

REPÚBLICA DOMINICANA



Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Instituto Oncológico Dr. Heriberto Peter
Residencia de Ginecología Oncológica

TÍTULO

PERFIL CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO TRATADAS CON CIRUGÍA EN EL INSTITUTO ONCOLÓGICO DR. HERIBERTO PIETER (IOHP), DURANTE EL PERIODO ENERO 2010- ENERO 2012.

Trabajo de tesis de Magister para optar por el título de especialista en:
Ginecología Oncológica

SUSTENTANTE:

Dr. Jesús Manuel González Hernández

Asesores:

Dr. Zacarías Marte Portorreal (asesor clínico)

Dra. Claridania Rodríguez (asesor metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de magister son de la exclusiva responsabilidad del sustentante del mismo.

Santo Domingo, Distrito Nacional 2016.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTO	4
DEDICATORIA	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
I. INTRODUCCION	1
I.1. ANTECEDENTES	4
I.2. IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN	7
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
III.OBJETIVOS	9
III.1.OBJETIVO GENERAL:	9
III.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	9
IV-VARIABLES:	10
V.- OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES:	11
VI- MARCO TEÓRICO	13
VI.1. EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGÍA:	13
VI.2. FACTORES DE RIESGOS:	15
VI.2.1. FACTORES FAMILIARES:	15
VI.2.2 DIETA Y OBESIDAD:	15
VI.2.3. DIABETES MELLITUS É HIPERTENSIÓN ARTERIAL:	15
VI.2.4. TABACO:	16
VI.3. TRASTORNOS HORMONALES:	16
VI. 4. BIOLOGÍA MOLECULAR:	17
VI.4.1 ALTERACIONES DEL KI-RAS.	17
VI.4.2 MUTACIÓN P53	17
VI.4.3 MUTACIÓN HER-2/NEU.	17
VI.4.4 C-ERB B2.	17
VI.4.5 ANTÍGENO EPITELIAL DE MEMBRANA (AEM) Y VIMENTINA.	17
VI.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	18
VI.6. DIAGNOSTICO	19
VI.6.1 PACIENTES ASINTOMÁTICAS:	19
VI.6.2 ECOGRAFÍA:	19
VI.6.3. CITOLOGÍA ENDOMETRIAL:	20
VI.6.4. PACIENTE SINTOMÁTICAS:	20
VI.6.5. ECOGRAFÍA:	20
VI.6.6. HISTEROSCOPIA:	21

VI.6.7. ESTUDIO HISTOLÓGICO:	22
VI.7. COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD	24
VI.7.1. EXTENSIÓN:	24
VI.7.2. PROPAGACIÓN POR CONTIGÜIDAD:	24
VI.7.3. PROPAGACIÓN POR VÍA LINFÁTICA:	24
VI.7.4. PROPAGACIÓN POR VÍA SANGUÍNEA:	25
VI.8. METÁSTASIS	25
VI.9. FACTORES PRONÓSTICO	26
VI.9.1. TIPO HISTOLÓGICO:	27
VI.9.2. INFILTRACIÓN MIOMETRIAL:	27
VI.9.3. INFILTRACIÓN DEL CÉRVIX:	28
VI.9.4. AFECTACIÓN LINFÁTICA:	28
VI.9.5. GRADO HISTOLÓGICO DE LA TUMORACIÓN:	28
VI.9.6. CITOLOGÍA PERITONEAL:	29
VI.9.7. ESTADIO DE LA ENFERMEDAD:	29
VI.9.8. FACTORES INMUNOHISTOQUÍMICOS:	30
VI.10. TRATAMIENTO	30
VI.10.1. QUIRÚRGICO:	31
VI.10.2. RADIOTERAPIA:	32
VI.10.3. BRAQUITERIA INTRACAVITARIA:	33
VI.10.4. TRATAMIENTO HORMONAL:	34
VI.10.5. QUIMIOTERAPIA:	35
VI.10.6. PAUTAS DE TRATAMIENTOS:	36
VI.10.7. RECIDIVAS:	38
VI.10.8. CONTRAINDICACIÓN A LA CIRUGÍA O RECHAZO A LA MISMA:	38
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	39
VII.1. TIPO DE ESTUDIO	39
VII.2. ÁREA DE ESTUDIO	39
VII.3. POBLACIÓN Y MUESTRA	39
VII.4. CRITERIOS	40
VII.4.1. DE INCLUSIÓN:	40
VII.4.2. DE EXCLUSIÓN:	40
VII.5. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA:	40
VII.6. PROCEDIMIENTO:	41
VII.7. TABULACIÓN:	41
VII.8. ANÁLISIS:	41
VII.9. ASPECTOS ÉTICOS:	42
VIII. RESULTADOS	43
IX. DISCUSIÓN:	55
X. CONCLUSIÓN	58

XIII. ANEXOS 65
XIII.2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:..... 66
XIII. 3. COSTOS Y RECURSOS: 67

AGRADECIMIENTO

A DIOS:

Por ser nuestro guía durante todo este recorrido de nuestras carreras y estudios el cual iniciamos con entusiasmo, energía y dedicación nos llenaste de salud, valor y de fuerzas en aquellos días de tanto trabajo, gracias por ser nuestro refugio y darnos aquella valentía de finalizar un proyecto mas de nuestras vidas.

Damos gracias a la **UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRÍQUEZ UREÑA (UNPHU)** la cual hace un aporte más en nuestras carreras formativas y a la sociedad dominicana, de igual manera también agradecemos al ministerio de salud pública y asistencia social y al **Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter (IOHP)** quienes nos permitieron el acceso al conocimiento teórico-prácticos en las diferentes actividades académicas. Especialmente les estamos agradecidos a nuestro cuerpo docente de profesores a quienes contribuyeron con nuestra formación académica constituido por el coordinador, amigo y profesor de la residencia médica **Dr. CARLOS DESCHAMPS** quien realizó aportes académicos valiosos, al **Dr. ÁLVARO GARDNER C. (jefe del departamento de ginecología oncológica)** quien es considerado como un padre por compartir sus conocimientos, experiencia y brindarnos su protección. De igual manera a mis compañer@s: **DR. EDGAR FERNANDEZ, DRA. ANIANA ESTRELLA, DRA. YUDITH NUÑEZ, DRA. YUNY MENA SANTANA** por estar juntos a mí compartiendo aquellos días divertidos y a la misma vez bien cargados de estudios y trabajo. Gracias por brindarme su amistad durante este proyecto.

A nuestros asesores:

Dra. Claridania Rodríguez, Dr. Zacarías Marte Portorreal.

Gracias por su colaboración desinteresada y por todas las facilidades que nos brindo con sus conocimientos y experiencias valiosas para la realización de este trabajo de tesis.

Dr. Jesús Manuel González Hernández.

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a **DIOS** quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para continuar y seguir adelante, no desmayar antes las situaciones difíciles que se presentaban cada día, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

Para mis padres: **VÍCTOR MANUEL GONZÁLEZ NÚÑEZ** y por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles, y por ayudarme durante este trayecto y en memoria de mi madre (E.P.D.), **Licda. NORIS HERNÁNDEZ DE GONZÁLEZ** gracias ante todo por darme la vida, a ti madre te lo debo todo fuiste mi inspiración, mi mejor mentor con tus enseñanzas y confianza hiciste un papel de madre ejemplar antes de partir te incluí en este proyecto y estuviste de acuerdo, desde el cielo guiaste mis pasos, dándome animo y fuerza para continuar y salir adelante como siempre solías motivarme.

A mis hermanos: **JOSÉ MANUEL Y VÍCTOR MANUEL GONZÁLEZ HERNÁNDEZ** por estar siempre presentes, apoyándome incondicionalmente siempre creyendo en mí y confiando que iba a realizar realidad mis sueños de realizar este proyecto.

A mi esposa: **YAMARIS J. RODRÍGUEZ E.**, quien me brindó su amor, su cariño, su confianza día tras día para alcanzar nuevas metas, tanto profesionales como personales. ¡Gracias!

A TODOS MIS FAMILIARES Y AMIGOS: Que de una u otra manera estuvieron pendientes a lo largo de este proceso, brindando su apoyo incondicional.

DR. JESÚS MANUEL GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

RESUMEN

Introducción: El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna más frecuente del tracto genital femenino. Se estima que durante 2008 se han producido 40.100 casos nuevos y 7.470 muertes debidas a cáncer de endometrio en EE.UU. La supervivencia es del 92% al año y del 83% a los 5 años del diagnóstico, con una mortalidad global del 30%. Aparece fundamentalmente en la posmenopáusicas, con una edad media al diagnóstico de 60 años. Las variables pronosticas involucradas son la edad, el tipo histológico, el grado histológico e invasión del miometrio, la invasión linfovascular, los resultados citológicos peritoneales, los estados de receptores hormonales, el tamaño del tumor. **Objetivo:** Determinar los perfiles y características clínicas e histopatológica de pacientes con adenocarcinoma epitelial de endometrio tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, durante el periodo enero 2010- enero 2012.

Material y métodos: El presente estudio es una serie de casos. Es un estudio retrospectivo, observacional y de corte transversal. Se incluyeron todos los expedientes de las pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio comprobado por histología. **Resultados:** En el periodo de estudio se encontraron 72 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio el mayor número de casos se encontró en el grupo etario >60 años con 30 pacientes (42%). Los tipos histológicos identificados fueron: Adenocarcinoma endometriode el cual se presentó en 33 pacientes (46%), seguido del tipo seroso papilar en 20 pacientes (28%), respecto a los factores pronósticos, se encontró que el más frecuente correspondió a la invasión de miometrio 36 pacientes (50%), se aprecia que el estadio de la enfermedad más frecuentes determinadas por el reporte histopatológico correspondió al estadio I con 36 pacientes (50%).

Conclusiones: El adenocarcinoma de endometrio es cada vez más frecuente en nuestro país. La incidencia de este tipo de neoplasia en pacientes MAYORES de 60 años, tomando en cuenta la relación existente con los diversos factores de riesgo asociado a esta patología. **Palabras clave:** adenocarcinoma de endometrio, factores pronostico, tipo histológico.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer is the most common malignant neoplasm of the female genital tract. It is estimated that during 2008 there were 40,100 new cases and 7,470 deaths due to endometrial cancer in the United States. Survival is 92% per year and 83% at 5 years of diagnosis, with an overall mortality rate of 30%. It appears mainly in the postmenopausal, with a mean age at diagnosis of 60 years. The prognostic variables involved are age, histological type, histological grade and myometrial invasion, lymph vascular invasion, peritoneal cytological results, hormone receptor states, tumor size.

Objective: To determine the profiles and clinical and histopathological characteristics of patients with endometrial epithelial adenocarcinoma treated with surgery at the Dr. Heriberto Pieter Oncology Institute during the period January 2010 to January 2012.

Material and methods: The present study is a series of cases. It is a retrospective, observational and cross-sectional study. We included all the records of patients with histologically proven adenocarcinoma of the endometrium.

Results: In the study period, 72 patients with a diagnosis of endometrial adenocarcinoma were found. The highest number of cases was found in the age group > 60 years with 30 patients (42%). The histological types identified were: Endometrioid adenocarcinoma, which was present in 33 patients (46%), followed by the serous papillary type in 20 patients (28%), with respect to the prognostic factors, it was found that the most frequent corresponded to the invasion of Myometrium 36 patients (50%) showed that the most frequent stage of the disease determined by the histopathological report corresponded to stage I with 36 patients (50%).

Conclusions: Adenocarcinoma of the endometrium is more frequent in our country. The incidence of this type of neoplasia in patients older than 60 years, taking into account the existing relationship with the various risk factors associated with this pathology.

Key words: endometrial adenocarcinoma, prognostic factors, histological type.

I. INTRODUCCION

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna más frecuente del tracto genital femenino. Se estima que durante 2008 se han producido 40.100 casos nuevos y 7.470 muertes debidas a cáncer de endometrio en EE.UU. La incidencia en España es de 7-13 por cada 100.000 mujeres y año. La supervivencia es del 92% al año y del 83% a los 5 años del diagnóstico, con una mortalidad global del 30%². Aparece fundamentalmente en la posmenopáusicas, con una edad media al diagnóstico de 60 años. Su incidencia es mayor en los países desarrollados que en los que se encuentran en vías de desarrollo. Hay datos que sugieren que es un cáncer más agresivo en la raza negra¹.

La mortalidad en la Unión Europea fue de 12903 mujeres (tasa de mortalidad ajustada por edad 3,0/100.000)². Las tasas de mortalidad ajustadas por edad presentan una distribución similar a la tasa de incidencia, máximas en Eslovaquia, República Checa, Letonia y Lituania (entorno a 5/100.000). En Estados Unidos el cáncer de cuerpo uterino también ocupa el cuarto lugar en cuanto a incidencia. Los datos de incidencia y mortalidad son similares a los europeos (Tasa de incidencia ajustada por edad 16,5/100.000; tasa de mortalidad ajustada por edad 2,5/100.000)^{1,2}.

A nivel mundial existen importantes diferencias entre los países más y menos desarrollados. El proyecto Globocan 2008 de la International Agency for Research en Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud ofrece información mundial sobre incidencia y mortalidad del cáncer, distribuida por países y áreas geográficas. A nivel mundial, el cáncer de cuerpo uterino ocupa el sexto lugar por incidencia (tasa de incidencia ajustada por edad 8,2/100.000), siendo el segundo tumor ginecológico más frecuente detrás del cáncer de cérvix (15,3/100.000)². El cáncer de mama es el tumor más incidente, seguido por el de cérvix. Estos datos varían si se analizan según la riqueza del país. En los países desarrollados, el cáncer de útero es el más incidente de los ginecológicos (tasa

de incidencia ajustada por edad 13,0/100.000), por delante del cáncer de cérvix (9,1/100.000)^{3,4}. El cáncer de útero es el cuarto tumor más frecuente detrás de los de mama, colon-recto y pulmón. En cambio en los países menos desarrollados, el cáncer de útero es mucho menos incidente (tasa de incidencia ajustada por edad 5,9/100.000), mientras que el cáncer de cérvix (tasa de incidencia ajustada por edad 17,8/100.000) es el segundo tumor en frecuencia detrás del cáncer de mama.^{5,10}

Los factores pronósticos más importantes del cáncer de endometrio son el estadio quirúrgico (establecido por la clasificación de la FIGO), la profundidad de la invasión miometrial, el tipo histológico y el grado histológico. También son factores pronósticos la invasión del espacio linfovascular, la ploidia, el estatus de los receptores hormonales, la afectación del segmento uterino inferior, la citología peritoneal positiva (controvertido), el tamaño tumoral (controvertido), la edad, la paridad, la raza o la presencia de diabetes⁶.

El tipo celular tumoral es un importante indicador del comportamiento de la neoplasia. Los tumores endometrioides (o tipo I) están típicamente confinados al útero y tienen un curso favorable. El tipo II o no endometrioides no se asocia a la estimulación estrogénica o a hiperplasia, frecuentemente invade el miometrio y el espacio vascular y presenta una mayor mortalidad⁵. Estas diferencias también afectan a las alteraciones moleculares que se producen en el tumor, como se ha comentado previamente. Los adenocarcinoma endometrioides, que representan el 85-90 por ciento de todos los tumores, tienen una supervivencia a los 5 años de 75-80 por ciento. En cambio los tumores no endometrioides, 10-15 por ciento de todos los cánceres de endometrio, tienen una supervivencia global a los 5 años de 35-45 por ciento⁷.

De nuevo, la FIGO ha cambiado el sistema de estadiaje del cáncer de endometrio en 2009, introduciendo algunos cambios en la clasificación previa. Se combinan el antiguo estadio Ia - Ib en uno único, puesto que las diferencias en la supervivencia son mínimas¹⁰. La afectación glandular endocervical se debe considerar como estadio I, y no como estadio II. Se introduce también el concepto de la afectación parametrial. El resultado de la citología peritoneal no cambia el

estadio puesto que los resultados son muy variables en los lavados peritoneales y los datos de supervivencia dispares, aunque debe ser siempre informado. Se separan en dos grupos la afectación linfática pélvica y paraaortica en base a las diferencias de supervivencia entre las pacientes incluidas en ellos. La afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de endometrio¹².

En los carcinomas de endometrio de bajo grado, la infiltración miometrial es un *factor pronóstico independiente*. Como se ha descrito previamente, el riesgo de extensión extrauterina es mayor en aquellos tumores con infiltración profunda del miometrio. Del mismo modo la recurrencia es mayor y la supervivencia disminuye si el tumor afecta a más grosor miometrial. La supervivencia a los 5 años en los tumores limitados al endometrio es del 94 por ciento, en aquéllos que afectan al tercio interno del miometrio 91 por ciento, si llega al tercio medio 84 por ciento y si se extiende al tercio externo 59 por ciento. La presencia de células tumorales dentro de los espacios limitados por el endotelio es un fuerte factor predictor de recurrencia y peor supervivencia, independiente del grado histológico y la infiltración miometrial. La invasión vascular es más rara en tumores endometrioides y aumenta en los tipos histológicos desfavorables, grados tumorales elevados y si existe invasión miometrial profunda. Aún así es un factor pronóstico independiente^{9, 10}.

