

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"CARCINOMA DE ENDOMETRIO"

(Estudio Retrospectivo de casos reportados en los Hospitales
San Juan de Dios, Roosevelt, INCAN e IGSS,
del 1o. de Enero de 1961 al 31 de Diciembre de 1980).

Héctor Romeo Menéndez Arriola

GUATEMALA, JUNIO DE 1981

INDICE

	Pag.
I. INTRODUCCION	1
II. CONSIDERACIONES:	3
1. ANATOMIA	3
2. INCIDENCIA	4
3. ETIOPATOGENIA:	6
A) ESTROGENOS Y ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL	6
B) VARIABLES ENDOCRINAS Y META- BOLICAS	14
C) HIPERPLASIA DEL ENDOMETRIO Y ADE- NOCARCINOMA (HISTOGENESIS)	16
D) FACTORES DE RIESGO	17
4. ANATOMIA PATOLOGICA:	18
A) MACROSCOPICA	18
B) MICROSCOPICA	21
5. CARACTERISTICAS CLINICAS	25
6. METODOS DIAGNOSTICOS:	28
A) TECNICAS CITOLOGICAS	28
B) TECNICAS HISTOLOGICAS	31
C) OTRAS TECNICAS	34
7. PRONOSTICO	37
8. TRATAMIENTO	42
III. OBJETIVOS	53
IV. MATERIAL Y METODOS	55
V. RESULTADOS	57
VI. DISCUSION	75
VII. CONCLUSIONES	81
VIII. RECOMENDACIONES	83
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	85

I. INTRODUCCION

El presente trabajo tiene por objeto conocer las características bajo las cuales se presenta el Carcinoma de Endometrio en nuestro medio, y básicamente conocer cuál es su incidencia, mediante el estudio de los casos diagnosticados en un periodo de veinte años (1o. Enero 1961 - 31 Dic. 1980), en los hospitales: General "San Juan de Dios", Roosevelt, INCAN e IGSS.

A pesar de existir varios trabajos de tesis previos, que tratan sobre el Carcinoma de Endometrio, creo que es posible un mejor conocimiento del mismo, mediante el estudio de una muestra más representativa, alcanzada tanto por un mayor periodo de tiempo, como por una mayor cobertura, dada por los distintos servicios públicos y semi-públicos de salud existentes en la capital de Guatemala, y que prácticamente serían los principales centros de detección del problema en el país.

En cuanto a la importancia de dicho carcinoma en sí, baste decir que, a pesar de ser el segundo en frecuencia de los cánceres ginecológicos (76), su pronóstico es bastante bueno, reportándose una sobrevivencia de cinco años para todos los estadíos, de 66.3 % (49,60), por lo que su diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado nos conducirían a una mayor disminución de la morbi-mortalidad por dicha enfermedad.

II. CONSIDERACIONES

1. ANATOMIA:

El útero es un órgano muscular de forma piriforme, ligeramente aplanado anteroposteriormente, situado en la línea media de la pelvis femenina entre la vejiga y el recto. Mide aproximadamente 7.5 cm. de longitud y 5 cm. de ancho. Está suspendido de las paredes laterales de la pelvis por medio de los ligamentos anchos, anteriormente por los ligamentos redondos, y posteriormente por los ligamentos útero-sacros. Las paredes del útero están compuestas de espesas capas de fibras musculares. Anteriormente está en relación casi directa con la vejiga. Posteriormente está en estrecho contacto con porciones del intestino delgado y el recto. Puede ser dividido en: fondo o porción superior, el cuerpo o sección intermedia, y el cérvix o porción inferior.

La cavidad uterina es un espacio triangular que se extiende desde el canal cervical a los orificios tubáricos (cuernos). Esta cavidad está recubierta por el endometrio, una membrana mucosa de epitelio columnar simple que contiene numerosas glándulas que se extienden dentro del espesor del músculo. El endometrio tiene un espesor de más o menos 2 mm. en el fondo, llegando a ser más delgado en el cuerpo y aún más (0.5 mm) al acercarse al cérvix. (92).

El endometrio está formado por epitelio y una lámina propia conjuntiva (estroma) que se continúa con la del miometrio. El epitelio está formado por 2 capas principales: una superficial (gruesa) o capa funcional, y una profunda (delgada) o capa basal. La capa funcional cambia netamente de carácter durante el ciclo menstrual y se elimina casi totalmente en el momento de la menstruación. El carácter de la capa basal no se modifica de manera notable durante el ciclo menstrual (27).

Linfáticos:

El útero tiene varias conexiones linfáticas intercomunicantes

que corren dentro de la mucosa, la muscularis y las áreas serosa y subserosa. La última recibe la linfa de las otras, llegando a ser un punto de origen para los troncos colectores. Los troncos colectores se originan en los bordes laterales del útero y se agrupan a sí mismos en 3 pedículos principales:

- 1) El pedículo útero-ovárico principia debajo del tubo uterino y viaja en el ligamento ancho hasta alcanzar el hilio del ovario, y luego se dirigen hacia los ganglios linfáticos preaórticos y lateroaórticos en el lado izquierdo, y a los ganglios linfáticos precavos y laterocavos en el lado derecho.
- 2) El pedículo ilíaco externo contiene un número menor de troncos que siguen una dirección transversal hacia afuera y terminan en los ganglios linfáticos del grupo ilíaco externo.
- 3) El pedículo del ligamento redondo está compuesto de un número pequeño de troncos que siguen el ligamento redondo desde su inserción en el fondo uterino hacia el canal inguinal y terminan en los ganglios linfáticos de la región inguinal.

Consecuentemente el drenaje linfático del cuerpo del útero puede finalmente terminar en los ganglios linfáticos paraaórticos, paracavos, ilíacos externos e inguinales (92).

Hemos hecho especial mención a los linfáticos del cuerpo uterino, por su importancia como sitios probables de metástasis del tumor primario, y que como se verá más adelante, su participación juega papel determinante en el pronóstico último de la enfermedad.

2. INCIDENCIA:

La frecuencia del carcinoma de endometrio muestra, en base a un estudio representativo realizado en Dinamarca, un aumento en

todos los grupos de edad (12). El carcinoma endometrial es, en su mayor parte, enfermedad relacionada con la menopausia y la postmenopausia; más del 90 % de los casos ocurren en mujeres que pasan de los 50 años de edad. La frecuencia en los Estados Unidos de N. A. es de 60 x 100,000 entre los 50 y los 54 años de edad, y de 2 x 100,000 entre los 30 y los 34 años. La incidencia actual es de 21 x 100,000 mujeres de todas las edades por año (85). El 4 % de los casos ocurren en menores de 40 años de edad (47). Estudios efectuados en Guatemala (3,4,74,98,99) aunque no especifican la incidencia x 100,000 mujeres, han encontrado una mayor presentación en pacientes cuyas edades oscilan entre 41 y 50 años o sea una década antes que la reportada en la literatura extranjera como edad promedio de 57 años (67).

El adenocarcinoma endometrial es en otras latitudes el cáncer invasivo más común del tracto genital femenino, y ocupa el tercer sitio más frecuente de malignidad en la mujer norteamericana. Aproximadamente 27,000 nuevos casos de carcinoma endometrial y 3,300 muertes por esta enfermedad, ocurrieron durante 1977 en dicha población (63).

En la I Clínica Ginecológica de la Universidad de Munich, la relación entre el carcinoma de endometrio y el de cérvix se ha desviado cada vez más en el sentido de mayor incidencia del carcinoma de endometrio y, por cierto, desde 1:17 (1916 - 1925), pasando por 1:8 (1926 - 1935), 1:6.7 (1936 - 1945), 1:6.4 - - (1946 - 1955), a 1:3.33 (1956 - 1965) (71). Distintos autores consideran que en la actualidad dicha relación se aproxima a 1:2 (7,72,73,76).

El aumento aparente del cáncer endometrial se debe a varios factores, entre los cuales se encuentran los siguientes: a) Aumento de la sobrevivencia esperada para la mujer, debido a mejores condiciones de vida. b) Disminución de la incidencia de cáncer invasivo de cérvix, debido al diagnóstico más temprano de lesiones precancerosas o carcinomas in situ del cérvix. c) El mayor conocimiento del riesgo de padecer carcinoma en la época postmenopáusica, espe-

cialmente en países desarrollados donde se le ha dado importancia a la relación del uso de estrógenos y cáncer de endometrio en la menopausia.

Como ejemplo de las diferencias regionales, una estadística comparativa entre el Department of Gynecology and Obstetrics, Medical School Osaka, y la I Clínica Ginecológica de la Universidad de Munich, muestra, en esta última ciudad, una frecuencia siete veces más alta en carcinoma de endometrio, que en Osaka (42). La relación entre carcinoma de endometrio y carcinoma de cuello es, en Osaka, de 1:24 (91), y en Munich de 1:3.3 (71). Las cifras de Osaka se pueden estimar, al respecto, como representativas de todo el Japón, ya que el informe del Comité para el Cáncer del Japón, del año 1967 solo señala en 121 el número total de casos de carcinoma endometrial, para todo el Japón en dicho año (43). En los países de Africa, el carcinoma de endometrio se registra hasta ahora, y es mucho más raro que en Europa o en Norteamérica, por ejemplo, entre las negras Bantú (101). La estimación debe tener en cuenta, sin embargo, que muchas africanas no llegan a vivir la edad de manifestación del mismo. Contrariamente a lo que ocurre en el caso del carcinoma del cérvix, para el carcinoma de endometrio las cifras de morbilidad se hallan, en Norteamérica, en una zona análoga para las poblaciones blanca y negra. (28).

3. ETIOPATOGENIA:

La etiología exacta de este padecimiento se desconoce. Se sospecha de muchos factores condicionantes que pudiesen ser la causa, cuyas teorías pasamos a considerar.

A.) ESTROGENOS Y ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL:

Numerosos autores han afirmado que el carcinoma endometrial es producido, o al menos favorecido en su crecimiento, por la acción de los estrógenos (67,97), siendo este efecto duradero y no balanceado (por progesterona) (89). En favor de este punto de vista se han presentado los siguientes argumentos:

- 1) El adenocarcinoma de endometrio es de 20-25 veces más frecuente en los tumores estrogénicos del ovario, tales como los tumores de la granulosa y los de la teca (7,72).
- 2) La hiperplasia cortical del estroma frecuentemente observada en los ovarios de estas pacientes (32,72).
- 3) Se ha demostrado un aumento de la incidencia de adenocarcinoma de endometrio en mujeres que han recibido, durante años, tratamientos estrogénicos (7, 32,67,72, - 89,97).
- 4) La poca incidencia en pacientes que han tenido ooforectomía previa (32,67,72), o en mujeres con agenesia ovárica (72). Únicamente se han publicado en la literatura mundial, 20 casos de carcinoma endometrial en pacientes castradas (43).
- 5) La asociación frecuente de historia de Hemorragia uterina que ha requerido legrado instrumental (32,67).
- 6) Se ha reportado una asociación entre carcinoma de endometrio y el síndrome de Stein-Leventhal (1,7,67).

Papel de los Estrógenos Exógenos:

Estudios recientes en la Literatura (2,22,41,54,58,86,106), a partir de 1975, han proclamado la premisa de que las pacientes que han usado terapia reconstitutiva con estrógenos exógenos, tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer endometrial. Casi todos estos estudios han demostrado una mayor incidencia de uso de estrógenos en pacientes que desarrollaron carcinoma endometrial, que en los controles comparados.

Sin embargo, Horwitz y Feinstein (36) sugirieron que todos los estudios que reportaron la asociación pudieron haber sufrido el mismo error sistemático. Ellos razonaron que el uso de estró-

genos puede causar síntomas (principalmente hemorragia postmenopáusica), conduciendo a efectuar medios diagnósticos como el legrado uterino, y consecuentemente al diagnóstico de cáncer uterino que de otra manera hubiese quedado sin diagnosticar. Puesto que los estudios convencionales basados en las comparaciones entre pacientes que presentan hemorragia uterina y sujetos de control que se presentan sin hemorragia, estarían predispuestos en que la selección de los casos sería condicional, en un grado considerable, en el uso de suplementos estrogénicos.

Para sojuzgar la posibilidad de que la selección de casos pudiese haber estado predispuesta en los estudios convencionales, Horwitz y Feinstein (36) llevaron a cabo un estudio restringido a mujeres que tuvieron dilatación y raspado uterino o histerectomía. La hemorragia uterina estaba presente en el 95 % de las mujeres con carcinoma endometrial. En general, y entre las pacientes y sujetos de control que presentaron hemorragia, encontraron solo una asociación ligera entre el uso de estrógenos y el carcinoma endometrial. Concluyeron que la magnitud de la asociación en los primeros estudios había sido grandemente sobreestimada. Su estudio, sin embargo, ha sido criticado por la selección parcial de los sujetos de control, ya que muchos de ellos tenían condiciones que se conoce son causadas por estrógenos (ej.: hiperplasia endometrial)(37).

Shapiro y cols. (80) efectuaron un estudio convencional de caso-control en el cual los sujetos de control no presentaban hemorragia uterina. El estudio tuvo 2 objetivos: evaluar la predisposición de selección que según Horwitz y Feinstein existía, y determinar si existe una asociación entre el uso de estrógenos y el carcinoma endometrial entre las mujeres en las cuales dicha predisposición no pudiese operar. La relación del uso de estrógeno a carcinoma endometrial fue evaluada cuando tal uso había continuado hasta el momento del diagnóstico, y cuando había sido discontinuado mucho tiempo antes. Presumiblemente, el uso discontinuado por largo tiempo no podría haber precipitado la hemorragia uterina, y en consecuencia, el diagnóstico de otra forma de carcinoma endometrial oculto. Los hallazgos de este estudio concordaron en general

con los reportes previos (2,22,41,54,58,86,106). Sus resultados sugirieron: que la proporción de carcinoma endometrial está incrementada en mujeres que usan estrógenos conjugados, relativamente a aquellas que no lo hacen; que la asociación es aproximadamente de la misma magnitud si el uso de estrógenos es continuo o cíclico; que no hay evidencia de una asociación cuando el uso dura menos de un año; que el riesgo aumenta con la duración del uso; que la asociación también está presente para cáncer invasivo; y que hay un efecto residual del uso de estrógenos en el riesgo de cáncer endometrial largo tiempo después que tal uso ha cesado.

Uno de los trabajos más recientemente publicados es el llevado a cabo en el Centro Médico de la Universidad de Duke por Jelovsek y cols. (40), habiéndose encontrado que el riesgo de cáncer endometrial en asociación con el uso de estrógenos es mayor en pacientes que son: blancas, nulíparas, hipertensas, diabéticas y de 60 años de edad o más. Estos autores comentan que en favor de la lesión asociada al estrógeno, está el hecho de que el riesgo de cáncer endometrial puede ser bajo o inexistente cuando la duración del uso es menor de 3 a 5 años (2,22,58), o cuando se agrega terapia progestínica (30, 61). También, el riesgo es menor para las lesiones más avanzadas (estadíos II a IV) (2,22,54,58), las lesiones más pobremente diferenciadas (23,24), y la condición de invasión miometrial profunda (54,58). Sus hallazgos sostienen esto e indican que el mayor riesgo está confinado al estadio I, y a las lesiones de grado 1, las cuales deberían tener un buen pronóstico.

Silverberg y cols. (83) hicieron un estudio para comparar los hallazgos clínicos e histopatológicos de carcinoma endometrial que ocurría en mujeres que habían recibido estrógenos exógenos y otras que no. Estos autores demostraron que los factores de riesgo para el carcinoma endometrial fueron en general, menos frecuentes entre las pacientes que usan estrógenos. La prevalencia tanto de diabetes como de obesidad fue más alta en pacientes no expuestas a estrógenos que las expuestas, así como la prevalencia de hipertensión y nuliparidad, pero en forma no significativa en estas dos últimas condiciones. Esto se comprueba por el hallazgo en cuanto a tratamiento en el sentido de que, un número significativo de pacientes que no utiliza-

ron estrógenos habían recibido únicamente radioterapia, lo que sugiere que esto podría haber sido debido en muchos casos a una prevalencia mayor de problemas médicos asociados entre estas pacientes, que las habría hecho médicamente inoperables. El examen histológico de los especímenes de histerectomía de las pacientes que tuvieron cirugía demostró una mayor proporción de invasión miometrial entre pacientes sin uso de estrógenos. Aunque las diferencias no sean estadísticamente significativas, los hallazgos histológicos sugieren una mayor representación de los patrones favorables (ej.: adenoacantoma) entre las pacientes con uso de estrógenos, y una menor representación de los patrones infavorables (ej.: carcinoma de células claras y carcinoma adenoescamoso o mixto).. Por último se determinó que la proporción de recurrencias en pacientes que utilizan estrógenos es menor con cada uno de los mayores tipos histológicos del tumor (adenocarcinoma, adenoacantoma y carcinoma adenoescamoso), así como con los tumores con elementos glandulares tanto con grado 1 como con grado 2.

Los beneficios de la estrogénoterapia han sido algunas veces controversiales, pero las indicaciones aceptadas incluyen el tratamiento de los bochornos y la vaginitis atrófica. Las fracturas debidas a osteoporosis son significativamente disminuidas con terapia estrogénica reitutiva (20,62), y además se ha sugerido que éstos actúan previniendo la hipertensión y la enfermedad cardiovascular, tanto directa como indirectamente (29).

La evaluación del riesgo versus el beneficio en prescribir terapia estrogénica reitutiva para cualquier paciente individual debería ser análoga, a aquella para el uso de contraceptivos orales por ejemplo, el riesgo es real, pero puede ser reducido por una evaluación y vigilancia cuidadosas de las pacientes, para hacer que los beneficios sobrepasen los riesgos. El incremento absoluto en cáncer endometrial para pacientes con terapia estrogénica reitutiva es probablemente del orden de 370 x 100,000 mujeres por año (54), comparado con la incidencia en mujeres postmenopáusicas no tratadas de 198 x 100,000 por año (19). Asumiendo una posibilidad de sobrevida de 90-95%, ya que van a ser lesiones tem-

pranas y bien diferenciadas, la proporción de muerte por cáncer estaría en el orden de 18.5 a 37 x 100,000 mujeres por año.

