

MONOGRAFIAS MEDICAS

ADENOCARCINOMA DEL ENDOMETRIO

J. TRINIDAD GONZÁLEZ-GUTIÉRREZ *

El estudio del adenocarcinoma del endometrio ha ocupado de nuevo la atención de los clínicos, por dos razones fundamentales: el aumento de casos en proporción al carcinoma del cuello uterino y la probable etiología endocrina del padecimiento.

En vista de que el adenocarcinoma del endometrio constituye 90 por ciento de los cánceres del cuerpo uterino, se limitará la presente exposición a tratar algunos de los aspectos más importantes de esta neoplasia. Por lo tanto, el adenocarcinoma del endometrio que invade el endocervix y el cáncer endocervical que se propaga al endometrio, no serán motivo de la presente exposición, dado que tienen características diferentes en cuanto a evolución, comportamiento, pronóstico y tratamiento.

El aumento relativo de este padecimiento puede ser debido a lo siguiente:

- 1) La esperanza de vida de las personas entre 45 y 60 años, se ha modificado en el presente siglo.

* Académico correspondiente. Escuela de Medicina. Universidad de Guadalajara.

- 2) La detección ha sido llevada con mayor cuidado.
- 3) Se piensa más en este padecimiento.
- 4) Se realiza examen sistemático de los especímenes.

Etiología

No se conocen hasta el momento las causas responsables de la producción del carcinoma endometrial. Sin embargo, se han descrito algunos factores etiológicos, todos ellos sugestivos, pero la causa que hasta el momento ocupa la atención general, es la alteración endocrina derivada de desequilibrio ovárico, con producción excesiva de estrógenos, o bien, las modificaciones enzimáticas a su nivel, que impiden el aprovechamiento de la progesterona por las células de la mucosa del útero, en las que sólo se ejercería la acción proliferativa de los estrógenos.

Los siguientes conceptos hablan en apoyo de esta teoría.

a) Linch,¹ sugiere que el factor hereditario en el adenocarcinoma endometrial, debe ser orientado hacia la modificación endocrina que provoca la diátesis cancerosa, la cual puede despertar previamente obesidad, hipertensión y diabetes mellitus.

b) Novak,² considera que el cáncer del endometrio tiene un probable origen hormonal, debido a lo siguiente:

1. Su rareza en mujeres castradas.
2. El predominio de trastornos menstruales en pacientes que posteriormente lo sufren.
3. Su coexistencia con tumores funcionantes del ovario.
4. Su presentación en enfermas con ovarios poliquísticos.

5. Su aparición después de estrogénoterapia prolongada.
6. La existencia de diferentes grados de hiperplasia de la mucosa, que preceden a la aparición de la neoplasia.
7. La frecuencia de hiperplasia endometrial en mujeres en edad cercana a la menopausia y en las cuales coexisten: obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, trastornos cardiovasculares e infertilidad.
8. La producción del cáncer en animales mediante aplicación de estrógenos por un tiempo determinado.
9. Los efectos benéficos obtenidos con la administración de progesterona.
10. La rareza de presentación del cáncer de endometrio cuando existe buena reacción prostestacional.

c) Patterson³ ha señalado que en las enfermas con cáncer de endometrio estudiadas por él, 66 por ciento habían presentado trastornos menstruales durante su vida genital, con amenorrea o menstruaciones prolongadas y abundantes, particularmente en los meses o años que precedieron a su implantación; 53 por ciento eran estériles primarias, y del resto, 25 por ciento eran multíparas y las demás sólo habían conseguido uno o dos embarazos (disminución de la fertilidad).

d) Dilman y col.⁴ comunican aumento en la actividad hipotálamo-hipofisaria, con incremento significativo en la secreción de esteroides sexuales e hipercolesterolemia en 66 por ciento de los casos.

e) Según Jackson-Beckerly⁵ y Patterson,³ la mitad de las enfermas con cáncer del endometrio presentan:

- I. Ovarios poliquísticos, en los cuales se encontró:

- a) Adelgazamiento de la albugínea.
- b) Luteinización de la teca interna.
- c) Crecimiento del estroma.

II. Poliposis.

III. Hiperplasia endometrial o mioma, precediendo o acompañando al carcinoma.

f) Bergsj y Nilson⁶ afirman que el cáncer del endometrio es la fase siguiente a la "hiperplasia adenomatosa" de la mucosa, motivada al parecer por hiperestri-
nia sostenida.

g) Gusberg⁷ llama a este tipo de hiperplasia "carcinoma grado 0 del endometrio."