Con el presente estudio, se pretende determinar el perfil clínico e histopatológico de pacientes con carcinoma epitelial de endometrio tratadas con cirugía en el instituto oncológico Dr. Heriberto Pieter, durante el periodo Enero 2010- Enero 2012.

I.1. ANTECEDENTES

Escalera Alguacil C, *et al.* El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna más frecuente del tracto genital femenino. Se estima que durante 2009 se producirán 42.160 casos nuevos y 7.780 muertes debidas a cáncer de endometrio en Estados Unidos. La incidencia en España es de 7-13 por cada 100.000 mujeres y año. La supervivencia es del 92 por ciento al año y del 83 por ciento a los 5 años del diagnóstico, con una mortalidad global del 30 por ciento. Aparece sobre todo en la posmenopausicas, con una edad media en el momento del diagnóstico de 60 años¹.

Pedro Martínez, *et al.* El cáncer de endometrio (CE) es, desde hace más de 25 años, el más frecuente entre los tumores genitales femeninos. Su incidencia en el mundo occidental es de 17 casos/100.000 habitantes/año, siendo su mortalidad aproximada de 7/100.000/año. La mayoría de los casos se diagnostican en mujeres posmenopausicas, entre 55-65 años; sólo el 25 por ciento de los mismos se presentan en mujeres premenopausicas y el 5 por ciento en mujeres menores de 40 años².

Gustavo Maya, *et al.* Existe una gran variación en la incidencia en el mundo, 170.000 nuevos casos fueron estimados en el año 1997. Está relacionado con la endocrinología, la obesidad y por lo tanto más frecuente en países desarrollados. Para el 2001 fue de 24.7 por 100.000 (EEUU). Mujeres blancas: 26.1 por 100.000 Mujeres negras: 18.5 por 100.000 De 40.300 casos en el 2004 morirán 7.000 de la enfermedad. Representan el 4^{to} cáncer más común entre las mujeres³.

Jordi Ponce i Sebastián, *et al.* La American Cancer Society estima que en el año 2008 se diagnosticarán en EE.UU. 40.100 nuevos casos de adenocarcinoma de endometrio, con 7.470 muertes debidas a esta enfermedad¹. En los últimos 30 años ha habido un incremento en el número de diagnósticos de adenocarcinoma de endometrio en el mundo occidental, con un repunte en la mortalidad, pasando de 4.000 muertes en el año 1990 en EE.UU. a 7.470 previstas para el año 2008. ⁴

Joel I. Sorosky, *et al.* La incidencia del cáncer endometrial ha aumentado 21 por ciento desde 2008, y el índice de mortalidad se ha incrementado en más del 100 por ciento en las últimas dos décadas. Las lesiones precursoras de hiperplasia compleja con atipia están asociadas a carcinoma endometrial en más del 40 por ciento de los casos. La incidencia del cáncer endometrial entre las mujeres blancas es el doble que entre las mujeres negras, pero, estadio por estadio, las mujeres negras tienen un pronóstico menos favorable.⁶

Jesús Díaz Carrasco, *et al.* Se estima que durante 2008 se han producido 40.100 casos nuevos y 7.470 muertes debidas a cáncer de endometrio en EE.UU. La incidencia en España es de 7-13 por cada 100.000 mujeres y año. La supervivencia es del 92 por ciento al año y del 83 por ciento a los 5 años del diagnóstico, con una mortalidad global del 30 por ciento. Aparece fundamentalmente en la posmenopáusicas, con una edad media al diagnóstico de 60 años.⁶

Ana Cristina Arteaga Gómez, *et al.* El cáncer de endometrio ocupa el primer lugar entre los cánceres ginecológicos en los países desarrollados. Es el tercer cáncer ginecológico más frecuente en México con una tasa de 4.7/100,000 habitantes. El mayor porcentaje de mujeres con esta neoplasia son menopáusicas, aunque entre 3 y 14 por ciento son menores de 40 años. La mayoría de los cánceres de endometrio se diagnostican en etapas tempranas (estadio I-II FIGO) con buen pronóstico en general y tasa de supervivencia a cinco años en más de 85 por ciento.⁷

Gregorio López González tesis doctoral, A nivel mundial existen importantes diferencias entre los países más y menos desarrollados. El proyecto Globocan 2008 de la International Agency for Research on Cancer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud ofrece información mundial sobre incidencia y mortalidad del cáncer, distribuida por países y áreas geográficas. A nivel mundial, el cáncer de cuerpo uterino ocupa el sexto lugar por incidencia (tasa de incidencia ajustada por edad 8,2/100.000), siendo el segundo tumor ginecológico más frecuente detrás del cáncer de cérvix (15,3/100.000).⁸

Magali Malca T., *et al.* Factores pronósticos para sobrevida en pacientes con carcinosarcoma uterino, ARTÍCULO ORIGINAL, Rev. Per. Ginecol. Obstet. V.59 n.2 Lima 2013, La sobrevida global estimada a tres años para todos los estadios fue 48,9%, que difiere de otros estudios, donde se encuentra sobrevida a cinco años de 33%. La enfermedad extrauterina fue identificada en ocho pacientes (21%).¹⁰

Dr. Jaime Fernando Ruiz Povea, Trabajo de tesis presentado como requisito para optar el título de especialista en Ginecología Oncológica, Colombia 2012. El promedio de edad fue de 59.9 años (rango 35-87 años). Respecto a lo Informado en la literatura encontramos una mayor proporción de pacientes pre menopáusicas (27.8%) y menores de 55 años (35.8%).¹¹

Moisés Zeferino-Toquero., *et al.* De acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, en México el cáncer de endometrio ocupa el tercer lugar de los cánceres ginecológicos, después del cáncer cervico-uterino y de ovario. En 2003 representó 2.16% del total de los cánceres femeninos y para 2007 fue causa de 2.8% de los egresos hospitalarios por cáncer en todo el país³⁰.

Teresa Maroto Martín, El cáncer de endometrio (CE) es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en el mundo occidental y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario³⁰. La tasa incidencia ajustada por edad en España es de 10,4 por 100.000 mujeres y la de mortalidad de 2,4 por 100.000. En los últimos 30 años se ha producido un aumento en el número de diagnósticos. La mayor edad de la población, así como la obesidad, son dos factores claramente asociados a este incremento.³¹

I.2. IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN

En los últimos 30 años ha habido un incremento en el número de diagnósticos de adenocarcinoma de endometrio en el mundo occidental, con un repunte en la mortalidad, pasando de 4.000 muertes en el año 1990 en EE.UU. a 7.470 previstas para el año 2008. El incremento, en los años setenta y ochenta, del uso de estrógenos con la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia, se considera un factor determinante, aunque deben tenerse también en consideración otras causas. El adenocarcinoma de endometrio se presenta en la mujer tanto en el período reproductivo como durante la posmenopausia. El pico de incidencia está entre la quinta y la sexta década de la vida, aunque entre un 20 y un 25 por ciento se diagnostican antes de la menopausia y un 5 por ciento antes de los 40 años de edad.^{1, 3, 6}

La inespecificidad de la sintomatología de las formas precursoras y la ausencia de métodos diagnósticos no invasivos hace que el cribado poblacional del cáncer de endometrio (prevención secundaria), sea una iniciativa ineficiente y, por ello, no aplicable con criterios poblacionales^{4, 6}.

La prevención y detección precoz de los cánceres ginecológicos constituye un pilar fundamental de las acciones de salud tendientes a disminuir la mortalidad de la población, así como a minimizar la morbilidad propia de la patología o de los tratamientos requeridos, que son habitualmente agresivos, mutilantes y con importantes secuelas físicas, funcionales y psicológicas; por lo tanto, es de nuestro interés proporcionar el conocimientos acerca de el perfil clínico e histopatológico de pacientes con adenocarcinoma epitelial de endometrio tratadas con cirugía en el instituto oncológico Dr. Heriberto Pieter, durante el periodo Enero 2010- Enero 2012.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de endometrio es la malignidad ginecológica más común en los Estados Unidos y el cuarto cáncer más común entre las mujeres después del cáncer de mama, pulmón y colon rectal. La Sociedad Americana del Cáncer calcula que habrá 47,130 casos nuevos y 8,010 muertes en 2012. La incidencia de cáncer endometrial ha aumentado 21 por ciento desde que este tema se revisó por última vez en *Obstetrics & Gynecology* en 2008.² La tasa de mortalidad por cada 100,000 habitantes ha aumentado en más del 100 por ciento durante los últimos 20 años y 8 por ciento desde 2008. Esto es preocupante ya que el índice de mortalidad por cáncer en general ha disminuido 1.6 por ciento anualmente en las mujeres y que estas disminuciones han sido consistentes desde 2001.¹ Noventa por ciento de las pacientes se presentan con sangrado uterino anormal y cerca del 75 por ciento se presenta con la enfermedad en etapa temprana. Se postula que el aumento en la tasa de mortalidad puede estar relacionado con un aumento en la esperanza de vida y la coexistencia de morbilidades médicas en estas mujeres.^{2, 3, 5,7}

Actualmente no se cuenta con un examen de screening poblacional que permita brindar la posibilidad de su detección en etapas pre clínicas o de sus formas precursoras. Sin embargo, el conocimiento de su patrón epidemiológico, y factores predisponentes, permiten seleccionar poblaciones de riesgo que ameriten la puesta en práctica de determinadas herramientas tendientes a su diagnóstico precoz, y de esta forma lograr minimizar sus consecuencias^{1, 2}. Un cabal conocimiento de estos hechos por parte de los médicos que actúan en los primeros niveles de atención es fundamental para lograr el objetivo de disminuir la mortalidad. Partiendo de estos señalamientos nos haremos la siguiente pregunta:

¿Qué importancia tiene conocer las características clínicas e histopatológica de pacientes con carcinoma epitelial de endometrio tratadas con cirugía en el instituto oncológico Dr. Heriberto Pieter, durante el periodo Enero 2010- Enero 2012?

III.OBJETIVOS

III.1.Objetivo general:

Determinar las características clínicas e histopatológica de pacientes con adenocarcinoma epitelial de endometrio tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, durante el periodo enero 2010- enero 2012.

III.2 Objetivos específicos:

- 1- Identificar los factores pronósticos establecidos en los reporte histopatológicos de la pieza quirúrgicas.

- 2- Relacionar los factores de riesgos presentes en pacientes con diagnostico histopatológico de adenocarcinoma de endometrio.

- 3- Establecer tipo histológicos más frecuente de adenocarcinoma de endometrio a través del reporte de histopatológico obtenido de la pieza quirúrgica.

- 4- Identificar el grado de diferenciación a través de los reportes histopatológicos de la pieza quirúrgicas de las pacientes tratada con cirugía por adenocarcinoma de endometrio.

- 5- Identificar los signos y síntomas iniciales en las pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrios atendidos en el Instituto oncológico Heriberto Peter.

- 6- Determinar el estadio quirúrgico de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio obtenida a través del reporte histopatológico de la pieza quirúrgica.

IV-VARIABLES:

- 1-Edad.
- 2 -Menarquía (Años).
- 3-Menopausia (Años).
- 4- Hipertensión arterial
- 5- Diabetes Mellitus.
- 6- Tipo histológico en la biopsia.
- 7- Grado histológico en la biopsia.
- 8- Nuliparidad.
- 9-Factores pronósticos.
- 10-Estadio de la enfermedad.
- 11-Signos y síntomas.
- 12-Obesidad.

V.- OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES:

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Edad	Tiempo de vida de una persona en años transcurridos desde su periodo de nacimiento.	-<40 años -41-50años -51-60años >60 años	Calculado por la fecha de nacimiento obtenida del expediente clínico del paciente	Intervalo
Menarquía	primera hemorragia menstrual de la mujer	<10años -11-12años -13-14años >15 años	Información obtenida del expediente clínico.	Intervalo
Variante histopatológica	Diagnostico histológico obtenido de las características microscópica de la pieza.	-Adenocarcinoma endometrioides -Adenoescamoso -Mucinoso -Papilar seroso -De células claras -Epidermoides -Otros	Información obtenida de reporte histopatológico consignado en el expediente clínico.	Nominal
Grado de diferenciación	Valor asignado de acuerdo a las características nucleares, atipia, polimorfismo celular.	-Bien diferenciado -Moderadamente diferenciado -Pobre diferenciado	Obtenido del histopatológico del paciente.	Ordinal.
Menopausia	Periodo en la vida de la mujer en el que deja de menstruar con regularidad	--<45 años -46-50años -51-54años >55 años	Obtenido del registro clínico del paciente	Intervalo
Nuliparidad	Mujer que nunca ha llevado a término un embarazo; mujer que nunca ha procreado o parido	-Si -No	Obtenido del registro clínico del paciente.	Nominal

Factores pronósticos	Situación, afección o característica del paciente que puede usarse para calcular la probabilidad de recuperación de una enfermedad o la probabilidad de que la enfermedad recidiva (vuelva).	<ul style="list-style-type: none"> -Tipo histológico -Invasión miometrial -Diferenciación histológica -Estadio de la enfermedad -Metástasis en ganglios linfáticos -Metástasis en anejos 	Obtenido del registro clínico del paciente	Ordinal
Estadio de la enfermedad	El estadiaje del tumor sirve para definir la localización, la extensión local y a distancia del mismo. Ello permite planificar el tratamiento más adecuado a cada situación y conocer el pronóstico.	<ul style="list-style-type: none"> -Ia G123 -Ib G123 -Ic G123 -II G123 -IIIa G123 -IIIb G123 -IIIc G123 -Iva G123 -Ivb G 123 	Obtenido de reporte histopatológico del paciente.	Ordinal.
Obesidad	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo	<ul style="list-style-type: none"> -Si -No 	Obtenido del registro clínico del paciente	Nominal
Manifestación clínica	Son las manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica, es decir, en el examen físico del paciente	<ul style="list-style-type: none"> -Hemorragia -Secreciones purulentas -Dolor pélvico -Masa pélvica palpable -Otros. 	Obtenido del registro clínico del paciente	Nominal
Diabetes Mellitus	es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa	<ul style="list-style-type: none"> -Si -No 	Obtenido del registro clínico del paciente	Nominal
Hipertensión Arterial	es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias	<ul style="list-style-type: none"> -Si -No 	Obtenido del registro clínico del paciente	Nominal

VI- MARCO TEÓRICO

VI.1. EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGÍA:

El cáncer endometrial es la neoplasia maligna más frecuente del aparato genital femenino en estados unidos. La máxima incidencia se observa en la sexta y la séptima década de la vida; el 80% de las pacientes se encuentran dentro del periodo pos menopáusico. La mayoría de las mujeres pre menopáusicas con carcinoma endometrial sufren un síndrome de Stein – Leventhal. Antes de los 40 años se diagnostican menos del 5% de todos los casos.¹⁶

El Cáncer de Endometrio (CE) ocupa el 6to lugar en incidencia y el 13vo en mortalidad por cáncer entre el género femenino a nivel mundial.¹ Según el SEER2 (E.U.) la tasa de incidencia es de 24.1/100,000, con una edad media de aparición de 61 años, siendo el cáncer ginecológico más frecuente de ese país. El 68% de los pacientes Kenes enfermedad localizada, 20% regional y 8% metastásica al diagnóstico⁴. El INEGI⁴ reportó 74,685 muertes por cáncer en 2010 (13% de las muertes en México) de las cuales 1,142 (14% de los tumores ginecológicos) son por CE. En nuestro servicio, 48% se clasificaron como EC I mientras 14% como EC II con una edad media de 57 años.^{4, 7, 9}

La American Cáncer Society estima que durante el año 2001, ocurrieron alrededor de 38,000 casos de carcinoma epitelial del endometrio en Estados Unidos, que originaron cerca de 7% de todas las afecciones malignas en mujeres. Ocupa el séptimo sitio en causas de muerte por cáncer en mujeres y origina alrededor de 6000 a 6,500 muertes por cada año. En esta época el cáncer de endometrio es el cuarto más frecuente en mujeres y el cáncer ginecológico que se observa más a menudo. Los canceres que ocurren con mayor frecuencia que el de endometrio son los de pulmón, mama y colon. Aunque suele pensarse que el cáncer de endometrio es una enfermedad de mujeres pos menopáusicas, es posible que una cuarta parte de los casos se presente en mujeres pre menopáusicas y alrededor de 5%, en menores de 40 años de edad.¹⁴

Según los datos de la American Cancer Society, la cifra de mortalidad por cáncer de endometrio se aproximó a 4,000 en 1990. La mortalidad por este padecimiento aumentó a 6500 en el año 2000. La causa exacta de este incremento no se conoce con certeza. Muchos sugieren tal aumento de la incidencia se debe al mayor uso de la terapéutica de restitución estrogénica. Es posible utilizar algunos datos de la información a fin de argumentar en contra de ello¹⁵. Primero, la muerte por cáncer endometrial inducido por estrógeno es rara. Por lo general estos cánceres son bien diferenciados y conllevan una tasa de mortalidad baja. Asimismo la tasa de cáncer endometrial es cada vez mayor en países como Noruega y Checoslovaquia aunque en esas naciones rara vez se prescriben estrógenos. La incidencia de cáncer endometrial se incrementó durante los 50 años, con más probabilidad por la población en envejecimiento, la frecuencia mayor de ciertos estados predisponentes como la obesidad y el adelanto en los métodos diagnósticos.¹⁴

La incidencia en España es de 7-13 por cada 100.000 mujeres y año. La supervivencia es del 92% al año y del 83% a los 5 años del diagnóstico, con una mortalidad global del 30%². Aparece sobre todo en la posmenopausia, con una edad media en el momento del diagnóstico de 60 años³. Su incidencia es mayor en los países desarrollados que en los demás⁵. Hay datos que sugieren que es un cáncer más agresivo en la raza negra (supervivencia hasta un 10% inferior que en la blanca, en cualquier estadio¹), aunque se presenta con menor frecuencia que en la raza blanca⁶. Esto puede deberse a que en Estados Unidos las mujeres de raza negra tardan más en pedir asistencia sanitaria y, por ello, son diagnosticadas en estadios más avanzados. Sin embargo, la incidencia de tumores no endometrioides, más agresivos, así como la presencia de mutaciones que se asocian a menor supervivencia (mutación del gen supresor de tumores p53 y sobreexpresión del oncogén Her-2), son superiores en la raza negra respecto de la blanca.⁷.