El riesgo tendría entonces que ser comparado con la frecuencia disminuida de osteoporosis sintomática, y la proporción resultante de muertes debidas a complicaciones. La reducción posible de hipertensión y enfermedad cardiovascular, los beneficios más subjetivos, y la calidad de vida (síntomas vasomotores, labilidad emocional, vaginitis atrófica, etc.), son mucho menores a pesar del riesgo.

Papel de los Estrógenos Endógenos:

Durante los años reproductivos, la secreción de estradiol por el ovario constituye la mayor fuente de producción de estrógeno. Además, existe producción extraglandular de estrona a partir de la androstenodiona circulante, derivada tanto de las glándulas suprarrenales como de los ovarios en cantidades aproximadamente iguales. Cuando la producción de estradiol ovárico disminuye en la menopausia, la fuente principal de estrógeno es la conversión periférica de la androstenodiona suprarrenal a estrona (82). Dos factores pueden incrementar la producción endógena de estrógeno en las mujeres postmenopáusicas: 1) Proporciones elevadas de producción de androstenodiona, y 2) conversión periférica aumentada de esta hormona a estrona. Aunque la cantidad de androstenodiona producida por las mujeres postmenopáusicas normales es la mitad de la de las mujeres premenopáusicas, el porcentaje de conversión de androstenodiona a estrona es aumentado por la edad, la obesidad, enfermedad hepática, y condiciones varias (81). Cualquier producción excesiva de androstenodiona, tal como la producida por ovarios poliquísticos, hipertecosis, o tumores ováricos virilizantes pueden conducir a una sobreproducción de estrona. Estos datos proveen algún conocimiento de como los factores predisponentes conocidos por muchos años, tales como obesidad y nuliparidad (ovarios poliquísticos) están relacionados al carcinoma endometrial. Se ha demostrado que una producción excesiva de estrógeno de más de 10

años después de la menopausia puede conducir a carcinoma endometrial (82).

Estudios in vitro de la dinámica de los esteroides en tejidos (96) mostraron que el estradiol es convertido casi exclusivamente a estrona, y que ésta abandona el tejido endometrial. Aunque, la estrona puede ser convertida a estradiol, la interconversión de los dos compuestos en el endometrio humano favorece la dirección oxidativa por acción de la deshidrogenasa de 17-beta-estradiol- (E_2DH) , es decir, hay una mayor conversión de estradiol en estrona. Esta, formada como un producto del metabolismo de estradiol puede no tener un efecto estrogénico directo ya que, no se han encontrado complejos de receptor de estrona ligados a la cromatina en el endometrio humano después de la incubación de cortes de tejidos previamente marcados con antígeno de estrona. Estudios efectuados por Gurpide y cols. (23) han encontrado que el carcinoma endometrial en mujeres postmenopáusicas, el patrón del metabolismo estrogénico se desvía en favor de la conversión de estrona a partir del estradiol, y como ya se mencionó, la estrona abandona el tejido, más que el estradiol. Estos argumentos por lo tanto, pondrían en discusión el verdadero papel que la estrona jugaría en la génesis del carcinoma endometrial, descrito anteriormente.

Adenocarcinoma Endometrial y el Síndrome de Stein-Leventhal:

Según Jafari y cols. (39) se han reportado en el idioma inglés 59 casos (incluyendo los propios) de ovarios poliquísticos asociados con adenocarcinoma endometrial. Las edades de las pacientes han oscilado entre 16 a 40 años.

Los niveles séricos de FSH en mujeres con S. de Stein-Leventhal son bajos, mientras que los niveles de LH son elevados, hallazgos que explican la falla de la maduración folicular y, por lo tanto, la anovulación (103). La hiperestimulación crónica inducida por los niveles elevados de LH pueden resultar en una producción aumentada de androstenodiona y testosterona. En estudios con animales se ha

demostrado que la estimulación andrónica conduce a una fibrosis capsular ovárica similar a la que se observa en el S. de Stein-Leventhal (103).

Estudios epidemiológicos en humanos han revelado que la circulación continua de estrógenos en ausencia de progesterona puede ser responsable para un alta incidencia de tumores uterinos (24). Aunque, la acción estrogénica sin oposición podría ser considerada como el factor causal, debería de enfatizarse que tanto el carcinoma endometrial como el síndrome de Stein-Leventhal están asociados con efectos metabólicos y endocrinos, un hecho que sugiere papeles potenciales hipotalámicos y pituitarios (67) en el desarrollo de los dos desórdenes.

Kistner y cols. (48) han indicado que endometrios netamente atípicos, y posiblemente adenocarcinomas iniciales en pacientes con S. de Stein-Leventhal pueden involucionar si se provoca la ovulación por medio del clomifeno. Novak (67) indica además, que la resección en cuña del ovario suele ir seguida de normalización en endometrios proliferativos o hiperplásicos.

La terapia progestínica de las mujeres jóvenes con S. de Stein-Leventhal no parece promover la fertilidad, y una vez que la terapia se ha descontinuado el endometrio usualmente retorna al estado hiperplásico (14). Sin embargo, ha habido un cierto número de casos de posible adenocarcinoma en fase temprana tratados satisfactoriamente con progesterona y en quienes más tarde se presentó embarazo (68). Inclusive, ha habido otros casos de carcinoma endometrial coexistiendo con embarazo intrauterino (46,78).

Jafari (39) considera que una paciente con S. de Stein-Leventhal debe ser considerada en riesgo para desarrollar carcinoma endometrial, con lo cual no concuerda Nisker (66), ya que en su estudio de 14 mujeres jóvenes con carcinoma endometrial, solo una presentó síndrome de Stein-Leventhal, por lo que éste concluye que aunque la enfermedad del ovario poliquístico puede predisponer al carcinoma endometrial, probablemente no sea un factor mayor para la mayoría de mujeres jóvenes que desarrollan cáncer endometrial.

B) VARIABLES ENDOCRINAS Y METABOLICAS:

Un dogma en ginecología es el concepto de que el adenocarcinoma endometrial está asociado a menudo con un desorden endocrino-metabólico manifestado por obesidad, infertilidad, y una disminución en la tolerancia a los carbohidratos. Existe considerable evidencia epidemiológica de que la obesidad y la infertilidad son factores de riesgo en el desarrollo del cáncer endometrial (53,104). Sin embargo, la elevada incidencia de diabetes frecuentemente citada en asociación con carcinoma endometrial aún permanece controversial (10,17). Tampoco existe uniformidad entre diversos autores en cuanto a niveles basales anormales de cualquier hormona pituitaria (LH, FSH), o de estrógenos, andrógenos o corticoides adrenales en pacientes con adenocarcinoma endometrial, así como en cuanto a las anormalidades reportadas de respuesta de hormona del crecimiento a hiper o hipoglicemia. Los datos más convincentes que soportan una anormalidad de la función endocrina, son los estudios de metabolismo de estrógeno y andrógeno en pacientes obesas con hiperplasia endometrial adenomatosa y adenocarcinoma. Existe evidencia de que un exceso de estrógeno, principalmente estrona, se produce por vía de la aromatización periférica de androstenediona en mujeres postmenopáusicas obesas con estas alteraciones (57). McDonald y cols. (57) indican que la obesidad es el común denominador, ya que la conversión de androstenediona a estrona está elevada en las postmenopáusicas obesas, ya sea que exista o no hiperplasia endometrial o neoplasia.

Lucas y Yen (53) efectuaron un estudio prospectivo para comparar los resultados de los índices endocrinos y metabólicos específicos, de un grupo de pacientes postmenopáusicas NO obesas con carcinoma endometrial, y un grupo con mujeres postmenopáusicas libres de cáncer, en iguales condiciones de edad y peso. Dentro de este contexto, su hallazgo más sorprendente fue la similitud de todos los niveles basales hormonales. Es decir, se encontraron niveles de LH, FSH, E_1 (estrona) y E_2 (estradiol) similares en el grupo con carcinoma y en el grupo control. No hubo alteración en la sensibilidad a la insulina, ni incremento en la intolerancia a los carbohidratos. Además, no se observó una secreción anor-

mal de hormona del crecimiento que supuestamente ocurre en respuesta a la hiper o hipoglicemia, en pacientes postmenopáusicas con cáncer endometrial. En conclusión, más que la existencia de desórdenes de la función hipotalámica-hipofisiaria en pacientes con carcinoma endometrial, este estudio sugiere una ausencia de desviaciones significativas del estado endocrino postmenopáusico usual (sin obesidad). "Es aparente que el problema primario de la paciente con carcinoma endometrial es la obesidad" (104).

En las pacientes con carcinoma de endometrio existe una actividad generativa reducida, en comparación con la norma, que se manifiesta en el mayor número de trastornos anovulatorios del ciclo y nuliparidad, o en un número menor de embarazos. El déficit generativo significa, sin embargo, una insuficiencia en fases gestagénicas y, con ello, una disminución en pausas de proliferación durante la época de la madurez sexual hasta la menopausia. La insuficiencia ovárica generativa se acomoda bien dentro del "tipo constitucional suprarrenal", que se observa con frecuencia en las mujeres afectadas de carcinoma endometrial. Se trata por lo común, de mujeres con fuerte estructura ósea, anchos hombros pelvis relativamente grácil, vientre poderoso y partes cervicales marcadas. En este tipo constitucional está aumentada la función suprarrenal en el sentido de la secreción de cortisona. Investigaciones realizadas por Karl y cols. (45) sobre la concentración de corticoides en el plasma, en 23 mujeres con carcinoma endometrial, muestran con 20.4 microgramos / 100 ml. por término medio, un valor que se eleva alrededor de una cuarta parte, en comparación con la normal con 15 microgramos. Esencialmente participantes son, al respecto, 13 mujeres con más de 70 Kg. de peso corporal, con un valor medio de 23.3 microgramos. Tras la estimulación por la ACTH alcanzan los carcinomas en pacientes obesas de más de 70 Kg. un valor medio de 35.5 microgs. frente a 28 microgs. en las no obesas. Por el contrario, la función tiroidea está alterada más bien en el sentido de hipotiroidismo, mientras que la concentración de insulina se encuentra elevada. En resumen, con esto se hallan de un lado, la hiperfunción de la corteza suprarrenal, el hiperinsulinismo, y el hipotiroidismo, y de otro, la insuficiencia ovárica generativa con un déficit en fases gestagénicas. Según Thies-

sen (94) la causa de este trastorno de la correlación se encuentra primariamente en el ámbito de la regulación central. Decisivos sin embargo, en la génesis del carcinoma de endometrio son, en último termino, los procesos en el propio órgano efector. Aquí, parte de las hormonas sexuales tienen una acción diferente sobre los receptores. Por el déficit en fases funcionales y una fase de proliferación alargada en correspondencia, se origina al cabo de años, un recambio celular no fisiológico. Se perturba el equilibrio entre el aumento y la diferenciación de las células, factor que, en relación con la génesis tumoral, puede llegar a ser de importancia. Según esto, existen puntos de apoyo bien fundados para que una predisposición genética unida a una insuficiencia ovárica generativa sean los factores predisponentes al desarrollo de carcinoma de endometrio(43)

C) HIPERPLASIA DEL ENDOMETRIO Y ADENOCARCINOMA (HISTOGENESIS):

Siendo el estrógeno la causa responsable de la hiperplasia del endometrio, y habiéndose observado que la terapéutica por estrógenos produce cuadros hiperplásicos difíciles de distinguir del adenocarcinoma, es lógico que este esteroide haya sido considerado como el factor posible o responsable en el desarrollo del cáncer endometrial. Sin embargo, hay que admitir que no se dispone de una prueba segura de que los estrógenos sean carcinógenos (67).

La asociación de hiperplasia y adenocarcinoma fue observada por primera vez por Taylor en 1932 (67). No solo puede coexistir el adenocarcinoma con la hiperplasia, sino que frecuentemente va precedido por ella cerca de la época de la menopausia. La frecuencia de cáncer en postmenopáusicas aumenta de aproximadamente 2-3% con la hiperplasia quística hasta la cifra de 10-25% con la hiperplasia adenomatosa o atípica (72).

Botella (7) piensa que el carcinoma endometrial tiene como base histogenética una hiperplasia endometrial de larga duración. Primeramente la hiperplasia sería "típica" y progresivamente se iría estableciendo una "displasia glandular", hasta alcanzar el grado

de "hiperplasia atípica". La hiperplasia atípica se caracteriza por: 1) Desorden proliferativo glandular; 2) gran actividad mitótica, y 3) disminución del estroma, crándose un estado de apelonamiento glandular, con interposición escasa de estroma entre las glándulas.

A expensas de estas hiperplasias atípicas, que son características de la época senil, es como se desarrollan los adenocarcinomas del endometrio, encontrándose en muchos casos grados transitorios entre una y otra forma. Se cree que estas hiperplasias atípicas se desarrollan con mayor facilidad en la mujer vieja que en la joven, ya que en ésta, la descamación periódica impide a las células endometriales envejecer y, por lo tanto, desarrollar un cierto grado de atipia.

D) FACTORES DE RIESGO (RESUMEN DE ETIOLOGIA):

Se considera que la estrogenoterapia aumenta el peligro de presentar carcinoma endometrial en el grupo menopáusico por un factor de 4.5 a 13.9 según la duración del tratamiento y la posología (54,86,106).

La edad de la menopausia también es factor de riesgo, pues el peligro aumenta en 2.4 veces en las mujeres en quienes la menopausia ocurre después de los 52 años de edad (47).

La obesidad es otro factor de riesgo comúnmente relacionado. Wynder y cols.(104) comprobaron que el peligro era 9 veces mayor en mujeres cuyo peso excede en 23 Kg. del promedio que en testigos, en tanto que es 3 veces mayor en quienes pesan de 9.5 a 23 Kg. sobre el promedio. Se considera que el peligro es 3 veces mayor en nulíparas que en mujeres con 5 hijos (56). Entre otros factores de riesgo que suelen considerarse se cuentan: hipertensión arterial, hemorragia disfuncional, anovulación, tumores ováricos funcionales y antecedentes familiares de cánceres mamarios y genitales frecuentes. Esta última relación sugiere predisposición genética para algunos cánceres genitales, aunque se desconoce el grado verdadero de riesgo (47).

El factor de riesgo más íntimamente relacionado es la aparición de cambios hiperplásicos en el endometrio. En 1947 Gusberg describió la entidad de hiperplasia adenomatosa, y en pacientes vigiladas de manera prospectiva durante más de 10 años, comprobó que el índice de progreso de hiperplasia adenomatosa a adenocarcinoma fue de 11.8 % (26). Desde entonces, otros autores han comprobado que hay precursores del carcinoma endometrial, aunque el índice real de progreso ha sido disimulado por el uso de distinta nomenclatura. Por ej.: lo que Gusberg describió como hiperplasia adenomatosa intensa es semejante a lo que Hertig llamó carcinoma in situ del endometrio, y a la descripción de Te Linde de hiperplasia atípica (27).

4. ANATOMIA PATOLOGICA:

A) ASPECTO MACROSCOPICO:

Según Novak (67) el adenocarcinoma puede presentarse en 2 formas principales, que no siempre pueden individualizarse claramente: la forma difusa y las formas circunscritas. En la primera, gran parte o la casi totalidad de la superficie endometrial se halla afectada por el proceso. En las formas circunscritas, aparte de la etapa de la enfermedad, el adenocarcinoma parece estar limitado a una zona relativamente pequeña del endometrio, a pesar de una amplia invasión del miometrio.

Los tumores endometriales se originan primero como lesiones in situ, que en etapa ulterior se transforman en focos aislados de engrosamiento endometrial en las paredes del cuerpo, el fondo, o en la región de los cuernos uterinos. Algunos se convierten en masas polipoides nodulares y duras. Otros se desarrollan dentro de la pared infiltrándola. Con el tiempo, ambas variantes se tornan fungiformes hacia la cavidad endometrial y adquieren carácter invasor (72). Por invasión directa el tumor puede ulcerar el cérvix y extenderse hacia las bóvedas vaginales (1). Por la acumulación de tejido, el útero aumenta de volumen, a menudo de manera asimétrica. A medida que

el tumor infiltra y sufre esfacelo, se producen ulceraciones o cavidades irregulares profundas. Con el tiempo, el tumor se extiende por el miometrio y llega a producir nódulos subserosos y serosos; finalmente se propaga a los tejidos periuterinos por continuidad. Así, los ligamentos anchos y los fondos de saco laterales y la pelvis pueden ser ocupados por la neoplasia, lo cual produce masas palpables (72). En los casos avanzados puede ocurrir invasión a la vejiga y al intestino delgado y grueso (1).

La Extensión del tumor a la región de los cuernos y las trompas de Falopio puede resultar de invasión directa de estas estructuras o por un embolismo tumoral que conduce a un crecimiento separado. Höeg demostró a través de examen citológico postoperatorio, que las células de carcinoma de endometrio se difunden a las trompas y a la cavidad peritoneal. Parece cierto también, que la mayoría de estas células no quedan viables (1). En pocos casos (5 %) el tumor se propaga a las trompas o a los ovarios (1,72).

Las metástasis linfáticas usualmente no aparecen hasta que la enfermedad está moderadamente avanzada. Estas incluyen a los ganglios linfáticos ilíacos externos, paraaórticos e inguinales. Las metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos ocurre en el 15 % de los casos (1). Esta frecuencia es menor (2 %), cuando está atacado solo el fondo uterino, pero aumenta (50 %) si la lesión primaria está cerca de la unión cervical (76). Las metástasis retrógradas a través de la mucosa vaginal pueden resultar en implantes en el tercio inferior de la vagina y en la vulva (1). Por propagación hematógena puede haber metástasis en la superficie peritoneal, hígado, pulmones, huesos, cerebro (1,72,76), y aún en cuero cabelludo (70).

