

# **Tratamiento conservador de la Hiperplasia compleja con atipias y el cáncer de endometrio: Experiencia en dos centros oncológicos de Argentina**

Salvo G, Di Guilmi J, Lamm M, Verdura R, Maya G, Perrotta M

## **Introducción**

El carcinoma de endometrio (CE) es la neoplasia ginecológica más frecuente en nuestro medio. El 20 a 25% de los casos se diagnostica en pacientes premenopáusicas y aproximadamente el 5% serán menores de 40 años (1). La hiperplasia endometrial con atipias es un precursor conocido del CE (2).

El tratamiento estándar para estas pacientes es quirúrgico, y consiste en una anexohisterectomía total con estadificación completa de acuerdo a los factores de riesgo. Los adenocarcinomas de endometrio en mujeres jóvenes son en general, tumores de buen pronóstico dado que se diagnostican en estadios tempranos, son bien diferenciados, con mínima o ausente invasión miometral (3)(4). Es frecuente que estas dos patologías se presenten en mujeres con deseos de preservar su fertilidad. Dado el buen pronóstico, la edad de las pacientes y sus deseos de fertilidad se plantearon opciones de tratamiento conservadoras como es el tratamiento hormonal con progestágenos vía oral o mediante dispositivos intrauterinos liberadores de hormonas (SIU) con buenos resultados. Por otro lado el tratamiento quirúrgico, puede no ser una opción válida en pacientes con múltiples comorbilidades o con riesgo quirúrgico elevado por lo que el tratamiento conservador puede ser una opción también en estas pacientes.

El objetivo primario de este trabajo fue describir nuestros resultados en el tratamiento conservador de la HCCA y el CE en dos centros de ginecología oncológica de Buenos Aires.

## **Materiales y métodos**

Luego de la aprobación del comité de revisión institucional de ambos hospitales, realizamos un estudio retrospectivo, incluyendo pacientes diagnosticadas y tratadas en el Hospital Británico de Buenos Aires y el Hospital Italiano de Buenos Aires en el período

comprendido entre Junio de 2007 a diciembre 2014 con diagnóstico de HCCA y/o CE. Incluimos 38 pacientes de las cuales 32 fueron aptas para el análisis. Las restantes fueron excluidas por perdida en el seguimiento o por no tener aun su primer control histeroscópico. Se detallan a continuación los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Hiperplasia compleja con atipias
- Cáncer de endometrio histología endometroide
- Estadio IA
- Bien diferenciados: grado 1(G1)
- Sin invasión miometral profunda
- Sin enfermedad extrauterina
- Pacientes con deseos de fertilidad y pacientes que por comorbilidades o riesgo quirúrgico aumentado no eran candidatas a cirugía.

Criterios de exclusión:

- Carcinoma endometroide G2, G3
- Carcinoma seroso papilar, células claras
- Enfermedad extrauterina
- Compromiso ganglionar pelviano o paraaórtico
- Compromiso miometral profundo

Si cumplían los criterios de inclusión, se les ofrecía a las pacientes realizar tratamiento conservador. Todas firmaron consentimiento informado. Todas las pacientes fueron estudiadas con ecografía transvaginal o resonancia magnética nuclear (RMN) en el caso de las HCCA y con RMN en el caso de los CE para evaluar tamaño tumoral, invasión miometral, presencia de adenopatías y/o enfermedad a distancia.

A todas las pacientes se les realizo el diagnóstico anatomopatológico por biopsia histeroscópica. Si el diagnóstico era realizado en otro centro se revisaron los tacos de anatomía patológica en cada institución. Una vez confirmado el diagnostico de hiperplasia compleja con atipias o cáncer de endometrio que cumplían con los criterios anteriormente mencionados, se indicó tratamiento con progestágenos vía oral o SIU. La elección del progestágeno indicado fue a criterio del médico tratante, estos fueron: Acetato de Medroxiprogesterona (AMP), Acetato de Megestrol (AM), Progesterona micronizada (PM),

y dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU). Luego de iniciado el tratamiento, se realizaron histeroscopías (HSC) con toma de biopsias a los 3, 6 y 9 meses o más según respuesta. Se consideró respuesta completa al tejido endometrial normal y a la hiperplasia simple sin atipias (HSSA), respuesta parcial el cambio de CE a HCCA o hiperplasia simple con atipias (HSCA), o de HCCA a HSCA. Falta de respuesta si persistía el CE o la HCCA.