VI.2. Factores de riesgos:

Se han identificado múltiples factores de riesgo de cáncer endometrial, dividiéndolos MacMahon en tres categorías: variante de la anatomía o fisiología, anomalías o enfermedad franca y exposición a carcinógenos externos.^{11, 12}

VI.2.1. Factores familiares:

Los antecedentes familiares cercanos de cáncer de endometrio y de cáncer de ovario se consideran factores de riesgo para el cáncer endometrial. Este se ha asociado también al cáncer colorrectal no polipóide, conocido como síndrome de Lynch II, aunque más frecuente que esta neoplasia se produzca junto a cáncer de mama o de ovarios.¹²

VI.2.2 Dieta y obesidad:

El mecanismo que se supone que la obesidad actúa en la etiopatogenia del carcinoma de endometrio se encuentra en la conversión periférica de la androstenediona en estrógenos, primero de poca actividad proliferativa endometrial (estrón), y después de mayor efecto proliferante como el estradiol, que actúa sin el efecto regulador de la progesterona. Este sería un mecanismo simple de la inducción hormonal de adenocarcinoma de endometrio en la mujer obesa y habitualmente menopáusica.^{11, 12}

VI.2.3. Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial:

MacMahon describió un incremento del cáncer de endometrio del 2,8% en mujeres diabéticas. Se piensa que la diabetes se relaciona mejor con la obesidad que con el carcinoma de endometrio, se han descrito también otras asociaciones con la hipertensión, el hipertiroidismo, enfermedad biliar y enfermedades autoinmunes, pero sin explicar cuáles son los mecanismos biológicos que justifican esta conjunción de enfermedades.^{16, 17}

VI.2.4. Tabaco:

Al contrario que en otros cánceres, el tabaco disminuye el riesgo de adenocarcinoma de endometrio. Esta disminución o efecto protector del tabaco se ha establecido en un 0,7 a 0,9%. El mecanismo de actuación del tabaco se encuentra relacionado con un aumento del metabolismo más rápido de los estrógenos, así disminuyendo el estímulo sobre el endometrio.¹²

VI.3. Trastornos hormonales:

En la actualidad se acepta la génesis del carcinoma de endometrio desempeña un papel importante la existencia de estímulo estrogénico mantenido y no equilibrado por la secreción de progesterona adecuada. Gusberg mantiene que esta acción de estrógeno explica el 50-60% de los adenocarcinomas de endometrio, en los cuales suelen encontrarse signos y síntomas de hiperestrogenismo persistente, se presentan habitualmente en mujeres jóvenes, peri menopáusicas, con antecedentes de ciclos anovulatorios, y episodios frecuentes de hemorragias uterinas anormales, vinculadas a hiperplasias endometriales, pólipos, diabetes y obesidad y que histológicamente corresponden a formas bien diferenciadas.¹² El resto de los adenocarcinomas se presentan en mujeres sin alteraciones endocrinológicas, ni metabólicas, suelen ser mujeres de mayor edad, todas ellas pos menopáusicas y corresponden a formas histológicas indiferenciadas o carcinomas papilares.³¹

La mayoría de los estudios incluyen como factor de mayor importancia el tiempo de administración de terapia reconstitutiva hormonal, considerando el mayor riesgo por encima de 5 años. Tratamientos que no alcancen los 6 meses de duración carecen de efectos nocivos sobre el endometrio.¹³ Debe afirmarse que de acuerdo con Harlap que el tratamiento con estrógenos en monoterapia en cualquier dosis, y siempre que se utilizó un tiempo superior a los 6 meses puede actuar como un promotor de cáncer de endometrio. Este riesgo es creciente con el incremento de las dosis y el tiempo de administración y persiste a pesar de suprimir el estrógeno.¹² La monoterapia estrogénica en la actualidad, no debe utilizarse en aquellas pacientes que aun conserven su útero.

VI. 4. Biología molecular:

VI.4.1 Alteraciones del Ki-ras. Algunas mutaciones de este gen se describen a menudo en el adenocarcinoma de endometrio. Distintos estudios demuestran mutaciones en este gen y las relacionan con las primeras fases de su desarrollo.^{12, 14}

VI.4.2 Mutación p53. El gen p53 es un gen de supresión tumoral. Las mutaciones de este gen se encuentran en adenocarcinoma de endometrio en fases avanzadas de su desarrollo y en tumoraciones con mala diferenciación celular, ausencia de receptores y mayor agresividad, es decir su presencia constituye un mal pronóstico de la enfermedad.¹²

VI.4.3 Mutación HER-2/neu. Los estudios de Baker encuentran expresión de este gen en el 27% de las mujeres con la enfermedad metastasica y solo en un 4% de las que presentan una enfermedad localizada. Se considera afin con la ausencia de receptores estrogenicos.¹²

VI.4.4 C-erb B2. De los estudios existentes actualmente en la bibliografía, no existe una relación probada entre la hiperexpresion de este gen y el tipo histológico o el grado de diferenciación celular. No existe acuerdo ni en cuanto a la agresividad del tumor, ni en cuanto al grado de invasión miometrial, aunque si se considera de forma general que la sobreexpresión de este gen coincide con tumores de mal pronóstico.^{12,14}

VI.4.5 Antígeno epitelial de membrana (AEM) y vimentina. EN 1990 se describió que el antígeno epitelial de membrana y la vimentina tenían un comportamiento similar y con un gran valor pronostico, en especial en los estadios iniciales. Sin embargo, actualmente se conoce que la expresión del AEM se manifiesta de forma más intensa en los adenocarcinoma más indiferenciados y la vimentina al contrario en los más diferenciados, esto es, con mejor pronostico.^{12, 17}

VI.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más llamativo por el cual consulta una paciente y debe orientar hacia el diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio es la hemorragia uterina, principalmente cuando se presenta en la pos menopausia. La forma de presentación puede ser muy variable. Con frecuencia en las formas iniciales se trata de pequeñas pérdidas, de aparición irregular, discontinuas, sin acompañarse de otros síntomas, y no es raro que la pérdida hemática sea muy diluida, como sangre licuada (agua de lavar carne). Cuando la mujer aun tiene ciclos menstruales, la metrorragia suele ser intermenstrual y raramente se presenta como una alteración en cantidad o duración de las propias menstruaciones. A medida que la lesión aumenta de volumen, la hemorragia suele ser también más copiosa.¹²

El segundo síntoma en frecuencia que debe hacer sospechar una enfermedad maligna endometrial es la secreciones purulentas por los genitales externos, que constituye el reflejo de drenaje de un piometra en ocasiones se presenta mezclada con sangre. Este signo es más significativo cuanto más avanzado sea la edad de la mujer.^{12,14} Los síntomas como dolor, anemia, síndrome torácico o molestias abdominales por compresión de órganos vecinos no suelen observarse en la sintomatología habitual, y si existen suelen ser las manifestaciones de una enfermedad avanzada.^{12, 21}

A menudo la exploración física revela a una mujer pos menopáusico, obeso, hipertenso, aunque cerca del 35% de las pacientes no tiene obesidad ni signos de hiperestrogenismo.^{12,13,14} La exploración abdominal no suele mostrar datos notables excepto en casos avanzados, que pueden cursar con ascitis, y metástasis hepática o epiploica palpables. A veces un hematómetra se manifiesta como una masa grande y lisa en la línea media que surge de la pelvis. Durante el examen pélvico es importante la inspeccionar y palpar la vulva, la vagina y el cuello uterino para descartar diseminación metastásica u otras causas de hemorragias anormal. Es posible que el útero este abultado, pero muchas veces no se observe crecimiento significativo. Debe realizarse un examen recto vaginal

para valorar las trompas de Falopio, los ovarios y el fondo de sacos Douglas. El carcinoma endometrial puede producir metástasis a estos sitios o, de manera alternativa, pueden identificarse tumores ováricos concomitantes, como un tumor de células de la granulosa, un tecoma o un carcinoma epitelial de ovario.¹³

VI.6. Diagnóstico

La posibilidad de diagnóstico debe plantearse de forma distintas según se trate de pacientes asintomáticas, o presenten alguno de los signos o síntomas anteriormente señalados.^{12, 13}

VI.6.1 Pacientes asintomáticas:

El cáncer de endometrio permanece asintomático durante un periodo de tiempo más o menos largo. Según Malkasian y cols., el 75% de los cánceres de endometrio diagnosticado en estadio I son asintomáticos. Es importante tener presente la relevancia del diagnóstico precoz de las lesiones precursoras del carcinoma de endometrio, cuando las tuvieras, y para ello la necesidad del control y seguimiento de todas las mujeres con factores epidemiológicos de riesgo, o que siguen tratamientos que pueden actuar como desencadenante de esta enfermedad.¹²

VI.6.2 Ecografía:

La ecografía transvaginal es un método simple, no invasivo, que ocupa el primer lugar dentro de los medios diagnóstico de la enfermedad endometrial, tanto en las mujeres asintomáticas, como en las pacientes sintomáticas que presenten una hemorragia uterina anómala.¹²

La ecografía, principalmente en su forma transvaginal permite establecer un alto índice de sospecha de enfermedad endometrial, solo con la medidas del grosor del endometrio, que no debe superar los límites, en condiciones normales según la edad y el funcionalismo ovárico y endometrial en la mujer. La presencia de irregularidades del endometrio, así como su asimetría y falta de homogeneidad, constituyen también signos indicativos. Debe quedar claro, que la ecografía solo permite detectar situaciones de sospechas y que el diagnóstico de

certeza corresponde a la histología.¹⁶ La ecografía es una técnica sencilla, fácil, de aplicación inmediata, y no cruenta, es decir, sin riesgo para las pacientes. Por ello consideramos que debe convertirse en un método exploratorio habitual, en la práctica clínica diaria, en las paciente en las que por alguna razón o solo por su edad, deba controlarse el endometrio, y debe servir para seleccionar las pacientes quienes deben practicarse una histeroscopia y un estudio histológico del endometrio.^{29,30}

VI.6.3. Citología endometrial:

La citología de endometrio es una técnica de comprobada eficacia en el diagnóstico de las lesiones de endometrio. Debe destacarse aquí solamente que entre el 4 y el 12% de los casos el diagnóstico no es posible por escasez o ausencia de células endometriales en el frotis y en algunos casos, además, resulta imposible penetrar en la cavidad corporal del útero (7%) sin dilatación previa del cuello uterino. Según los datos recogido de la bibliografía la sensibilidad de la citología endometrial para el diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio oscila entre 89 y el 100% y la especificidad entre 89,4 y el 100%.¹²

VI.6.4. Paciente sintomáticas:

En todo paciente posmenopáusica con hemorragia uterina debe sospecharse de un adenocarcinoma de endometrio. Se calcula que aproximadamente un tercio de las mujeres pos menopáusicas con metrorragias son portadoras de un adenocarcinoma de endometrio. Asimismo, debe sospecharse un carcinoma endometrial en toda mujer premenopáusica con hemorragias anómalas intermenstrual. Una detallada historia clínica no solo sirve para orientar el diagnóstico etiológico, sino que debe reflejar la percepción que tiene la mujer de la pérdida anormal, así como de su tolerancia y de el grado de afectación de su calidad de vida (social, laboral y sexual).^{11, 17}

VI.6.5. Ecografía:

El aumento del grosor endometrial se ha considerado, en ausencia de estímulo hormonal, uno de los parámetros más fiables para establecer un diagnóstico de sospecha de lesión compatible con un adenocarcinoma de

endometrio. Así botsis ha establecido que en endometrios entre 5mm y 10mm de espesor pueden encontrarse hasta un 6% de adenocarcinoma de endometrio; cuando el grosor está entre 11mm y 15mm, las probabilidades ascienden a un 31%; entre 16mm y 20mm aparece un 48%, y por encima de 20mm, en un 70%. La ecografía debe valorar otras imágenes. Últimamente, la presencia de cavidades quísticas en el espesor del endometrio, así como de líquido en la cavidad uterina y la visualización de un halo hipocogénico subendometrial aumentan la especificidad de la ecografía en dicho diagnóstico.^{12, 30,31}

El estudio de la vascularización mediante la ecografía doppler, determinando la presencia de vasos neoformados, con doppler color, o la valoración de los índices vasculares con doppler pulsado, ha abierto nuevos horizontes en el diagnóstico de la enfermedad endometrial. Utilizando el doppler intravaginal y midiendo el índice de resistencia para la arteria uterina, pueden detectarse según autores hasta un 76% de las enfermedades endometriales, pero sin poder precisar su benignidad o malignidad.¹³

VI.6.6. Histeroscopia:

En 1869, Panteloni observó por primera vez el interior de la cavidad uterina, utilizando un instrumento óptico de visión directa, que introducía en el canal cervical. En 1972, Lindermann diseñó el histeroscopio de 7mm y fue el primero en emplear un gas, en concreto el anhídrico carbónico, para lograr una distensión de la cavidad uterina y mejorar su visualización.¹² La histeroscopia debe realizarse en todas las pacientes con algún signo de posible adenocarcinoma de endometrio, en especial metrorragia pos menopáusica o pérdidas intermenstrual en la peri menopausia, endometrios engrosados de 5mm o más, o de aspecto ecográfico heterogéneo de este.^{11, 16}

Las imágenes más frecuentes que se encuentran en la enfermedad maligna endometrial son:

- 1.-Aumento del grosor endometrial.
- 2.-Aumento de la vascularización.

3.-Formaciones polipoideas de tamaños variables.

4.-Zonas necróticas de tamaño distinto y localización diferentes.

5.-Presencia de orificios glandulares e imágenes de apariencia quística.

La presencia de un solo de estos elementos debe indicar la realización de una biopsia de la zona referida. Cuando además de estas imágenes se compruebe distorsión de la arquitectura endometrial, vascularización anormal y amplias zonas de necrosis, será cuando se sospeche con más probabilidad que se trata de una lesión muy indicativa. La imagen de un tejido de estructura cerebroide y exofítica es la más evidente para un diagnóstico visual de malignidad. Sin duda, la histeroscopia también tiene sus detractores o sus limitaciones, que se centran especialmente en la posibilidad de diseminación peritoneal de células procedentes de un adenocarcinoma de endometrio, y cambiar así el estadio clínico y el pronóstico de la enfermedad.^{12, 13}

VI.6.7. Estudio histológico:

La muestra para el estudio histológico puede recogerse de diversas formas: aspiración, legrado lineal, legrado total o, como ya se ha señalado, como método más adecuado por su elevada fiabilidad, la biopsia endometrial dirigida y con control visual histeroscópico. El legrado total ha sido el método más exacto para el diagnóstico. al efectuar un legrado total la cavidad uterina y el endocervix. Por ello se denominan también "legrado total fraccionado." y su misión es establecer la probable invasión intracervical por el cáncer de endometrio. Se aduce como ventaja del legrado total que en muchas ocasiones su realización resulta terapéutica puesto que se resuelve la causa de la metrorragia. El inconveniente principal es que requiere anestesia y hospitalización de unas horas, lo que no le hace útil en grandes grupos de población. El legrado uterino ha perdido su lugar principal en el diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio, con la demostración de que en un 60% de las pacientes a las que se le practica una histeroscopia o una histerectomía posterior, un 50% de la cavidad uterina no había sido suficientemente estudiada, y en estudios muy amplios se encuentran

un 10% de falsos negativos en los adenocarcinoma de endometrio y un 12% en las hiperplasias.^{12, 20}

En conclusión, se consideran indicaciones imprescindibles para realizar una biopsia de endometrio:

- 1.- Pacientes premenopausicas con hemorragias uterinas anómalas, principalmente si las metrorragias son intermenstruales.
- 2.- Pacientes posmenopáusicas con hemorragia genital, cualquiera que sea su cantidad o características.
- 3.- Ante cualquier alteración sospecha de enfermedad endometrial, detectada por las otras pruebas que se utilizan habitualmente para el estudio endometrial, en concreto ecografía e histeroscopia.

