

Experiencia de dos centros Universitarios en Carcinomas de Endometrio de Alto riesgo.

NICO, Ángeles; ZEFF, Natalia; OSTOJICH, Marcela; DE DIOS, Diana; VON STECHER, Francisco; PAESANI, Fernando; GIANNI, Sergio; CRIMI, Gabriel

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de endometrio (CE) es el tumor maligno ginecológico más frecuente en países desarrollados. Ocupa el cuarto lugar dentro de las neoplasias atípicas de la mujer, con un riesgo a lo largo de la vida de 2.8%. Tradicionalmente, se lo clasificó en dos tipos: el tipo I o endometroide que representa hasta el 90% de los CE, está vinculado a los estrógenos, se diagnostica generalmente en estadios tempranos y se asocia a buen pronóstico. El tipo II o no endometroide es menos frecuente, no estrógeno dependiente, de curso más agresivo y peor pronóstico. Los tipos histológicos más frecuentes dentro del tipo II son el Carcinoma Seroso Papilar (CSP) y el Carcinoma de Células Claras (CCC). (1)

Debido a la baja prevalencia de estas variantes histológicas no se cuenta con trabajos randomizados que establezcan pautas estándares de tratamiento. (2). La mayoría de las recomendaciones terapéuticas surgen de ensayos retrospectivos y generalmente combinan los procedimientos clásicos aplicados al carcinoma de tipo endometroide con terapias sistémicas extrapoladas del tratamiento del cáncer de ovario.

El **objetivo** del siguiente trabajo es presentar la experiencia en carcinomas de endometrio de alto riesgo histológico (CSP y CCC) acumulada en dos centros universitarios a lo largo de 20 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional, realizado en los Departamentos de Ginecología del Instituto de Oncología “Angel H. Roffo” (UBA) y del Hospital Universitario CEMIC. Se revisaron las bases de datos de cáncer de endometrio de ambas instituciones y se seleccionaron aquellos casos con diagnóstico de CSP y CCC registrados en el período marzo 1996 – enero 2015.

Los criterios de selección fueron:

- 1- Diagnóstico histológico confirmado de CSP y/o CCC. En el caso de CSP la sola presencia de células atípicas serosas ya configura el tipo histológico. En el CCC el componente de células claras atípicas debe estar presente en al menos el 50% de la pieza tumoral. Se consideraron como tumores mixtos la combinación de CSP o CCC con carcinoma endometroide o de ambos tipos de alto riesgo entre sí.
- 2- Datos clínico-patológicos completos.
- 3- Tratamiento en su totalidad realizado en alguna de las dos instituciones.

Las pacientes fueron estadificadas quirúrgicamente según lo establecido por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Se utilizó la clasificación por estadios recomendada en el año 2009. Las pacientes ingresadas previo a esa fecha fueron re-clasificadas según los últimos criterios. Se define como estadificación extendida el procedimiento quirúrgico que incluye una linfadenectomía lumboaórtica bilateral hasta el nivel de la arteria mesentérica inferior.

Se analizaron las siguientes variables: edad, status menopáusico, paridad, obesidad (BMI >30), espesor endometrial evaluado por ecografía transvaginal, tipo histológico, estadio, tratamiento efectuado e incidencia del diagnóstico en dos periodos de tiempo: 1996-2005 y 2006-2015. Las variables evolutivas: recurrencia, sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) fueron analizadas individualmente para cada sub-tipo histológico de alto riesgo y estadio FIGO. Además se las comparo con las de una serie de 154 CE endometrioides con adecuado seguimiento tratados en el mismo periodo de tiempo en ambas instituciones.

La sobrevida global (SG) se calculó desde el momento del diagnóstico hasta el fallecimiento o último control y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) desde la finalización del tratamiento quirúrgico hasta la recaída o último control.