El sarcoma del útero es mucho menos frecuente que el adenocarcinoma; los sarcomas constituyen menos del 5 % de todos los tumores malignos del útero (67). Se acepta unánimemente que el sarcoma del útero puede originarse de cualquiera de los elementos del tejido conectivo que forman el órgano, así, puede nacer del miometrio, endometrio, vasos sanguíneos, o un mioma. El sarcoma del endometrio es menos frecuente, pero más maligno que el leiomiomasarcoma, y la recuperación es probablemente del orden

del 25 %. El tumor presenta macroscópicamente una arquitectura polipoide. Sin embargo, los pólipos benignos suelen ser más lisos y menos friables que estas lesiones. Algunos autores sugieren que los carcinomas de endometrio pueden nacer de pólipos preexistentes. Fahrund, en un estudio de 236 casos de úteros postmenopáusicos, encontró una incidencia de pólipos endometriales que era 8 veces mayor en pacientes con carcinoma que sin él (1). En ocasiones, tanto el tejido conectivo como el epitelio se han estimulado para su transformación maligna con el desarrollo de un "carcinosarcoma". Esto debiera considerarse simplemente una variante del sarcoma del endometrio y se compone solamente de elementos homólogos (en contraste con el sarcoma mixto mesodérmico). Los tumores mesodérmicos mixtos son sarcomas del estroma que también contienen elementos "heterólogos" como hueso, cartílago, y músculo estriado. En general se acepta que los elementos extraños provienen de simple metaplasia de la célula madre común del estroma (conducto de Müller). Baggish sugiere que no procede establecer una distinción entre carcinosarcoma y tumores mesodérmicos mixtos, y que hemos de considerar estos como simples variantes del carcinoma de endometrio (67). Se ha señalado en la mayor parte de los informes sobre estos tumores la frecuencia de irradiación previa como agente etiológico.

ESTADIO ANATOMICO (CLASIFICACION CLINICA):

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y más tarde, el Colegio Norteamericano de Obstetricia y Ginecología han recomendado establecer las etapas del carcinoma endometrial corporal así:

Etapla O. Signos Histológicos sospechosos de malignidad no demostrada.

Etapla I. El carcinoma está limitado al cuerpo.

I a. La Longitud de la cavidad uterina es de 8 cm. o menos.

I b. La Longitud de la cavidad uterina es de más de 8 cms.

(En etapa I los casos deben calificarse mientras son adenocarcinomas muy bien diferenciados; diferenciados pero con porciones sólidas (intermedia); y predominantemente sólidos o carcinomas indiferenciados).

Etapla II. El carcinoma ha afectado cuerpo y cuello.

Etapla III. El carcinoma se ha extendido fuera del útero, pero no fuera de la pelvis verdadera.

Etapla IV. El carcinoma se ha extendido fuera de la pelvis verdadera o ya ha afectado la mucosa de vejiga o recto.

El Comité Norteamericano Conjunto y la Unio Internationale Contre le Cancerum, para establecer las etapas del cáncer han preconizado clasificar cualquier tumor con términos como T (tumor - primario), N (participación de ganglio; nodo linfático), M (metástasis); todos ellos se califican numéricamente según la extensión.

Según Novak (67), aún admitiendo la necesidad de la estandarización, no es adecuada tal clasificación (T,N,M,), ya que resulta poco práctica aplicada a los procesos malignos del útero.

Los casos del carcinoma de endometrio deben ser claramente indetificados como teniendo la lesión primaria en el cuerpo uterino. El mismo esquema de clasificación debe ser usado para todos los tipos histológicos de la enfermedad. El procedimiento a seguir en el establecimiento del estadío debe basarse en: a) el exámen clínico cuidadoso antes de iniciar un tratamiento definitivo, para determinar lo más cercanamente posible la extensión anatómica de la enfermedad, y b) la confirmación histológica. En casos raros puede ser difícil determinar si el carcinoma se origina en el canal endocervical o en el cuerpo del útero. También en raras situaciones es difícil diferenciar un adenocarcinoma primario del ovario con metástasis al endometrio, de un adenocarcinoma primario en el endometrio con metástasis al ovario (73).

B) ASPECTO MICROSCOPICO:

El diagnóstico microscópico se basa en dos hechos principales:

- 1) La disposición o arquitectura. En el adenocarcinoma endometrial no existe una distribución ordenada de las glándulas, que muestran un notable aumento, tanto numérico como en caracteres atípicos en grado variable con tal hiperplasia adenomatosa que se oblitera el estroma ("glándulas espalda con espalda", apilotamiento o acumulación), formación papilar por aumento de la estratificación y proliferación celular que se oblitera la imagen glandular.
- 2) Cambios celulares individuales. Las células muestran grados variables de inmadurez y desdiferenciación, con núcleos pleomórficos anormales; muchos de ellos tienen hiperchromatosis, actividad mitótica anormal y otros signos de anaplasia (67).

TIPOS HISTOLOGICOS:

Los adenocarcinomas constituyen aproximadamente del 90 - (73) al 95 % (67) de los carcinomas del endometrio. Los adenocarcinomas se han subdividido en múltiples tipos histológicos, pero la clasificación más frecuentemente usada es la que está de acuerdo con su anaplasia.

Grado 1: bien diferenciado (60 % de incidencia).

Grado 2: moderadamente diferenciado (25 % de incidencia).

Grado 3: pobremente diferenciado (15 % de incidencia) (73).

Parece comprobado que en la mayor parte de los casos el grado microscópico generalmente es paralelo a la invasión del miometrio y al pronóstico (67).

VARIANTES HISTOLOGICAS DEL ADENOCARCINOMA DEL ENDOMETRIO:

Carcinoma in Situ:

Es la siguiente etapa en la transición de una lesión benigna a

maligna. Este es un cambio maligno evidente en la estructura celular, pero su extensión se halla limitada por la membrana basal. Este es un carcinoma verdadero, por consiguiente irreversible (32). Novak deplora el uso de este término aplicado a todos los tipos de pequeñas desviaciones de la hiperplasia endometrial típica. La naturaleza maligna del adenocarcinoma verdadero, como lo indica su diseminación a los ganglios linfáticos, queda demostrada cuando sus células rompen a través de la membrana basal. Existe por lo tanto, una especie de escalones histológicos, entre la hiperplasia atípica y el adenocarcinoma, y no se sabe con seguridad el momento en que la lesión toma verdaderas características malignas. En el grupo dudoso, lo más seguro es tratar las lesiones como cáncer (67).

Adenoacantoma del útero:

Esta variante específica del adenocarcinoma del endometrio se caracteriza por la presencia de muchas células planas (escamosas) llenando las luces glandulares, revistiendo o sustituyendo el endometrio superficial, o efectuando ambas cosas. Las células planas son bien diferenciadas, manifiestamente benignas; cuando esta metaplasia escamosa ocurre junto con el adenocarcinoma, la lesión es maligna. Es el "componente glandular" el decisivo; de hecho esta misma metaplasia plana puede ocurrir en presencia de hiperplasia benigna del endometrio. En todo caso, el descubrimiento de células planas en el endometrio no es normal, pero puede ocurrir por causas tan diversas como infección crónica, cuerpos extraños como el DIU, irritación, deficiencia de vitamina A, estímulo hormonal o neoplasias.

Como ya se indicó en el adenoacantoma, el grado de adenocarcinoma es más importante que la metaplasia escamosa, a no ser que exista un carcinoma escamoso verdadero asociado; cuando ambos componentes son francamente malignos (adenocarcinoma y carcinoma escamoso) puede emplearse el término de carcinoma mixto del cuerpo uterino (adenoescamoso).

El carcinoma epidermoide (cérvix) puede invadir el endome-

trio; pocas veces nace básicamente en el cuerpo. El origen más probable sería una degeneración maligna de las células planas, generalmente benignas, del adenoacantoma. El adenoacantoma se observa entre el 10 y el 35 % de los procesos malignos del endometrio (67).

Sarcomas:

Los sarcomas se dividen en 4 categorías: 1) Puro (una línea celular), 2) Mixto (más de una línea celular), 3) Homólogo (estructuras mesenquémicas constituyentes del útero), y 4) Heterólogo (estructuras mesenquémicas que no se hallan normalmente en el útero). Las variedades comunes son sarcomas del estroma del endometrio, leiomiosarcoma, sarcoma mixto mesodérmico (sarcoma mixto Mülleriano), carcinosarcomas y otros tipos raros (73).

Microscópicamente, el sarcoma del endometrio muestra proliferación intensa de los elementos del estroma, con pérdida progresiva de las glándulas del endometrio. Hay hiperchromatosis nuclear intensa, actividad mitótica y pleomorfismo (67).

Mesonefoma del endometrio (Carcinoma endometrial de células claras):

En ocasiones puede observarse la imagen clásica de un mesonefoma naciendo del endometrio, en ausencia de cualquier otro origen primario en ovario, vagina u otra parte. La imagen de célula clara parece predominar, pero puede observarse el tipo tubular papilar revestido de un epitelio plano con clavos. Como los restos vestigiales del conducto mesonefrico no ocurren en el endometrio, puede teorizarse acerca de una posible localización aberrante para estos restos embrionarios. También se puede especular acerca de diversos cambios degenerativos (grasosos) y Metaplásicos (67).

Carcinoma Mucinoso del endometrio:

Un pequeño porcentaje de carcinomas endocervicales produ-

cen grandes cantidades de mucinas extra e intracelulares, y han sido referidos como carcinomas coloides o mucinosos. Se sabe que el endometrio normal y los carcinomas endometriales producen mucopolisacáridos, pero son usualmente mínimos y están situados dentro de la luz glandular y sobre la superficie de las células. Existe una variedad de carcinoma endometrial que produce grandes cantidades de mucina. Tiltman y otros autores (93) reportan varios casos de esta variedad de carcinoma endometrial.

La explicación de su origen es la siguiente: el conducto paramesonefrico, del cual se deriva el tracto genital femenino interno, se diferencia en los tipos epiteliales vistos en las trompas de Falopio, el endometrio, el endocervix y el ectocervix manteniendo un potencial metaplásico durante toda la vida. Así por ejemplo, la metaplasia escamosa es común tanto en el endometrio no neoplásico como en los carcinomas. Los carcinomas papilares endometriales con "cuerpos de psammoma" muestran una gran semejanza con los carcinomas de las trompas de Falopio y ovario. Solomón y Polishuk (88) han descrito metaplasia mucosa del endometrio que semeja glándulas endocervicales, y adenofibromas papilares del endometrio que usualmente contienen células mucosas secretoras similares a las del endocervix. No es sorprendente por lo tanto, que los carcinomas mucinosos que semejan a los que se encuentran en el endocervix, nazcan en el endometrio. Antes de sugerir un diagnóstico de carcinoma mucinoso del endometrio, sin embargo, es necesario excluir metástasis de cualquier otra parte, tal como el tracto gastrointestinal, endocervix u ovario.

5. CARACTERISTICAS CLINICAS:

El carcinoma de endometrio puede ser asintomático durante largo tiempo. Solo produce síntomas cuando origina erosión de la superficie endometrial o se propaga más allá del cuerpo uterino. El signo temprano más común es la hemorragia anormal, generalmente después de la menopausia. En el caso de mujeres que todavía menstrúan, es frecuente observar menorragia. Aproximadamente el 75 % de los casos ocurren en postmenopáusicas, 15 % en meno-

páusicas y 10% en mujeres menstruantes (67).

Después de la hemorragia el síntoma más importante es un exudado anormal, al principio acuoso, maloliente, y luego mezclado con sangre. Las quejas de "dolores menstruales" a menudo son debidas a retención de sangre o líquidos, y a las contracciones uterinas resultantes. El dolor no es un síntoma temprano. Cuando aparece es persistente y progresivo, irradiándose de la región lumbar alrededor del abdomen bajo y hacia las caderas y los muslos. Los síntomas urinarios rara vez están presentes, y la compresión del uréter y la enuresis son menos frecuentemente observados que en el cáncer de cérvix. La constipación es causada por presión mecánica sobre el recto sigmoide cuando el tumor llega a ser voluminoso (1). Sexta edición 1970 (p.p 894 - 900).

Como ocurre con el cáncer en otras localizaciones, la pérdida de peso y la debilidad general, no ocurren sino hasta etapas invasoras tardías de la enfermedad. Por su parte, la anemia puede ser intensa si hay pérdida notable de sangre.

Antecedentes:

Se tiene por segura una "disposición familiar" según diversos autores (43). Se señala en un 16 % la coincidencia entre parientes de primer grado.

Desde el ángulo ginecológico, la fecha promedio de la menarquía, de 13.9 años, se halla en la zona normal (44). La fecha promedio de la menopausia es, no obstante, en la mayoría de las estadísticas demorada en un año, en comparación con los controles (42). Las enfermas de carcinoma de endometrio son, con probabilidad estadística, más frecuentemente nulíparas que las mujeres de control: la diferencia es del 20 %. A una cifra promedio de partos de 1.9 en pacientes con carcinoma, corresponde en los grupos colectivos un 3.6, por término medio. (Ver Tabla No. 1).

El tamaño del útero en mujeres con carcinoma del endometrio usualmente aumenta, y así, la longitud media de sondaje es de 8.2 cm.

TABLA No. 1:

Frecuencia porcentual de caracteres ginecológicos en mujeres con carcinoma de endometrio y sin él (Estadística de conjunto de la bibliografía mundial). (43)

CARACTERES GINECOLOGICOS	Grupos de comparación (diferencia $p \leq 0.01$)			
	Ca. de endometrio		Controles	
	No. Casos	%	No. Casos	%
Trastornos-ciclo	459 (2)*	29.8	436 (2)	13.8
Mioma	1174 (5)	24.3	1902 (5)	12.6
Nulíparas	1612 (8)	26.0	2058 (8)	16.2
		Valor $\bar{X}$:		Valor $\bar{X}$:
Embarazos	230 (2)	1.9	253 (2)	3.6

* Número de grupos.

TABLA No. 2:

Frecuencia porcentual de caracteres extragenitales en mujeres con carcinoma de endometrio y sin él (Estadística de conjunto de la bibliografía mundial). (43)

CARACTERES GINECOLOGICOS	Grupos de comparación (diferencia $p \leq 0.01$)			
	Ca. de endometrio		Controles	
	No. Mujeres	% de Ca.	No. Mujeres	%Ca.
Obesidad	1248	60.6 (± 20.9)	669	33.5 (± 23.8)
Hipertensión	437	46.7 (± 16.5)	6499	39.4 (± 2.3)
Tolerancia a glucosa	225	39.6 (± 23.1)	275	13.8 (± 99.7)
Diabetes	1183	9.0 (± 7.0)	2356	3.3 (± 2.7)

frente a los 7.6 cm. en las mujeres de la misma edad (8) sin carcinoma. Los miomas se advierten, según numerosas estadísticas, con frecuencia doble de lo esperable en las pacientes con carcinoma. (Tabla No. 1).

Cuando se habló de la etiología del carcinoma de endometrio, se mencionó que se presumía una producción estrogénica suprarrenal aumentada en las mujeres postmenopáusicas de peso superior al normal. Por un lado, grandes estadísticas de conjunto señalan, que en mujeres con carcinoma de endometrio, se observa obesidad en casi 2/3 de los casos, frente a 1/3 de los sujetos control. Sin embargo, Lochmüller (52) no encontró, entre las obesas, un aumento de cánceres endometriales. Existen diferencias significativas en los síntomas íntimamente correlacionados con la obesidad: hipertensión, disminuida tolerancia a la glucosa y diabetes manifiesta. (Ver Tabla - No. 2).

6. METODOS DIAGNOSTICOS:

En la mayor parte de las prácticas clínicas no se han utilizado como método integrante de la valoración sistemática, técnicas para diagnosticar carcinoma endometrial. Al seguir aumentando la frecuencia del mismo y la proporción de adultas postmenopáusicas, aumentará la necesidad de diagnóstico temprano y se insistirá más en los exámenes de selección.

A) TECNICAS CITOLOGICAS:

Frotis Vaginales y Cervicales de Papanicolaou:

Los frotis vaginales y cervicales sistemáticos de Papanicolaou se consideran en general técnicas no fidedignas de selección para carcinoma endometrial a causa de la frecuencia alta de datos negativos falsos. En diversos estudios se indica una posibilidad de 18 - a 66 % (47). Aún así, estos frotis pueden brindar muchos, tales como hiperestrogenismo.

A diferencia de las células cervicales, las endometriales no se

descaman constantemente durante el ciclo menstrual. Por lo regular se presentan en la vagina únicamente en la primera mitad del ciclo menstrual en premenopáusicas. En 453 mujeres en quienes se obtuvieron células endometriales normales por aspiración endocervical en la segunda mitad del ciclo, Ng. y cols. advirtieron frecuencia de anomalías celulares de 28.5 % que incluía frecuencia de adenocarcinoma de 2 % (65). En el grupo postmenopáusico investigaron todos los casos en los cuales había descamación de células endometriales, fuesen normales o no. En este grupo la frecuencia de anomalías citológicas fue de 54.3 %, que incluyó frecuencia de adenocarcinoma del 5.7 %. En consecuencia, las células endometriales exfoliadas encontradas en el frotis cervical o vaginal de la postmenopáusica deben considerarse anormales hasta probar lo contrario.

La muestra debe obtenerse del fondo de saco vaginal posterior con una espátula o un hisopo de algodón. Se extenderá uniformemente y de manera delgada sobre una superficie extensa con el fin de obtener una capa monocelular. Es importante la fijación inmediata, pues las células endometriales experimentan degeneración rápidamente, incluso más que las cervicales; una vez que la muestra se ha desecado, se torna prácticamente imposible la interpretación exacta de estos frotis.