VI.7. COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

VI.7.1. Extensión:

El adenocarcinoma de endometrio se extiende en diversas formas de propagación: por contigüidad, por vía linfática, y por vía hemática.¹²

VI.7.2. Propagación por contigüidad:

Tiene lugar especialmente invadiendo el miometrio y el endocervix, y en menor posibilidad hacia el ovario a través del ostium ovárico, ya que se conoce por trabajos realizados con histerosalpingografía que estos orificios se ocluyen precozmente cuando existe una mínima invasión del miometrio.^{12, 13}

El ovario está afectado en menos del 5% de los casos y las metástasis en las trompas son aun más inusuales. Gusberg encontró un 13,9% de metástasis anexiales, un 71% de ellas microscópicas. En el estadio I clínico se calcula que existen metástasis oculta, microscópica en un 7-10% de las pacientes. Se discute si estas metástasis ováricas y tubáricas se originan por vía linfática o por contigüidad ambos mecanismo son posibles.¹³

VI.7. 3. Propagación por vía linfática:

Se desarrolla en los ganglios pélvicos y para aórticos. En ocasiones poco frecuentes se ha descrito también afectación de los ganglios inguinales, siguiendo los linfáticos de los ligamentos redondos.¹² El riesgo de metástasis ganglionar ha sido descrito por Boronow, teniendo en cuenta distintos factores como se manifiesta a continuación:

1. Invasión al miometrio:

- a) Superficial en adenocarcinoma indiferenciados (G3)
- b) Media en adenocarcinoma moderadamente diferenciados (G2) e indiferenciados (G3).
- c) Profunda en cualquier tipo de adenocarcinoma.

2. Presencia de invasión en los espacios vasculares.

3. Presencia de islotes celulares ocultos en cérvix y ovarios.
4. Tipo histopatológico del adenocarcinoma.
5. Adenoescamoso.
6. Seroso papilar.
7. Células claras.

VI.7.4. Propagación por vía sanguínea:

Tiene un papel menos importante que la linfática y aparece en general en casos avanzados de la enfermedad. Las metástasis alojadas en hígado, pulmón, pleura, suprarrenales, huesos, etc., son raras y se observan aproximadamente en el 44% de las pacientes fallecidas por la enfermedad.¹²

VI.8. METÁSTASIS

El adenocarcinoma de endometrio es un tumor que tratado correctamente produce pocas metástasis. Ya se ha expuesto que puede invadir con facilidad el miometrio, el endocervix y los ganglios pélvicos y paraaórticos, a partir de ahí metastatizar en segundo tiempo en otros órganos. La presencia de células libres en cavidad peritoneal durante la intervención quirúrgica, no cambia el pronóstico de la enfermedad, pero modifica del estadiaje si obligara a cambiar el tratamiento.^{15, 16}

Se han considerado dos posibles mecanismos de producción de las metástasis vaginales: implantación directa células neoplásicas, desprendidas espontáneamente o en el acto quirúrgico o paso de células malignas a los vasos linfáticos o sanguíneos de manera espontánea o durante la intervención. También es posible realizar un amplio manguito vaginal en la cirugía del cáncer de endometrio, pero las revisiones actuales no encuentran modificaciones en el porcentaje de metástasis vaginales.¹⁷

VI.9. FACTORES PRONÓSTICO

Si bien la etapa de la enfermedad es la variable pronóstica más significativa, se sabe que varios factores se relacionan con el pronóstico en las pacientes con enfermedad en la misma etapa. Estas variables pronósticas se resumen y su conocimiento es esencial para diseñar programas terapéuticos apropiados. ¹⁷

Con frecuencia se dice que el adenocarcinoma de endometrio presenta un pronóstico relativamente favorable, pero algunos autores como Boronow han señalado que este es uno de los mitos con lo que hay que terminar. Si se consideran y comparan estadio con estadio, la supervivencia a 5 años es semejante a la del carcinoma de cérvix. Realmente lo que sucede es que la frecuencia de diagnósticos en estadios iniciales de la enfermedad es mayor en el adenocarcinoma de endometrio que en otras neoplasias genitales. En EE.UU. las muertes por cáncer de endometrio representa entre el 1 al 2% de las muertes anuales por cáncer. ^{12, 13, 17}

Al exponer la extensión del tumor, se señalo la existencia de una serie de factores que pueden agravar el pronóstico del carcinoma de endometrio. ¹² La mayor parte de estos factores se han recogido en la clasificación de la FIGO, tales como los siguientes:

- 1.- Infiltración miometrial.
- 2.- Afectación del cérvix.
- 3.- Estado de los ganglios linfáticos.
- 4.- Grado histológico.
- 5.- Afectación a los anexos.
- 6.- Citología del líquido peritoneal positiva para células malignas.
- 7.- Estadio de la enfermedad.

Otros factores, como el tamaño uterino, los receptores hormonales e incluso la edad de la pariente se consideran de menor importancia. Por último, han aparecido otros nuevos factores pronóstico como la vascularización del

tumor o neoangiogenesis, el grado y tipo de ploidia celular y los marcadores biológicos de la enfermedad, que abren un futuro esperanzador para conocer con mayor fiabilidad la agresividad de cada tumor antes de indicar el tratamiento.¹²

VI.9.1. Tipo histológico:

El adenocarcinoma endometriode es el tipo histológico con mejor pronóstico de todas las enfermedades malignas endometriales. Las revisiones actuales de Laurin y cols. Ponen de manifiesto que los carcinomas endometriode tienen una supervivencia entre el 85 y el 95%. Los mas indiferenciados, como el seroso papilar o el de células claras no superan el 35%.^{12, 14}

El cáncer de endometrio se clasifica en dos grandes categorías basadas en diferencias anatomopatologicos, epidemiológicas y de comportamiento clínico. El cáncer de endometrio tipo I representa un 80% de los tumores endometriales. Son tumores endometriode y se originan a partir de una hiperplasia endometrial provocada por un exceso estrogenica no compensado por progesterona. Son bien o moderadamente diferenciados y suelen tener buen pronóstico. El cáncer de endometrio tipo II reúne a tumores de alto grado con riesgo elevado de recidiva y enfermedad metastásica. Se asocian con atrofia endometrial y no son estrógeno dependiente. La histología es típicamente no endometriode (básicamente tumores serosos papilares y de células claras). Los adenocarcinoma endometriode, que representan el 85-90% de todos los tumores, tienen una supervivencia a los 5 años de 75-80%. En cambio los tumores no endometriode, 10-15% de todos los cánceres de endometrio, tienen una supervivencia global a los 5 años de 35-45%.⁵⁸ Tesis trabajo de investigación.^{13, 17}

VI.9.2. Infiltración miometrial:

El grado de invasión al miometrio es un indicador importante de la virulencia del tumor. Disaia y cols. Comunicaron que las recurrencias estaban directamente relacionadas con la profundidad de la invasión del miometrio en

las pacientes con tumores estadio I tratadas con cirugías.¹³ Las pacientes cuyos tumores invadían a menos de 5mm de la serosa tenían una supervivencia del 65% a 5 años, mientras que las pacientes cuyos tumores estaban a más de 10mm de la serosa tenían una supervivencia de un 97%.¹³

VI.9.3. Infiltración del cérvix:

La afectación del cérvix influye de forma negativa en el pronóstico del adenocarcinoma de endometrio, hasta el punto de que la clasificación de la FIGO la considera esta circunstancia como suficiente valor pronóstico como para cambiar el estadio de la enfermedad, teniendo además en cuenta si la extensión se produce solo al epitelio intracervical o penetra al estroma cervical. Se ha considerado que la supervivencia con afectación del cérvix es globalmente del 63,8% mientras alcanza el 92,7% cuando este está libre de enfermedad.¹²

VI.9.4. Afectación linfática:

Como se ha manifestado con anterioridad, la metástasis linfática en los ganglios pélvicos o paraaórticos son muy variables, dependiendo de los factores individuales del tumor, que sin duda también influyen en el pronóstico de la enfermedad. La clasificación actual de la FIGO, que considera el estado de los ganglios linfáticos un parámetro necesario e imprescindible para fijar con exactitud el estadio de la enfermedad, ha obligado a prodigar la linfaadenectomía pélvica y paraaortica en estadios iniciales de la enfermedad. Se sabe que el estado de los ganglios linfáticos es el mejor parámetro pronóstico para predecir las metástasis a distancia.^{12, 14}

VI.9.5. Grado histológico de la tumoración:

Es uno de los indicadores pronóstico más unánimemente aceptados. Se sabe que la buena diferenciación de un tumor lo relaciona con su buen pronóstico y la indiferenciación con una mayor agresividad.¹²

VI.9.6. Citología peritoneal:

Siempre se ha discutido su valor del lavado peritoneal en la obtención de muestras citológicas de la neoplasia. Se considera que la citología positiva se asocia a otros factores de riesgos y son por lo tanto estos los que cambian el pronóstico de la enfermedad. En cambio, otros autores creen que la presencia de células neoplasias en cavidad abdominal aumenta la tasa de recidivas peritoneales.^{12, 13}

VI.9.7. Estadio de la enfermedad:

El estadiaje preterapéutico de las pacientes afectadas por neoplasias malignas se realiza con fines pronóstico al determinar el tamaño y la cervical resulta mucho peor que el pronóstico de lesiones más precoces. Se empleo el curetaje endocervical previo para determinar la paciente que pertenecía o no al estadio II. El nuevo estadiaje quirúrgico adoptado por la FIGO emplea la muestra uterina como determinación final de afección cervical. Extensión del tumor. El índice de supervivencia en relación con el estadio de la enfermedad ha sido constante, el pronóstico de las mujeres con afección.¹³

La siguiente clasificación quirúrgica ha sido adoptada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 2009) y por el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer. Esta clasificación se corresponde (según vemos más adelante) con el sistema de estadiaje TNM (utiliza tres criterios: T (tumor) que hace referencia al tamaño y donde está localizado el tumor N (ganglios) valora si hay metástasis ganglionares y M (metástasis) en otras localizaciones.

Estadio I FIGO / T1

El cáncer del endometrio en estadio I es el carcinoma limitado al cuerpo del útero.

- ❖ FIGO IA / T1a: tumor limitado al endometrio o invasión < 50 % del miometrio.
- ❖ FIGO IB / T1b: tumor que invade la mitad o más del miometrio.

Estadio II FIGO / T2

El cáncer del endometrio en estadio II es el que invade el tejido conectivo del estroma cervical, pero no se ha extendido fuera del útero. La presencia de afectación glandular sola debe ser considerada estadio I.

Estadio III FIGO / T3 N1/ N2

El cáncer del endometrio en estadio III se extiende fuera del útero pero está limitado a la pelvis verdadera.

- ❖ FIGO IIIA / T3a: Tumor invade la serosa y/o anexos (extensión directa o metástasis).
- ❖ FIGO IIIB / T3b: Afectación vaginal (extensión directa ó metástasis) o afectación parametrial.
- ❖ FIGO III C1/ N1: Metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos.
- ❖ FIGO III C2/ N2: Metástasis a los ganglios linfáticos para-aórticos con o sin afectación de los ganglios pélvicos positivos.

Estadio IV FIGO / T4/M1

El cáncer del endometrio en estadio IV infiltra la mucosa vesical o intestinal o ha hecho metástasis a sitios distantes.

- ❖ FIGO IVA / T4: Invasión tumoral de la mucosa vesical o intestinal.
- ❖ FIGO IVB / M1: Metástasis a distancia, ganglios linfáticos inguinales, enfermedad peritoneal o metástasis a pulmón, hígado, huesos.

VI.9.8. Factores inmunohistoquímicos:

Los numerosos avances que se producen en el campo de la inmunohistoquímica no han aportado todavía datos concluyentes para afirmar con certeza como influyen en el desarrollo y en el pronóstico del cáncer de endometrio. Solo existen relativas pruebas de que la sobreexpresión de la **p53**, así como la presencia del **HER-2/neu**, puede tener importancia en marcar un peor pronóstico de un mismo tumor.^{12, 13}

VI.10. TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de endometrio es fundamentalmente quirúrgico. La cirugía permite además establecer una correcta clasificación del estadio de la enfermedad e informa sobre la necesidad de realizar tratamiento adyuvante. La radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia mejoran los resultados obtenidos, con la cirugía en algunos casos, y son una alternativa al procedimiento quirúrgico cuando, debido a extensión de la enfermedad, no es posible el tratamiento inicial con cirugía.¹²

VI.10.1. Quirúrgico:

El abordaje debe realizarse mediante una laparotomía media abdominal infraumbilical amplia. No es aconsejable la incisión transversal, aunque se trate de paciente de bajos riesgos preoperatorio, ya que la incisión media proporciona una visión más amplia de la cavidad abdominal. Si existe líquido en la pelvis, se aspira para estudio citológico. Si no es así, se instila suero fisiológico para lavado de la pelvis, y de ambos espacios paracólicos y se recoge posteriormente para su estudio citológico.¹²

La intervención de elección es la histerectomía total con doble salpingoovariectomía. La extirpación de los ovarios es necesaria aunque se trate de mujeres premenopáusicas, ya que pueden contener metástasis microscópicas del tumor uterino.¹²

La histerectomía radical tipo Wertheim - Meigs desempeña un papel menor en el tratamiento del cáncer de endometrio. La tasa de curaciones alcanzada con la histerectomía simple, seguida de radioterapia adyuvante, es la misma que la reportada después de practicar una histerectomía radical. Además debe tenerse mucho en cuenta que suele tratarse de pacientes obesas, edad avanzada y diabética, en las que una cirugía radical no está exenta de riesgo. Solo en casos muy particulares, como la afectación extensa y masiva del cérvix y cuando la radiación de la pelvis no es posible, por rechazo de la paciente o por la presencia de riñón pélvico, puede plantearse el empleo de la histerectomía radical.^{13, 14}

La histerectomía vaginal es una alternativa a la abdominal en pacientes en las que una cirugía abdominal resulta desaconsejable por motivos médicos. En los últimos años, la histerectomía vaginal asociada con linfaadenectomía, por vía laparoscópica, es defendida por algunos cirujanos como método quirúrgico apropiado para el cáncer de endometrio.^{12, 14}

Se ha discutido la conveniencia de realizar linfaadenectomía selectiva pélvica y paraaórtica en todas las mujeres afectadas de cáncer de endometrio, junto con histerectomía, o bien realizarla solo en las mujeres con alto riesgo de metástasis ganglionares. Por todo ello está especialmente indicada cuando se trata de

tumores grado II O III con afectación del tercio externo del miometrio. Aunque no existe acuerdo sobre si la linfaadenectomia mejora la supervivencia esta ayuda a detectar las pacientes con cáncer de endometrio en estadio avanzado, que no se detectarían de no realizarla, con mayor riesgo de presentar recidivas.^{12, 26}

El tratamiento de las recidivas locales es la cirugía, siempre que estén sean abordables quirúrgicamente. La exenteracion pélvica puede desempeñar un papel en el tratamiento de las recidivas pélvicas extensas en casos seleccionados. Hay estudios que obtienen hasta un 45% de supervivencias a los 5 años, libre de enfermedad, en mujeres con adenocarcinoma de endometrio recidivado, tratadas mediante exenteracion pélvica, aunque la mortalidad por esta técnica quirúrgica alcanza un 5%.^{12, 15, 17}

VI.10.2. Radioterapia:

Si bien el tratamiento con radio por cáncer de endometrio se efectuó en 1908, la radioterapia externa no se asocio como tratamiento complementario a la cirugía hasta la década de los cincuenta. El tratamiento de elección en el cáncer de endometrio es la cirugía y la irradiación se administra de modo complementario en presencia de factores anatomopatologicos de mal pronóstico. Si existe contraindicación medico quirúrgica (edad avanzada, obesidad, hipertensión, etc.) y en los casos de enfermedad avanzada no susceptible de una cirugía cronológicamente correcta, la radioterapia se convierte en el tratamiento de elección. Cuando la radioterapia se aplicado con intención radical, los resultados referidos son inferiores a los del tratamiento quirúrgico y radioterápico combinado.¹²

La irradiación se ha administrado de modo postoperatorio y preoperatorio y ha ofrecido iguales resultados en cuanto a control local y supervivencia. Las ventajas de la irradiación postoperatoria son permitir una mejor estadificación quirúrgica y que la irradiación se administre en función de los factores de mal pronóstico; sin embargo se ha descrito una mayor incidencia de complicaciones tardias por el tratamiento combinado a diferencia de su administración de modo

postoperatorio.¹³ La irradiación preoperatoria presenta la desventaja de la infraestadificación porque la irradiación actúa reduciendo masa tumoral, antes del tratamiento quirúrgico; en consecuencia, hasta un 20% de las pacientes pueden quedar infratratadas. Además las pacientes en estadio IA reciben una radioterapia que no necesitan.¹²

Indicaciones de la radioterapia postoperatoria:

1. Infiltración miometrial.
2. Grado II Y III de diferenciación
3. Afectación parametrial.
4. Márgenes afectados después de la cirugía.
5. Presencia de adenopatías pélvicas o lumboaorticas.
6. Estadios avanzados.
7. Afectación de cérvix y vagina
8. Invasión vasculolinfática.
9. Histologías diferentes al adenocarcinoma.