El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS versión 20, utilizando el chi cuadrado (χ^2) y el test de Fisher para correlación entre variables no paramétricas. La SLE y la SG se determinaron por el método univariado de Kaplan-Meier calculando la diferencia entre curvas a través del logrank Test. La independencia de variables significativas se estableció a través del método de regresión logística de Cox. Se realizó análisis multivariado con los datos que mostraron ser significativos en el análisis univariado. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

De 366 carcinomas de endometrio registrados en el periodo de estudio, se hallaron 44 (12%) con diagnóstico histológico de CSP y CCC que cumplían con los criterios de inclusión. 25/44 (57%) fueron CSP (24 puros y 1 combinado con carcinoma endometroide), 15 (34%) CCC (10 puros y 5 combinados con carcinoma endometroide) y 4 (9%) CSP y CCC combinados.

El diagnóstico de CSP y CCC se duplicó en el periodo 2006-2015 con respecto al periodo 1996-2005 (14% vs. 7,6% respectivamente, $p=0,04$)

En la **tabla 1** se describen las principales características de las pacientes y la distribución por estadios. Fueron tratadas quirúrgicamente 40/44(93%) (anexo-histerectomía total extrafascial + omentectomía infracólica). En 32/40 (80%) de ellas se realizó linfadenectomía pelviana bilateral (VLP) y en 17 se extendió el vaciamiento a la región lumboaórtica (VLA). Cuatro casos presentaron diseminación intraperitoneal en abdomen superior (EIVB) sin metástasis parenquimatosas y en 3 de ellas se obtuvo citoreducción completa. De las 40 pacientes con tratamiento quirúrgico inicial, 21 (52%) (17 VLA y 4 E IVB) fueron estadificadas acorde a las recomendaciones FIGO. Tres

pacientes debutaron con enfermedad diseminada y realizaron tratamiento sistémico de inicio, una paciente presentó compromiso vaginal y comenzó su tratamiento con radioterapia.

La enfermedad se encontró limitada al útero en 26 (59%) pacientes, en dos de ellas confinado a un pólipo y en 18 (41%) la enfermedad fue extrauterina de inicio. La media del tamaño tumoral en las 40 pacientes tratadas quirúrgicamente fue de 4 cm ($r= 1 - 11$). El 17% de las pacientes presentó citología peritoneal positiva y el 41% infiltración vasculolinfática.

La mediana de ganglios pelvianos resecaados fue de 13 (RIQ 7 a 16) siendo positiva para metástasis en 8/32 (25%) pacientes. La mediana de ganglios lumboaórticos resecaados fue de 7 (RIQ 4 a 9), siendo positiva en 3/17 (17.6%) pacientes. Todos los casos con ganglios para-aórticos positivos tuvieron además metástasis en ganglios pelvianos. En la **figura 1** se observa el abordaje retroperitoneal en función del año de ingreso.

Se efectuó tratamiento complementario al quirúrgico en 33/40 (82,5%) pacientes: Radioterapia, 14; quimioterapia 6 y combinado, 13. No recibieron adyuvancia 5 pacientes con Estadío I (2 casos sin tumor residual en la pieza quirúrgica y los restantes por pautas vigentes al año de ingreso), 1 fallecida en el postoperatorio inmediato por complicación respiratoria y 1 por negativa de la paciente. El tratamiento por estadío se resume en la **tabla 2**. En la **figura 2** se observa la variación del tratamiento adyuvante a lo largo del tiempo.

La mediana de seguimiento en las 44 pacientes fue de 27 meses (RIQ 5 a 40 - RANGO 1 -71 meses). Cuatro pacientes no quirúrgicas de inicio no fueron nunca candidatas a resección y persistieron con enfermedad. Una paciente falleció en el POP inmediato. No se cuenta con datos de seguimiento en 4 pacientes. En 35 pacientes con seguimiento mayor a 3 meses se detectaron 15 recurrencias (42,8%) de las cuales 7 (46,6%) fueron intraperitoneales; 4 (26,6%), vaginales; 3 (20%), hepáticas y 1 (6,6%), retroperitoneal. **Tabla 3**

La tasas de SG y SLE a 2 años fueron de 76% y 67% y a 5 años del 40% y 37% respectivamente (medianas 53 y 33 meses). En el análisis univariado el estadio FIGO fue el único factor que influyó significativamente en la SG ($P=0.02$) y en la SLE ($P= 0,01$) **figs 3 y 4**. La citología peritoneal positiva y la infiltración vasculolinfática no impactaron significativamente en la sobrevida ($p=0,24$ y $p=0,35$).

