in women.

The standard therapy for endometrial cancer consists of a staging surgery (total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy; in some cases pelvic and paraaortic lymphadenectomy should be added depending on the risk factors for lymphatic involvement); but in young women with well-differentiated endometrial cancer, that properly informed accept the risks and wish to preserve their fertility, it is possible to realize a conservative treatment with hysteroscopic resection, hormonal therapy and a strict follow-up.

We have reported the case of endometrial cancer in a 29 years old woman, who was treated with hysteroscopic resection and hormonal therapy with satisfactory results during the first year follow-up.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asaco8181@hotmail.com (A. Saco López).

Introducción

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico maligno más frecuente en la mujer. Aunque es más típico en la menopausia y la perimenopausia, el 5% de los casos aparecen en menores de 40 años¹.

En mujeres jóvenes está relacionado con una exposición prolongada a los estrógenos y se asocia a trastornos hormonales como obesidad, nuliparidad y síndrome de ovario poliquístico. También se asocia a cánceres colorrectales en síndromes heredofamiliares, como el síndrome de Lynch II.

El tratamiento protocolizado consiste en la cirugía (histerectomía total y doble anexectomía; en algunos casos debe añadirse linfadenectomía pélvica y paraaórtica, dependiendo de los factores de riesgo de afectación linfática).

El tratamiento del cáncer de endometrio sin histerectomía es posible en casos seleccionados con un seguimiento estricto.

Se presenta un caso de cáncer de endometrio en una paciente joven, nuligesta, en la que se realizó tratamiento conservador mediante resección histeroscópica y hormonoterapia con resultado satisfactorio en el primer año.

Caso clínico

Paciente de 29 años, nuligesta, con menarquía a los 12 años y fórmula menstrual 7/28 con biopsia extraclínica de hiperplasia atípica con focos de adenocarcinoma. Presenta alopecia androgénica y sin otros antecedentes de interés. Su abuela y su tía habían presentado miomas uterinos.

La paciente contaba una clínica de metrorragias de 5 meses de evolución.

A la exploración, presentaba unos genitales externos normales, una vagina y cérvix normales, y por ecografía Doppler un útero regular con anejos normales.

Se realizó una histeroscopia (HSC) diagnóstica en la que se visualizó una cavidad uterina de superficie lisa pero irregular, con multitud de pólipos con vascularización atípica (fig. 1). El resultado anatomopatológico fue de adenocarcinoma de



Figura 2 Resección histeroscópica.

endometrio bien diferenciado que no infiltraba miometrio (la G1). Dado que se trataba de una paciente joven con deseo genésico no cumplido y sospecha de estadio Ia, se decidió, de forma consensuada con la paciente, realizar una resección histeroscópica (fig. 2) de todo el endometrio patológico y se inició tratamiento con gestagenoterapia (acetato de megestrol 160 mg/día).

En los controles posteriores a los 3 (fig. 3), 6 (fig. 4) y 9 meses (fig. 5), la paciente estaba asintomática y en amenorrea. La HSC mostró una cavidad revestida de endometrio atrófico sin evidencia de tumor, con oclusión adherencial del orificio tubárico izquierdo (síndrome de Asherman parcial), que se desbridó con tijeras; las biopsias tomadas fueron normales, sin evidencia de malignidad. Tras 9 meses de tratamiento gestagénico se ha retirado este a la espera de iniciar ciclos menstruales espontáneos con nuevo control ecográfico, histeroscopia y biopsia cada 3 meses durante los 2 próximos años.



Figura 1 Antes del tratamiento.



Figura 3 Tres meses después del tratamiento.