VI.10.3. Braquiterapia intracavitaria:

Asociada o no al tratamiento con radioterapia externa permite administrar una dosis terapéutica en un volumen pequeño, evitando de este modo las complicaciones que supondría administrar esa misma dosis mediante radioterapia externa. La braquiterapia permite reducir la incidencia de recidivas vaginales en estas pacientes al 2%.^{12,13}

La braquiterapia vaginal disminuye en forma significativa la incidencia de recurrencia en la cúpula vaginal. En caso de tratamiento de dosis de alta velocidad puede realizarse como medida ambulatoria y la mortalidad es baja. Es un método terapéutico con un costo efectivo cuando se aplica a pacientes con ganglios linfáticos negativos después de la estadificación quirúrgica. El sitio exacto de la Braquiterapia vaginal más adecuada aun debe esperar estudios aleatorios controlados, pero la evidencia disponible apoyaría la braquiterapia de la cúpula sin teleterapia para pacientes con ganglios negativos después de la linfaadenectomía pélvica completa por los menos.^{14,17}

Para realizar el tratamiento con braquiterapia son indispensables sistemas computarizados de cálculos de la distribución de la dosis. En la actualidad permiten incorporar la información de TC con lo que se consigue optimizar el tratamiento administrado la mayor dosis disponible al volumen tumoral con el menor riesgo de complicaciones en órganos sanos vecinos (vejiga, recto e intestino delgado).^{10, 12}

VI.10. 4. Tratamiento hormonal:

El empleo de hormonas en el tratamiento del cáncer de endometrio se basa en la dependencia hormonal de las células tumorales a diversas hormonas circulantes, como se ha expuesto con anterioridad. La medición de la presencia de receptores celulares, tanto para los estrógenos como para la progesterona, puede orientar sobre la dependencia del tejido endometrial a estas hormonas.^{12,}

21

Se han utilizados diversas hormonas en el tratamiento del cáncer de endometrio, entre las que se destacan las que se expresan a continuación:

Gestagenos

El mecanismo de acción de los gestagenos sería el siguiente: acción antiestrogenicas, frenando la proliferación endometrial y descendiendo, de forma importante, el número de mitosis, con inhibición de las síntesis de ADN. Esta acción se realiza, fundamentalmente, por descenso de los receptores de estrógenos. Los Gestagenos potencian además la acción de dos enzimas, la sulfotransferasa que conjuga el estradiol y lo transforma en un metabolito inactivo y la 17-hidroxiesteroide-deshidrogenasa que lo convierte en estrona menos activa que el estradiol. Se ha demostrado que la progesterona induce la diferenciación de las células tumorales, aumentan su actividad secretora y favorece la apoptosis o muerte de las células tumorales .^{12, 13}

La dosis utilizada varia entre 200mg y 1 g de AMP al día, y suelen prolongarse durante todo un año. La tolerancia clínica, con estas dosis, es buenas y los efectos secundarios producidos son minimos (nauseas, vómitos, retención de líquidos y alteraciones vasculares). En la actualidad el, tratamiento con

Gestagenos se utiliza, fundamentalmente, de forma paliativa y se indica en estadios avanzados (III Y IV) y en recidivas, o en mujeres en las que no se puede realizar la cirugía u otros tratamientos complementarios, con un índice de respuestas entre el 20 y el 25% pero no son de larga duración.¹²

Tamoxifeno

El tamoxifeno tiene una potente actividad antiestrogenicas, disminuye el número de receptores celulares para los estrógenos y aumenta los receptores de progesterona. Actúa principalmente, al igual que los gestagenos sobre los tumores bien diferenciados con receptores celulares para los estrógenos positivos y receptores de progesterona positivos y puede utilizarse solo en combinación con el AMP.^{12, 13}

Análogos de la GnRH

Son sustancias potentes con acción antiestrogenicas que actúa inhibiendo la producción de gonadotrofinas hipofisarias y quizás también inhibiendo los receptores de la GnRH, que probablemente existen en las células endometriales. Se han descrito buenos resultados con esta sustancia en que el tratamiento del cáncer de endometrio. Aunque se han empleado en estadios precoces, su principal indicación son los estadios avanzados y las recidivas y cuando la cirugía no es posible, solo o asociados con otros recursos terapéuticos.^{12, 31}

En resumen el tratamiento con hormonoterapia es fundamentalmente paliativo y está indicado en estadios avanzados III y IV o en pacientes en quienes no estuviera indicada la cirugía ni otros tratamientos complementarios.¹²

VI.10. 5. Quimioterapia:

La quimioterapia ha sido poco utilizada en el cáncer de endometrio por ser considerado este un tumor poco quimiosensible y por disponer, además, como se ha expuesto de otros recursos terapéuticos más eficaces. En los últimos años se ha empleado la quimioterapia como recurso neoadyuvante, previa a la cirugía, como tratamiento adyuvante tras la cirugía, o la radiación en estadios precoces y

avanzados y como quimiorradioterapia, combinando la quimioterapia con la radioterapia.^{12, 13}

La quimioterapia citotóxica para cáncer endometrial solo tiene valor paliativo; en general los resultados son decepcionantes. La doxorubicina es el agente con mayor actividad. El GOG publico un indice de respuesta general de 38%, y 26% de las pacientes logro una respuesta clínica completa. La supervivencia media para aquellas con respuesta completa fue de 14 meses.¹⁷

VI.10.6. Pautas de tratamientos:

Estadio Ia G1, G2 v. Ib, G1

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento de elección es la histerectomía abdominal mas salpingoovariectomía bilateral con la linfaadenectomía selectiva pélvica y paraaortica. Como alternativa a este tratamiento puede realizarse:

1. Histerectomía vaginal con linfaadenectomía selectiva por laparoscopia.
2. Histerectomía abdominal o vaginal mas salpingoovariectomía bilateral.

Si los ganglios pélvicos o paraaortica están afectados debe realizarse radioterapia externa. En ciertos tipos histológicos agresivos como el de células claras o el adenocarcinoma papilar se plantea el uso de quimioterapia neoadyuvante, aunque precisa de mayor información sobre su eficacia.¹³

Estadios Ia G3, Ib G2, G3 Y Ic G1, G2, G3

El tratamiento de elección es la histerectomía abdominal mas salpingoovariectomía bilateral con linfaadenectomía pélvica y paraaortica. El tratamiento complementa con Braquiteria postoperatoria. La histerectomía vaginal con linfaadenectomía selectiva constituye una alternativa de tratamiento. Si los ganglios pélvicos o los aórticos están afectados se realiza radioterapia externa.¹²

14

Estadio II

El tratamiento de elección es la histerectomía abdominal mas salpingoovariectomía bilateral con linfaadenectomía selectiva pélvica y

paraaortica, seguida de radioterapia, braquiterapia intravaginal, acompañada de radiación externa de la zona correspondiente si los ganglios paraaórticos están afectados.¹²

Estadio III

Pueden presentarse diferentes situaciones:

Estadio IIIa. Cuando la serosa, y/o los anexos están invadidos, si la intervención quirúrgica ha extirpado toda la masa tumoral, debe realizarse radiación pélvica postoperatoria dirigida fundamentalmente a los ganglios pélvicos. Pero si no se consiguió extirpar toda la masa tumoral, la radioterapia puede asociarse a la quimioterapia, aunque los resultados, probablemente, sean solo paliativos.¹²

Estadio IIIb. Cuando sólo se encuentra afectada la vagina debe realizarse radiación intracavitaria postoperatoria o preoperatoria de esta, según los casos.¹²

Estadio IIIc. La metástasis de los ganglios pélvicos, como única forma de extensión de la enfermedad fuera del útero, requiere extirpación de los ganglios macroscópicamente visibles, como parte de la linfaadenectomía y radiación pélvica externa postoperatoria. En ocasiones, la localización de las metástasis fuera del útero, no es única, sino que afecta a las distintas estructuras. El tratamiento entonces será la quimioterapia, que en algunos casos puede asociarse a la radioterapia.¹²

Estadio IV

La cirugía tiene indicaciones limitadas. Si la histerectomía es posible, su práctica puede ser beneficiosa para evitar la hemorragia y el piometra. La reducción de la masa tumoral o citorreducción puede mejorar la respuesta a la posterior aplicación de radioterapia o quimioterapia, si la masa tumoral no excede los 2 cm, aunque esta afirmación necesita ulterior confirmación.^{12, 13}

La radiación de toda la pelvis y la radiación de toda la cavidad abdominal pueden estar indicadas cuando no existen metástasis en otros lugares. En algunas metástasis alejadas (como las óseas) la radioterapia puede estar indicada.¹³ La quimioterapia y la hormonoterapia presentan en este estadio

especial indicación, la última en particular cuando los receptores hormonales son positivos.¹²

VI.10. 7. Recidivas:

El tratamiento de las recidivas depende, fundamentalmente de su localización y extensión. De forma excepcional la cirugía, incluyendo la exenteración, puede ser el tratamiento adecuado. En la mayoría de los casos, el tratamiento se realiza con radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia, con finalidad paliativa. En los tumores bien diferenciados y con alto contenido en receptores de estrógenos y progesterona el tratamiento hormonal está particularmente indicado. En estas condiciones, el tratamiento con gestágenos de las metástasis pulmonares obtiene un índice de respuesta aceptable.^{12, 13, 14}

VI.10. 8. Contraindicación a la cirugía o rechazo a la misma:

Cuando existen contraindicaciones médicas para la práctica de la histerectomía, pueden recurrirse a la radioterapia como único método terapéutico combinando la radiación intracavitaria con la radioterapia externa. Esta modalidad de tratamiento según la mayoría de los estudios resulta menos eficaz que la combinación de cirugía con radioterapia, con una tasa de supervivencia a los 5 años inferior, aunque para algún estudio no hay diferencia de supervivencia.^{12, 13}

En mujeres jóvenes, con cánceres de endometrio bien diferenciado con receptores de estrógenos y progesterona positivos, en estadio IA o IB, algunos autores han propuesto el tratamiento con dosis altas de gestágenos para conservar la posibilidad genésica de la paciente. Es esta una actitud difícilmente asumible.¹²

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se realizó de un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal cuyo propósito consiste en determinar el perfil clínico y característica histopatológica del adenocarcinoma de endometrio en pacientes atendidas por el departamento de ginecología oncológica del Instituto oncológico Dr. Heriberto Peter durante el periodo Enero 2010-Enero 2012, República Dominicana 2014.

VII.2 Área de estudio

El estudio tendrá como escenario geográfico al Instituto Oncológico Dr. Heriberto Peter este se encuentra localizado, en santo domingo, D.N. Calle Dr. Bernardo Correa Isidron, zona universitaria:

Al norte: Calle Cristóbal de Llerena.

Al este: Calle Aristides Fiallo Cabral.

Al oeste: Dr. Bernardo Correa Isidron, zona universitaria.

Al sur: Calle Padre Pina.

VII.3. Población y muestra

El universo estará constituido por 174 mujeres de las cuales demandaron atención en el depto. De ginecología oncológica del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Peter, durante el periodo comprendido desde el año Enero 2010 a Enero 2012. La muestra estará constituida por 72 pacientes de las cuales se obtuvieron reportes histopatológicos postquirúrgicos el cual identificaron a estas pacientes con adenocarcinoma de endometrio.

VII.4. Criterios

VII.4.1. De inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio, tratados por cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Peter Santo domingo, D. N. República Dominicana durante el periodo enero 2010-enero 2012.
2. Identificación histológica del diagnóstico por biopsia de la pieza obtenido por el procedimiento quirúrgico establecido por los protocolos de la institución.

VII.4.2. De exclusión:

1. Pacientes sin confirmación histológica.
2. Pacientes diagnosticadas y tratada de manera extra institucional. Pacientes las cuales no se les fue realizada cirugía institucional.
3. Pacientes las cuales presentaron patologías de alto riesgo y por lo cual la cirugía se contraindica como primera opción para el tratamiento.

VII.5. Instrumento de recolección de la muestra:

Los datos primarios serán obtenidos, mediante una ficha pre elaborado de recolección de datos, se revisará la historia clínica de cada caso, consignándose la edad, Edad, Menarquía (Años), Menopausia (Años), hipertensión arterial diabetes Mellitus, tipo histológico, grado histológico en la biopsia pieza quirúrgica, obesidad, factores pronósticos, estadio de la enfermedad, signos y síntomas. Además se revisará el libro de procedimientos quirúrgicos del departamento de ginecología oncológica con el fin de verificar la veracidad de dichos datos. (Ver anexo XIII.2: Instrumento de recolección de la información).

El formulario fue elaborado en formato 8 ½ por 11 cm. Las preguntas contenidas en el formulario son cerradas y abiertas y se rellenarán a través de la revisión y evaluación del historial médico.

VII.6. Procedimiento:

El Residentes de último año de gineco-oncología se encargará de la recopilación de los datos, basado en el protocolo estandarizado descrito y aplicado a las historias clínicas de las pacientes a las cuales se les identificó como usuarias. Este llenado se llevará a cabo en el mes de Marzo-abril 2014. (ver anexo VII.2: Cronograma). Para lo que el sustentante proceda a realizar dicha investigación donde previa autorización del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Peter se observen las variables en estudio contenidas en el instrumento y serán llenadas y/o cotejadas en el mismo.

VII.7. Tabulación:

Para el procesamiento de los datos obtenidos estos serán introducidos en una computadora Lapto Lenovo Intel inside 2016, con ambiente de Windows 10, y los textos serán procesados con Word Windows 10, mientras que con las variables estudiadas se confeccionará una base de datos con Excel, Windows 10 y este mismo programa servirá para calcular los por cientos necesarios. Los resultados obtenidos se presentarán en forma de tablas y gráficos. que serán realizadas también con Word, Excel y Windows 10.

VII.8. Análisis:

Las informaciones obtenidas a partir de la presente investigación, serán estudiadas en primer lugar como hechos epidemiológicos. Una vez recogida la información se procederá a tabular los datos en la hoja de cálculo Excel y a su procesamiento de forma electrónica. Las informaciones recolectadas se cuantificarán mediante la aplicación de cálculos estadísticos, fundamentalmente distribución de frecuencia simple y cálculos de porcentajes, serán representados en gráficos en base a las variables y preguntas de la investigación.

Del análisis de los datos e informaciones procesadas derivarán las conclusiones de la investigación, la discusión y las recomendaciones que consideremos pertinentes.

VIII. RESULTADOS

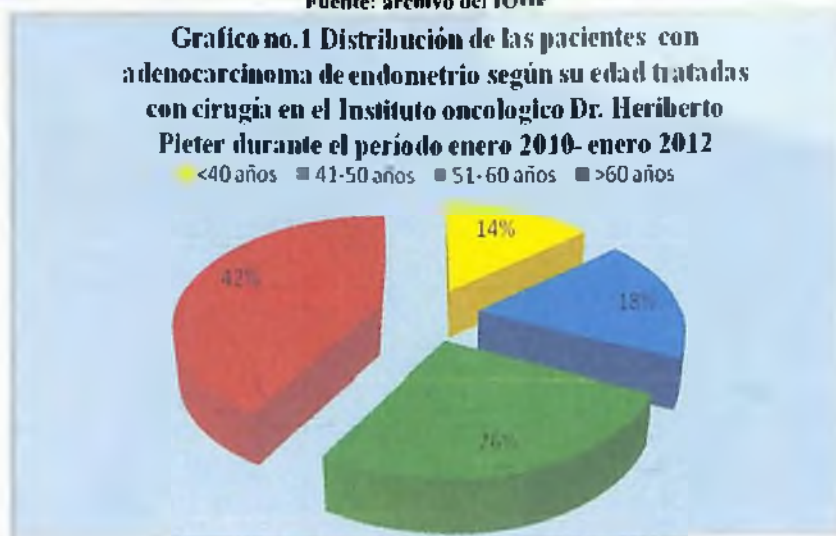
Los resultados obtenidos durante el período de estudio correspondiente a Enero 2010- Enero 2012, representan un total de 174 casos de los cuales 72 casos correspondió a la muestra seleccionada para este estudio, 102 pacientes se excluyeron del estudio por no cumplir los criterios tomado en cuenta para realizar esta investigación, los cuales son descrito y señalados en los criterios de exclusión. Durante el año 2010 seleccionamos un total 33 casos mientras que para el año 2011 obtuvimos 39 casos

En la **tabla N° 1** y **figura N° 1** se analiza que el mayor número de casos se encontró en el grupo etario >60 años con 30 pacientes (42%), seguido por el grupo de 51-60 años con 19 pacientes (26%), a continuación por el grupo de 41-50 años de edad con 13 pacientes (18%), en último lugar seguido por el grupo etario de <40 años 10 pacientes (14%).

Tabla no.1 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según su edad tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el período Enero 2010- Enero 2012.

Edad	No. De casos	%
<40 años	10	14%
41-50 años	13	18%
51- 60 años	19	26%
>60 años	30	42%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo del IOHP



Fuente: archivo del IOHP

VII.9. Aspectos éticos:

❖ Previo al desarrollo de la investigación se solicitó por escrito a través de comunicación solicitando la aprobación al director del centro, además de comunicarles tanto a la jefa de enseñanza como al encargado del departamento de archivos y sus empleados como colaboradores.