El análisis comparativo de las cifras evolutivas de la población de carcinomas no endometrioides vs la de carcinomas endometrioides registrada en nuestras instituciones, reveló una SG y SLE a 5 años significativamente peor en los tipos histológicos de alto riesgo (40%, mediana 53 meses) en relación a los endometrioides (90%, mediana no alcanzada)($p< 0.001$) **figs 5**.

El análisis multivariado de la población global de carcinomas de endometrio demostró que el tipo histológico no endometroide y el estadio FIGO fueron 2 factores independientes de SG ($p<0,001$ y $p=0,002$ respectivamente).

Tabla 1 Características de las pacientes

Edad al diagnóstico	Media	65 (RIQ 60-71)
<hr/>		
Tipo histológico	<u>n (%)</u>	
	TSP	25 (57)
	CCC	15 (34)
	TSP-CCC	4 (9)
<hr/>		
Antecedentes epidemiológicos	Menopausia	40 (90)
	Multiparidad	30 (70)
	Obesidad	21 (68)
	Metrorragia	34 (89)
<hr/>		
Espesor endometrial x ECOTV	>5mm	39 (89)
<hr/>		
Estadificación quirúrgica		40 (93)
	s/linfadenectomía	8 (20)
	c/linfadenectomía pelviana	15 (37.5)
	c/linfadenectomía pelv y LA	17 (42.5)
<hr/>		
Estadio FIGO	IA	10 (22,7)
	IB	8 (18,2)
	II	8 (18,2)
	IIIB	2 (4,5)
	IIIC1	6 (13,6)
	IIIC2	4 (9,1)
	IVB	6 (13,6)
	<hr/>	
Factores pronóstico patológicos	Tamaño Tumoral medio	4cm (1-11cm)
	Infiltración cervical estromal	8 (18)
	Mtts ganglionares pelvianas	8/32 (25)
	LA	3/17 (17.6)
	Citología peritoneal positiva	5 (17)
	<hr/>	

Tabla 2: Tratamientos según Estadío FIGO

Estadío (n)	Tratamiento							
	Tratamiento Excl.	Quirúrgico Cx +RT	Quirúrgico Cx+QMT	Quirúrgico Cx+QMRT	RT excl.	QMT excl.	QMRTexcl.	
I	A (10)	4	4	1	1	-	-	-
	B (8)	1	1	2	4	-	-	-
II	(8)	1 ⁺	5	1	1	-	-	-
	B (2)	-	1 [°]	-	-	1	-	-
III	C1(6)	-	3	-	3	-	-	-
	C2(4)	1	-	-	2	-	-	1
IV	B (6)	-	-	2 [*]	2 [*]	-	2 ["]	-
Total	44	7	14	6	13	1	2	1

