

Cirugía histeroscópica para el manejo conservador del cáncer de endometrio: una revisión de la literatura

Sonsoles Alonso, Teresa Castellanos, Fernando Lapuente, Luis Chiva

Department of Gynecologic Oncology, MD Anderson Cancer Center Madrid, Spain.

Sonsoles Alonso: [salonso@mdanderson.es](mailto:salonso@mdanderson.es) tel: +34 91 7878600

## RESUMEN

El cáncer de endometrio es la enfermedad maligna ginecológica más común, usualmente diagnosticada en mujeres pre-menopáusicas. Sin embargo, se ha reportado una incidencia del 2-14% de los casos en mujeres menores de 45 años. Múltiples reportes han descrito el tratamiento de este tumor en determinados pacientes con el objetivo de preservar la fertilidad. En este artículo, revisamos la literatura para evaluar los resultados del tratamiento conservador en cáncer de endometrio con resección histeroscópica.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente. Su pronóstico es bastante favorable, con una tasa de supervivencia a los cinco años del 84.3% para todos los estadios<sup>i</sup>. El estadio FIGO es la variable independiente que mejor se relaciona con el pronóstico. La mayoría de las pacientes se diagnostican en estadios iniciales, en un 71-75% de los casos con enfermedad limitada al útero<sup>ii,iii</sup> y con una supervivencia a los cinco años del 90% para este estadio I<sup>iii,iv</sup>.

El diagnóstico se realiza más frecuentemente en mujeres postmenopáusicas, con una edad media de 64-67.3 años según las series<sup>i,v,vi</sup>. Sin embargo, se describe que hasta en un 20% de las pacientes el diagnóstico se realiza durante la etapa de premenopausia<sup>vii</sup>.

Según series de los últimos años que estudian el cáncer de endometrio en mujeres jóvenes y en edad fértil, se describe una incidencia de 3,2% por debajo de 45 años<sup>vi</sup> y entre un 2,4% y 5% por debajo de 40 años<sup>iii,vii</sup>, con una media de edad de 39,8 años<sup>vi</sup> para este grupo de pacientes.

Aunque esta incidencia no es alta, el diagnóstico de cáncer de endometrio en la mujer joven con deseo de gestación supone un reto para la ginecología oncológica. Debido al retraso en la edad de maternidad, y a que existe una evidencia creciente de que algunos de los factores asociados a infertilidad se asocian de igual forma a factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio, encontramos que la incidencia de este tumor es cada vez más frecuente en pacientes en edad fértil y nulíparas. De hecho, cuando el

diagnóstico se hace antes de la menopausia, hasta en un 54% de los casos las pacientes son nulíparas<sup>viii</sup>.

Por este motivo cada vez se realizan más estudios sobre la posibilidad y seguridad de realizar un tratamiento conservador de fertilidad en este grupo de pacientes.

Los tumores endometriales en las pacientes por debajo de 45 años, suelen ser menos agresivos, con características de buen pronóstico, ya que hasta en un 18% de los casos se trata de tumores de bajo grado (G1), que no invaden el miometrio (estadio IA) y de tipo endometriode con receptores hormonales positivos (tipo I)<sup>vi</sup>.

De esta forma, como consecuencia de distintos estudios y series, teniendo en cuenta que aún la experiencia es limitada, existe la posibilidad de realizar un tratamiento de preservación de la fertilidad en pacientes que aún no han completado su deseo genésico. Sin embargo, para poder realizar dicho tratamiento de manera oncológicamente segura, las recomendaciones se basan en el cumplimiento de unos criterios de selección estrictos.

El tratamiento estándar del cáncer de endometrio se inicia con la cirugía de estadificación mediante histerectomía total con doble anexectomía, lavados peritoneales y linfadenectomía pélvica, y paraaórtica según los hallazgos prequirúrgicos y los factores de riesgo. La vía de abordaje puede ser mediante laparotomía o laparoscopia, preferentemente esta última. En los últimos años se está desarrollando la posibilidad de realización de biopsia selectiva del ganglio centinela en casos seleccionados.

El tratamiento preservador de fertilidad incluye un primer abordaje diagnóstico-terapéutico mediante una histeroscopia o dilatación y legrado y un posterior estudio de la muestra. Posteriormente se realiza un amplio estudio clínico para valorar si la paciente cumple los criterios de selección para ser incluida en un protocolo de tratamiento preservador de fertilidad.