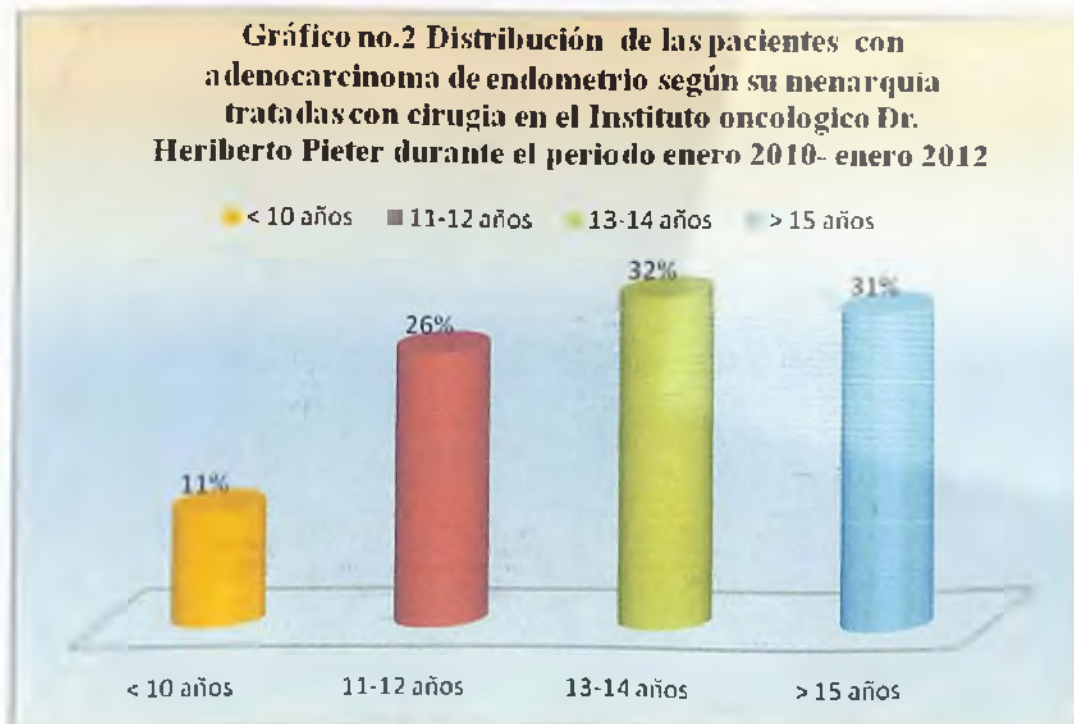
Todos los formularios llenados fueron anónimos y el manejo de las informaciones obtenidas fue estrictamente confidencial.

En la **tabla y figura N° 2** se interpreta que las edades de la menarquía entre 13 y 14 años es la más frecuente con 23 casos (32%), seguido por la menarquía tardía > 15 años con 22 casos (31%), a continuación le sigue la menarquía entre los 11 y 12 años con 19 casos (26%), y solo 8 (11%) pacientes con menarquía menor de 10 años.

Tabla no.2 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según su menarquía tratadas con cirugía en el Instituto oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo enero 2010- enero 2012.

Edad Menarquía	No. De casos	%
< 10 años	8	11%
11-12 años	19	26%
13-14 años	23	32%
> 15 años	22	31%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo del IOHP



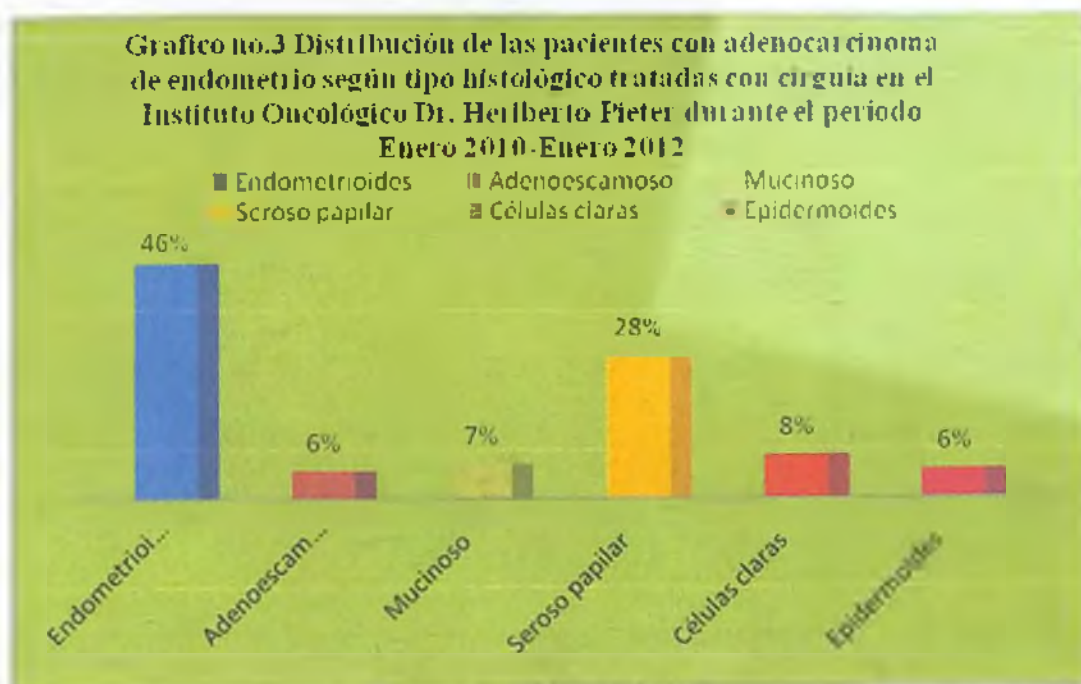
Fuente: archivo del IOHP

En la Tabla y figura N° 3 se encontró que el tipo histológico más frecuente fue el endometriode el cual se presentó en 33 pacientes (46%), seguido del tipo seroso papilar en 20 pacientes (28%), luego tipo de células claras con 6 pacientes (8%), los tipos Mucinoso que se presentaron en 5 pacientes (7%), por último el Adenoescamoso y Epidermoides cada uno 4 pacientes (6%).

Grafico no.3 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según el tipo histológico tratadas con cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo Enero 2010- Enero 2012.

Tipo histológico	No. De casos	%
Endometrioides	33	46%
Adenoescamoso	4	6%
Mucinoso	5	7%
Seroso papilar	20	28%
Células claras	6	8%
Epidermoides	4	6%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo del IOHP



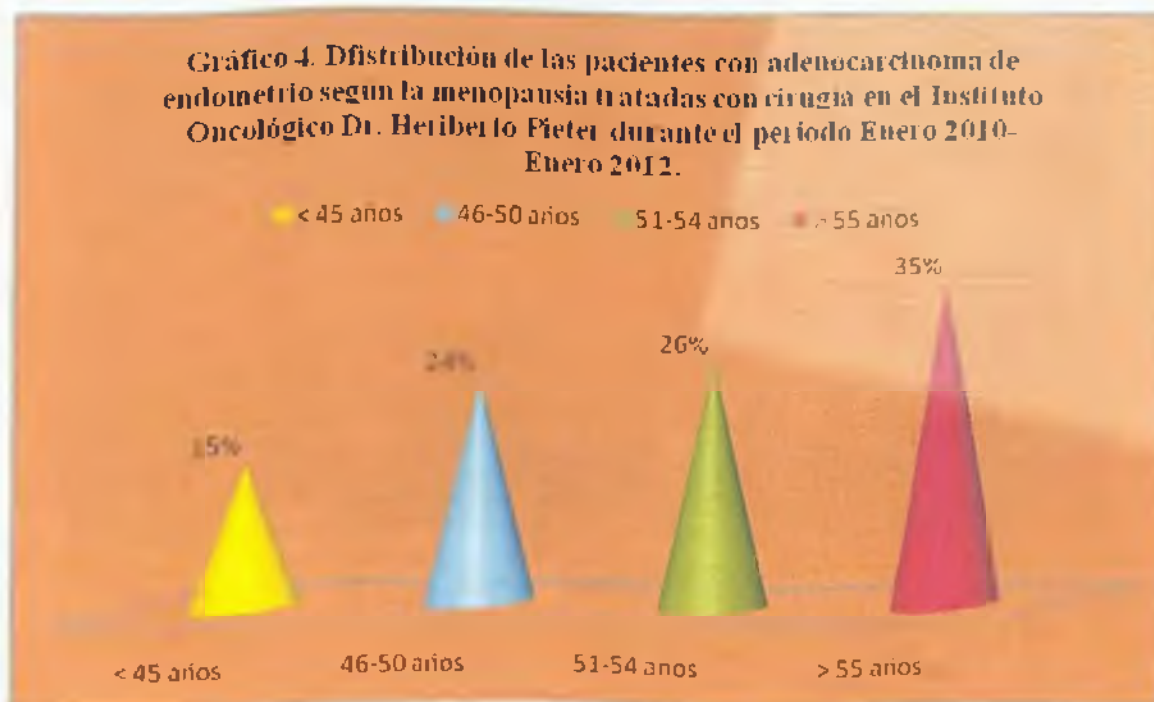
Fuente: archivo del IOHP

En la **tabla y figura N°4** se observa que de las 72 pacientes estudiadas, la menopausia se presentó en > 55 años de ellas (35%), seguidas por las pacientes de 51-54 años con 19 casos (26%), luego las pacientes entre 46-50 años 17 (24%) y por último las que presentaron menopausia menor de < 45 años con 11(15%) pacientes.

Tabla no.4 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según la menopausia tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo Enero 2010- Enero 2012.

Menopausia	No. De casos	%
< 45 años	11	15%
46-50 años	17	24%
51-54 años	19	26%
> 55 años	25	35%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo del IOHP



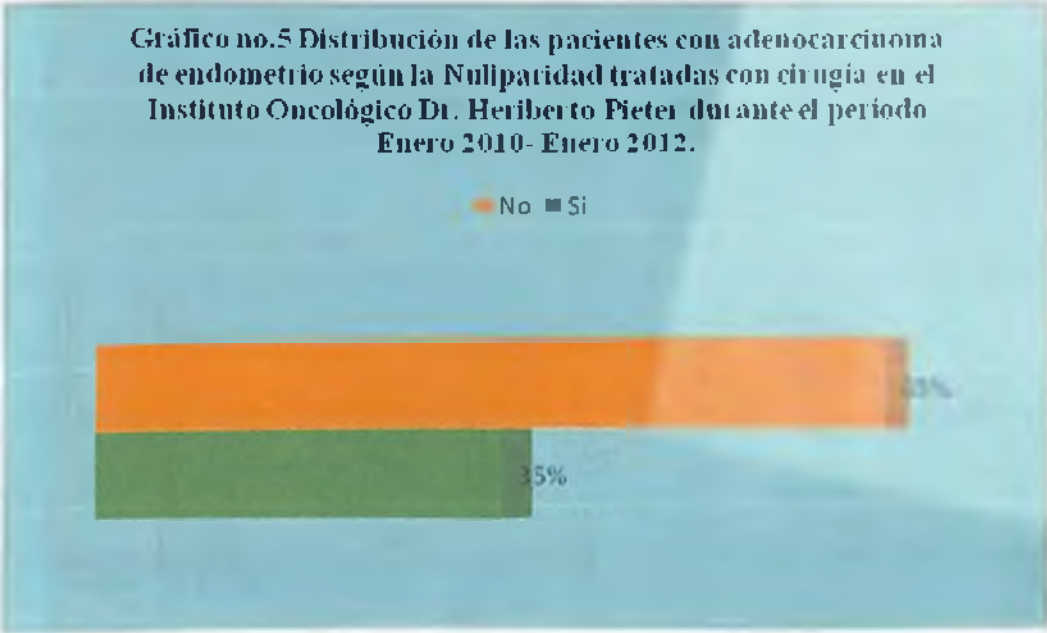
Fuente: archivo del IOHP

En la **tabla y figura N° 5** se interpreta que de las 72 pacientes estudiadas según la Nuliparidad tratada por adenocarcinoma de endometrio por cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo Enero 2010- Enero 2012. 47 (65%) pacientes no eran nulíparas mientras que 25 (35%) de estas si eran nulíparas.

Tabla no.5 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según la Nuliparidad tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo Enero 2010- Enero 2012.

Nuliparidad	No. De casos	%
Si	25	35%
No	47	65%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo del IOHP



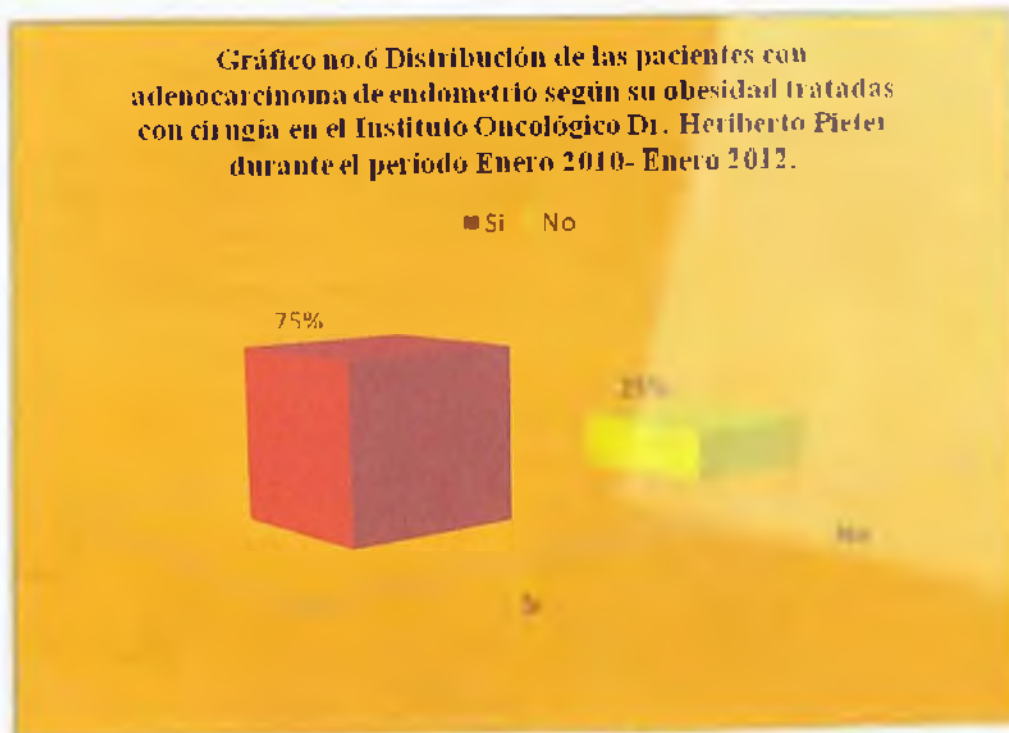
Fuente: archivo del IOHP

En la **tabla y figura n°6** se observa que de las 72 pacientes estudiadas, la obesidad se presentó en 54 de ellas (75%), mientras que 18 (25%) pacientes no presento obesidad.

Tabla no.6 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según su obesidad tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo enero 2010- enero 2012.

Obesidad	No. De casos	%
Si	54	75%
No	18	25%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo del IOHP



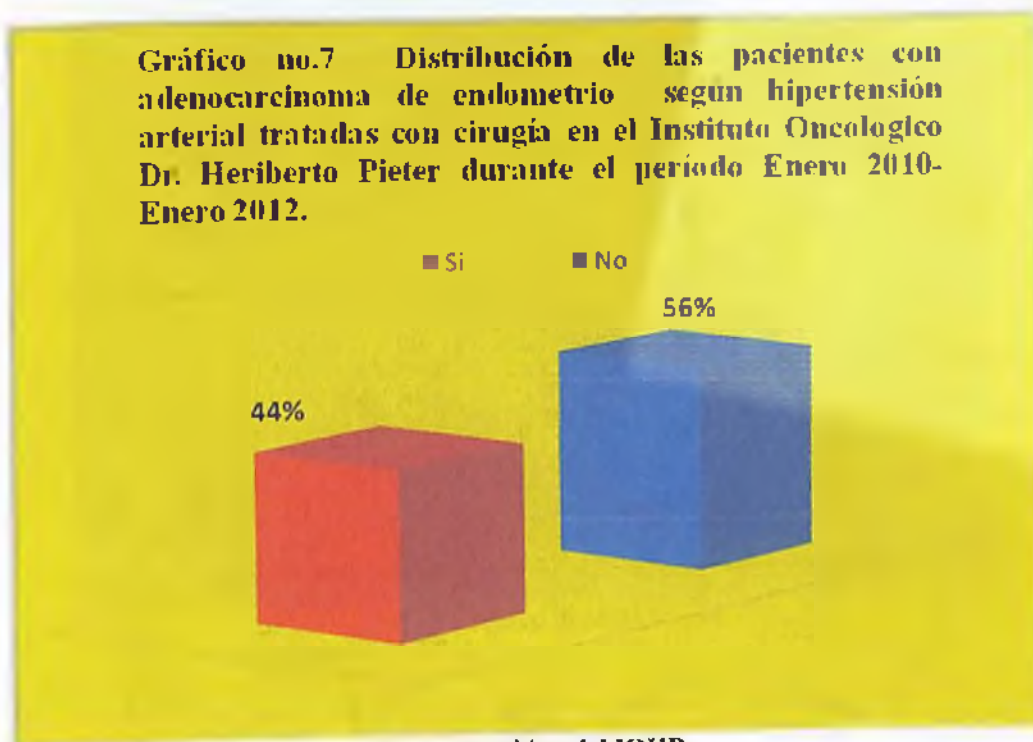
Fuente: archivo del IOHP

En la **tabla y figura n° 7** se interpreto que de las 72 pacientes estudiadas, presento hipertensión arterial 40 (56%), mientras que 32 (44%) pacientes no presento hipertensión arterial.