Aunque Cyrell⁸ dice no haber encontrado relación directa entre éste y el engrosamiento del estroma y de la cortical ovárica, gran número de autores se inclinan hacia la posibilidad de que en el aumento en el grosor de la mucosa endometrial y en sus características histoquímicas, juegue un papel importante la hiperestri-
nia, con pocas modificaciones cíclicas.

Sintomatología

Es un padecimiento que hace su aparición en el quinto decenio de la vida y que se manifiesta por:

a) Leucorrea sanguinolenta, b) pérdidas sanguíneas irregulares, de duración variable, c) dolores epigástricos y d) sacralgia.

Frecuentemente se acompaña de obesidad (80 por ciento), hipertensión (65 por ciento), diabetes mellitus (42 por ciento), artritis (38 por ciento), ateros-

clerosis y enfermedad cardiaca (38 por ciento), alteración vesicular (29 por ciento), neoplasias malignas en mama, ovario o cuello uterino (11 por ciento).⁹ Dunn¹⁰ señala los hallazgos en dos grupos de pacientes, uno con cáncer del endometrio y otro que se dejó como testigo, donde presentaban mucosa atrofica y sangrado en la postmenopausia. En el primer grupo las enfermas tenían exceso de peso que oscilaba entre 10 y 16 Kg. La mayoría eran casadas y sólo 25 por ciento multíparas. En el grupo testigo, la fertilidad fue de 40 por ciento. En cambio no hubo diferencias significativas en la hipertensión, el tiempo de aparición de la menopausia y las características de ésta, en la incidencia de alteraciones del metabolismo glúcido, y de cornificación del epitelio vaginal, ni las hubo en la dosificación de gonadotrofinas.

Precediendo a la aparición de la tumoración maligna, se han encontrado:

- 1) Ovarios poliquísticos.
- 2) Hemorragia uterina disfuncional con periodos largos y frecuentes de sangrado en 81 por ciento.
- 3) Disminución de la fertilidad.
- 4) Crecimiento uterino en 25 a 30 por ciento.
- 6) Fibroadenoma de la mama.
- 7) Endometriosis.
- 8) Hiperplasia adenomatosa del endometrio (carcinoma grado 0 de Gusberg).

Métodos diagnósticos

- 1) Colpocitología, que detecta 76 por ciento de los casos.
- 2) Aspiración del flujo endometrial, con que se descubre 86 por ciento de los casos.
- 3) Lavado endometrial, que revela 90 por ciento de los casos.

- 4) Biopsia.
- 5) Legrado.
- 6) Histerografía.

Estos tres últimos procedimientos son peligrosos, pues facilitan la diseminación o propagación de las neoplasias.

En apoyo de la teoría hormonal, Carmichael,¹¹ explorando los genitales de las pacientes con adenocarcinoma del endometrio en periodo incipiente, encontró en 85 por ciento de ellas:

- a) Vulva en condiciones casi normales, no obstante la menopausia.
- b) Vagina con diámetro y longitud casi normales.
- c) Mucosa vaginal no atrófica, y sin la coloración gris sucia propia de la edad.
- d) Cuello uterino aparentemente normal.
- e) Utero de tamaño normal o ligeramente aumentado.
- f) Consistencia blanda del mismo.
- g) Una suave exploración con el histerómetro, revela que existe cavidad alargada que no concuerda con la edad de la paciente. La salida de sangrado acompañando a la maniobra, es un signo de sospecha.

Las características antes señaladas son compatibles con la presencia de hiperestrinia sostenida.

Tratamiento

La mayoría de las enfermas que sufren carcinoma endometrial son mujeres añosas en condiciones físicas poco adecuadas, con obesidad, hipertensión, aterosclerosis o diabetes mellitus. Hechos, estos, que obligan al trabajo en equipo con el can-

cerólogo, el nutriólogo, el internista o el anestesiólogo, para lograr la adecuada valoración del estado general de la paciente y planear el tratamiento ideal, o bien la terapéutica que la enferma pueda tolerar sin grandes riesgos para su vida, aunque en esta última el porcentaje de éxitos a largo plazo no sea todo lo halagador que fuera de esperarse.

Para la atención de estas pacientes se dispone de:

- 1) Tratamiento quirúrgico.
- 2) Radioterapia interna y externa.
- 3) Terapéutica hormonal.
- 4) Quimioterapia.

1. *Tratamiento quirúrgico*

Siempre que el caso clínico lo permita, debe hacerse procedimiento quirúrgico, por ser el que proporciona un mayor margen de seguridad.