⁺La paciente no regresa a hacer el tratamiento quimio radiante indicado

[°] Compromiso vaginal en pieza quirúrgica

^{*}Metástasis peritoneal y en epiplón mayor

["]Metástasis parenquimatosas

Figura 1: Extensión de la linfadenectomía según el año de ingreso

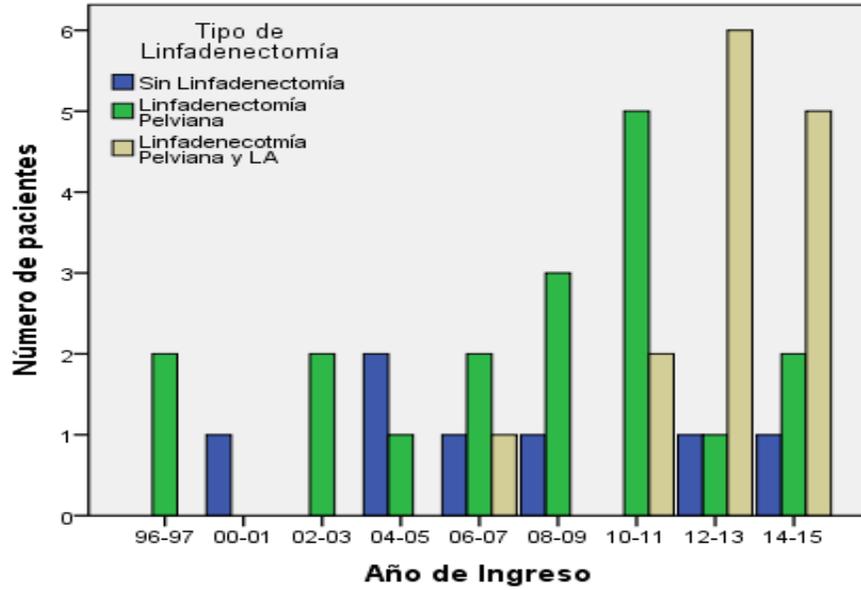


Figura 2: Evolución del Tratamiento adyuvante en el tiempo.

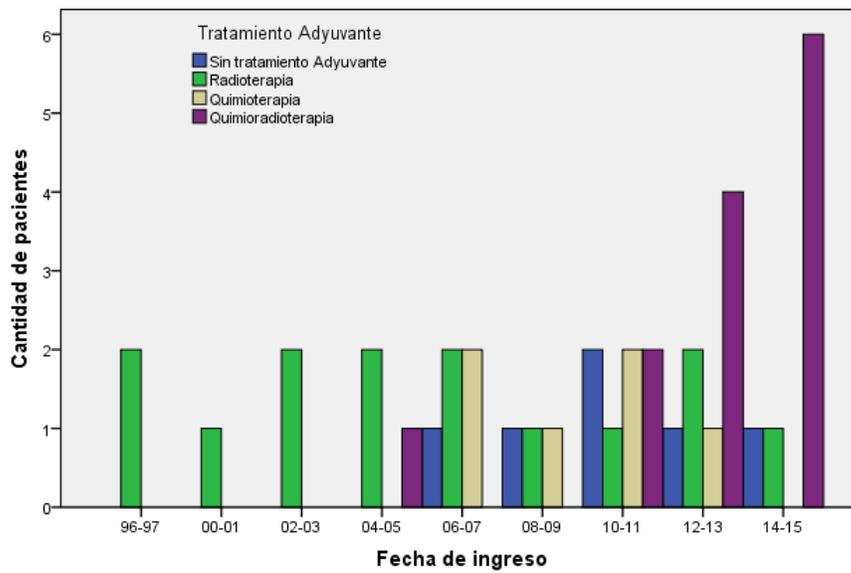


Tabla 3: Recurrencias

Sitio	Ptes con recurrencia	(%)
n =35		
Carcinomatosis peritoneal	7	(46,7)
Cúpula vaginal	4	(26,7)
Hígado	3	(20)
Retroperitoneo	1	(6,6)
Total	15	100