Para ello, inicialmente se debe confirmar el tipo y grado histológico ya que sólo se podrá intentar un manejo preservador de fertilidad en tumores endometrioides y de bajo grado histológico (G1, bien diferenciados).

Posteriormente se recomienda un estudio de extensión mediante la realización de una resonancia magnética nuclear con contraste (RNM), para la valoración de la invasión miometrial y ovárica.

Una vez aceptado que la paciente será candidata a tratamiento preservador de fertilidad se recomendará alguna de las opciones de tratamiento, o bien hormonal sólo o bien, aunque la evidencia está muy limitada, quirúrgico mediante histeroscopia combinado con tratamiento hormonal según la experiencia del centro.

El tratamiento más ampliamente descrito en la literatura consiste en tratamiento hormonal con derivados progestágenos en altas dosis por vía oral, acetato de medroxiprogesterona y acetato de megestrol. También existe evidencia sobre tratamiento con progestágenos locales mediante dispositivo intrauterino de levonorgestrel (LNG-DIU). Este tratamiento hormonal habitualmente se sigue de legrados periódicos recomendados cada 3 meses. Otros grupos de trabajo realizan de forma combinada con dicho tratamiento la resección tumoral local mediante histeroscopia. Sin embargo, existe una evidencia y experiencia limitada sobre este tratamiento<sup>ix</sup>.

En este artículo se revisarán las series de pacientes sometidas a tratamiento conservador de fertilidad con cáncer de endometrio mediante el uso de histeroscopia para la resección local del tumor, combinado con tratamiento hormonal. Se realizará un análisis de la técnica quirúrgica, el seguimiento, las tasas de recidiva y gestación.

Para ello se realiza una búsqueda sistemática de artículos indexados en Pubmed desde 1975 hasta Junio de 2014.

### **Características de las series de casos publicadas**

Tras la revisión bibliográfica realizada encontramos tres series de casos en los que se realizó tratamiento mediante la resección tumoral local de carcinoma de endometrio con histeroscopia quirúrgica y posterior tratamiento con hormonoterapia. Además encontramos publicaciones de casos aisladas en las que realizó una resección tumoral histeroscópica específica tras el diagnóstico con el fin de preservar el útero.

Las dos primeras series publicadas son las más importantes en cuanto al tratamiento quirúrgico histeroscópico ya que su metodología y técnica quirúrgica está bien explicada, y son los únicos autores que argumentan la negatividad de los márgenes en el momento de la resección. Por este motivo, ya que la tasa de recidiva puede estar influida por esta confirmación de resección total tumoral, en esta revisión se analizarán los resultados de estos dos trabajos de forma conjunta por un lado, y por otra parte de forma independiente del grupo completo de las series de casos.

La primera publicación de casos la realiza el grupo de trabajo de Mazzon et al<sup>x</sup> en 2010, con una serie de 6 casos. Posteriormente se publica una serie más extensa Laurelli en 2011 en la que presenta 14 casos<sup>xi</sup>. Por tanto, según los datos publicados por estos dos autores podemos hablar de una serie de 20 casos con una técnica quirúrgica similar, analizada en detalle más adelante, en las que se realiza resección tumoral local completa con márgenes negativos mediante histeroscopia.

Por otra parte, encontramos una serie publicada en 2013 por Shan et al.<sup>xii</sup> basada en un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron 14 casos de cáncer de endometrio y 12 casos de hiperplasia atípica. En este estudio se realizó un legrado completo histeroscópico y posteriormente se

trataron con hormonoterapia. Incluiremos en esta revisión los resultados obtenidos en los 14 casos de cáncer de endometrio incluidos por este autor.

En publicaciones de casos, encontramos un caso publicado en 2007<sup>xiii</sup> en el que se realizó una resección de la lesión tumoral así como de todo el endometrio con resectoscopio, en el que se enviaron todas las muestras orientadas a fin de demostrar enfermedad residual, siendo todas ellas negativas. En este caso, también se resecó parte del miometrio subyacente y lateral a la lesión tumoral que mostraron una invasión miometrial superficial. La metodología utilizada está bien descrita y es muy similar a la utilizada por Mazzon y Laurelli, sin embargo, no se incluirá en el grupo de pacientes de esta revisión ya que la paciente tenía 53 años y el objetivo de este tratamiento conservador no fue otro más que la negativa de la paciente a realizar el tratamiento radical. Se realizó controles semestrales sin evidencia de enfermedad ni recurrencia en 5 años posteriores al tratamiento quirúrgico.