La muestra también se puede obtener de las regiones ecto y endocervical. Esta se obtiene sistemáticamente como parte de la prueba de Papanicolaou en la mayor parte de instituciones. Las células que brinda este frotis son mejores para descubrir lesiones cervicales, pues se conservan adecuadamente y hay mayor concentración de células y menor contaminación por el contenido vaginal.

Técnicas de Aspiración Endometrial:

Desde hace más de 35 años se dispone de técnicas de aspiración para diagnóstico citológico. Se coloca una cánula de calibre pequeño en la cavidad uterina y se obtienen muestras por presión negativa producida por una jeringa. Se extienden las muestras en un

portaobjetos y se fija como los frotis sistemáticos de Papanicolaou. Las ventajas de la técnica de aspiración incluyen sencillez relativa y abundancia de material celular obtenido, que incluye fragmentos tisulares. La mayor parte de estudios sobre técnicas de aspiración han informado exactitud de 84-93 %. Se han presentado muchas modificaciones a esta técnica básica, y la última es la informada por Isaacs (38).

El aparato de Isaacs para tomar muestras celulares es una cánula flexible de metal de 1.9 mm. de diámetro, que puede introducirse incluso 7 cm. en la cavidad endometrial. Posee muchos orificios para obtención de muestras. Un protector cervical cierra herméticamente el orificio externo del útero y ayuda a crear vacío para aspirar el material endometrial, y para impedir contaminación celular del cuello uterino. Para efectuar la aspiración, se conecta el extremo de la cánula a una jeringa corriente. No se necesita anestesia. Se ha demostrado una exactitud del aparato de Isaacs para los casos de carcinoma endometrial del 97 % (47).

En un estudio para determinar su efectividad, se demostró que tenía como desventaja la falta de correlación entre el diagnóstico citológico y el histológico de estados patológicos no cancerosos en el útero (53 de 91 casos) (47). El análisis del material histológico reveló muchos casos en los cuales se presentaban áreas anormales pequeñas, de la índole de hiperplasia, pero no se incluyeron en el diagnóstico histológico. Estos focos se descubrieron por métodos citológicos y no histológicos, a causa de la sensibilidad de los primeros, lo cual puede explicar algo de discrepancia. Esta diferencia exigiría efectuar muchas veces dilatación y raspado sin datos patológicos. Tiene mayor importancia, sin embargo, que ninguna de las lesiones precursoras asociadas al adenocarcinoma pasó inadvertida por esta técnica de aspiración, y el índice de exactitud para diagnosticar carcinoma endometrial es alto.

Lavado a Presión o a Chorro:

Esta es una de las técnicas citológicas más empleadas. Consiste

en jeringa, recipiente para solución salina y cánula de calibre doble con 4.6 mm. de diámetro, provista de un tapón ajustable de caucho. La cánula se introduce en el útero con el tapón contra el cuello de la matriz para crear una cavidad cerrada (aparato de Gravlee). La presión negativa obtenida por la jeringa hace que la solución salina pase del recipiente a la cavidad uterina y después a la jeringa - (16).-

La solución salina obtenida de esta manera puede manejarse de 3 formas. En la mayor parte de los laboratorios se centrifuga la solución y se prepara en frotis directo con el sedimento. En otros se centrifuga la solución a través de un filtro Millipore y después se preparan laminillas del sedimento en el filtro. Hay autores que preparan laminillas del sedimento en el filtro. Hay autores que centrifugan la solución, incluida la punta de la cánula, para obtener una preparación en bloque celular, que técnicamente es método histológico. Diversos estudios con estas preparaciones nos muestran resultados con índices de exactitud que varían de 66 a 97 % . La desventaja máxima es la dificultad para obtener material adecuado, sea cual sea la técnica con que se maneje posteriormente. Otra desventaja es el calibre grande (4.6 mm.) de la cánula, que posiblemente necesite dilatación, en especial en pacientes postmenopáusicas.

B) TECNICAS HISTOLOGICAS: (47)

Estas han ganado mayor aceptación que las técnicas citológicas. La ventaja es que se obtienen muestras estándar que pueden ser manejadas fácilmente e interpretadas por la mayoría de los patólogos, de modo que pueden diagnosticarse lesiones precancerosas y cancerosas. Las desventajas son que cualquier manipulación intrauterina, especialmente cuando se efectúa biopsia, puede ser dolorosa, y la muestra obtenida solo es representativa, de modo que con facilidad pasan inadvertidos datos patológicos focales.

Biopsia Endometrial:

La biopsia endometrial valiéndose de una cucharilla cortante, como la de Kevorkian o Meigs, ha gozado de popularidad a causa

de la sencillez relativa y porque no se necesita más equipo que pinzas tenáculo. Por la forma, el material de biopsia se retiene en la cucharilla y puede quitarse fácilmente con pinzas delicadas para colocarlo en un recipiente de muestras. La pieza habrá de sumergirse en solución de Bouin, pues conserva mejor los detalles nucleares que la solución de formalina, aunque muchos patólogos no consideran que sea crítico emplear la primera solución.

Puede obtenerse una muestra tisular adecuada con la cucharilla de Novak. La presión negativa obtenida con una jeringa atrae la pieza al interior de la cucharilla. El diámetro externo de 3mm. puede causar dificultad si el orificio cervical presenta estenosis, aunque, el índice de fracaso a causa de incapacidad para introducirla por el orificio interno es bajo.

Aspiración Vabra:

Descrita inicialmente en Europa en 1968, como producto secundario de la cucharilla con aspiración utilizada para abortos en el primer trimestre, la técnica de aspiración Vabra alcanzó uso clínico extenso en Estados Unidos de N. A. en breve tiempo. El instrumento consiste en una cánula metálica de 3mm. de diámetro conectada a un cilindro de plástico en el cual queda atrapada la muestra. En el extremo de la trampa para muestras se conecta un aparato de aspiración que produce presión negativa.

Se emplean pinzas tenáculo para estabilizar el útero y se obtienen muestras de los 4 cuadrantes, generalmente en total 4 a 6. La exactitud de este método para carcinoma endometrial ha variado según diversos autores entre 74 y 100 %. Los problemas observados con el aspirador Vabra incluyen: incapacidad para introducir el aparato en el orificio cervical externo por extenosis, incapacidad para obtener muestras adecuadas de la cavidad uterina grande y para descubrir pólipos endometriales voluminosos. Aunque esta técnica puede hacerse sin internar a la paciente y sin anestesia, más del 20 % de las mujeres sufren dolor intenso. Por este motivo la aceptación por parte de las mujeres podría ser problema si esta técnica se emplea como procedimiento sistemático de selección.

Dilatación y Raspado:

La dilatación y el raspado (D y R) es, con mucho, la técnica más fidedigna para diagnosticar anomalías intrauterinas. Es la norma con la cual se comparan la mayor parte de los demás procedimientos. Por desgracia, los resultados negativos falsos solo pueden comprobarse por extirpación del útero. En 83 casos en los cuales se hizo diagnóstico de carcinoma endometrial por dilatación y raspado, Vuopala repitió el procedimiento 3 a 6 semanas después y no descubrió datos de carcinoma en 8 casos; sin embargo, el diagnóstico se comprobó por otros procedimientos, que incluyeron 4 histerectomías, 3 de aspiración Vabra y 1 de lavado a chorro (100). Además, hay muchos casos plenamente comprobados de carcinoma endometrial no diagnosticados por dilatación y raspado. Consideramos que este procedimiento es a ciegas, pueden pasar inadvertidas zonas extensas de la cavidad endometrial, incluso para el operador más experimentado.

Hasta fecha reciente, casi todas las dilataciones con raspado se efectuaban en el hospital con anestesia general, siendo el costo elevado y habiendo morbilidad potencial por la anestesia. Actualmente, la mayor parte de los procedimientos pueden efectuarse en pacientes externas con anestesia local, indicándose a la paciente que se abstenga de comer después de la medianoche y que se presente para efectuar D y R por la mañana. Se administra sedación con 25 mg. de meperidina y 5 mg. de diacepam por vía IV lenta en 5 minutos. Además, se inyectan un total de 20 cc. de lidocaína al 1 % en los sitios correspondientes a las 3, 4, 8 y 9 horas de la esfera del reloj, para bloqueo paracervical. La paciente tolera bien el procedimiento y puede volver a casa en término de 2 horas de practicado.

Las posibles dificultades con el uso de anestesia local incluyen: incapacidad para atravesar el orificio cervical estenosado (principalmente en postmenopáusicas), molestias para la paciente cuando tiene que aplicarse bastante fuerza, intentos para hacer inspección del cuello difíciles y dolorosos cuando el introito y el conducto vaginal se han tornado muy angostos, incapacidad para examinar

adecuadamente los anexos, especialmente si la paciente contrae los músculos. Si ocurre cualquiera de estos problemas, la dilatación y el raspado deberán efectuarse bajo anestesia general.

Biopsia con Esponja:

Valiéndose de un aparato especial, se introduce en la cavidad uterina una esponja en forma de V con Diámetro externo de 5mm. se obtiene una muestra al raspar la esponja contra el endometrio; el tejido queda atrapado en la esponja. El tejido y la esponja se manejan con los métodos histológicos estándar. Se reporta exactitud de 94 %. La poca aceptación de que goza parece depender del diámetro comparativamente grande del instrumento que pudiera tornar difícil su empleo, especialmente en postmenopáusicas.

C) OTRAS TECNICAS:

Histerografía (18):

Desde hace largo tiempo se ha empleado la histerosalpingografía para valorar la cavidad endometrial y la integridad de las trompas de Falopio en pacientes con infecundidad o hemorragia uterina anormal. El uso de la histerografía en el carcinoma endometrial fue descrito inicialmente en 1935, pero el procedimiento no alcanzó aceptación amplia por la falta de correlación con los datos histológicos y el temor de diseminar el tumor. La histerografía sistemática en pacientes con carcinoma de endometrio ha comprobado que brinda datos valiosos acerca del sitio y volumen del tumor, antes y después de completar el tratamiento. Este procedimiento ha permitido la valoración más exacta de la presencia de penetración miometrial profunda en el carcinoma endometrial en estadio I.

Las características histerográficas relacionadas con penetración miometrial profunda son gran volumen del tumor y participación extensa de la cavidad endometrial. Un controno comparativamente uniforme de la cavidad uterina se acompaña de peligro bajo de penetración miometrial importante, en tanto que la presencia de pólipos

únicos o múltiples de base ancha que afectan más de una cuarta parte de la superficie endometrial indica peligro alto de invasión miometrial.

Las contraindicaciones para efectuar histerografía son: 1. Incapacidad para efectuar exploración vaginal sin anestesia. 2. Hemorragia vaginal abundante. 3. Ataque vaginal o cervical extenso con metástasis. 4. Alergia o hipersensibilidad a la sustancia radioopaca.

La perforación uterina no es contraindicación para el examen. En realidad, el histerograma puede comprobarla e identificar el sitio donde ocurrió.

Los autores que favorecen el uso de este procedimiento (18) como adyuvante en el diagnóstico de carcinoma endometrial comentan que mediante este procedimiento se podrían seleccionar a las pacientes con riesgo algo de penetración miometrial, sometiendo a éstas a radioterapia preoperatoria, y a las de riesgo bajo, tratarlas con cirugía primaria. De esta manera cabría disminuir el costo y la morbilidad concomitantes por un tratamiento excesivo, y mejorando los resultados terapéuticos con este enfoque más individualizado. (No se especificará acá, la técnica para llevar a cabo la histerografía).

Histeroscopia: (59)

Aunque la aplicación de la histeroscopia para diagnosticar cáncer endometrial es comparativamente nueva, la posibilidad de observar la cavidad endometrial tiene más de 100 años. La aplicación de la histeroscopia en el diagnóstico del cáncer ha sido motivo de pocos trabajos. Como procedimiento especial o auxiliar, aún no goza de uso ni aceptación amplios. La histeroscopia puede utilizarse después de investigación cuando no hay datos patológicos, especialmente en una mujer que corre riesgo alto de cáncer endometrial. Ocurre lo anterior en pacientes en quienes ha habido un periodo duradero de anovulación (S. de Stein-Leventhal), pacientes que reciben estrogenoterapia no antagonizada a largo

plazo, mujeres con hemorragia postmenopáusica o pacientes postmenopáusicas con datos citológicos anormales a juzgar por frotos de Papanicolaou y otros procedimientos.

La D y R han sido el denominador común al investigar una paciente que corre riesgo de cáncer endometrial. El procedimiento de vigilancia cuando las muestras endometriales sugerían carcinoma o hiperplasia anormal consistía en D y R. El carácter de procedimiento a ciegas de la D y R a veces ha originado resultados insatisfactorios que exigen procedimientos quirúrgicos de repetición. Cirujanos individuales que han revisado las piezas quirúrgicas con el patólogo, por ejemplo después de D y R con histerectomía se han sorprendido por la falta de raspado completo. Cada operador podría encontrar en casos repetidos que no se han obtenido muestras de sitios específicos del útero.

La finalidad de los exámenes de selección es descubrir una lesión en la forma más pequeña o temprana, y en consecuencia, se necesita un método más exacto que la D y R. La histeroscopia puede ser este procedimiento, pues la literatura comprueba que con el uso de la técnica adecuada puede identificarse enfermedad endometrial. Dado que la histeroscopia es examen auxiliar, no debe modificarse el plan corriente para D y R; en la fecha de la cirugía se necesita exploración ginecológica para precisar las dimensiones y la orientación del útero, lo cual va seguido de raspado endocervical. (No se detallarán acá la técnica de la histeroscopia).

En cuanto a este procedimiento surge la pregunta más importante: hay riesgo de diseminar el cáncer endometrial al efectuar histeroscopia? Esta incógnita también se aplica a la histerografía y a la D y R sencillos. No se sabe de estudios en que se compare la diseminación de la enfermedad por medios quirúrgicos. Sugimoto, quien descubrió 53 cánceres endometriales durante la histeroscopia en 4,000 pacientes, no pudo comprobar siembra tumoral fuera del útero en la laparotomía ulterior (90).

Finalmente, se puede concluir que mediante la histeroscopia se

puede efectuar lo siguiente: pueden extirparse por completo pólipos endometriales y endocervicales; la hiperplasia del endometrio se define mejor y se identifica cánceres relacionados. En el carcinoma endometrial puede hacerse con mayor exactitud estimación del sitio y del periodo. La técnica revela lesiones pequeñas que pasarían fácilmente inadvertidas al efectuar raspado. Conforme se dedique más empeño a la selección para lesiones endometriales asintomáticas, las investigaciones de vigilancia deben ser lo más exactas posibles, y parece que la histeroscopia brindará seguridad de que así sea.

Otros exámenes:

Se recomienda hacer citoscopia y proctosigmoidoscopia, cuando se sospecha diseminación a vejiga urinaria o al recto. Además debe hacerse un pielograma IV para ver si existe desviación u obstrucción ureteral. (73).

7. PRONOSTICO:

El conocimiento de los factores-pronóstico que influyen en la sobrevivencia de pacientes con carcinoma endometrial es necesario para desarrollar programas de un tratamiento más racional. Por ello, revisaremos primero las variables que influyen sobre el pronóstico, para luego pasar a considerar los diferentes esquemas de tratamiento.

El pronóstico es una función de diversas variables interrelacionadas que incluyen: estadio del tumor, participación de ganglios linfáticos, profundidad de la penetración miometrial, grado histológico, tipo celular, tamaño del útero y edad de la paciente (5). Cada factor-pronóstico debe ser considerado independientemente para determinar su importancia relativa.

Estadio del Tumor:

Este, al momento del diagnóstico provee información pronós-

tica importante basada en la asistencia clínica y radiológica limitada de la extensión del tumor. El pronóstico para cada estadio de cáncer endometrial medido por estadísticas de sobrevivencia de 5 años se muestra en la siguiente tabla.

T A B L A No. 3:

Carcinoma endometrial: Sobrevivencia de 5 años (50,60)

Estadio	No. de Ptes. (%)	Sobrevivencia de 5 años (%)
I	12,655 (74.4)	9,670 (76.4)
II	2,185 (12.8)	1,089 (49.8)
III	1,596 (9.4)	480 (30.1)
IV	585 (3.4)	54 (9.2)
TOTAL	17,021 (100.0)	11,293 (66.3)

Participación Nodular Linfática:

Aunque los hallazgos operatorios no pueden cambiar el estadio clínico, pueden proveer información pronóstica útil que influya en el tratamiento subsecuente con irradiación o quimioterapia. En algunas pacientes con carcinoma en estadio I en riesgo alto de metástasis a los ganglios linfáticos, el procedimiento operatorio de elección es una histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral con linfadenectomía pélvica y periaórtica. De esta manera es posible evaluar los ganglios linfáticos, detectar diseminación ovárica o intraperitoneal oculta, y evaluar los factores pronóstico que incluyan la profundidad de la penetración miometrial y la extensión cervical oculta o ístmica. Como es de esperarse, pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad tienen una mayor frecuencia de metástasis a los ganglios linfáticos, que varía de aproximadamente 8% en el estadio I a 44% en estadios III y IV (Ver Tabla No. 4). La importancia de detectar las metástasis linfáticas resulta de un pobre pronóstico asociado con ellas.