Figura 3: Sobrevida Global según Estadio

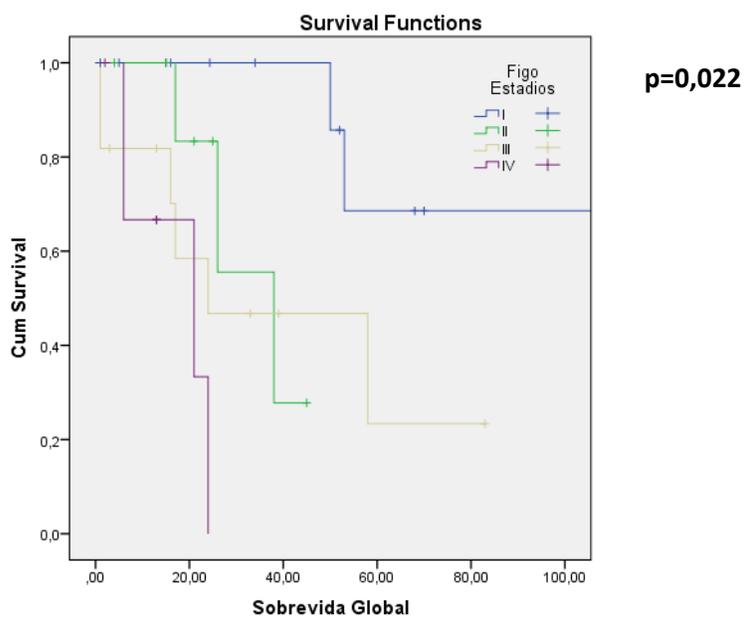


Figura 4: Sobrevida Libre de Enfermedad según Estadio

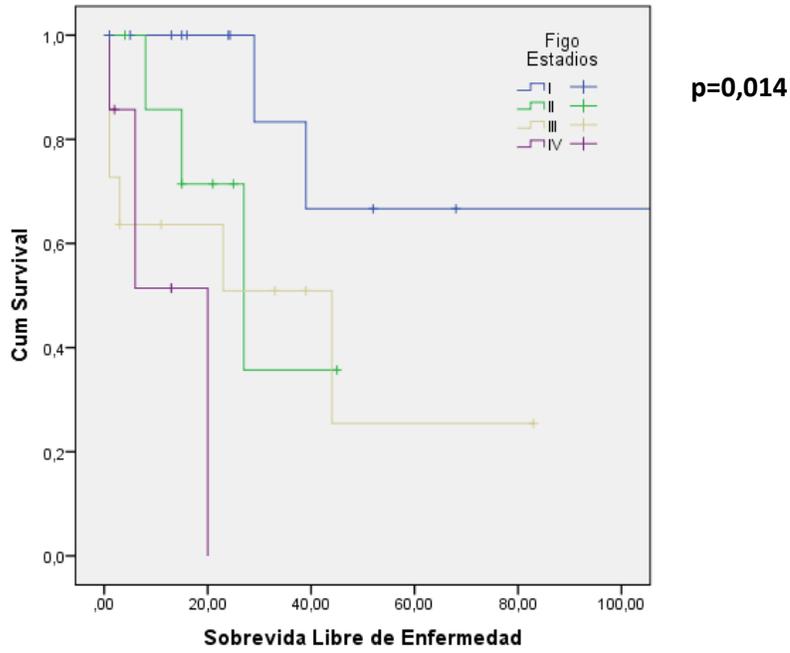
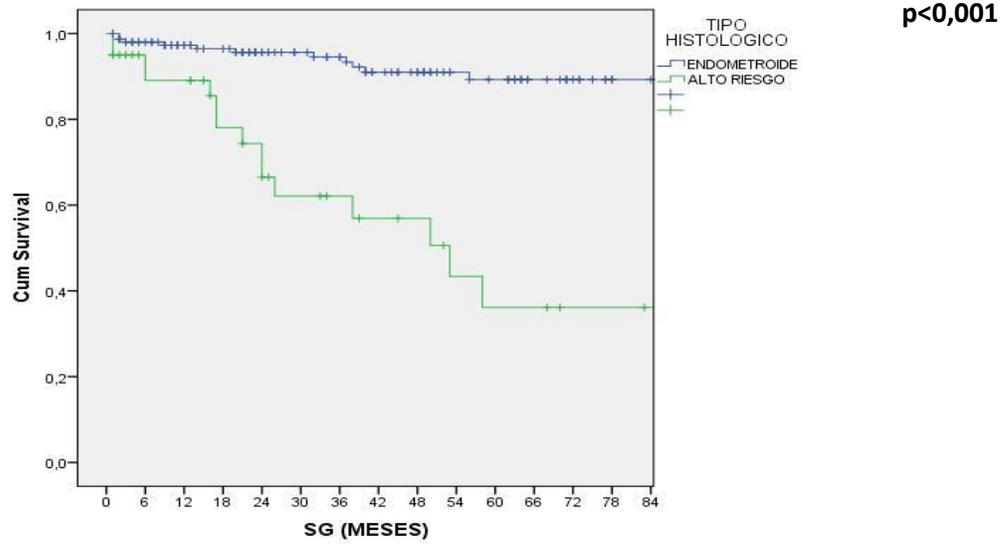