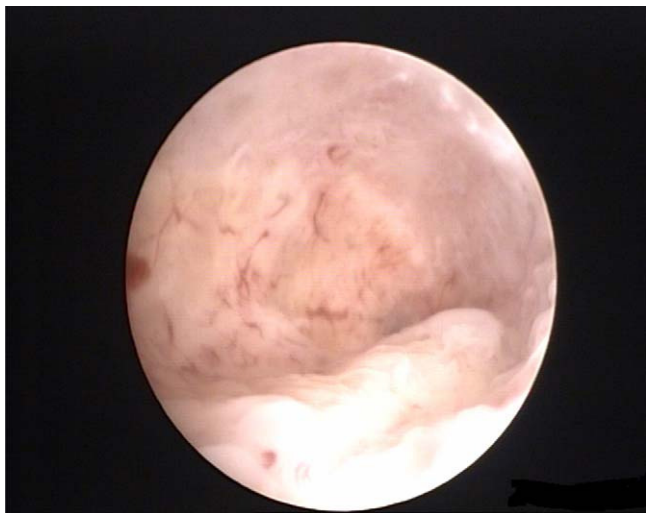


Figura 4 Seis meses después del tratamiento.



Figura 5 Nueve meses después del tratamiento.

Discusión

El tratamiento protocolizado del cáncer de endometrio consiste en la cirugía (histerectomía total y doble anexectomía). En algunos casos debe añadirse linfadenectomía pélvica y paraaórtica, dependiendo de los factores de riesgo de afectación linfática, como por ejemplo los grados histológicos 3 y los estadios Ic. Sin embargo, en mujeres jóvenes con cánceres de endometrio bien diferenciados y que desean preservar su fertilidad, se puede considerar realizar un tratamiento conservador con RH y hormonoterapia.

La estadificación preoperatoria del cáncer de endometrio comprende la biopsia endometrial y los métodos de imagen (ecografía Doppler, tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética [RM]). La ventaja de la biopsia endometrial es que valora los dos principales factores pronósticos para tener ganglios positivos: el grado histológico y la invasión miometrial. La probabilidad de afectación ganglionar en estadios Ia y Ib G1 y G2 estaría entre un 3 y un 5%, y es de un 10% en tumores G3.

Las pacientes con una invasión miometrial $\geq 50\%$ (Ic) tendrán hasta un 18% de ganglios positivos. La invasión miometrial se valorará de forma preoperatoria con los métodos de imagen. Se han realizado diferentes estudios que comparan la ecografía, la TC y la RM para valorar la invasión miometrial. La mayoría de ellos son favorables a la realización de RM, que además permite valorar la invasión cervical y posible extensión extrauterina². También se ha introducido la ecografía 3D, que tal vez pueda aportar una mayor sensibilidad respecto a la invasión miometrial. En los estadios Ia la RM suele ser normal o se observa un engrosamiento focal o difuso del endometrio. Los diferentes estudios realizados con RM tampoco aportan sensibilidades superiores al 80-85% en cuanto a la invasión miometrial. Además, la presencia de adenopatías positivas detectadas por RM es excepcional, ya que utiliza como único criterio de positividad la presencia de nódulos > 1 cm, sin poder distinguir entre ganglios hiperplásicos y tumorales, y sin poder detectar ganglios positivos de tamaño normal.

Como vemos, ninguno de los métodos utilizados consigue una sensibilidad del 100% y ni tan siquiera la combinación de distintos métodos está desprovista de falsos negativos. La biopsia preoperatoria y la RM tienen la ventaja de que dan información acerca del estadio de la enfermedad y esto permite planificar el tratamiento más adecuado.

En nuestro caso, dado que la biopsia informaba de carcinoma de endometrio bien diferenciado y la ecografía era normal, se sospechó desde el principio un estadio Ia G1, por lo que la probabilidad de afectación ganglionar, miometrial o extrauterina era muy baja y no se planteó la realización de RM.

Existen varios trabajos publicados en la literatura científica acerca del tratamiento del cáncer de endometrio bien diferenciado en mujeres jóvenes; la mayoría de ellos son estudios retrospectivos, como los de Gotlieb et al³ (2003), Ramírez et al⁴ (2004), Pascale et al⁵ (2003). Según estos trabajos, el tratamiento conservador con gestagenoterapia es posible en mujeres jóvenes con cáncer de endometrio bien diferenciado, ya que la mayoría de ellas responden completamente a estos tratamientos, y además preservan la capacidad reproductiva por lo que se consiguen embarazos posteriores.