T A B L A No. 4:

Metástasis a ganglios linfáticos en Ca. endometrial (5)

Estadio	Incidencia de metástasis	Sobrevivencia de 5 años con metástasis
I	69/841 (8.2 %)	14/34 (41.2 %)
II	40/136 (29.4 %)	6/27 (22.2 %)
III y IV	14/32 (43.8 %)	—

Profundidad de la invasión miometrial:

En el carcinoma endometrial en estadio I, la profundidad de la penetración miometrial parece correlacionarse mejor con el riesgo de diseminación linfática y por lo tanto, con el pronóstico. Datos de diferentes autores (5) muestran una baja incidencia de metástasis linfáticas con cánceres superficiales y una más alta incidencia con tumores invasivos profundos (Ver tabla No. 5). Basado en los datos de otros autores, Boronow (6) concluyó que arriba del 50 % de pacientes con penetración miometrial profunda del tumor, independientemente del grado histológico, puede esperarse que tengan metástasis linfáticas pélvicas. La mayor incidencia de diseminación ganglionar con tumores invasivos más profundos se refleja en las cifras de curación reportadas. Las pacientes con tumor no invasivo o superficial tienen una proporción de sobrevivencia de 5 años del 80 — 85 %, mientras que aquellas con tumores invasivos profundos tienen una sobrevivencia de 5 años del 60 % (5).

En adición a un mayor riesgo de metástasis linfáticas pélvicas,

el riesgo de recurrencias en la cúpula vaginal y las metástasis a distancia, también está aumentado con los tumores invasivos profundos. Brown y asociados (9) reportaron recurrencia vaginal en 2 de 196 pacientes (1 %) sin invasión miometrial, en 7 de 179 pacientes (4 %) con invasión de 5 mm. o menos, y en 13 de 171 pacientes (8 %) con invasión más profunda. Al hablar de los métodos diagnósticos, ya se mencionó la importancia de la histerografía en cuanto a la determinación de la invasión miometrial.

TABLA No. 5:

Metástasis ganglionares linfáticas en el cáncer endometrial de estadio I (5)

	Incidencia de metástasis
Profundidad de la invasión:	
Ninguna o superficial	10/339 (3 %)
Moderada	6/43 (14 %)
Profunda	31/75 (41 %)
Grado Histológico:	
1	4/132 (3 %)
2	15/139 (11 %)
3	16/62 (26 %)

Grado Histológico:

De los factores que pueden considerarse confiables antes de la operación en pacientes con cánceres en estadio I, el grado histológico del tumor tiene la importancia pronóstica mayor, debido a que se correlaciona mejor con el riesgo de penetración miometrial. Cheon (13) mostró que los tumores de bajo grado tenían menos probabilidad de penetración miometrial profunda que aquellos de grado alto, variando de 12 % en el grado 1 a 46 % en el grado 3. El grado del tumor refleja indirectamente el riesgo no solo de la invasión miometrial profunda y la metástasis ganglionar linfática (Tabla No. 5),

sino también la recurrencia en la cúpula vaginal y la extensión cervical. Además, el riesgo de diseminación hematógena a sitios distantes está aumentado con tumores pobremente diferenciados. Series coleccionadas de varios autores muestran probabilidad de sobrevivencia de 5 años del 80 % con tumores de grado 1, 66-74 % con tumores de grado 2, y 50 % con los de grado 3 (5).

Tipo Celular:

Ng y asociados (64) encontraron una incidencia de 67.1 % de adenocarcinomas, 20.3 % de adenoacantomas, y 12.6 % de carcinoma adenoescamoso en 542 casos. No hubo tumores de células escamosas o de células claras reportados en esas series, aunque estos tipos celulares han sido reportados infrecuentemente. Debido a que aproximadamente el 75 % de los adenoacantomas son bien diferenciados, parecen tener el mejor pronóstico del grupo con 71 % de sobrevivencia en 5 años y 84 % de probabilidades de sobrevida en el estadio I. Menos del 20 % de los tumores adenoescamosos, sin embargo, están bien diferenciados y la sobrevida de 5 años varía entre 20 y 50 %. En su totalidad los adenocarcinomas sin elementos escamosos tienen una probabilidad de sobrevida aproximada del 60 %. Sin embargo, para un grado histológico dado de epitelio glandular maligno, el pronóstico para una paciente con cualquiera de estos 3 tipos de tumor parece ser similar. Los tumores del endometrio, que incluyen carcinoma de célula clara o carcinoma epidermoide, tienen un pronóstico pobre uniforme con probabilidad de sobrevida de 5 años de menos del 25 % (84,102).

Tamaño Uterino:

Mientras que el agrandamiento uterino puede resultar de un crecimiento tumoral extensivo, el cual podría implicar un pobre pronóstico, los miomas uterinos y la adenomiosis frecuentemente causan este cambio y hacen a este indicador pronóstico menos confiable que la profundidad de la invasión o el grado del tumor.

Edad de la Paciente:

Las pacientes más viejas se presentan más a menudo con un

estadio más avanzado de la enfermedad, cánceres más anaplásicos, invasión miometrial más extensa en los estadios tempranos, y una probabilidad de sobrevida en 5 años más pobre, aun cuando la probabilidad sea corregida por enfermedad intercurrente. Arriba del 90 % de pacientes menores de 60 años de edad con tumor confinado al útero sobre base clínica sobreviven por lo menos 5 años, mientras que solo el 65 % de aquellas de 60 años o más sobreviven 5 años (5).

8. TRATAMIENTO:

La mejor aproximación al manejo de pacientes con carcinoma endometrial debe proveer tratamiento satisfactorio del tumor primario, las metástasis conocidas, y aquellas áreas conocidas en riesgo elevado para metástasis. El conocimiento de los factores de riesgo citados anteriormente, permite una proximidad racional al tratamiento de los diversos estadios y subestadios de la enfermedad.

Los métodos utilizados para el tratamiento del carcinoma endometrial incluyen: cirugía, radioterapia, quimio y hormonoterapia. Diversos libros de texto (1,7,67,73) nos describen las condiciones en las cuales estos métodos son utilizados, presentándonos dicha descripción de cada uno de ellos por separado. Sin embargo, considerando las distintas variables que determinan el pronóstico último de la enfermedad, creemos que el enfoque del tratamiento sería más adecuado, estimándolo desde el punto de vista del estadio, con sus factores de riesgo asociados, como ya se mencionó previamente.

A) MANEJO DEL ESTADIO I:

El manejo adecuado de pacientes con carcinoma endometrial en estadio I emplea la cirugía, la cual consiste de histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral. La radioterapia ha sido empleada como adyuvante del manejo quirúrgico. En pacientes que son médicamente inoperables, la radiación es la única terapia ofrecida.

Más del 70 % de todos los carcinomas endometriales se presentan en un estadio clínico temprano, y debido a ello, la sobrevivencia

de 5 años para tumores en estadio I, se estima que varía entre 75-85 %. Una revisión de la literatura moderna con más de 9,000 casos admite una sobrevida total de 5 años del 79 % para el ca. endometrial en estadio I; esto incluye más de 800 casos tratados con irradiación sola, los cuales, si son excluidos, nos muestran una sobrevida total de 5 años del 83 % (77). Aparte, Salazar y cols. (77) establecieron que es evidente que, al revisar la literatura para la sobrevida de 5 años de Ca. endometrial en estadio clínico I, no hay diferencias significativas entre las diversas combinaciones de tratamiento que podrían emplearse. Sin embargo, hay 2 excepciones: 1) El grupo de pacientes inoperables tratadas con radiación únicamente, tienen la sobrevida más baja (60 %). 2) Las pacientes que reciben irradiación pélvica externa preoperatoria tienen una sobrevida (87 %), significativamente mayor ($p < 0.05$) que la de pacientes tratadas con cirugía inicial (80 % o radiación intracavitaria preoperatoria (80 %). También es evidente que cuando la radiación se emplea preoperatoriamente, la proporción de "Falla" (7 %) es significativamente menor ($p < 0.05$), que cuando la radiación sigue a la cirugía (11 %). Más reveladora es la proporción de recurrencia pélvica (3 %), significativamente menor ($p < 0.05$), en pacientes tratadas con radiación pélvica externa preoperatoria, que en aquellas tratadas con cirugía inicial (13 %), y aún con aplicaciones internas preoperatorias (8 %). Sin embargo, la incidencia de recurrencia pélvica es marcadamente alta (22 %) cuando se utiliza la radiación sola para tratamiento.

Un reporte establece que cuando se efectúa cirugía radical con disección ganglionar, hay una incidencia significativamente mayor de participación nodular (10 %), que cuando el procedimiento es precedido por radio intracavitario (0 %) (33). Aunque algunos investigadores han advocated la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica (51), no hay datos que soporten una mayor sobrevida con una resección más extensa, (25,75) y no hay una disminución en el riesgo de metástasis vaginales subsecuentes. Existe renovado interés sin embargo, en muestrear los ganglios linfáticos pélvicos y periaórticos al momento de la histerectomía en algunas pacientes con enfermedad en estadio I(6). La información ganada puede reducir la necesidad de radioterapia pélvica adyuvante cuando los ganglios

son negativos, y puede ayudar a una radioterapia directa cuando son positivos. No está claro, si los beneficios de una información adicional sobrepasen los riesgos de esta operación más extensa y las complicaciones de la disección retroperitoneal seguida por radiación en aquellas pacientes con metástasis ganglionares. Cuando no se lleva a cabo la linfadenectomía, la decisión de administrar radioterapia está basada en la profundidad de la invasión miometrial y el grado histológico del tumor (5).

Salazar y cols. (77) estudiando retrospectivamente 307 casos de carcinoma endometrial en estadio I, en un intento por determinar el papel de la radioterapia en el tratamiento óptimo de esta enfermedad, bajo condiciones de uniformidad en la técnica del tratamiento, establecieron lo siguiente: Los tumores de grado 1 muestran una sobrevida promedio del 96 % y muy pocas "fallas" pélvicas (3 %) con todas las combinaciones de tratamiento (radioterapia pre o postoperatoria, externa o intracavitaria, etc.). Para los tumores de grado 2, la sobrevida disminuye un poco (87 %) , pero esto no es estadísticamente diferente entre diversos esquemas de tratamiento, con la sola excepción de la radiación sola (74 %). Sin embargo, para los tumores de grado 2 la proporción de "falla pélvica" cuando se emplea radiación preoperatoria (7 %) es significativamente menor ($p = 0.05$), que cuando las pacientes son tratadas con cirugía inicial (13 %). Para las lesiones de grado 3, la sobrevida es significativamente menor (70 %), y las recurrencias pélvicas más altas (14 %), que los otros 2 grados patológicos. El uso de radiación preoperatoria para tumores grado 3 produjo resultados significativamente mejores ($p = 0.05$) que los observados en pacientes tratadas con cirugía inicial.

El uso de radiación pélvica externa preoperatoria produjo menores fallas pélvicas que la radiación intracavitaria preoperatoria o la cirugía inicial para los grados 2 y 3. Igualmente significantes son los resultados de sobrevida más altos con la radioterapia externa preoperatoria, que con el radio intracavitario preoperatorio o la cirugía inicial. Este estudio no demostró un aumento significativo en las complicaciones severas inducidas por la radiación cuando se utilizó terapia externa preoperatoria. Sin embargo, entre las com-

plicaciones se reportaron: proctitis, cistitis, perforación uterina, infección local, tromboflebitis, peritonitis, gastroenteritis, pielonefritis y falla cardíaca congestiva aguda.

En conclusión, estos autores enfatizan que: para los carcinomas endometriales de estadio I grado 1, el uso de cirugía sola con radiación post-operatoria para pacientes seleccionadas es un manejo razonable. Sin embargo, para el estadio I con grados 2 y 3, debería emplearse la radiación preoperatoria, particularmente radiación pélvica externa. Esta modalidad de tratamiento conduce a una sobrevida mayor y una incidencia más baja de recurrencias pélvicas para el estadio I. Cuando la radioterapia sola se emplea en el manejo de pacientes médicamente inoperables, se utiliza el empaque intrauterino con cápsulas de Heyman. El uso de aplicaciones múltiples minimiza las variables tales como el tamaño y la forma de la cavidad uterina, y el volumen del tumor dentro del útero, lo cual puede prevenir la aplicación homogénea de la radiación (5), (No consideraremos en detalle las dosis de radiación para cada uno de los grados histológicos del tumor).

B) MANEJO DEL ESTADIO II:

El tratamiento del carcinoma endometrial en estadio II debe incluir los parametrios, la vagina y los ganglios linfáticos pélvicos, además del fondo uterino. Corrientemente se han propuesto 3 regimenes que incluyen: 1) Histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral (34). 2) Radioterapia sola, consistente en tratamiento intracavitario y terapia pélvica total externa (49). 3) Una combinación de radiación y cirugía (75).

Debido a que las metástasis ganglionares pélvicas parecen ser mejor manejadas con radioterapia (6), y debido a que el riesgo de metástasis en el estadio II es de aproximadamente 30 %, la radioterapia a la pelvis completa se prefiere a la cirugía primaria. Ya que la enfermedad en el fondo uterino parece ser manejada menos exitosamente con radiación, la cirugía se prefiere para la enfermedad en la cavidad uterina. Por lo tanto, para al estadio II habrá de

emplearse preferentemente tanto radioterapia como cirugía (5). Se recomienda radioterapia tanto externa como intracavitaria, seguida a 4 a 10 semanas después de concluida, de histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral. No hay razón para creer que una histerectomía radical ayudará a la sobrevivencia de las pacientes, pero en cambio puede aumentar la morbilidad.

Hernández y cols. (31) estudiando 45 casos de Ca. endometrial en estadio II, compararon 2 grupos de tratamiento: radioterapia sola, y radioterapia más cirugía. El hallazgo más sorprendente fue la disparidad en los 2 grupos en cuanto a la incidencia de recurrencia intraperitoneal. Seis de 26 pacientes que tuvieron solo radioterapia desarrollaron recurrencia comparada con 0 de 18 pacientes en el grupo de radioterapia más cirugía. La asociación de la incidencia inesperada de recurrencia intraperitoneal en la cual cada paciente tuvo también enfermedad persistente o recurrente en el útero sostiene la práctica de la histerectomía como parte integral del plan de tratamiento para el estadio II. Todos los casos de recurrencia peritoneal asociados con obstrucción intestinal aparecieron 37 meses o más, después del tratamiento, lo cual parece demasiado largo para aceptar que la siembra peritoneal estuvo presente al momento del tratamiento. La explicación más lógica para esto es el crecimiento de la enfermedad intrauterina persistente, la cual eventualmente penetra la serosa del útero, resultando en extensión a la superficie peritoneal.

Algunos médicos creen que la histerectomía no está indicada en el manejo del estadio II, por la participación del cervix, debido al riesgo del corte a través del tumor en el tejido paracervical y diseminación subsiguiente de la enfermedad. El patrón de diseminación del Ca. endometrial cuando incluye el cervix es morfológicamente diferente del Ca. cervical primario y rara vez produce extensión local dentro de los parametrios. Considerando esto y el efecto de la irradiación preoperatoria en los tejidos paracervicales, el temor de cortar a través del tumor con histerectomía adyuvante no parece ser una contraindicación razonable para la terapia combinada.

Las figuras de sobrevida del estudio de Hernández y cols. (31) mostraron en el grupo con radioterapia sola un 55 %, y en el grupo con terapia combinada un 70 % de sobrevida en 5 años.

C) MANEJO DEL ESTADIO III:

El tratamiento del estadio III cuando está asociado con metástasis vaginal o parametrial es similar al señalado para el estadio II. Cuando un tumor voluminoso está presente en el cervix y los parametrios, se aplica una radiación más extensa a la pelvis completa acompañada de braquiterapia con tandem y ovoides, y la operación subsecuente se abandona. (5).

Cox y cols. (15) consideran que el estadio III con solo diseminación ovárica es usualmente resecable. Sin embargo, el estadio III también incluye tumores que se extienden a la vagina distal y a las paredes pélvicas laterales y por lo tanto, son irresecables, al menos por histerectomía abdominal total más SOB. Cox, en base a su revisión de varios autores (Tabla No. 6), sugiere que a las pacientes con Ca. en estadio III técnicamente operables, se les debería ofrecer una combinación de radioterapia preoperatoria e HAT más SOB. Las pacientes inoperables por su parte, deberían ser tratadas agresivamente con radioterapia.

TABLA No. 6:

Estadio III: Sobrevivencia en 5a. x grupo de Tx. (15)

	Irradiación pre-op.	Irradiación sola
Truskett	—	0/4
Marcial	5/6	0/2
Beiler	3/3	—
Frick	13/25	0/5
Total	21/34	0/11

D) MANEJO DEL ESTADIO IV Y LAS RECURRENCIAS:

El tratamiento del estadio IV es diseñado primariamente como paliativo, aunque unas pocas pacientes con tumor que invade vejiga o recto sobreviven 5 años cuando son tratadas con radioterapia, algunas veces combinada con la exenteración pélvica o quimioterapia (Tabla No. 3).

La terapia progestínica constituye el tratamiento preferido para mujeres con Ca. endometrial metastásico que no es tratable por cirugía o radioterapia. Sin embargo, las experiencias realizadas hasta ahora con esta terapia no muestran todavía ningún punto inequívoco de apoyo en favor de la superioridad de una determinada sustancia. Una de las indicaciones más sólidas es la eficacia de los gestágenos en empleo intracavitario, que puede tener como consecuencia la necrosis del tumor, dato comprobado por diversos autores con diferentes agentes (43). La eficacia de los gestágenos en el Ca. endometrial humano se puede comprobar con diferentes métodos, mediante los cuales se puede ver: inhibición de las mitosis, efectos histológicos reversibles y algunas reacciones enzimáticas histoquímicas (43). (No entraremos en detalle de estas observaciones).