Figura 5: Sobrevida Global CE endometrioides vs Alto Riesgo(CSP y CCC)



DISCUSIÓN

La incidencia del 12% de CSP y CCC sobre el total de carcinomas endometriales hallada en nuestra serie es similar a lo reportado por la literatura (3), observándose también una duplicación de casos nuevos por año en el último decenio. Dicho aumento podría responder más a una mayor precisión en el diagnóstico patológico por la incorporación de técnicas de inmuno histoquímica en forma rutinaria que a causas epidemiológicas.

En concordancia con la bibliografía, la distribución por estadíos de los CSP y CCC encontrada muestra un porcentaje predominante de casos avanzados al diagnóstico (45%) (4). La mayor agresividad de estas variantes histológicas explicaría que aún sin invasión miometrial o con infiltración miometrial inicial tengan hasta un 37 % de capacidad de diseminación extrauterina (5). En nuestra experiencia, la enfermedad extrauterina estuvo presente en 18/44 casos (41%)

La indicación y extensión de la linfadenectomía sistemática en el CE sigue siendo motivo de controversia, aunque estudios randomizados como SEPAL han demostrado la importancia del vaciamiento ganglionar pelviano y lumboaórtico sistemático en pacientes con variedades histológicas de alto riesgo (6). Por otra parte, la edad avanzada de las pacientes, la presencia de comorbilidades, las frecuentes complicaciones intra y postoperatorias que presenta la linfadenectomía sistemática (3-38%), impulsan el desarrollo de otros métodos menos invasivos para determinar el estado ganglionar como el PET TC o la técnica de GC marcado con fluorescencia.

En la presente experiencia pudimos realizar una linfadenectomía bilateral pelviana en el 80% de las pacientes intervenidas quirúrgicamente, completándose la estadificación con el vaciamiento de la región lumboaórtica en el 42,5% de las mismas. En la **figura 1** graficamos la progresiva incorporación de la linfadenectomía a lo largo del tiempo en nuestras Instituciones y el claro incremento de la estadificación extendida en los últimos 5 años, de acuerdo con los estándares actuales de evaluación quirúrgica

Con respecto a la amplitud de la disección, dado que la mayoría de los riesgos quirúrgicos se presentan en la disección lumboaórtica entre los vasos renales y la mesentérica inferior y la baja probabilidad de metástasis en ese sector (11% de los vaciamientos positivos según la bibliografía), decidimos adoptar este último reparo como límite superior del vaciamiento.

La relevancia de la quimioterapia como tratamiento adyuvante en los CE de alto riesgo histológico es otro hecho incorporado en los últimos años. En la actualidad se acepta que el tratamiento sistémico adyuvante mejora la sobrevida global de todos los CE tipo II a partir del estadio IB (3) (7). En el estadio IA el agregado de la adyuvancia ha mostrado resultados dispares, no recomendándose su indicación en los casos sin tumor residual en la pieza de histerectomía (8).

La radioterapia adyuvante, de indicación rutinaria hace diez años en el cáncer de endometrio con factores de riesgo, es considerada actualmente como un recurso útil solamente para el control local de la enfermedad (9).