Tabla no. 7 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según hipertensión arterial tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo enero 2010-enero 2012.

Hipertensión arterial	No. De casos	%
Si	32	44%
No	40	56%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo del IOHP

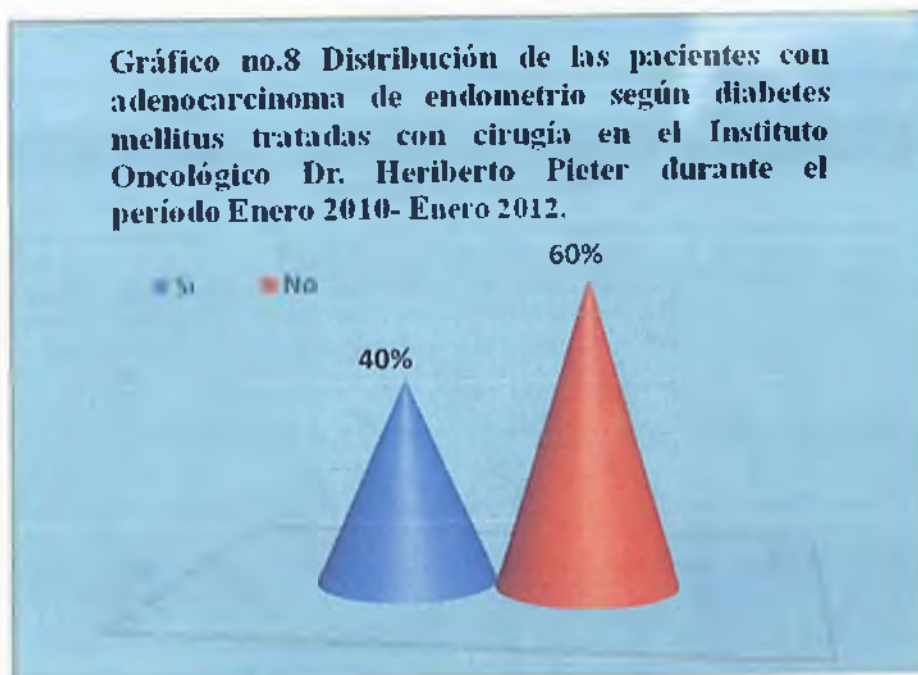


En la **tabla y figura n°8** se observa que de las 72 pacientes estudiadas, la diabetes Mellitus, no se presentó en 43 de ellas (60%), mientras que 29 (40%) pacientes si presento diabetes Mellitus.

Tabla no.8 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según diabetes Mellitus tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo enero 2010- enero 2012.

Diabetes Mellitus	No. De casos	%
Si	29	40%
No	43	60%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo del IOHP



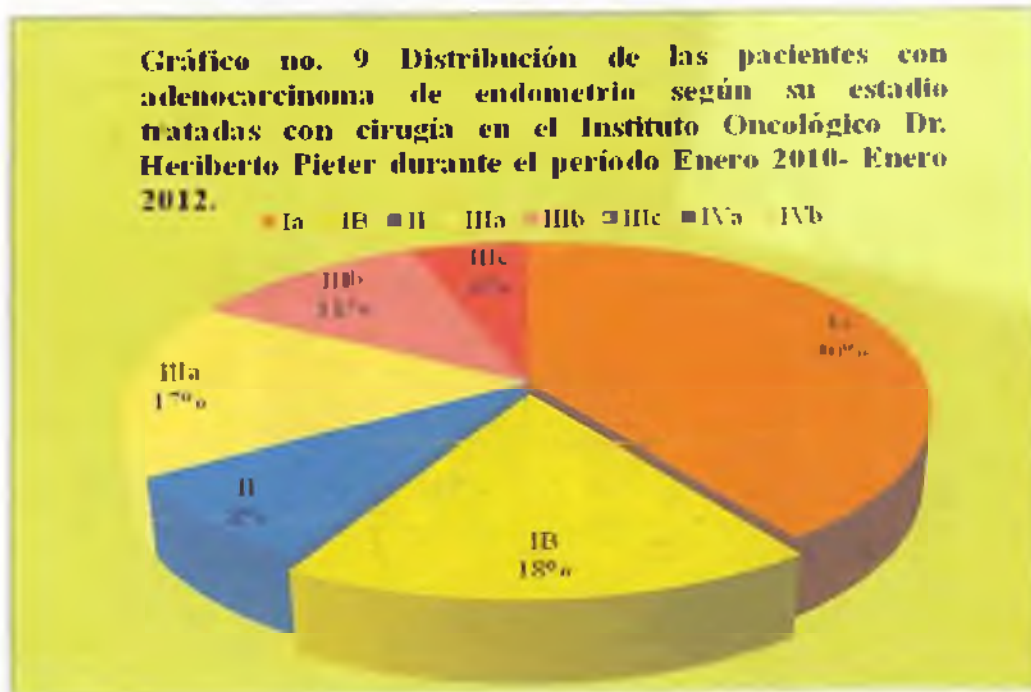
Fuente: archivo del IOHP

En la **tabla y figura N°9** se aprecia que el estadio de la enfermedad más frecuentes determinadas por el reporte histopatológico correspondió al estadio I con 42 pacientes (58%), seguido por el estadio III con 24 pacientes (34%), a continuación le sigue el estadio II con 6 pacientes (8%), y por último el estadio IV con 0 pacientes (0%).

Tabla no. 9 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según su estadio tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo enero 2010- enero 2012.

Estadio de la enfermedad	No. De casos	%
Ia	29	40%
IB	13	18%
II	6	8%
IIIa	12	17%
IIIb	8	11%
IIIc	4	6%
IVa	0	0%
IVb	0	0%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo de IOHP



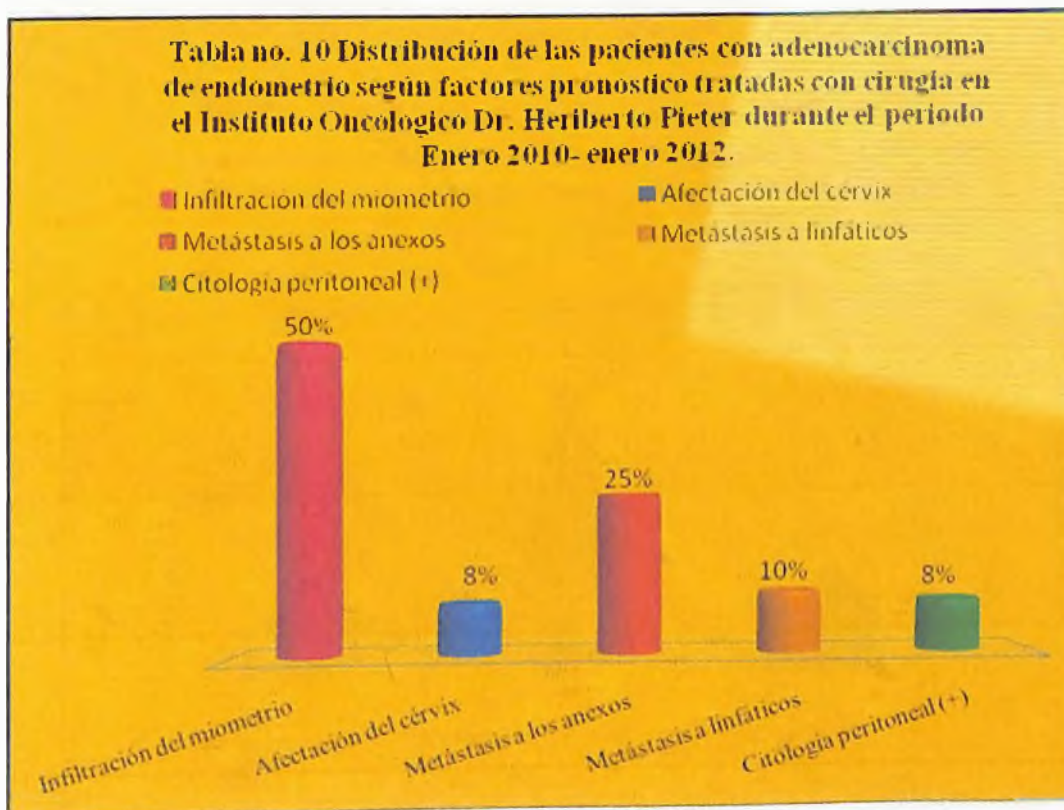
Fuente: archivo del IOHP

En la **tabla y figura N° 10** respecto a los factores pronósticos, se encontró que el más frecuente correspondió a la invasión de miometrio 36 pacientes (50%), seguido por la metástasis a los anexos con 18 pacientes (25%), a continuación de este le sigue la metástasis a ganglios linfáticos 7 pacientes (10%) y por último la afección a cérvix y la citología peritoneal positiva ambas en igual número de casos con 6 pacientes (8%).

Tabla no. 10 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según factores pronostico tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo Enero 2010- enero 2012.

Factores pronósticos	No. De casos	%
Infiltración del miometrio	36	50%
Afectación del cérvix	6	8%
Metástasis a los anexos	18	25%
Metástasis a linfáticos	7	10%
Citología peritoneal (+)	6	8%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo del IOHP



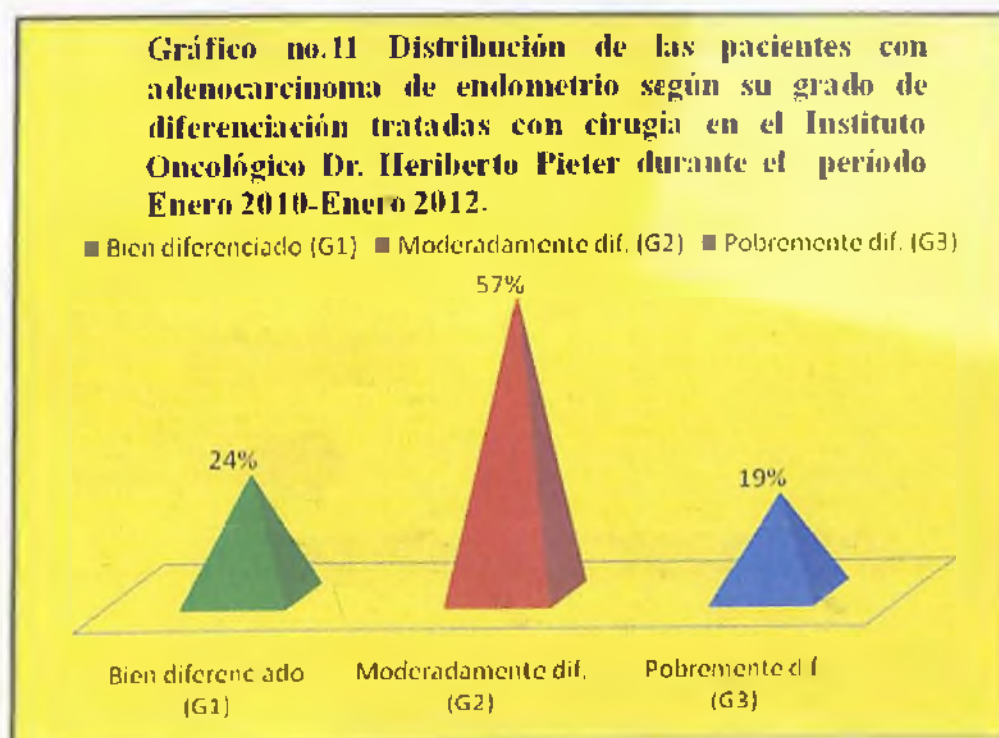
Fuente: archivo del IOHP

En la **tabla y figura N°11** se aprecia que el grado de diferenciación histológica más frecuente en los reportes histopatológicos de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio atendidos en el Instituto oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo enero 2010- enero2012 correspondió en mayor proporción a los adenocarcinoma moderadamente diferenciados con 41 pacientes (57%), seguido por los bien diferenciados 17 pacientes (24%), y por último los pobremente diferenciados con 14 casos (19%).

Tabla no.11 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según grado de diferenciación tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo Enero 2010- Enero 2012.

Grado de diferenciación	No. De casos	%
Bien diferenciado (G1)	17	24%
Moderadamente dif. (G2)	41	57%
Pobremente dif. (G3)	14	19%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo del IOHP



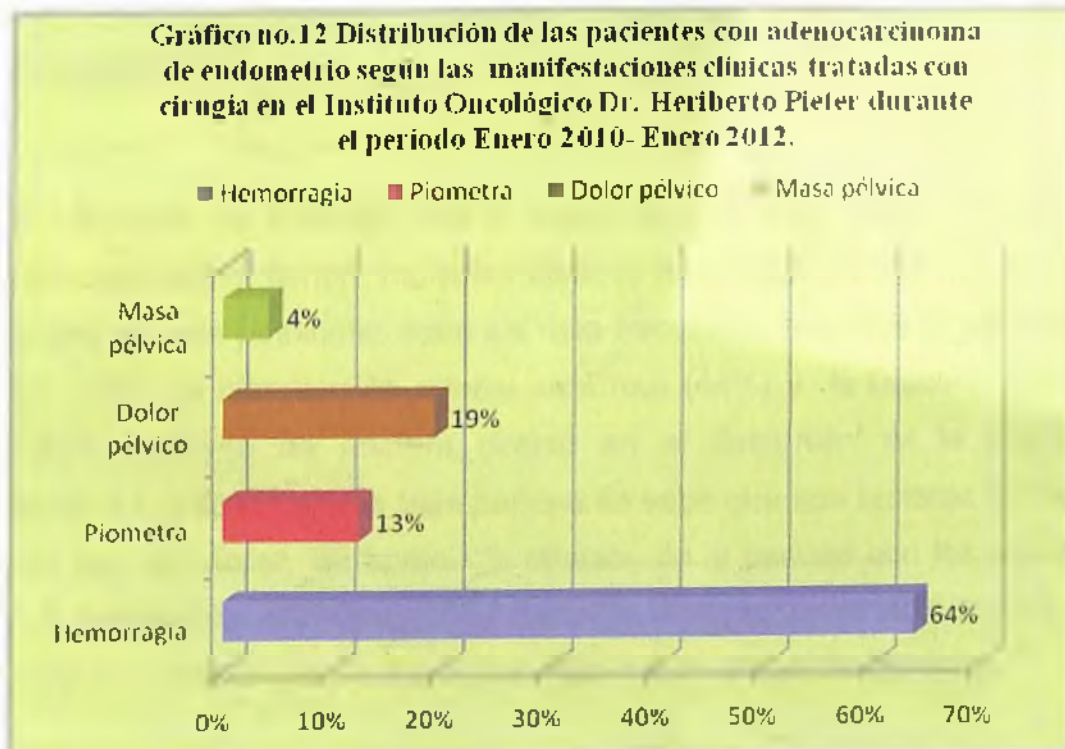
Fuente: archivo del IOHP

En la **tabla y figura nº 12** el síntoma más frecuente fue el sangrado anormal que se presentó en 46 (64%) pacientes, seguido del dolor pélvico, flujo fétido (piometra) y sensación de masa pélvica que estuvieron presentes en 14, 9 y 3 pacientes respectivamente.

Tabla no.12 Distribución de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio según las manifestaciones clínicas tratadas con cirugía en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo enero 2010-enero 2012.