En el estadio evolutivo I, basta hacer histerectomía total extrafascial, con salpingooforectomía bilateral y extirpación del tercio superior de la vagina, dado que en 4 a 6 por ciento de los casos, la propagación se hace en este sentido. En los estadios II y III, precediendo a la intervención quirúrgica, se instituye radioterapia externa. Algunos autores aplican a continuación radio intracavitario, posteriormente hacen histerectomía total abdominal, con salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y extirpación del tercio superior de la vagina. Mientras más temprano se lleve a efecto el procedimiento quirúrgico, se obtendrán respuestas más halagadoras. En general, se recomienda realizarlo a los quince días de finalizar la radioterapia.

2. Radioterapia

A. Aplicación de radio a la cúpula vaginal y a la cavidad endometrial.

- 1) Este método terapéutico evita las propagaciones vaginales.
- 2) Destruye *in situ* la tumoración si las dosis son adecuadas al volumen del cuerpo uterino.
- 3) Tiene el inconveniente de traumatizar la zona tumoral y producir diseminación a distancia, lo cual le da menor seguridad en la sobrevida a cinco años.

B. Radioterapia externa: cobaltoterapia anterior y posterior.

1. Reduce o destruye el tumor y tiene menor peligro de metástasis.
2. Logra la oclusión de conductos sanguíneos y linfáticos, con lo que habrá menor difusión celular durante el acto quirúrgico.

Bickenbach y col.,¹² en dos grupos de 1 300 enfermas en los diferentes estadios evolutivos, seleccionaron dos de 190 cada uno, similares en edad y condiciones físicas generales, riesgo anestésico, padecimientos adicionales y estudio clínico, según se observa en el cuadro 1.

La radiación intrauterina preoperatoria disminuyó la recurrencia a nivel de la cúpula vaginal, pero no modificó la frecuencia de invasión pélvica, el pronóstico, ni las metástasis a distancia. Tampoco mejoró la sobrevida a 5 años.

El tumor invasivo a miometrio da con frecuencia diseminación a distancia con propagación abdominal, por lo cual las enfermas deben ser vigiladas con mayor frecuencia, de acuerdo con el grado de

Cuadro 1 Sobrevida según tratamiento

Tratamiento quirúrgico	S.V.* a 5 años	S.V. a 10 años
Estadio I	87%	76%
Estadio II	70%	40%
Estadio III	69%	45%
Estadio IV	69%	45%
Radioterapia	S.V. a 5 años	S.V. a 10 años
Estadio I	89%	53%
Estadio II	49%	40%
Estadio III	45%	28%
Estadio IV	45%	28%

* S.V. = Sobrevida.

invasión endometrial. A medida que ésta se acerca al orificio interno del cuello uterino, el pronóstico es más grave.

3. Terapéutica hormonal

Aunque ha sido considerado método paliativo, tiene en la actualidad un lugar especial dentro del tratamiento del cáncer endometrial, debido a que los nuevos progestágenos son cada vez más potentes, muchos de ellos francamente antiestrógenos, y a su mayor utilización.

Un gran número de autores los utilizan únicamente en estadios avanzados de la enfermedad, en los que existe invasión a la pelvis o residuos tumorales, ya sea postquirúrgicos o postradioterapia.

Las drogas más conocidas y utilizadas son:

- 1) Dimetisterona, 25 mg. tres veces al día por 6 meses. Wentz¹³ señala 80 por ciento de éxitos a 5 años.
- 2) Caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona, a la dosis de 7.5 mg. diarios

por meses. Sherman¹⁴ comunica 40.2 por ciento de sobrevida a los 5 años.

- 3) Medroxiprogesterona, 2.5 a 3 g. semanarios por 3 a 6 meses (sobrevida a 5 años, 40.2 por ciento).¹⁴
- 4) Acetofenil dehidroxiprogesterona.
- 5) Diacetato de etinodiol, 100 mg. diarios; pueden ser administrados también por vía intracavitaria 10 a 300 mg. al día por una semana, con desaparición de la neoplasia.
- 6) Medrogestone, 40 mg. diarios, como dosis media 20 mg. al día (resultados mediocres).

En las lesiones bien diferenciadas los resultados son mejores. Pensamos que el tratamiento hormonal debe ser utilizado también en los estadios II y III, en combinación con los anteriores y no sólo en los casos más avanzados.

4. Tratamiento quimioterápico

Es el menos utilizable de todos, dada su toxicidad. Las enfermas tratadas con este tipo de medicamentos, tienen sólo una sobrevida de 17.8 por ciento a 5 años.

Pronóstico

Influyen en él las siguientes circunstancias:

- 1) Tamaño del útero.
- 2) Virulencia del tumor.
- 3) Extensión de la propagación.
- 4) Mecanismo de diseminación.
- 5) Falta de diferenciación celular.
- 6) Participación del endocérvix.
- 7) Estado general de la enferma.