Piver y cols. (69) efectuaron un estudio prospectivo en mujeres con Ca. endometrial metastásico o recurrente para evaluar la respuesta objetiva y la sobrevivencia, comparando un grupo tratado con acetato de medroxiprogesterona y otro con caproato de hidroxiprogesterona. No encontraron un aumento significativo en la respuesta objetiva ni en la sobrevivencia, en uno de los grupos de tratamiento respecto al otro. Del total de 114 pacientes estudiadas, el 15.8 % obtuvo una respuesta objetiva con un 7 % con respuesta completa. La duración media de la respuesta objetiva para las pacientes con caproato de hidroxiprogesterona fue de 22.4 meses comparada con 19 meses para las pacientes del otro grupo. Asimismo, para las pacientes con respuesta objetiva, la duración media de sobrevivencia para quienes recibieron caproato de hidroxiprogesterona fue de 59.8 meses, comparado con 28.8 meses del grupo con acetato de medroxiprogesterona. Si embargo, esta diferencia no fue estadís-

ticamente significativa. Otros subgrupos a quienes se les proporcionó radioterapia y cualquiera de estos progestínicos tuvieron valores promedio menores, tanto en la respuesta objetiva como en la sobrevivencia, en comparación con los grupos en que solo se dio tratamiento hormonal pero estos resultados tampoco fueron significativos.

La única correlación significativa en relación a la respuesta a cualquiera de los compuestos fue el tiempo del tratamiento original a la recurrencia. Pacientes con recurrencias 3 o más años después de iniciada la terapia tuvieron un significativo aumento en la respuesta (33.3 %), comparada con aquellas con recurrencias antes de los 3 años después del tratamiento original (8.3 %). No hubo aumento significativo en la respuesta objetiva en relación al tamaño de las masas tumorales, el número de metástasis, sitio de las mismas, grado histológico del tumor primario o de las metástasis o recurrencias, o la radioterapia previa. En conclusión, aunque hubo solamente un 15.8 % de respuesta objetiva, está claro que las pacientes que tienen respuesta objetiva, viven significativamente más que aquellas con enfermedad estable o progresiva.

Por su parte, en una compilación de informes sobre 498 mujeres con Ca. progresivo de endometrio, Schmidt-Matthiesen y Wellers (79) indican, durante una terapéutica por gestágenos a altas dosis, una mejoría del estado general en un 50-70 %, una regresión de las metástasis pulmonares en un 57 % y una inequívoca involución de las formaciones tumorales en la pelvis menor en un 20-30 %. Como ya se indicó, en caso de que después de varios meses de tratamiento no se presente una remisión clínicamente aprehensible, tampoco se puede contar más tarde con una suficiente respuesta. Los resultados son tanto mejores cuanto mayor es el intervalo entre la terapia primitiva y la recidiva.

Se recomienda dar 400mg. IM de caproato de hidroxiprogesterona semanalmente, o 150mg. IM de acetato de medroxiprogesterona a la semana, o diariamente 20mg. de un gestágeno oral (43).

RECEPTORES DE ESTROGENO Y PROGESTERONA:

Como ya se dijo, se ha establecido en la actualidad que en pacientes seleccionadas adecuadamente con adenocarcinoma endometrial metastásico inoperable, el índice terapéutico más alto se adquiere con terapias hormonales, principalmente progestínicos. El mayor problema con esta modalidad de terapia es que solo una pequeña proporción (16-30 %) de pacientes muestran una remisión objetiva. Aunque los multiagentes citotóxicos quimioterápicos también han sido usados exitosamente en el Ca. endometrial, están asociados con una mayor toxicidad. La habilidad para seleccionar exactamente aquellas pacientes que son capaces de responder a terapia hormonal permitiría la utilización de la terapia más adecuada a la indicación más temprana.

Se ha observado que la diferenciación histológica o el grado de los tumores endometriales se correlacionan con la respuesta progestínica. Los tumores bien diferenciados (grado 1) responden más a menudo que los tumores anaplásicos (grado 3). Ni la clasificación histológica, ni la clínica solas, sin embargo, son suficientes discriminantes para permitir la selección de la terapia.

Las hormonas esteroideas ejercen sus efectos sobre tejidos blanco a través de un mecanismo mediado por proteínas receptoras (55). Diversas investigaciones han demostrado la retención de receptores específicos tanto de progesterona, como de estrógeno en el Ca. endometrial (105).

En la construcción de una base de la cual se establezcan correlaciones de la respuesta a la terapia progestínica, tanto el contenido del receptor de progesterona como el grado histológico del tumor pueden ser de significancia. Ya que el estrógeno induce la proliferación del endometrio, la determinación del receptor de estrógeno puede proveer un discriminante adicional en la respuesta hormonal de estos tumores. Esto es enfatizado además, por las observaciones que indican que el estrógeno puede inducir la síntesis de la proteína receptora de progesterona en el tejido endometrial normal.

McCarty y cols. (55) estudiaron 58 pacientes con Ca. endometrial, a quienes les dieron su grado histológico, y éste fue comparado con el contenido de receptor de estrógeno y de progesterona de los tejidos tumorales. Se encontró una correlación positiva entre la presencia de receptores de estrógeno y progesterona y el grado de diferenciación del tumor. La mayoría (85 %) de las lesiones bien diferenciadas contenían cantidades significativas de ambas proteínas receptoras de esteroide. En contraste, solo el 13 % de las lesiones pobremente diferenciadas estaban caracterizadas por la presencia de niveles detectables de proteínas receptoras tanto de estrógeno como de progesterona. Estos datos sugieren que los análisis de receptor pueden proveer el máximo discriminante para la elección de terapia para adenocarcinomas endometriales. Tal análisis es capaz de refinar considerablemente la aptitud pronóstica del grado histológico.

Cuando una paciente no responde a agentes progestacionales, una combinación de agentes quimioterápicos que incluye: Adriamicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y otros, son ocasionalmente beneficiosos.

Utilizando adriamicina, Thigpen y cols. (95) reportaron una respuesta del 34 % (completa en el 14 %) entre 44 mujeres con Ca. endometrial metastásico. Usando una dosis ligeramente menor de adriamicina que la usada por Thigpen, Horton y asociados (35) adquirieron solo una respuesta del 19 % (4.7% completa). La adición de ciclofosfamida a la adriamicina aumentó la respuesta a 45.5 % (27.2 % completa). Sin embargo, Smith (87) obtuvo solo el 7.1 % de respuesta en 14 pacientes tratadas con esta combinación.

Bruckner y otros (11) utilizando adriamicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y acetato de medroxiprogesterona reportaron una respuesta del 100 % ninguna de las cuales fue completa.

La duración media de respuesta reportada en los trabajos anteriores varió de 3 a 10 meses.

En conclusión: ante una prolongación significativa de la vida en pacientes que responden a la terapia con progesterona, esta debería tomarse como parte integral de la terapéutica del adenocarcinoma endometrial metastásico. Sin embargo, debido a la baja proporción de respuesta, debería combinarse con otros agentes citotóxicos, el más activo de los cuales queda por ser establecido.

III. OBJETIVOS:

A) GENERAL:

Conocer el comportamiento del Carcinoma de Endometrio en nuestro medio, tomando como base el estudio de los casos reportados en los hospitales: General "San Juan de Dios", Roosevelt, INCAN y Gineco-Obstetricia del IGSS, en un periodo de veinte años (1o. Enero 1961 - 31 Dic. 1980).

B) ESPECIFICOS:

1. Determinar la incidencia del Carcinoma de Endometrio en los servicios públicos y semi-privados de salud de la capital de Guatemala, en el periodo ya establecido.
2. Conocer la edad de presentación, sintomatología y hallazgos clínicos más frecuentes, así como los métodos diagnósticos y tratamientos instituido a pacientes con carcinoma de endometrio, en nuestro medio.
3. Conocer la relación de los antecedentes, tanto familiares como personales, haciendo énfasis en los gineco-obstétricos, con el carcinoma de endometrio.
4. Conocer cuál es la patología asociada, mas frecuentemente encontrada, con el carcinoma endometrial.
5. Saber cuál es la variedad (tipo histológico) más frecuente de este carcinoma en nuestro medio.
6. Conocer cuál es el estadio anatómico (según clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), en que más frecuentemente se diagnostica el carcinoma de endometrio en nuestro medio.
7. Establecer la proporción de pacientes seguidas post-tratamiento, y las principales complicaciones resultantes del mismo.

IV. MATERIAL Y METODOS:

El presente, es un estudio descriptivo retrospectivo, en el cual primeramente se revisaron los protocolos de especímenes quirúrgicos y de biopsias en los departamentos de Patología de los hospitales: General "San Juan de Dios" ("Dr. Carlos Martínez Durán"), Roosevelt, INCAN e IGSS ("Dr. Helmuth Herman"), en el periodo del 1o. de Enero de 1961 al 31 de Diciembre de 1980. Hay que tener en cuenta sin embargo, que el laboratorio de Anatomía Patológica del IGSS fue fundado en 1968, por lo que la revisión de los casos de esa institución, se limita a partir de esa fecha.

De los casos positivos de Carcinoma de Endometrio, se revisaron sus registros clínicos, estableciendo para cada uno de ellos; edad, sintomatología, antecedentes médicos y gineco-obstétricos, hallazgos clínicos, método diagnostico, estadio anatómico, tipo histológico del carcinoma, patología asociada, tratamiento, complicaciones del mismo y seguimiento.

En total se diagnosticaron 154 casos, distribuidos de la siguiente forma: Hospital General "San Juan de Dios", 75 casos; Hospital Roosevelt, 39 casos; INCAN, 29; e IGSS, 11 casos. De ese total se tuvo acceso a 107 registros clínicos, correspondiendo los 47 restantes a casos de hospitales departamentales que habían mandado especímenes para diagnóstico patológico, o bien a casos en los cuales la papelería se deterioró o extravió en los archivos. Por lo tanto, el análisis de los parámetros ya establecidos se hizo únicamente respecto a esos 107 casos con registro clínico.

V. RESULTADOS:

TABLA No. 1:

CARCINOMA DE ENDOMETRIO.

Estudio de 154 casos.
Distribución hospitalaria por año.

AÑO/ HOSP.	HGSJD*	H. Roose velt	INCAN	IGSS	Sub- Totales	TOTAL
1961	— **	— **	— **	— **	— **	—
1962	2 1	1 1	—	—	3 2	5
1963	2 1	—	—	—	2 1	3
1964	5	—	2	—	7	7
1965	3	1	1	—	2 3	5
1966	7 3	—	—	—	7 3	10
1967	3	2	2	—	7	7
1968	1	4	—	1	6	6
1969	—	1 1	1	—	2 1	3
1970	—	3	4 1	—	7 1	8
1971	2 1	2 1	1	—	5 2	7
1972	3	1	5	1	10	10
1973	2 4	3 2	2	3	10 6	16
1974	1	—	—	—	1	1
1975	1 4	1	2	2	6 4	10
1976	3 4	2 1	—	—	5 5	10
1977	5	2 1	—	—	2 6	8
1978	3	1	—	1	2 3	5
1979	1	3 1	5 1	—	8 3	11
1980	7 6	4	2	2 1	15 7	22
TOTAL	39 36	31 8	27 2	10 1	107 47	154

* Hospital General "San Juan de Dios".

** Estas columnas pertenecen a los casos conocidos únicamente por informes de Anatomía Patológica. En ellos no se tuvo información por medio de los registros clínicos; éstos, se deterioraron o desaparecieron de los archivos, o bien dichos informes pertenecían a casos de hospitales departamentales, no teniendo por lo tanto, más información que la del espécimen enviado a Patología.

TABLA No. 1a.:
CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 154 casos.
Promedio de casos diagnosticados por año

LUGAR	$\bar{X}$ Casos x año
HGSJD*	3.75
H. Roosevelt	1.95
INCAN	1.45
IGSS	0.55
Servicios nacionales de salud	7.7

* Hospital General "San Juan de Dios".

TABLA No. 2:
CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos.
DISTRIBUCION ETAREA

EDAD	f	%
Menos de 30 a.	2	1.87
30 - 39 a.	9	8.41
40 - 49 a.	26	24.30
50 - 59 a.	33	30.84
60 - 69 a.	28	26.17
70 a. y más	9	8.41
TOTAL	107	100.00

Menor: 25 años
Mayor: 79 años
Media: 53.97 años.

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

ESTUDIO DE 154 CASOS

DISTRIBUCION POR AÑO (1961 - 1980)

DATOS EN CONJUNTO DE LOS HOSPITALES SAN JUAN DE DIOS * ROOSEVELT * INCAN * IGSS

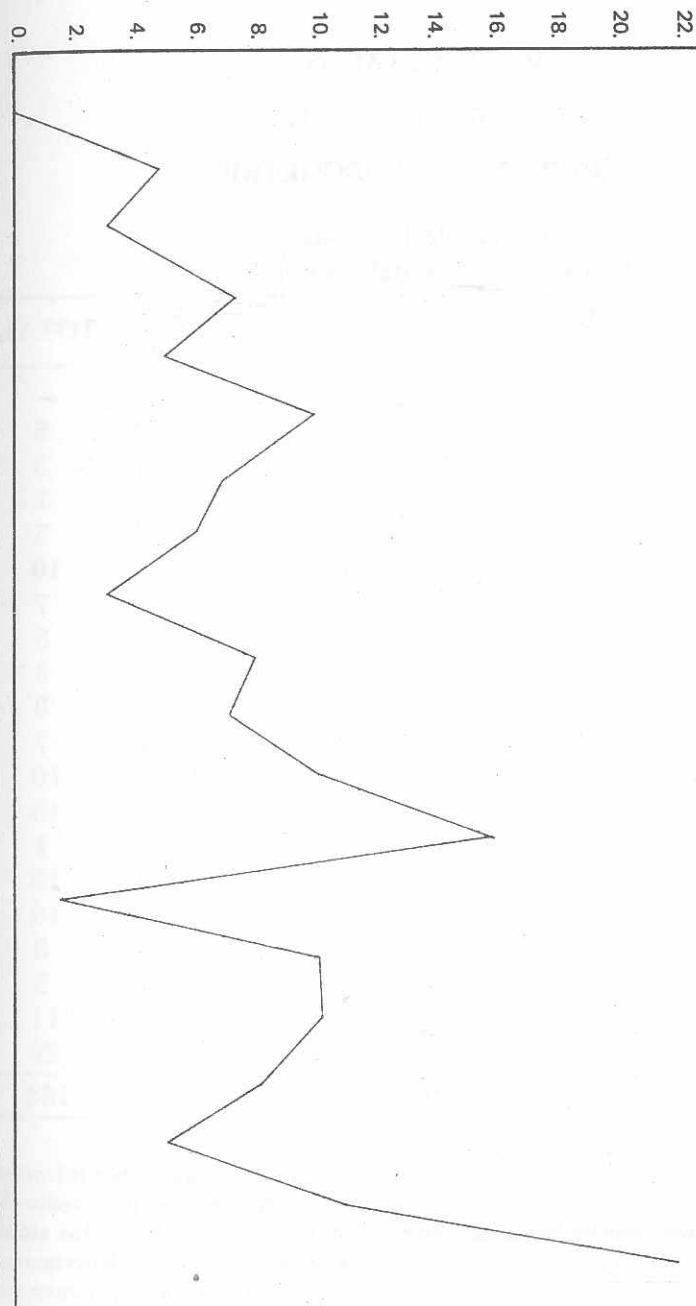


TABLA No. 3:
CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos

SINTOMATOLOGIA

Sintomatología	f	% *
Hemorragia uterina posmenopáusica	49	** 74.77
Meno-metrorragia	31	
Oligo-amenorrea	6	5.61
Exudado anormal	31	28.97
Dolor abdominal bajo	44	41.12
Dolor dorso-lumbar	13	12.15
Pesadez en hipogastrio	6	5.61
Pérdida de peso	8	7.48
Debilidad	5	4.67
Anorexia	8	7.48
NINGUNA	0	—

* Porcentaje respecto al total de casos analizados (107).

** La hemorragia uterina anormal estuvo presente como único síntoma de presentación en 30 casos (28.04 %)

TABLA No. 4:
CARCINOMA DE ENDOMETRIO.

Estudio de 107 casos.

ANTECEDENTES MEDICOS.

ANTECEDENTES	f	% *
PERSONALES:		
Obesidad	2	1.87
Diabetes	4	3.74
Hipertensión arterial	8	7.48
Hiperplasia quística del endometrio	1	0.93
FAMILIARES:		
Diabetes	4	3.74
Ca. de Cérvix	2	1.87
Ca. gástrico	1	0.93

* Porcentaje respecto al total de casos analizados (107).

TABLA No. 5:

CARCINOMA DE ENDOMETRIO.

Estudio de 107 casos.

ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS.

Tabla 5a.: MENARQUIA

MENARQUIA	f	%
10 a.	2	2.27
11 a.	5	5.68
12 a.	14	15.91
13 a.	21	23.86
14 a.	32	36.36
15 a.	14	15.91
TOTAL	88	100.00

Menor: 9 años.

Mayor: 19 años.

Media: 13.5 años.

(El dato no estaba anotado en 19 de los 107 registros clínicos del estudio).

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos.

ANTECEDENTES GINECO - OBSTETRICOS

Tabla 5b.: MENOPAUSIA

E D A D	MENOPAUSIA		NO MENOPAUSIA	
	f	%	f	%
30 a.	1	1.66	1	2.77
30 - 34 a.	3	5.00	2	5.55
35 - 39 a.	3	5.00	6	16.66
40 - 44 a.	15	25.00	8	22.22
45 - 49 a.	29	48.33	12	33.33
50 - 54 a.	7	11.66	6	16.66
55 - 59 a.	2	3.33	1	2.77
TOTAL	60	100.00	36	100.00

Menor: 22 años.

Mayor: 59 años.

Media: 46.43 años.

Menor: 27 años.

Mayor: 57 años.

Media: 44.22 años.

(El dato no estaba anotado en 11 de los 107 registros clínicos del estudio).

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos.

ANTECEDENTES GINECO - OBSTETRICOS.