## **Resultados**

De las 38 pacientes, 20 tenían diagnóstico inicial de HCCA y 18 de CE. Siete pacientes aún no tienen primer control histeroscópico quedando para el análisis 32 pacientes. 23 pacientes tenían deseos de fertilidad, 12 con diagnóstico de HCCA y 11 con CE. Nueve pacientes fueron tratadas en forma conservadora por elevado riesgo quirúrgico y comorbilidades. Diecisiete pacientes tenían diagnóstico de HCCA y 15 de CE.

Presentamos los resultados de acuerdo a la patología en forma separada según sean HCCA o CE.

### Hiperplasia compleja con atipias: 17 pacientes

La edad promedio de las pacientes fue de 45 años (29-62), el BMI 30 (16-49), 10 de 17 pacientes presentaban factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio. De las 17 pacientes con HCCA, 10 (58%) fueron tratadas con SIU, 4 con AMP, 2 con AM y 1 con PM (41.18%). Doce pacientes fueron tratadas en forma conservadora por deseos de fertilidad y 5 por elevado riesgo quirúrgico. A los tres meses de tratamiento, 14 pacientes (82.35%) presentaron respuesta completa. Dos pacientes presentaron persistencia de la enfermedad y 1 progreso a CE. Esta última paciente continuó con el tratamiento y presentó respuesta completa a los 6 meses, a los 17 meses del diagnóstico recidivo y se operó. El diagnóstico anatomopatológico fue un carcinoma de endometrio G2. Una de las pacientes que persistió, tuvo una respuesta completa a los 6 meses de continuar el tratamiento, y la segunda paciente con persistencia de la enfermedad a los 3 meses, fue operada diagnosticándose en la pieza quirúrgica una HCCA con focos de CE G1. Tres pacientes lograron embarazo con 3 nacidos vivos. La respuesta completa a los 3 meses con SIU fue del 100% y del 57.14% en las pacientes tratadas con progestágenos vía oral. Una paciente presentó una recidiva (5.88%), fue operada y se encuentra sin enfermedad hasta el

momento. De las 12 pacientes con deseos de fertilidad, 9 presentaron respuesta completa y una continua en tratamiento con persistencia de HCCA. Se lograron 4 embarazos (4/9 con respuesta completa) con 3 nacidos vivos y un embarazo en curso de 6.5 semanas (44.44%). La mediana de seguimiento fue de 22 (rango 12.5-43.5).