En consonancia con el cambio de paradigma terapéutico en pacientes con CE avanzado que le da mayor relevancia a la indicación de terapia sistémica con platino (GOG 122) por sobre la radiante, cuando revisamos en nuestra serie el tipo de tratamiento complementario aplicado en función del tiempo pudimos ver que antes del 2006 la constante fue la radioterapia, mientras que a partir de entonces ha sido paulatinamente reemplazada por la quimioterapia. **Figura 2**

Las medias de sobrevida global y de SLE logradas fueron 53 y 33 meses respectivamente. La tasa de sobrevida a los 5 años fue de 40% y la tasa de SLE de 37%, ambas similares a lo reportado en la literatura (10) (11). El 73.3% de las recaídas observadas fue extrapelviana, y la forma más frecuente de progresión fue la carcinomatosis peritoneal (46.7%), esperable por el patrón de diseminación que presentan estos tumores similar al cáncer de ovario.

Dada la baja incidencia de estos tipos histológicos de mal pronóstico es muy importante reunir la experiencia individual en grupos cooperativos multicéntricos, como único camino para alcanzar la validación de las terapéuticas implementadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. M. HENDRICKSON, et al. "Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma." *Am J Surg Pathol.*, 1982: 93–108.
2. DEL CARMEN, M, et al. "Uterine papillary serous cancer: A review of the literature." *Gynecologic Oncology* 107 (2012): 651- 661.
3. VOGEL, TILLEY JENKINS, et al. "An analysis of current treatment practice in uterine." *J Gynecol Oncol* 26, no. 1 (2015): 25-31.
4. RAUH-HAIN, J. ALEJANDRO, et al. "Patterns of care, associations and outcomes of chemotherapy for uterine." *Gynecologic Oncology* 139 (2015): 77-83.
5. SLOMOVITZ, BM, et al. "Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases." *Gynecol Oncol*, no. 91 (2003): 463-469.
6. TODO, YUKIHARU, et al. "Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis." *The Lancet* 375, no. 9721 (2010): 1165 - 1172.
7. National Comprehensive Cancer Network. "Uterine Neoplasm (version 2.2016)." 2016.
8. MG, KELLY, et al. "Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillaryserous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy." *Gynecol Oncol* 3, no. 98 (2005): 53 -39.
9. KIM, ANNE, et al. "Impact of adjuvant external-beam radiation therapy in early-stage uterine papillary serous and clear cell carcinoma." *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 81, no. 4 (2011): 639 - 644.
10. VOSS, MARTIN A, et al. "Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer—." *Gynecologic Oncology*, no. 124 (2012): 15-20.
11. GOLDBERG, HADASSAH, et al. "Outcome after combined modality treatment for uterine papillary serous carcinoma: A study by the Rare Cancer Network (RCN)." *Gynecologic Oncology* 108 (2008): 298- 305.
12. GROWDON, W.B, et al. "Prognostic determinants in patients with stage I uterine papillary serous carcinoma: a 15-year multimulti institutional review." *Int. J. Gynecol. Cancer* 22 (2012): 417-424.
13. RAUH-HAIN, J.A, et al. "Prognostic determinants in patients with stage IIIC and IV uterine papillary serous carcinoma." *Gynecol. Oncol* 2, no. 199 (2010): 299-304.
14. ROELOFSEN, THIJS, et al. "Pure Compared With Mixed Serous Endometrial Carcinoma. Two Different Entities?" *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* 120, no. 6 (Diciembre 2012): 1371-1381.

15. CHANG-HALPENNY, C, et al. "Early stage papillary serous or clear cell carcinoma confined to or involving an endometrial polyp: outcomes with and without adjuvant therapy." *Gynecologic Oncology* ,, no. 131 (2013): 598- 603.
16. HUANG, C, et al. "Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - A Taiwanese Gynecologic Oncology Group study." *Gynecologic Oncology* 133 (2014): 221- 228.
17. TOWNAMCHAI, K, et al. "Vaginal brachytherapy for early stage uterine papillary serous and clear cell endometrial cancer." *Gynecologic Oncology* 121 (2013): 18- 21.
18. WINER, I, et al. "Correlation of tumor size with other prognostic factors in uterine serous carcinoma: A large multi-institutional study." *Gynecologic Oncology* 128 (2013): 316- 321.
19. ME, RANDALL, et al. "Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study." *J Clin Oncol.* 1 (Jan 2006): 36-44.