Tabla 5c.: PARIDAD

GESTAS	f	%	PARA	f	%
0	19	18.63	0	25	24.51
1	14	13.73	1	13	12.75
2	16	15.69	2	20	19.61
3	12	11.76	3	9	8.82
4	8	7.84	4	10	9.80
5 ó más	33	32.35	5 ó más	25	24.51
TOTAL	102	100.00	TOTAL	102	100.00

Mayor: 17

Media: 3.7

No anotado: 5 casos.

Mayor: 14

Media: 3.03

No anotado: 5 casos.

5d) Uso de anticonceptivos o tratamientos hormonales previos:

En las historias clínicas esto se investigó únicamente en 4 casos, de los cuales 2 negaron tal uso y 2 sí lo tuvieron: 1 paciente llevó tratamiento con anticonceptivos orales por 8 años (no especificó qué tipo), y la otra no indicó por cuánto tiempo, ni qué tipo de anticonceptivo.

TABLAS No. 6:

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos.

HALLAZGOS CLINICOS

Tabla 6a.: Presión Arterial

P / A	f	%
P / A	26	27.37
P / A nl.	64	67.37
P / A	5	5.26
TOTAL	95	100.00

Dato no anotado: en 12 casos.

Tabla 6b.: Tamaño Uterino *

TAMAÑO UTERINO	f	%
Utero agrandado	50	56.18
Utero pequeño	7	7.86
Utero tamaño nl.	27	30.34
Utero no palpable	5	5.62
TOTAL	89	100.00

* Dato subjetivo, de acuerdo a cada examinador.

Dato no anotado: en 18 casos.

TABLA No. 7:

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos.

METODO DIAGNOSTICO

METODO	f	%
Lgrado Uterino	55	51.40
Biopsia	23	21.50
Por histerectomía	28	26.17
Biopsia x congel.	1	0.93
TOTAL	107	100.00

NOTA: El diagnóstico se sospechó x Papanicolaou en 4 casos. Dos se confirmaron por legrado uterino, 1 por biopsia y otro por histerectomía.

TABLA No. 8:

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos.

ESTADIO ANATOMICO

ESTADIO *	f	%
I	82	76.64
II	10	9.34
III	4	3.74
IV	11	10.28
TOTAL	107	100.00

* Según clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

TABLA 8a.:

Metástasis de los casos en estadio IV:

LUGAR DE METASTASIS	f	% *
Recto	4	3.74
Epiplón	4	3.74
Pulmones	3	2.80
Vejiga	2	1.87
Peritoneo	2	1.87
Hígado	1	0.93
Pleura	1	0.93
Ganglios mesentéricos	1	0.93

* Porcentaje respecto al total de casos (107).

TABLA No. 9:
CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos.

TIPO HISTOLOGICO

TIPO HISTOLOGICO	f	%
Adenocarcinoma	81 *	75.70
Adenoacantoma	6	5.61
Carcinosarcoma	5	4.67
Sarcoma del estroma del endometrio	4	3.74
Sarcoma mixto mülleriano del endometrio	4	3.74
Carcinoma indiferenciado	3	2.80
Ca. de células escamosas	3	2.80
Adenocarcinoma mesonéfrico	1	0.93
T O T A L	107	100.00

* De éstos: 6 fueron Ca. in situ (5.61 %).

TABLA No. 10:
CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos.

PATOLOGIA ASOCIADA:

CONDICIONES GINECOLOGICAS	f	% *
Cervicitis Crónica	30	28.04
Leiomiomatosis Uterina	17	15.89
Cistocele	9	8.41
Quiste ovárico único	7	6.54
Salpingitis crónica o Hidrosálpinx	7	6.54
Metaplasia escamosa del cérvix	6	5.61
Hiperplasia adenomatosa del endometrio	4	3.74
Adenomiosis uterina	4	3.74
Pólipo adenomatoso	3	2.80
Pio o hematometria	3	2.80
Ca. in situ del cérvix	2	1.87
Ca. de vulva	2	1.87
Displasia del cérvix	1	0.93
Endometriosis	1	0.93
Ovarios poliquísticos (S. Stein-Leventhal)	1	0.93
NINGUNA	24	22.43

* Porcentaje respecto al total de casos (107).

TABLA No. 11:

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO	f	%
Cirugía sola	59	55.14
Radioterapia sola	12	11.21
Radioterapia preop.	9	8.41
Radioterapia postop.	13 **	12.15
Radioterapia pre y postop.	1	0.93
Cirugía y Quimioterapia	1	0.93
Ninguno *	12	11.21
TOTAL	107	100.00

** En 1 caso de éstos, se agregaron progestínicos al tratamiento.

* Pacientes sin tratamiento:

Casos terminales	2
Pidieron egreso	2
Tx. aparentemente en hospital privado después del diagnóstico	1
Tx. no se especificó en el registro clínico.	4
Ptes. a quienes se hizo el diagnóstico x LUI, no regresaron a consulta, no teniendo por lo tanto, tratamiento ni seguimiento	3

TABLA NO. 12:

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

COMPLICACIONES	f	%
POST-QUIRURGICAS:		
Retención urinaria	5	5.26
Infección urinaria	3	3.16
Anemia	3	3.16
Hernia incisional	2	2.10
Infec. herida operatoria	1	1.05
BNM más ICC	1	1.05
Dehiscencia herida op.	1	1.05
Hematuria	1	1.05
POST-RADIACION:		
Obstrucción intestinal	3	3.16
Diarrea	2	2.10
NINGUNA	72	76.84
TOTAL	95	100.00

NOTA: Como ya se indicó en la Tabla No. 11, no recibieron ningún tratamiento 12 pacientes por las razones ya expuestas, por lo que lógicamente no pueden considerarse en esta tabla.

TABLA No. 13:

CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Estudio de 107 casos.

SEGUIMIENTO

SEGUIMIENTO	f	%
NO	74	69.16
SI	29	27.10
No se determinó	4	3.74
TOTAL	107	100.00

TABLA 13 a.:

CONDICION DE PACIENTES CON SEGUIMIENTO

(Seguidas intrahospitalariamente).

CONDICION	f	%
Fallecimientos	4	13.79
Recurrencias o Metástasis	6	20.69
Sin recurrencia	19	65.52
TOTAL	29	100.00

TABLA 13 b.:

SOBREVIDA DE PACIENTES SIN RECURRENCIA

(Seguidas por Consulta Externa).

SOBREVIDA	f	%
En 1 año	6 *	31.58
En 2 años	3	15.79
En 4 años	2	10.53
En 5 años o más	8	42.10
TOTAL	19	100.00

* De estos casos: 5 fueron diagnosticados en 1980, y todos ya fueron controlados en 1981.

VI. DISCUSION:

El presente estudio nos muestra que el carcinoma de endometrio se presenta con una frecuencia promedio de 7.7 casos por año en los servicios nacionales de salud de Guatemala, siendo el Hospital General "San Juan de Dios" en donde se diagnostica el mayor número de ellos (3.75 casos por año). De los veinte años de revisión, fue en 1980 cuando se diagnosticó el mayor número de casos, sumando todos los hospitales un total de 22 casos, y específicamente el Hospital General "SJD" tuvo 13. En 1961 no se diagnosticó ningún caso, y en 1974 solo 1. Desafortunadamente creemos que existe un subregistro importante en toda la república, debido a que no se cuenta con los centros y medios adecuados de registro y control de este tipo de patología, por lo que nuestros resultados no se pueden generalizar para todo el país.

El carcinoma de endometrio se presenta, en nuestro estudio, en un 65 % de los casos, en mujeres de más de 50 años, cifra menor a la reportada del 90 % en los Estados Unidos de N. A. (47); asimismo en ese país apenas el 4 % de los casos ocurre en menores de 40 años, sucediendo acá en el 10 % en ese grupo etáreo. Nuestra mayor incidencia se da entre la 5a. y 6a. décadas de la vida, sumando ambas un 57 % de los casos, con una edad promedio de 54 años, cifra similar a la de 57 años de la literatura norteamericana (67), lo cual no corrobora los resultados de trabajos previos hechos en Guatemala (3,4,74,98,99), que reportaban una mayor incidencia entre los 41 y 50 años de edad. Dichos estudios sin embargo, se realizaron en muestras poblacionales menores a la del estudio actual.

La sintomatología es básicamente la misma que en otras latitudes, siendo el principal síntoma la hemorragia uterina anormal, especialmente en las posmenopáusicas. El 63 % de los casos de Ca. endometrial ocurren en estas mujeres, valor menor al que nos reporta Novak del 75 % (67). La hemorragia uterina anormal está presente en el 75 % de los casos, y ocurre como síntoma único en el 28 % de los mismos. Le siguen en frecuencia el dolor abdominal

bajo, la leucorrea y el dolor dorso-lumbar. Menos frecuentes son: la pesadez en hipogastrio, la pérdida de peso, la debilidad y la anorexia. Ninguna de las pacientes estuvo asintomática.

La "disposición familiar": que según diversos autores (43) llega a ser hasta del 16 % entre parientes de primer grado en el carcinoma endometrial, en nuestro estudio fué nula. Aunque estadísticas de conjunto (43) señalan que en mujeres con carcinoma de endometrio se observa obesidad en casi 2/3 de los casos, frente a 1/3 de las sujetos de control, nosotros encontramos que la obesidad era referida como antecedente en solo aproximadamente el 2 %. No se pudo evaluar esto por los datos del examen físico, ya que en la gran mayoría de registros clínicos no estaba anotado el peso, y en los que sí, generalmente no aparecía la talla, por lo que no se podían correlacionar ambos para establecer el parámetro de obesidad. Encontramos antecedente de hipertensión arterial en el 7.5 %, y de diabetes en el 3.7 %; durante su estancia hospitalaria, se diagnosticó un nuevo caso de diabetes mellitus, el cual agregado a los anteriores nos dá un 4.7 %. La evaluación clínica nos dió un 27.4 % de casos con hipertensión arterial, valor menor que el 46.7 % reportado por estadísticas de conjunto (43), y aún menor que el 39 % de los controles, de esas mismas estadísticas. (Consideramos hipertensas a aquellas personas con una presión diastólica que excedía los 100 mmHg. cuando eran mayores de 60 años de edad, o 90 mmHg. en una persona menor de 50 años).

La fecha promedio de la menarquia de 13.9 años de otra parte (44), considerada en la zona normal, coincide casi con la de 13.5 años de este estudio. La edad de la menopausia considerada como factor de riesgo, con un peligro aumentado en 2.4 veces cuando ocurre después de los 52 años de edad (47), para nuestras pacientes está comprendida principalmente entre los 45 y 49 años (48 %), con un valor medio de 46.4 años. La proporción de las menopáusicas de más de 50 años es solo del 15 %. Probablemente el valor bajo de la edad promedio de la menopausia haya sido influido por 1 caso que ocurrió a los 22 años de edad, y 6 casos más comprendidos entre los 30 y 39 años.

Las enfermas de Ca. endometrial son, con probabilidad estadística, más frecuentemente nulíparas que las mujeres de control, siendo la diferencia del 20 % (43). Estadísticas de conjunto (43) nos muestran que a una cifra promedio de partos de 1.9 en pacientes con carcinoma, corresponde en los grupos colectivos un 3.6 por término medio. Sin embargo nuestros resultados revelan un valor medio de 3.03 partos por cada paciente con carcinoma.

No podemos inferir nada acerca del uso de estrógenos como probable factor etiológico, ya que esto se investigó únicamente en 4 casos (3.74 %), confirmándose tal uso en 2 (1.87 %). Diversos autores (54,86,106) mencionan que la estrogenoterapia aumenta el peligro de presentar Ca. endometrial en el grupo menopáusico por un factor de 4.5 a 13.9 según la duración del tratamiento y la posología.

Se determinó agrandamiento uterino en el 56 % de los casos, dato que claro está, hay que tomarlo con cierta reserva debido a la subjetividad con que cada examinador lo podía apreciar, no siendo tan exacto, como la longitud media de sondaje de 8.2 cm. en pacientes con carcinoma, frente a los 7.6 cm. de las mujeres de control referida por Brandl (8). Por otra parte, no consideramos influyente en dicha subjetividad, la asociación de patología que nos pudiese dar ese hallazgo, como lo sería la leiomiomatosis y adenomiosis uterinas, los pólipos y la hematometria, ya que todos juntos nos dieron solo una proporción aproximada del 25 %.

La asociación de Ca. de endometrio con miomas uterinos, con una frecuencia doble (24 %), respecto a grupos control que tienen únicamente miomas (12 %), no la demostramos, pero sí tuvimos una proporción cercana a dicha asociación (16 %), ocupando los miomas el segundo lugar de patología ginecológica asociada al carcinoma endometrial, precedido por la cervicitis crónica, presente en el 28 % de los casos. La asociación de Ca. endometrial con hiperplasia adenomatosa del endometrio la encontramos en el 4 %, y con la hiperplasia quística en el 0.93 %, cifras menores a los valores de 10-25 % y 2-3 % respectivamente de Robbins (72). Asimismo,

se encontró asociación con el síndrome de Stein-Leventhal en 1 caso (0.93), el cual se sumaría a los 59 casos de esta asociación reportados en la Literatura según Jafari y cols. (39). Nuestra asociación con los pólipos endometriales del 2.8% no la podemos comparar con el hallazgo de Fahrund (1), de una incidencia de pólipos, 8 veces mayor en pacientes con carcinoma que sin él.

El diagnóstico de Ca. de endometrio en nuestros hospitales se hace únicamente por medio de legrado uterino (51 %) y por biopsia (23 %). El 26 % restante de los casos se diagnostica después de la histerectomía, lo que revela una evaluación inadecuada de estas pacientes antes del tratamiento. El raspado uterino, a pesar de ser la técnica más fidedigna para diagnosticar anomalías intrauterinas, debido a que es un procedimiento a ciegas, puede darnos resultados negativos falsos que solo pueden comprobarse por extirpación del útero. Los inconvenientes del legrado uterino, como lo son el riesgo potencial de morbilidad por la anestesia general y el costo elevado de la hospitalización, actualmente pueden reducirse, efectuando el procedimiento en pacientes externas, a quienes se aplicaría sedación y anestesia local (bloqueo paracervical). Sin embargo, los beneficios y las dificultades de esto, quedan por ser evaluados.

El diagnóstico se sospechó antes de los procedimientos ya indicados, por frote de Papanicolaou en el 4% de los casos. Evidentemente, éste no se efectuó en la totalidad de los casos, como para poder comparar su exactitud, con la de otros estudios (47), que varía entre 18 y 66 %.

El uso de otras técnicas citológicas, como la aspiración y el lavado de la cavidad endometrial, y los procedimientos de selección como la histerografía y la histeroscopia para el diagnóstico de cáncer endometrial, prácticamente aún no se practican en nuestro medio; probablemente se les use cuando la incidencia del padecimiento aumente.

Encontramos que el 76.6 % de nuestros casos se encuentran

en estadio I, similar al 74.4 % reportado por otros (50,60). No sucede así con el estadio IV, en el cual tenemos un 10 %, mayor que para los estadios II (9 %) y III (3.7 %); o sea, no hay una disminución progresiva de los casos según avanza la enfermedad, como nos muestran dichos autores. Los casos de estadio IV dieron metástasis a recto, epiplón, pulmones, pleura, vejiga, hígado, peritoneo y ganglios mesentéricos, en proporciones que variaron del 4 a 1 %; no hubo sitios de metástasis diferentes a los reportados por otros autores (6,7,20).

El tipo celular más frecuentemente encontrado de carcinoma, fue el adenocarcinoma, presente en un 75.7 %, valor un tanto mayor que el reportado por Ng y asociados (64) del 67 %. El adenoacantoma estuvo en un 5.6 %, mucho menor que el margen del 10-35 % anotado por Novak (67). Este menciona, una proporción de sarcomas menor del 5 %; nosotros la tuvimos en un 7.5 %. Aparte de éstos, hubo un 4.7 % de carcinosarcomas. A pesar de su rareza, se encontraron 3 casos de carcinoma de células escamosas del endometrio y 1 mesonéfrico.

Actualmente esta entidad se maneja acá prácticamente solo con cirugía y radioterapia, no existiendo un protocolo específico de tratamiento. El procedimiento quirúrgico más empleado es la histerectomía abdominal total con salpingo-ooforectomía bilateral. La cirugía sola o combinada con radioterapia se aplica al 76 % de casos. La radioterapia se da a la tercera parte de casos, ya sea sola o combinada con cirugía. Como ya se dijo, queda por establecer un protocolo de manejo, y la promoción de estudios con agentes quimioterápicos y progestínicos para los estadios más avanzados principalmente.

Las complicaciones quirúrgicas se presentaron en el 15.9 % y no merecen ninguna mención especial. Las complicaciones de la radioterapia comprendieron la obstrucción intestinal y la diarrea en 3 y 2 % respectivamente. Salazar y cols. (77) reportan entre las complicaciones de la radioterapia preoperatoria: proctitis, cistitis, perforación uterina, infección local, tromboflebitis, peritonitis, gastroenteritis, pielonefritis y falla cardíaca congestiva aguda.

El seguimiento de nuestras pacientes es bastante pobre; solo el 27 % son vistas después del tratamiento inicial. De éstas, el 14 % fallecen, el 21 % tienen recurrencias o metástasis y el 65 % no tienen recurrencia. De las pacientes sin recurrencia, más de la mitad (53 %) viven 4 años o más. Estos valores podrían aumentarse, ya que de 6 casos diagnosticados en 1980 con seguimiento, 5 ya fueron controlados en 1981, estando en buenas condiciones, por lo que la supervivencia podría mejorar para el conjunto de casos analizados.