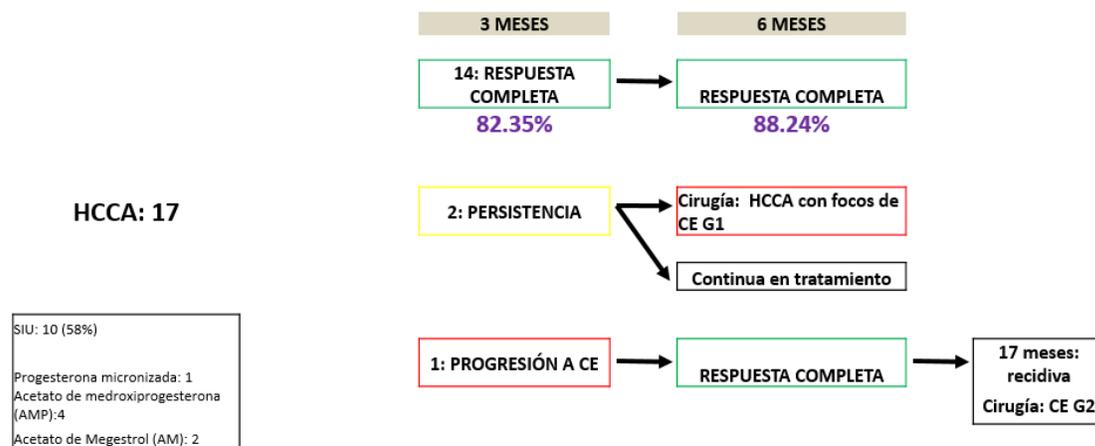


Fig. 1: Resumen de la evolución de las pacientes con HCCA

### Cáncer de endometrio: 15 pacientes

La edad promedio de las pacientes fue de 43 años (29-86), el BMI 37.5 (22-69). Ocho de 15 pacientes presentaban factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio. Once pacientes fueron tratadas en forma conservadora por deseos de fertilidad y 4 por comorbilidades. De las 15 pacientes con CE, 9 (60%) fueron tratadas con SIU, 5 con AMP y una con PM (40%). A los tres meses de tratamiento, 5 pacientes (33.33%) presentaron respuesta completa. Una de ellas, presentó a los 9 meses HCCA, continuo en tratamiento con SIU por deseos de fertilidad y al control de los 12 meses el resultado fue nuevamente HCCA a lo que se agregó metrorragia y se decidió conducta quirúrgica. El resultado de la anatomía patológica fue: Adenocarcinoma endometroide G1 M2. Cinco pacientes presentaron respuesta parcial (HCCA). Tres de ellas tuvieron respuesta completa a los 6 meses, 1 persiste con HCCA y continúa en tratamiento, y la restante aún no realizó HSC de los 9 meses (paciente de 86 años). Una de éstas pacientes con respuesta parcial a los 3 meses, presentó respuesta completa a los 6 y 9 meses y en el control del año vuelve a informarse el resultado de HCCA, continua en tratamiento. Cinco pacientes tuvieron persistencia de la enfermedad. Una paciente se operó a los 3 meses y el resultado de la

anatomía patológica fue carcinoma seroso in situ, M0 y tumor borderline de ovario derecho. Dos de éstas pacientes con persistencia a los 3 meses, fueron tratadas quirúrgicamente a los 6 meses al persistir la enfermedad. Los resultados de las piezas quirúrgicas fueron: Adenocarcinoma G1 M1 con cistoadenocarcinoma endometroide de ovario derecho y Adenocarcinoma endometroide con focos de seroso (10%). Dos pacientes que persistieron a los 6 meses continúan en tratamiento, una de ellas aún no realizó el control de los 9 meses y la restante persiste a los 9 meses con enfermedad. Estas dos últimas pacientes desean continuar en tratamiento a pesar de haberseles indicado tratamiento estándar. De las 11 pacientes con deseo de fertilidad, 5 presentaron respuesta completa, 4 de ellas se embarazaron (2 abortos, 7 nacidos vivos: 1 gemelar). Por lo tanto la tasa de embarazo de las 5 pacientes con deseo de fertilidad que lograron respuesta completa fue del 80% (4 pacientes embarazadas/5 pacientes con respuesta completa). La respuesta completa a los 3 meses con SIU fue del 22.22% y del 50% en las pacientes tratadas con progestágenos vía oral. A los 6 meses la respuesta completa con SIU fue del 55.56% y con PVO del 66.67% y a los 9 meses, la respuesta completa con SIU alcanzó el 66.67%. Una paciente de 39 años de edad, presentó un tumor sincrónico de ovario (6.66%). Una paciente presentó 1 recidiva (6.66%), había obtenido respuesta completa a los 3 y 6 meses, se operó a los 12 y en la pieza quirúrgica se informó CE G1. La mediana de seguimiento fue de 29 meses (rango 19-62).