Una de las más amplias revisiones acerca del tema ha sido realizada por Chiva et al⁶ (2008) para conocer las características del adenocarcinoma de endometrio en pacientes jóvenes y para revisar la experiencia publicada con tratamientos conservadores con terapia hormonal. Según esta revisión, el carcinoma de endometrio en pacientes menores de 45 años es una condición poco común que muestra un patrón más favorable que en pacientes de mayor edad. En la búsqueda se encontraron 133 pacientes y el promedio de duración de la terapia hormonal fue de aproximadamente 6 meses. El tiempo medio de respuesta fue de 12 semanas. El 76% de las pacientes tratadas con terapia hormonal tuvo una respuesta completa y el otro 24% no respondió al tratamiento. De las que respondieron, el 66% no mostró recurrencias de la enfermedad y el otro 34% recayó. Se han publicado en la literatura científica al menos 5 casos de defunción tras el tratamiento conservador por cáncer de endometrio.

En el estudio prospectivo de Yamazawa et al⁷ (2007), se introdujo por primera vez el concepto de «respuesta parcial»

al tratamiento con gestagenoterapia, y además se investiga una serie de marcadores inmunohistoquímicos que son capaces de predecir la respuesta completa a éste. Definen la respuesta parcial en el estudio anatomopatológico como la coexistencia de fragmentos de tejido tumoral con efectos de respuesta hormonal, como pueden ser la presencia de eosinófilos, cambios necróticos, decidualización del estroma y múltiples nódulos estromales. Los marcadores involucrados en el pronóstico son: receptores de progesterona (RP), receptores estrogénicos, receptor de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten* y el antígeno nuclear Ki67.

Estudios previos, como los de Thigpen et al⁸ (1999), ya habían demostrado que los RP eran útiles en predecir la respuesta al tratamiento con gestágenos. En el estudio de Yamazawa et al⁷ (2007) también se demostró que la expresión de RP está significativamente relacionada con la respuesta completa al tratamiento ($p = 0,008$), ya que el 100% de los casos con respuesta completa al tratamiento tenía RP positivos. El resto de los marcadores no mostraron resultados estadísticamente significativos. En nuestro caso, los RP no fueron realizados ya que no forma parte de la práctica habitual en los cánceres de endometrio. En la paciente se realizó estudio de la vía reparadora de los errores de replicación de ADN y la expresión de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, y ambos estudios fueron normales, lo que de entrada descartó el síndrome de Lynch.

En este mismo estudio el fármaco administrado fue acetato de medroxiprogesterona a dosis de 400 mg/día durante 6 meses. El 78% de las pacientes presentaron respuesta completa y el 22% respuesta parcial. Del total de las pacientes, un 25% (2/9) presentaron recurrencia de la enfermedad a los 10 y 22 meses, y ambas pacientes presentaban un cáncer de ovario sincrónico. Las recurrencias tras el tratamiento con gestagenoterapia deben abordarse de manera clásica mediante cirugía convencional.

Según Gitsch et al⁹ (1995), el 29% de las pacientes menores de 45 años que tienen un cáncer de endometrio presentan un cáncer de ovario sincrónico. Posteriormente, Walsh et al¹⁰ (2005) corroboraron estos resultados en un grupo de pacientes de entre 24-45 años sometidas a tratamiento quirúrgico por un cáncer de endometrio. Según Walsh et al¹⁰, el 25% de estas pacientes presentarían un cáncer de ovario sincrónico a pesar de que el 69% de los cánceres de endometrio no invadían miometrio. Los factores de riesgo de desarrollar un cáncer de ovario y endometrio sincrónico en una serie de 84 casos según Soliman et al¹¹ (2004) fueron edad media joven (50 años), obesidad (índice de masa corporal = 28), nuliparidad (38%) y premenopausia (51%). Si además ambos cánceres son concordantes histopatológicamente, tienen mejor pronóstico, con una supervivencia de 10 años frente a 4 años si son discordantes. No obstante, el riesgo de coexistencia del cáncer de endometrio y ovario es bajo (0,97%) en pacientes sin factores de riesgo y cáncer de endometrio bien diferenciado con un estudio pre e intraoperatorio de ambos anejos normal, por lo que se considera viable conservar los anejos en estos casos (Lee et al¹² [2007]). En nuestro caso, los controles ecográficos y los marcadores tumorales eran normales y no hubo duda sobre la ausencia de afectación ovárica.