Manifestaciones clínicas	No. De casos	%
Hemorragia	46	64%
Piometra	9	13%
Dolor pélvico	14	19%
Masa pélvica	3	4%
TOTAL	72	100%

Fuente: archivo del IOHP



Fuente: archivo del IOHP

IX. DISCUSIÓN:

Se revisaron los expedientes clasificados como adenocarcinoma de endometrio desde enero de 2010 a enero del año 2012; fueron excluidos los casos en los que no hubo confirmación histopatológica, pacientes tratadas extra institucional o aquellas que cursaban con patologías de riesgos que impedía ser tratadas quirúrgicamente, de los cuales 72 cumplieron criterios de inclusión.¹⁸

El carcinoma endometrial es una enfermedad de mujeres posmenopáusicas y es evidente que la mayoría de casos se distribuye entre la quinta y sexta décadas, coincidiendo con otros informes de la literatura mundial.²¹ Menos común en mujeres jóvenes: del 2 al 14 % de los carcinomas se presentan en mujeres de 40 años de edad y más jóvenes. En nuestro estudio, 88% de las pacientes era pos menopáusica alcanzando una edad mayor a los 45 años, con un promedio de edad de 60 años, es evidente que la mayoría de casos se distribuye entre la quinta y sexta décadas, coincidiendo con otros informes de la literatura mundial.^{21,22}

Adicionalmente, se encontró que el grupo de pacientes que resultaron con cáncer de endometrio, tienen múltiples factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de esta patología; entre los más frecuentes tenemos el sobrepeso-obesidad (75%), la hipertensión arterial sistémica (44%) y la Diabetes Mellitus (40%); que influyen de manera directa en el desarrollo de la patología endometrial. La nuliparidad y la baja paridad se sabe que son factores de riesgo para este tipo de cáncer. Se aprecia la relación de la paridad con los casos de cáncer de endometrio. Si bien el (35%) fueron nulíparas y primíparas parece que esto se debe a la presencia de ciclos anovulatorios en pacientes estériles.¹⁴

El síntoma más frecuente en las pacientes con adenocarcinoma de endometrio fue el sangrado transvaginal, que se presentó en el 64% de los casos en nuestro estudio así de esta manera coincidiendo con otros autores internacionales consultados, esta es la forma de presentación Constituye un signo de alarma que facilita el diagnóstico precoz, que se realiza por histeroscopia endometrial o por histeroscopia.^{12, 13}

Los tipos histológicos se describen en el **cuadro III**, donde vemos que predominó el carcinoma tipo endometriode el cual represento 33 casos para un 46% y los más agresivos representan un bajo porcentaje, algunos autores coinciden en la cual, podemos distinguir varias variedades histológicas, siendo el adenocarcinoma endometriode el más frecuente (75-80%) y el de mejor pronóstico, con un 90% de supervivencia a los cinco años. Mientras que los más agresivo adenocarcinoma de células claras (5%), adenocarcinoma seroso-papilar (4%) corrobora los datos del presente estudio.^{12, 15}

En relación con los estadios clínicos, aunque casi todos los informes de la literatura hablan de un predominio del estadio I con 75%, nosotros encontramos un 50%; solo hubo (8%) casos en estadio IV 0 pacientes. En las pacientes sí se estableció el estadio, lo que se explica porque todas han sido diagnosticadas y tratadas por oncólogos. En el **cuadro IX** apreciamos los distintos estadios.^{14, 19}

Se han identificado múltiples factores pronósticos para el carcinoma endometrial: tipo histológico, diferenciación histológica, tamaño uterino (histerometria), estadio de la enfermedad, invasión miometrial, citología peritoneal, metástasis a ganglios linfáticos y masas anexiales. Aunque algunos de estos factores pronósticos han sido cuestionados, no cabe duda de que el grado de diferenciación histológica vía invasión miometrial es determinante para decidir conductas terapéuticas en los estadios iniciales.¹⁴

La profundidad de invasión miometrial está en relación directa con la metástasis a ganglios linfáticos pélvicos, al riesgo de recurrencia a la vagina y metástasis a distancia. En estadios más avanzados, la supervivencia no está correlacionada con estos factores que acabamos de mencionar. En nuestra investigación evidenciamos que predominaron los carcinomas endometrioides, etapas clínica I, Grado de diferenciación moderado (G2). La clasificación por estadios dada por la FIGO ha sufrido consecuencias en 2009; podemos decir que éste es un resultado de grandes investigaciones donde se evidencia que la etapa clínica I sólo se divide en dos apartados y que el grado tumoral es fundamental en la decisión terapéutica.¹⁶

La invasión al estroma sólo es tomada en cuenta para definir estadio II; así mismo, la citología ya no forma parte del estadio III, ya que está claro de que no forma parte de la estadificación.¹⁶

XI. RECOMENDACIONES

1. Promover e integrar por medio del servicio de ginecología oncológica del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter campañas dirigidas a las diferentes comunidades y provincias, sobre la patología estudiada para así colaborar con el conocimiento de la misma y de esta manera establecer un diagnóstico temprano y oportuno.
2. Educar a todas aquellas mujeres en edad avanzada y familiares más cercanos a estas sobre el adenocarcinoma de endometrio el cual podrá permitir reconocer a tiempo el inicio de esta patología, y así crear conciencia sobre las consecuencias producidas por ésta.
3. Todas las pacientes en etapas tempranas deben ser llevadas a cirugía para fines de estadiaje, valorando la profundidad de la invasión miometrial y grado histológico o histerectomía total con salpingooforectomía bilateral en aquellas pacientes con menos del 50% de invasión miometrial y grados 1 y 2.
4. Las pacientes deben continuar su seguimiento cada 2 a 3 meses los primeros 2 años, período en el que se presentarán la mayoría de recurrencias, ya que de recurrir pueden beneficiarse del tratamiento adyuvante.

XII. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Escalera Alguacil C, García López M., García Schiever J., Díaz Carrasco J, Garrido Herrero R., Rehoyó Jiménez. Revisión bibliográfica del cáncer de endometrio, Rev. Médica SEMG.2010 (133); 703-707.
- 2.- Martínez N. Pedro, Arturo Archard, Agustín Rubal, Ferrerías Gustavo, Putipablo. Histerectomía y estadificación laparoscópica en cáncer de endometrio. Rev. Medica Uruguay, vol.28, no.4. Montevideo, diciembre 2012. Pag.150-158.
- 3.- Maya Gustavo, Falugue Daniel., Ireco Gustavo., Ortiz Roberto, Sarrouf Jorge. Consenso de cáncer de endometrio, FASGO. Argentina, 2005. Pag.74-79.
- 4.- Jordi Ponce I. Sebastián, Barahona Manal, Cardona Martí, Lola Martínez, Gine Luis. Cáncer de endometrio patogenia, epidemiologia, prevención y diagnostico temprano. Rev. Medica Juno. Barcelona (España). 2009. Pag.17-22.
- 5.- Sorosky I. Joel, castillo Llanes Arturo, Gómez Maldonado esteban, Rodríguez Treviño armando, Cervantes López Miriam j. Histeroscopia diagnostica en el estudio del endometrio en pacientes con sangrado uterino postmenopausico. Revista electrónica salud y sociedad México D.F. Vol.3 no.3. Mayo-Agosto 2013.pag. 1-16.
- 6.- Carrasco Días Jesús, escalera alguacil cristina, et al. Estudio descriptivo de las pacientes por cáncer de endometrio en el Hosp. Severo Ochoa de Iaganes. Tesis post-grado ginecología y obstetricia. Madrid (España).2010.

- 7.- Arteaga Gómez Ari c, Barroso Castellano Guillermo, Marques A. Gonzalo. Tratamiento conservador del cáncer de endometrio como una opción para preservar la fertilidad. Rev. Gineco y obst. México, 2012, 80(6): 394-399.
- 8.- López González Gregorio. Aplicación diagnóstica de la ecografía tridimensional para el estadiaje pre-quirúrgico en el cáncer de endometrio, infiltración miometrial, volumen y vascularización endometriales. Tesis doctoral, Madrid (España); 2012.
- 9.- Marca t. Magaly, López Aldo, Santos Carlos O. Álvarez L. Manuel. Factores pronósticos para sobrevida con carcinosarcoma uterino. Rev. Peruana de gineco y obst. Vol. 59, no.2, Lima 2013.
- 10.- Tamayo león Tania g., Couret Cabrera Martha Patricia. Epidemiología cáncer de endometrio. Rev. Cubana de ginecol. Y obst. Vol.41, no.3, julio-septiembre 2015. Pag.252-265.
- 11.- Ruiz p. Jaime f. características histopatológicos de pacientes con carcinoma de endometrio. Trabajo de tesis para optar por titulo de especialidad en ginecología y obstetricia; Colombia 2012.
- 12.- González Merlo j., González Bosquet j, y cols. Ginecología oncológica. 2da ed.2002. Barcelona (España), pag.221-266.
13. - Disaia J. Philip, Creasman t. William. Oncología ginecológica clínica. 6ta. Ed. carolina del sur, EE.UU, Elsevier science, 2002. Pag.137-172.
14. - James r. Scott, et al. Danforth tratado de obstetricia y ginecología. 9na ed. México D.F. Mc Graw Hill, 2006. Pág., 1009.1028.

15. - Rock a. John, Howard w. Jones. Te linde ginecología quirúrgica. 9na ed. Buenos aires, argentina edit. Panamericana 2006. Pág. 1477.1512.
- 16.- Casciato A. Dennis, Territo C. Mary. Manual de oncología clínica. 7ma. Ed. Philadelphia, EE.UU. wolters kluwer. 2011. Pág. 329-334.
17. - Clarke-Pearson Daniel L, Sopek T. john. Manejo del cáncer ginecológico, identificación, diagnóstico y tratamiento 2da. Ed. amorca editorial. Carolina del norte, EEUU. 2011. Pág. 53-67.
- 18.- Buzaid y Cotait. (2013). (7ma edición). Manual de oncología clínica de Brasil. Mocbrasil.com/es/.
- 19.- Bais JE, Bartelsman JF, Bonjer HJ, y col. Laparoscopic or conventional Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: randomized clinical trial. Lancet 2000; 355: 170-174.
20. - Balci D, Turkcapar A. Assessment of quality of life after laparoscopic Nissen fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease. World J Surg 2007; 31: 116-121.
21. - Belfasky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index. J Voice 2002; 16: 274-277.
- 22- Catania RA, Kavic S, Roth S y col. Laparoscopic Nissen Fundoplication effectively relieves symptoms in patients with laryngopharyngeal reflux. J Gastrointest Surg 2007; 11: 1579-1588.
- 23.- Chrysos E, Tsiaoussis J, y col. Laparoscopic versus open approach for Nissen fundoplication. Surg Endosc 2002; 16: 1679-1684.

- 24.- Ciovica R, Gadenstätter M, Klinger A y col. Laparoscopic antireflux surgery provides excellent results and quality of life in gastroesophageal reflux disease patients with respiratory symptoms. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 633-637.
25. - Kernochan LE, Garcia RL. Carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. *JNCCN* 2009; 7: 550–7.
26. - Vaccarello L, Curtin J. Presentation and management of carcinosarcoma of the uterus. *Oncology (Williston Park)*. 1992; 6 (5):45–9.
27. - Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer*. 2000; 88(12):2782–6.
- 28.- Jonson AL, Bliss RL, Truskinovsky A, Judson P, Argenta P, Carson L, et al. Clinical features and outcomes of uterine and ovarian carcinosarcoma. *Gineco Oncol*. 2006; 100 (3):561–4.
29. Inthasorn P, Carter J, Valmadre S, Beale P, Russell P, Dalrymple C. Analysis of clinicopathologic factors in malignant mixed Mullerian tumors of the uterine corpus. *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 12 (4):348–53
- 30.- Joel Bañuelos-Flores, Germán Maytorena-Córdova, Horacio Reyna-Amaya, María Fernanda Acevedo-Vega. Incidencia de cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial. *Gineco y Obste México* 2013; 81:519-524.

31.- Teresa Maroto Martí. Actualización sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. España 2016. Pág. 1-17.

32.- Berek J. S. (2004) Ginecología de Novak. 13ª ed. México. Mc Graw-Hill-interamericana, 921.

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma:

Variables	Tiempo: 2012-2014
Selección del tema	Octubre-noviembre 2013
Búsqueda de información bibliográfica	noviembre2013-enero, 2014
Solicitud aprobación de tema	Marzo, 2014.
Entrenamiento para la puesta en práctica del estudio	Marzo, 2014.
Prueba piloto preliminar del formulario	Febrero, 2014.
Proceso de coordinación y selección de los expedientes a incluir en el estudio.	Marzo-abril, 2014.
Llenado de los formularios.	Marzo-abril 2014.
Tabulación de los datos.	Julio 2014.
Redacción del informe	Mayo, 2014
Revisión del informe (preliminar)	Mayo, 2014
Revisión definitiva del informe	Abril- mayo, 2014.
Presentación preliminar a los asesores	Junio, 2014.
Entrega al hospital	Mayo, 2014
Presentación al jurado evaluador	
Entrega final a la Universidad	

XIII.2. Instrumentó de recolección de datos:



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRIQUEZ UREÑA

(UNPHU)

VICERRECTORIA DE POSTGRADO

UNIDAD DE RESIDENCIAS MÉDICAS

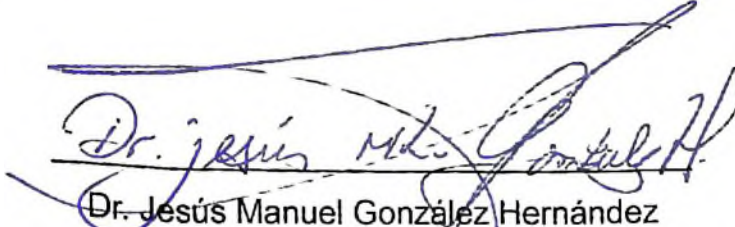
Perfil clínico e histopatológico de pacientes con adenocarcinoma epitelial de endometrio tratadas con cirugía en el instituto oncológico Dr. ~~Herberto~~ Pieter (IOHP), durante el periodo Enero 2010- Enero 2012.


1. Edad (años) de la paciente: a) <40 b) 41-50 c) 51-60 d) ≥60.
2. Menarquía (años) a) <10años b) 11-12años c) 13-14años d) >15 años.
3. Menopausia (años) a) <45 años b) 46-50años c) 51-54años d) >55 años.
4. Hipertensión arterial: a) Si___ b) No___
5. Diabetes Mellitus: a) Si___ b) No___
6. Tipo histológico en la biopsia postoperatoria: a) Adenocarcinoma endometrioide b) Adenoescamoso c) Mucinoso d) Papilar seroso e) De células claras f) Otros.
7. Grado histológico en la biopsia pos operatoria: a) G1 b) G2 c) G3
8. Existe Nuliparidad en esta paciente? a) Si___ b) No___
9. Cuales factores pronósticos están presentes? a) Tipo histológico b) Invasión micometrial c) Diferenciación histológica d) Estadio de la enfermedad e) Metástasis en ganglios linfáticos f) Metástasis en anejos
10. Estadio de la enfermedad. a) Ia___ b) Ib___ c) II___ IIIa___ d) IIIb___ e) IIIc___ f) IVa___ g) IVb___
11. Signos y síntomas de presentación de la enfermedad: a) Hemorragia b)-Secreciones purulentas c) Dolor pélvico d) Masa pélvica palpable e) Otros.
12. Existe Obesidad en esta paciente? a) Si___ b) No___

XIII. 3. Costos y recursos:

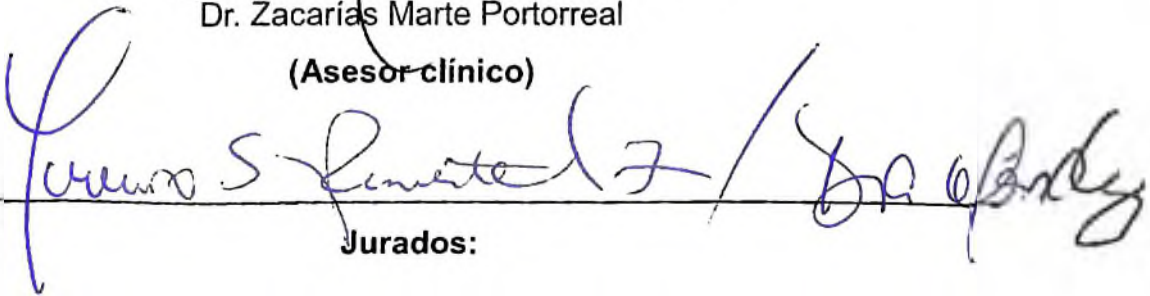
XII.3.1. Humanos			
Un sustentante			
Dos asesores (metodológico y clínico)			
Archivistas y digitadores (3 archivista y 2 digitadores)			
XII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	6 resmas	230	1380
Lápices	1 docena	6	72
Borras	6 unidades	4	24
Bolígrafos	1 docena	3	36
Sacapuntas	2 unidades	15	30
Computador Hardware:	1 lapto	14000	14000
Pentium III 700 MHz; 128 MB RAM;			
20 GB H.D.; CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Omni page Pro 10			
Dragon: Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data			
proyector	2 unidades	600	1,200.00
Cartuchos HP 45 A y 78 D	1 unidades	200	200
Calculadoras			16942
Total:			
XII.3 3. Información			
Adquisición de libros	2 libros	7700	7700
Revistas	8 documentos	2500	2500
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			10200
Total:			
XII.3.4. Económicos			
Papelería (copias)	100 copias	2	1,000 00
Encuadernación	9 lomos	675	6 075.00
Alimentación			2,000.00
Transporte			7,000 00
Imprevistos			2,000.00
Total:			45,217.00

XIII.4. Evaluación:

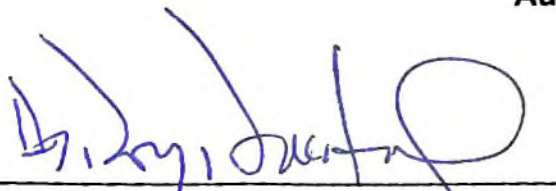

Dr. Jesús Manuel González Hernández
Sustentante


Dra. Claridania Rodríguez
(Asesor Metodológico)



Dr. Zacarías Marte Portorreal
(Asesor clínico)


Jurados:

Autoridades:


Dr. Rogelio Prestol
(Jefe de enseñanza)


Dr. Álvaro Gartner C.
(Coordinador de la residencia)


Dr. José J. Asilis-Zaiter
(Decano Facultad de Ciencias de la Salud)

Fecha de presentación: 8/2/17.

Calificación: 95