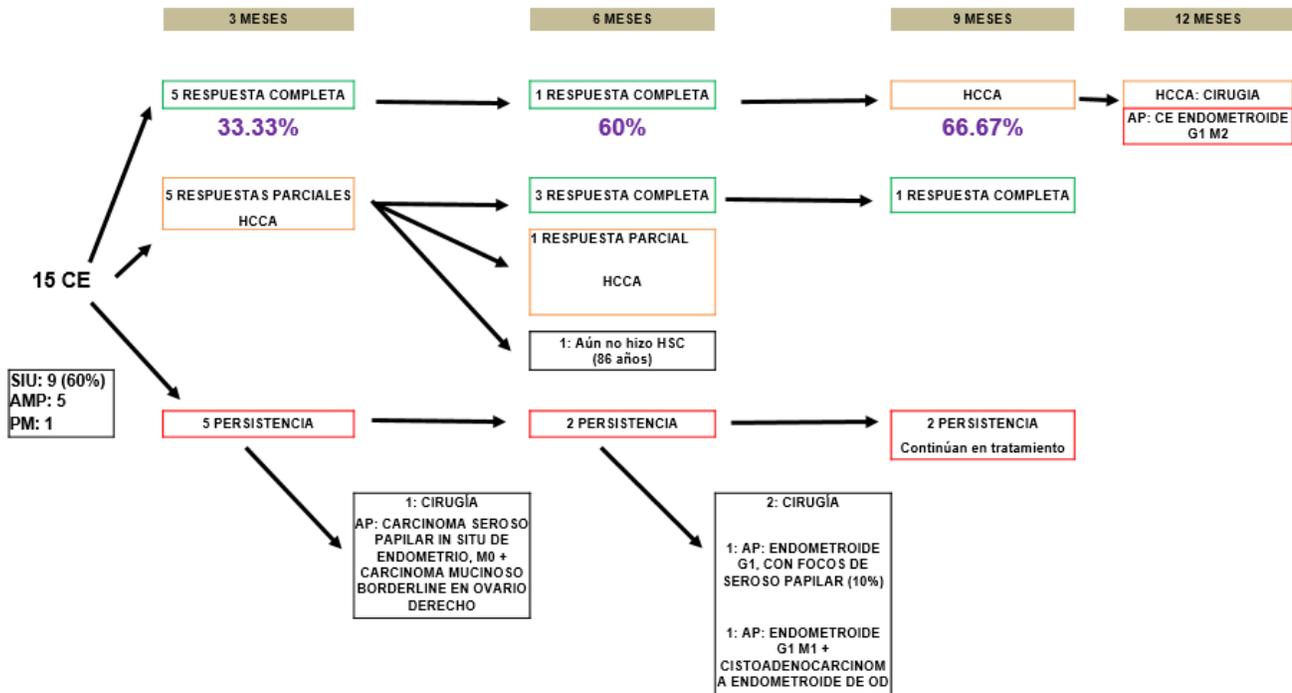


Fig. 2: Resumen de la evolución de las pacientes con CE

### Discusión:

Los tratamientos conservadores más utilizados en HCCA y CE en revisiones que incluyen más de 200 pacientes son: Acetato de medroxiprogesterona, y Acetato de megestrol con una respuesta completa del 50 al 100% y una recurrencia del 34 al 41% (4)(5)(6)(7). Ramirez et al. (4) en una revisión de 81 pacientes reporta una respuesta completa del 76% con un tiempo medio de respuesta de 12 semanas (rango 4-60) y una tasa de recurrencia del 24% luego de haber logrado una respuesta completa inicial. En nuestra serie la tasa de respuesta completa para la HCCA fue del 82.35% a los 3 meses y de 88.24% a los 6 meses, en el caso de los CE, se logró una respuesta completa a los 3 meses en un 33.33%, 60% a los 6 meses y 66,67% a los 9 meses. El SIU mostro mayor concentración del progestágeno en la mucosa uterina y mayor respuesta en la HCCA en comparación con AM (8)(8). Ha demostrado además ser efectivo en CE con tasa de remisión del 75% luego de 12 meses de tratamiento (9). El tratamiento hormonal óptimo aún no se ha establecido en términos del mejor progestágeno, la dosis o la duración del tratamiento.

El tratamiento conservador en pacientes con HCCA o CE estadio IA no es el tratamiento estándar y no está exento de riesgos, pero es considerado un tratamiento razonable, por un período de tiempo determinado para permitir a la paciente lograr cumplir con su deseo de fertilidad hasta realizarse el tratamiento definitivo de la patología o en pacientes que por elevado riesgo quirúrgico no pueden ser operadas. Los CE estadio IA grado1 (G1) tienen una incidencia de un 3% de ganglios pelvianos positivos, 1.7% de compromiso ganglionar paraaórtico, 9%, de compromiso miometral profundo, compromiso anexial del 6% y tumores sincrónicos de ovario de hasta en un 19% (10)(11)(12). El compromiso de los ovarios en tumores en pacientes con aparente estadio IA es acorde a la literatura de un 5%. Sin embargo, hay reportes de mayor incidencia cuando las pacientes son más jóvenes. Gitsch et al. (13) reportó un 29% de tumores sincrónicos en pacientes con CE menores de 45 años vs. 5% en mayores de esa edad. En una publicación similar, Evans-Metcalf et.al. (14) encontró que el 11% de las pacientes menores de 45 años tenían cáncer de ovario sincrónico vs. 2% en mayores de esa edad. En nuestra serie, una paciente presentó un cistoadenocarcinoma sincrónico de ovario y otra un tumor borderline de ovario con una incidencia en nuestra población tratada en forma conservadora del 6.66% para tumor de ovario invasor. Acorde a lo reportado, este hallazgo se presentó en una paciente menor de 45 años vs. 0% en nuestra población mayor de esa edad. Es importante tener en cuenta que el riesgo de progresión durante el tratamiento conservador es del 5 al 6% (10)(11)(12). En nuestra serie observamos una progresión de HCCA a CE (5.88%). De las pacientes con persistencia de CE que fueron operadas todas tenían enfermedad estadio IA sin progresión a estadios mayores.