Todas estas situaciones deben valorarse cuidadosamente si se quiere tener una sobrevida a 5 años. Cuando existe recidiva o invasión de vagina, el 80 por

ciento de las enfermas mueren antes de los 5 años.

Profilaxis

El tratamiento profiláctico debe estar orientado hacia:

- a) Frenar el hiperestrogenismo y regular los ciclos menstruales.
- b) Investigar la posible influencia del hipotiroidismo y tratarlo.
- c) Vigilar cuidadosamente a las enfermas que presentan hiperplasia uterina con sangrados prolongados y frecuentes.
- d) Estudiar detalladamente a personas que sin causa determinada bajan de peso y son poseedoras de algunas de estas situaciones.
- e) Evitar, en la postmenopausia, la administración de estrógenos a enfermas que tuvieron trastornos menstruales durante su vida genital.

REFERENCIAS

1. Lynch, H. T., y Krush, A. J.: *Heredity and endometrial carcinoma*. Surg. Gynec. Obst. 125:673, 1967.
2. Novak, R. E., y Mohler, D. I.: *Ovarian stromal changes in endometrial cancer*. Amer. J. Obst. Gynec. 65:1099, 1953.
3. Patterson, P. E.: *Endometrial carcinoma in young women*. Obst. Gynec. 31:702, 1968.
4. Dilam, V. M.; Berstein, L. M.; Bobrov, Y. F.; Bohman, Y. V.; Kovaleva, I. G., y Krylova, N. V.: *Hypothalamopituitary hyperactivity and endometrial carcinoma*. Amer. J. Obst. 102:880, 1968.
5. Jackson, R. L.; Malcom, B., y Bockerty, M.: *The Stein-Leventhal syndrome; analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma*. Amer. J. Obst. Gynec. 63:161, 1957.
6. Bergsj, P., y Nilsen, P. A.: *Carcinoma of the endometrium. A study of 256 cases from the Norwegian Radium Hospital*. Amer. J. Obst. Gynec. 95:465, 1967.

7. Gusberg, A. B. y Kaplan, A. L.: *Precursors of corpus cancer I. V. Adenomatous hyperplasia as stage 0 carcinoma of the endometrium.* Amer. J. Obst. Gynec. 87:662, 1963.
8. Marcus, C. C.: *Ovarian cortical stroma hyperplasia and carcinoma of the endometrium.* Obst. Gynec. 21:175, 1963.
9. Lynch, H. T.; Larsen, A. L.; Magnuson, W. C., y Krush, A. L.: *Prostate carcinoma and multiple primary malignancies; study of a family and 109 consecutive prostate cancer patients.* Surg. Gynec. Obst. 55:1155, 1967.
10. Dunn, L. J., y Bradbury, J. T.: *Endocrine factors in endometrial carcinoma. A preliminary report.* Amer. J. Obst. Gynec. 97:465, 1967.
11. Carmichael, J. A. y Bean, H. A.: *Carcinoma of the endometrium in Saskatchewan. A review of 603 cases with a suggested scheme of management for patients with stage I disease and regarded as good surgical risk.* Amer. J. Obst. Gynec. 97:294, 1967.
12. Bickenbach, W.; Lochmüller, H.; Dirlich, G.; Rauland, G., y Thurmayr R.: *Factor analysis of endometrial carcinoma in relation to treatment.* Obst. Gynec. 29:632, 1967.
13. Wentz, W. V.: *Effect of a progestational agent on endometrial hyperplasia and endometrial cancer.* Obst. Gynec. 24:370, 1964.
14. Sherman, A. I.: *Progesterone caproat in the treatment of endometrial cancer.* Obst. Gynec. 28:309, 1966.

No podía ser de otro modo, supuesto el estado en que se encuentra el estudio piretológico, y es evidente que mientras no conozcamos íntimamente la naturaleza del agente o agentes productores de estos estados patológicos, no podremos decidir a priori y de un modo inequívoco el punto de la cuestión. La dificultad crece, si atendemos a que sobre no conocer su patogenia, las investigaciones anatómico-patológicas, por eficaces que hayan sido, aún no son bastantes a determinar de una manera precisa cuál sea la lesión o lesiones orgánicas, que caracterizan estas enfermedades en sus diversos grados y multiplicadas modificaciones, siendo de tener en cuenta, a mayor abundamiento, que por lo raro que es entre nosotros la que se ha llamado fiebre tifoidea o dotinenteria, su estudio especial, y sobre todo en la parte de anatomía patológica, se nos dificulta aún más. (Labastida, S.: *Fiebre tifoidea*. GAC. MÉD. MÉX. 7:333, 1872.)