En cuanto a la fertilidad, ya que en definitiva éste es el objetivo de este tipo de tratamientos, hay diferentes resultados en las distintas series publicadas. Según Randal

et al¹³ (1997), un 25% consiguen embarazo, y para Duska et al¹⁴ (2001) un 33%, para Wang et al¹⁵ (2002) un 44%, para Gotlieg et al³ (2003) un 46% y para Yamazawa et al⁷ (2007) un 44%.

Según el estudio de Yamazawa et al⁷, los tratamientos de fertilidad se comenzaron 3 meses después de estar libres de enfermedad.

El síndrome de Asherman secundario al tratamiento podría resultar una dificultad añadida para la obtención de un embarazo, pero se ha visto que la liberación de adherencias conseguiría un 43,8% de embarazos, con un 32,8% de nacidos vivos. El principal factor que influiría en estos resultados sería, como ya sabemos, la edad de la paciente. Por debajo de los 35 años un 66,6% de las pacientes conseguirían una gestación y en las mujeres de 35 o más años, sólo un 23,5%. Además, se añade el riesgo de placentación anormal, sobre todo placenta acreta, en las gestaciones tras un síndrome de Asherman (Fernández et al¹⁶ [2006]). En nuestro caso, se trata de un síndrome de Asherman parcial que afectaba sólo al tercio izquierdo de la cavidad del útero y que se desbridó con facilidad con la tijera histeroscópica. Debemos valorarlo ahora que, tras 9 meses, se ha suspendido el tratamiento con gestágenos, pues esperamos que espontáneamente mejore con el inicio del ciclo menstrual. Hemos planteado un seguimiento con ecografía, histeroscopia y biopsia cada 3 meses durante los próximos 2 años.

En conclusión, el tratamiento con resección histeroscópica, hormonoterapia y seguimiento estricto se puede considerar en pacientes jóvenes con cáncer de endometrio bien diferenciado que, debidamente informadas, aceptan los riesgos y desean preservar su fertilidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol.* 1981;57:699–704.
2. Kinkel K, KajiY, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology.* 1999;212:711–8.
3. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2003; 102:718–25.
4. 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.
5. Pascale MD, Jacques MD. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial cancer. *Fertility and Sterility.* 2003;80: 1315–24.
6. Chiva L, Lapuente F, Corraliza V, Granados L, González A, González L, et al. Conservative management of patients with early endometrial carcinoma: a systematic review. *Clin Transl Oncol.* 2008;10:155–62.
7. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, Nishi H, Terauchi F, Ishikura H, et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and

- pathological criteria to predict responses in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod.* 2007;22:1953–8.
8. Thigpen JT, Brandy MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:1736–44.
 9. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol.* 1995;85:504–8.
 10. Walsh C, Holschneider C, Hogan Y. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;106:693–9.
 11. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol.* 2004;94:456–62.
 12. Lee TS, Jung JY, Kim JW. Feasibility of ovarian preservation in patients with early stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007;104:52–7.
 13. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol.* 1997;90:434–40.
 14. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol.* 2001;83:388–93.
 15. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Soong YK, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer.* 2002;94:2192–8.
 16. Fernández H, Al-Najjar F, Chauveaud-Lambling A, Frydman R, Gervaise A. Fertility after treatment of Asherman's syndrome stage 3 and 4. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13:398–402.