Para ofrecer a las pacientes la posibilidad de un tratamiento conservador, deben cumplirse criterios que deben ser diagnosticados con la mayor certeza posible. El tumor debe estar confinado al útero, sin invasión miocervical ni miometral. La RMN aporta estos datos con mucha precisión (15) y es el estudio por imágenes más recomendado para tratamiento conservador en CE (16). En nuestra serie, una paciente que inicialmente había sido estudiada con RMN de otro centro que no informaba compromiso miometral profundo, en la pieza quirúrgica se informó como un M2. Además del compromiso miometral, es importante poder evaluar el compromiso anexial. Dos de las más importantes publicaciones, Mazzon et al. (6) y Laurelli et al.(17) realizan en algunas pacientes evaluación laparoscópica de los ovarios y marcador sérico Ca 125 para evaluar compromiso extrauterino antes de

iniciar tratamiento conservador. Nuestras pacientes fueron evaluadas por RMN, no realizamos laparoscopia previa antes de comenzar el tratamiento para valorar el compromiso anexial ni tampoco marcador tumoral Ca 125 rutinariamente. Como describimos en los resultados, una paciente que presentaba anexos sin patología por RMN en la pieza quirúrgica se encontró un cistoadenocarcinoma de ovario derecho y otra paciente con una imagen simple de 3 cm por RMN presentó en la anatomía patológica un tumor borderline de ovario. Por otro lado el diagnóstico histológico debe ser adenocarcinoma endometroide G1 y esto también debe ser un diagnóstico certero. La toma de biopsias mediante histeroscopia permite una mejor evaluación de la cavidad endometrial, localización y extensión tumoral y tomar biopsia dirigida por lo que es el método de elección para el diagnóstico y seguimiento de éstas pacientes (16). Es importante destacar que aún con biopsia dirigida por HSC no deja ésta de ser una muestra parcial de la enfermedad aun resecando completamente el tumor visible. En nuestra serie tres pacientes con diagnóstico inicial de adenocarcinoma endometroide G1, 1 paciente presentó en la pieza quirúrgica un G2, otra un adenocarcinoma con focos de seroso papilar y 1 paciente carcinoma seroso papilar in situ. Existen en la literatura solo cuatro muertes por cáncer en pacientes que habían realizado tratamiento conservador (18)(19)(20)(7). Estas pacientes habían respondido inicialmente al tratamiento y luego recidivaron tanto con recurrencia local como a distancia. Scambia et al.(20) reportó el caso de una paciente que inicialmente tenía diagnóstico de adenocarcinoma endometroide G1 con diferenciación escamosa con receptores positivos y evoluciona a 8 meses de una cesárea con carcinomatosis peritoneal, torta epiploica, compromiso anexial y metástasis a distancia. Esta paciente fue operada y la anatomía patológica evidencio un tumor G3 con receptores hormonales negativos e invasión profunda del miometrio. Cormio et al.(7) publicó el caso de una paciente trasplantada renal con diagnóstico de CE endometroide G1 que recurre a los 24 meses con la misma histología y a los 3 años de sobrevida libre de enfermedad presenta metástasis pulmonares, hepáticas y luego en la coroides y fallece de su enfermedad. Yasuda et al.(19) publicó el caso de una paciente con HCCA que presentó respuesta completa y a los 3 años es intervenida de urgencia por metrorragia masiva diagnosticándose en la patología final un CE endometroide G3, HCCA y focos de diferenciación germinal (AFP y BHCG positivos). Finalmente Ota et al.(18) en su publicación de 12 pacientes reporta 8 persistencias y/o recurrencias, 3 de las cuales luego de la cirugía tenían invasión miometral profunda (M2), y una de ellas un tumor endometroide sin receptores hormonales. La paciente falleció por