VII. CONCLUSIONES:

1. El carcinoma de endometrio se presenta con una frecuencia promedio de 7.7 casos por año en los servicios nacionales de salud de Guatemala.
2. Los grupos más afectados son los de la quinta y sexta décadas de la vida; juntos constituyen el 57 % de los casos. La edad promedio de las pacientes con carcinoma de endometrio es de 54 años. Las pacientes menores de 40 años solo constituyen el 10 %.
3. El principal síntoma referido es la hemorragia uterina anormal; está presente en el 75 % de las pacientes; se manifiesta sola en el 28 % de las mismas. Otros síntomas referidos con porcentajes significativos son el dolor abdominal bajo y el exudado anormal.
4. La relación del carcinoma de endometrio con antecedentes personales del tipo de Obesidad, Hipertensión arterial y Diabetes, así como con los familiares no es significativa.
5. La edad promedio de la menarquía de estas pacientes es de 13.5 años. El 60 % de los casos la presenta entre los 13 y 14 años.
6. La edad promedio de la menopausia es de 46.4 años. El intervalo de 45-49 años comprende el 48 % de los casos que refieren menopausia. Por arriba de 50 años solo se encuentra el 15 %.
7. Cada paciente con carcinoma de endometrio tiene en promedio 3.03 partos en nuestro medio.
8. El útero se encuentra aumentado de tamaño en más de la mitad de los casos (56 %). Este dato debe tomarse con cierta reserva por la subjetividad de cada examinador en su apreciación al momento del examen.

9. La patología ginecológica que más se asocia con el carcinoma endometrial es la cervicitis crónica (28 %). Las condiciones asociadas que pueden dar agrandamiento uterino (leiomiomatosis y adenomiosis uterinas, pólipos y hematometria), juntas constituyen el 25 %. La hiperplasia endometrial solo se asocia en un 4.7 %.
10. El diagnóstico se hace principalmente por medio de legrado uterino (51 %) y por biopsia (22 %); el resto (26 %) se diagnostica después de efectuada la histerectomía.
11. El principal medio terapéutico usado es la cirugía sola (55 %). La radioterapia, sola o combinada con cirugía se aplica a la tercera parte de los casos. Aparte de éstos, prácticamente no se utiliza ningún otro medio terapéutico.
12. El mayor número de casos se encuentra en estadio I (77 %). Las etapas avanzadas de la enfermedad (estadios III y IV) solo constituyen el 14 %. Sus principales sitios de metástasis son el recto y el epiplón.
13. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (76 %). Las formas sarcomatosas, puras o mixtas, se encuentran en el 12 %.
14. Las complicaciones del tratamiento se dan en menos de la cuarta parte de los casos. La retención urinaria es la más frecuente (5 %) entre las post-quirúrgicas, y la obstrucción intestinal (3 %), entre las secundarias a radiación.
15. El seguimiento de las pacientes es bastante pobre (27 %). Entre las que tienen seguimiento, las 2/3 partes no tienen recurrencia. De éstas, el 53 % viven 4 años o más.

VIII. RECOMENDACIONES:

1. Utilizar al máximo o posible los métodos diagnósticos disponibles en pacientes con hemorragia uterina anormal, principalmente en las posmenopáusicas, ya que, aunque otras entidades ginecológicas más frecuentes nos pueden dar la misma sintomatología, que requieren únicamente cirugía para su tratamiento, muchos casos de carcinoma endometrial que solo se manifiestan de esa forma, pueden requerir radioterapia preoperatoria como parte de un manejo más racional.
2. Considerar que: la mayoría de los factores de riesgo asociados con el carcinoma de endometrio reportados en la literatura extranjera, como lo son: nuliparidad, obesidad, hipertensión arterial menopausia tardía, estrogenoterapia, etc., no se manifiestan claramente en nuestra población.
3. Considerar el uso de anticonceptivos orales o parenterales, o bien de tratamientos hormonales actuales o previos, como parte del interrogatorio de los antecedentes gineco-obstétricos, por su elevada asociación con el carcinoma endometrial, según los reportes más recientes.
4. Promover el uso de nuevos métodos diagnósticos, como lo son las técnicas citológicas de aspiración y lavado de la cavidad endometrial, dada su relativa sencillez, inocuidad y confiabilidad. Considerar además el uso de técnicas de selección como lo son la histerografía y la histeroscopia.
5. Establecer un protocolo de manejo, como el recomendado en la revisión bibliográfica de este estudio, según estadio de la enfermedad, y los diversos factores adicionales que determinan el pronóstico. Se debe tomar en cuenta por supuesto, las posibilidades de las diferentes instituciones hospitalarias de nuestro país.

6. Promover estudios con el uso de progestínicos y agentes citotóxicos, para identificar nuevos esquemas terapéuticos, especialmente para los estadios más avanzados de la enfermedad.
7. Establecer equipos multidisciplinarios constituidos por médicos, enfermeras y trabajadores (as) sociales para el control y seguimiento de casos del tipo de patología tratada en este estudio.

I X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS :

1. Ackerman and Del Regato. Carcinoma of the endometrium. In: CANCER (Diagnosis - Treatment - Prognosis). 3rd. ed., 1962.
2. Antunes C. M. et al.: Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case-control study. N Engl J Med. 300: 9, 1979.
3. Barrios Gonzáles, Mario A. Carcinoma del endometrio. Tesis. Fac. de Ciencias Médicas, USAC, 1976.
4. Barrios Perussina, Mario R. Carcinoma de endometrio. Tesis. Fac. de Ciencias Médicas, USAC, 1978.
5. Berman M. L. et al.: Prognosis and treatment of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. Vol. 136 No. 5 March 1980.
6. Boronow R. C.: Endometrial cancer. Not a benign disease. Obstet Gynecol. 47:630, 1976.
7. Botella Ll. J. y Clavero N. J.: Adenocarcinoma corporal. En: Tratado de Ginecología, Tomo III. Edit. Científico Médica, 9a. ed. Madrid, 1970.
8. Brandl F. J.: Untersuchung von Einzelfaktoren bei 1045 Patientinnen mit Corpuskarzinom und deren Aufbau zu einer Faktoren - und Regression - analyse. Inaug. Diss., Munich, 1968.
9. Brown J. M. et al: Vaginal recurrence of endometrial carcinoma. Am J. Obstet Gynecol. 100:544, 1968.

10. Brown R.: Carbohydrate metabolism in patients with endometrial carcinoma. *Br. J. Obstet Gynecol.* 81:940, 1974.
11. Bruckner H. W. and Deppe G.: Combination chemotherapy of advanced endometrial adenocarcinoma with Adriamycin, Cyclophosphamide, 5-fluorouracil and Medroxyprogesterone Acetate. *Obstet Gynecol.* 50:10_s-12_s, 1977.
12. Clemmesen J.: Statistics in cancer. En A. Zuppinger G. J. De Platts: *Allgemeine Strahlentherapie maligner Tumoren.* Springer Berlin 1967.
13. Cheon H.: Prognosis of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 34:680, 1969.
14. Chamlian D. L. and Taylor H. B.: Endometrial hyperplasia in young women. *Obstet Gynecol.* 36:659-665, 1970.
15. Cox J. M. et al.: Locally Advanced Adenocarcinoma of the Endometrium: Results of irradiation with and without subsequent Hysterectomy. *Cancer* 45:715-719, 1980.
16. Dowling E. A. et al.: A new technique for the detection of adenocarcinoma of the endometrium. *Acta Cytol.* 13:496-501, 1969.
17. Dunn L. J. et al.: Glucose tolerance and endometrial carcinoma: a controlled study. *Arch Intern Med.* 121:246, 1968.
18. Edinger D. D. Jr. et al.: Histerografía como técnica diagnóstica en el carcinoma endometrial. En: *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de N. A.* Edit. Interamericana. Vol. 22 No. 3, 1979.
19. Gambrell R. D. et al.: The reduction of endometrial cancer in postmenopausal women with progestogens. *Am. Geriatr Soc.* (In press.) En: *The Role of Hormones in the Etiology of Breast and Endometrial Cancer.* R. D. Gambrell. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 88:73-81, 1979.

20. Gordon G. S. and Genant HK: Postmenopausal osteoporosis is a preventable disease. *Contemp Ob/Gyn.* 11:47, 1978.
21. Gore H. and Hertig A. T.: Carcinoma in situ of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 94:134-155, 1966.
22. Gray L. A. et al.: Estrogens and endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 49:385, 1977.
23. Gurpide E. et al.: Estrogen Metabolism in normal and neoplastic endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 7(129): 809-816, Dec. 1977.
24. Gurpide F.: Hormones and gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 38:503-508, 1976.
25. Gusberg S. B.: The evolution of modern treatment of corpus cancer. *Cancer* 38:603, 1976.
26. Gusberg S. B. and Kaplan A. L.: Precursors of corpus cancer. IV. Adenoacantoma hyperplasia as stage 0 carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 87:662-678, 1963.
27. Ham A. *Organos Genitales de la Mujer.* En: *Tratado de Histología.* Edit. Interamericana, a. ed., 197 (pp:).
28. Haenszel W. and M. Hillhouse: Uterine cancer morbidity in N.Y. City and its relation to the pattern of regional variation within the U.S.A. *J Nat Cancer Inst.* 22(1959) 1157.
29. Hammond C. B. et al.: Effects of long term estrogen replacement therapy. I. Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol.* 133:537, 1979.
30. Hammond C. B. et al.: Effects of long term estrogen replacement therapy. II. Neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 133:525, 1979.

31. Hernández W. et al.: Stage II endometrial carcinoma: Two modalities of treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 131:171, 1978.
32. Hertig A. T. and Sommers S. C.: Genesis of endometrial carcinoma. I. Study of prior biopsies. *Cancer* 2:946, 1949. II. Genesis of endometrial carcinoma. *Cancer* 2:964, 1949.
33. Homesley H. D. et al.: Treatment of adenocarcinoma of the endometrium at Memorial-James Ewing Hospitals. 1949-1965. *Obstet Gynecol.* 47:100-105, 1975.
34. Homesley H. D. et al.: Stage II endometrial carcinoma. Memorial Hospital for Cancer. 1949-1965. *Obstet Gynecol.* 49:604, 1977.
35. Horton J. et al.: Comparison of Adriamycin with Cyclophosphamide in patients with advanced endometrial cancer. *Cancer Treat Rep.* 62:159-161, 1978.
36. Horwitz R. I. and Feinstein A. R.: Alternative analytic methods for casecontrol studies of estrogens and endometrial cancer. *N Engl J Med.* 1978; 299:1089-94.
37. Hutchison G. B. and Tothmann K. J.: Correcting a bias. *N Engl J Med.* 1978; 299:1129-30.
38. Isaacs J. H. and Wilhoile R. W.: Aspiration cytology of the endometrium: Office and hospital sampling procedures. *Am J Obstet Gynecol.* 118:679, 1974.
39. Jafari K. et al.: Endometrial Adenocarcinoma and the Stein-Leventhal Syndrome. *Obstet Gynecol.* 1(51):97-100, Jan 1978.
40. Jelovsek F. R. et al.: Risk of exogenous estrogen therapy and endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1(137):85-91, May 1980.

41. Kick H. et al.: Replacement estrogens and endometrial cancer. *N Engl J Med.* 300:218, 1979.
42. Kaiser R.- Etiological factors of endometrial carcinoma. Ref. V. World Congr. Sydney Congr. Bd. Butterworth. Londres, 1967 (S.587).
43. Kaiser R.: Carcinoma del endometrio. En: Empleo de los Gestágenos en los Tumores de los Genitales y de las Mamas. Edit. Alhambra, 1a. ed. España, 1973.
44. Kaiser R. and E. Schneider: Östrogene und Endometriumkarzinom. Vorträge und Wiss. Beiträge der 5. akad Tagung deutschsprechender Professoren und Privatdozenten für Geburtsh. und Gynäkologie vom 11-13.7 1968 in Graz. Thieme, Stuttgart, 1971 (S. 332).
45. Karl H. J. und L. Raith: Cortisol sekretion und Cortisolabbau-produkte im Urin im Vergleich zu normalen Personen. *Klin. Wschr.* 39(1961) 216.
46. Karlen J. R. et al.: Carcinoma of the endometrium coexisting with pregnancy. *Obstet Gynecol* 40:334, 1972.
47. Kawada C. Y. and Song Hi A-F: Exámenes de selección para carcinoma endometrial. En: Clínicas Obstet. y Ginecol. de N. A. Edit. Interamericana Vol. 22 No. 3, 1979.
48. Kistner R. W. et al.: Carcinoma of endometrium: a preventable disease. *Am J Obstet Gynecol.* 95:1011, 1966.
49. Kottmeier H. L.: Corpus uteri: What is the disease? What is the treatment? *Clin. Obstet. Gynecol.* 16:276, 1973.

69. Piver M. S. et al.: Medroxyprogesterone Acetate (Depo-Provera) Vs. Hydroxyprogesterone Caproate (Delalutin) in Women with Metastatic Endometrial Adenocarcinoma. *Cancer* 45:268-272, 1980.
70. Rasbach D. et al.: Endometrial adenocarcinoma metastatic to the scalp. *Arch Dermatol.* 114(11):1708-9. Nov. 1978.
71. Ries J. K.: Zur Entwicklung der Gynäkologischen Strahlentherapie. *Münch. med. wscrh.* 1(1967) 3.
72. Robbins S. L.: Carcinoma del endometrio. En: *Patología Estructural y Funcional*. Edit. Interamericana 1975, 1a. ed. (pp: 1189-91).
73. Rubin P.: *Clinical Oncology for Medical Students and Physicians. A multidisciplinary Approach*. Traducción modificada: Hospital General "San Juan de Dios". Dr. H. F. Castro y cols. Guate. C. A.
74. Ruiz Morales E. R.: Carcinoma de endometrio. Tesis. Fac. de Ciencias Médicas, USAC, 1980.
75. Rutledge F.: The role of radical hysterectomy in adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 2:331, 1974.
76. Saviston D. C. Jr.: Adenocarcinoma endometrial. En: *Tratado de Patología Quirúrgica de Davis-Christopher*. Edit. Interamericana 1974 10a. ed. (pp: 1433-34).
77. Salazar O. M. et al.: The management of clinical stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 41:1016-1026, 1978.
78. Sandstrom R. E. et al.: Adenocarcinoma of the endometrium in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 53(3 Suppl):735-765, Mar 1979.

79. Schmidt-Matthiesen H. and H. Wellers: Zur Gestagentherapie fortgeschrittenen Korpus-karzinom. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 28(1968)417.
80. Shapiro S. et al.: Recent and past use of conjugated estrogens in relation to adenocarcinoma of the endometrium. *N. Engl J. Med.* 1980; 303:485-89.
81. Shoemaker E. S. et al.: Estrogen treatment of postmenopausal women. Benefits and risks. *JAMA* 238:1524-1530, 1977.
82. Siiteri P. K. and McDonald P. C.: Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In *Handbook of Physiology*. pp: 615-629. American Physiology Society Baltimore 1973.
83. Silverberg S. G. et al.: Clinical-Pathologic Comparison of cases in postmenopausal women receiving and not receiving exogenous estrogens.
84. Silverberg S. G. and De Giorge L. S.: Clear cell carcinoma of the endometrium. *Cancer* 31:1127, 1973.
85. Silverberg S. G. and Makowski E. L.: Endometrial carcinoma in young women taking oral contraceptive agents. *Obstet Gynecol.* 46:503-506, 1975.
86. Smith D. C. et al.: Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N.Engl J Med.* 293:1164, 1975.
87. Smith J. P.: Adenocarcinoma of the endometrium. *Surg. Clin N. A.* 58:207, 1978.
88. Solomon C. and Polishuk W.: Myxometra resulting from mucous metaplasia of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 68:1600, 1954.

89. Speert H.: Corpus cancer: Clinical, Pathological and etiological aspects. *Cancer* 1:584, 1948.
90. Sugimoto O.: Hysteroscopic diagnosis of endometrial carcinoma *Am J Obstet Gynecol.* 121:105, 1975.
91. Taki I.: Comunicación personal. En: Empleo de los Gestágenos en los Tumores de los Genitales y de las Mamas. Edit. Alhambra 1a. ed. en esp. España, 1973.
92. Testut y Latarjet. Organos Genitales de la Mujer. En: Anatomía Humana. Edit.
93. Tiltman A. J.: Mucinous carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 55:2, 1980.
94. Thiessen P.: Die hormonrezeptorische Tumorentstehung als Ausdruck einer diencophalhypophysären Regulationsstörung und Grundlage einer genichteten Hormontherapie. *Z. Geburtsh. Gynäk.* 137(1952)138.
95. Thigpen T. et al.: Phase II trial of Adriamycin in the treatment of advanced endometrial adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 18:352, 1977.
96. Tseng L. et al.: Quantitative studies on the uptake and metabolism of estrogens and progesterone by human endometrium. *Endocrinology* 90:390, 1972.
97. Vass A.: Occurrence of uterine fundus carcinoma after prolonged estrogen therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 58:748-751, 1949.
98. Vicente Faggioli, S. A.: Carcinoma del endometrio. Tesis. Fac. de Ciencias Médicas, USAC, 1977.

99. Villagrán Ruiz, G. R.: Carcinoma de endometrio y su seguimiento durante 10 años (Enero 1970 - Enero 1980) en el Hospital de Gineco-Obstetricia del IGSS. Tesis, Fac. de Ciencias Médicas, USAC, 1980.
100. Vuopala S. Diagnostic accuracy and clinical applicability of cytological and histological methods for investigating endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 56(Suppl 70): 1, 1977.
101. Waard De, F. and A. G. Oette: A Cytological survey of postmenopausal estrus in Africa. *Cancer* 18(1965)40.
102. White A. J. et al.: Primary squamous cell carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 41:912, 1973.
103. Wood G. P. and Boronow R. C.: Endometrial adenocarcinoma and polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 124:140-142, 1976.
104. Wynder E. L. et al.: An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer* 19:489, 1966.
105. Young P. C. M. et al.: Progesterone binding in human endometrial carcinomas. *Am J Obstet Gynecol.* 125:353-358, 1976.
106. Ziel H. K. and Finkle W. D.: Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med.* 293: 1167, 1975.