metástasis cerebrales y hepáticas. Para realizar tratamiento conservador, en nuestros centros con el diagnóstico de adenocarcinoma endometroide G1, no analizamos rutinariamente receptores de progesterona por IHQ para valorar posible respuesta y descartar tumores con componente mixto. Esto puede ser una debilidad de nuestro trabajo y un ítem a tener en cuenta, ya que una paciente presentó focos de seroso papilar en el contexto de un CE endometroide y la segunda un carcinoma seroso in situ.

## **Conclusiones**

En nuestra experiencia el tratamiento médico hormonal, en pacientes con HCCA y cáncer de endometrio cuidadosamente seleccionadas, es una opción válida y efectiva pudiendo ser indicada en pacientes que deseen preservar su fertilidad o en aquellas que por comorbilidades o alto riesgo quirúrgico no son candidatas a cirugía. Debe tenerse en cuenta el riesgo de tumor sincrónico de ovario en pacientes menores de 45 años, la posibilidad de tumores de histología mixta que tengan una porción que no responda a progestágenos, la posibilidad de error, aunque esta sea muy baja, para descartar patología anexial o invasión profunda miometral de la RMN. Por todo lo antes mencionado hacemos hincapié en que éste no es el tratamiento estándar, que requiere un control estricto, gran compromiso de la paciente en el seguimiento, y ésta debe comprender que el tratamiento conservador será llevado a cabo en caso de deseo de fertilidad hasta que la paciente cumpla paridad o cuando ésta sea la única alternativa terapéutica posible, luego de lo cual en el caso de paridad cumplida, debe ser tratada en forma quirúrgica.

## **Referencias**

1. PJ DS. Adenocarcinoma of the uterus. *Clin Gynecol Oncol*. 2002;289–350.
2. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age and younger. *Obs Gynecol*. 1984;64:417.
3. Benschushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility-preserving treatment. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2004;117:132–7.
4. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: A literature review. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):133–8.

5. Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Rojo A, et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2008;111(2 SUPPL.):S101–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.056>
6. Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, Morricone D, Ferrandina G, Scambia G. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril* [Internet]. American Society for Reproductive Medicine; 2010;93(4):1286–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.009>
7. Cormio G, Martino R, Loizzi V, Resta L SL. A rare case of choroidal metastasis presented after conservative management of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:2044–8.
8. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM ØA. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxy- yprogesterone. *Gynecol Oncol*. 2003;91:526–33.
9. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R KR. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obs Gynecol*. 2002;186:651–7.
10. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK MF. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer*. 1997;79:320–7.
11. Vinker S, Shani A, Open M, Fenig E DR. Conservative treatment of adenocarcinoma of the endometrium in young patients. Is it appropriate? *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 1999;83:63–5.
12. Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H TT. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcino- mas. *BJOG*. 2005;112:317–20.
13. Gitsch G. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obs Gynecol*. 1995;85:504–8.
14. ER E-M. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obs Gynecol*. 1998;91:349–54.
15. K K. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a metaanalysis. *Radiology*. 1999;212:711–8.
16. Chiva L et al. Conservative management of patients with early endometrial carcinoma: a systematic review. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(3):155–62.
17. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, Losito S, Del Giudice M, Greggi S. Conservative treatment of early endometrial cancer: Preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;120(1):43–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.10.004>

18. Ota T1, Yoshida M, Kimura M KK. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(4):657–62.
19. Yasuda M, Matsui N, Kajiwara H, Yoshiyuki Osamura R, Miyamoto T, Murakami M et al. Malignant transformation of atypical endometrial hyperplasia after progesterone therapy showing germ-cell tumor-like differentiation. *Pathol Int*. 2004;54:451–6.
20. Ferrandina G, Zannoni GF, Gallotta V, Fotia E, Mancuso S SG. Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: a case report. *Gynecol Oncol*. 2005;99:215–7.