Por último en 2014, Marton et al<sup>xiv</sup> publican este año dos casos en los que se realiza ablación endometrial y resección tumoral histeroscópica respectivamente. Aunque la técnica quirúrgica no fue descrita como en las series seleccionadas previamente, se incluirán en el análisis del conjunto.

Existen múltiples series de casos publicadas hasta la fecha en las que se describe el tratamiento hormonal como terapia fundamental del tratamiento conservador. En muchas de ellas el diagnóstico se realizó mediante resección tumoral o de un pólipo de forma histeroscópica, que resultó ser adenocarcinoma. Dicha maniobra histeroscópica supone en muchas ocasiones la resección tumoral, sin embargo, en la mayoría de estas publicaciones no se detalla la técnica quirúrgica y la histeroscopia fue más bien un método diagnóstico y no terapéutico, por lo que se han obviado en esta revisión. Sólo hemos incluido, aquellas en las que la histeroscopia se repitió tras el diagnóstico con el fin de realizar un tratamiento quirúrgico local histeroscópico.

### **Características de las pacientes seleccionadas para tratamiento quirúrgico conservador**

En las dos series italianas la edad de las pacientes incluidas es menor o igual a 40 años, aunque la edad media del grupo de Mazzon es algo menor. Teniendo en cuenta el total de las pacientes de estas dos series la edad media es de 35,2 años con un rango de edad de 26 hasta 40 años (Tabla 1). En ambos grupos se evaluó el índice de masa corporal, sin embargo en el grupo de Mazzon no había ninguna paciente obesa, a diferencia del Laurelli en el que tres pacientes (21%) mostraron un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.

Las pacientes eran nulíparas en la mayoría de los casos, ya que en el grupo de Mazzon era un criterio de inclusión, y en el grupo de Laurelli tres pacientes ya habían tenido un hijo pero tenían un fuerte deseo de preservar su fertilidad (17 de 20 pacientes, 85%). En 6 de las 20 pacientes, 4 en el

grupo de Mazzon y 2 en el grupo de Laurelli, se relata antecedente de infertilidad, lo que supone un 30% de las pacientes (Tabla 1).

En la serie de 14 pacientes de Shan et al<sup>xii</sup>, la edad media fue de 30,1 años con un rango de edad entre 18 y 39 años. La media del índice de masa corporal fue de 21,8 con tan sólo una paciente con un valor por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>. Todos los casos fueron pacientes nuligestas. En 6 de las 14 pacientes se describe el antecedente de infertilidad (42,8%)<sup>xii</sup> (Tabla 1).

Los dos casos descritos por Marton<sup>xiv</sup>, tienen 30 y 39 años respectivamente. Una de ellas nuligesta y otra nulípara y secundigesta. Ambas presentaban historia familiar de cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (HNPCC). Este antecedente no está descrito en las demás series pues fue considerado un criterio de exclusión para tratamiento conservador.

Teniendo en cuenta todas las series incluidas, tenemos un total de 36 pacientes, con una edad media de 33,2 años (rango 18-40), un índice de masa corporal (IMC) medio de 25,5 kg/m<sup>2</sup> (rango 7,4-53) y eran nulíparas hasta un 91,6% de las mismas (Tabla 1).

Estas características de las pacientes, ya han sido previamente descritas en la literatura ya que los antecedentes de nuliparidad y esterilidad son más frecuentes en mujeres con cáncer de endometrio por debajo de 45 años que en mujeres mayores (61% vs 24%)<sup>i</sup>. Estos datos son acordes con publicaciones previas en estudio de pacientes jóvenes con cáncer de endometrio donde se describe una edad media de 35 años para pacientes menores de 40 años, una IMC de 35,1 kg/m<sup>2</sup> y antecedente de HNPCC en el 3,2% de los casos<sup>viii</sup>.

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes

Serie	N	Edad	Edad media	IMC	Historia de infertilidad	Nulíparas
Mazzon et al <sup>x</sup>	6	< 40	33 (rango 27-39)	Ninguna obesa	66,6%	6/6 100%
Laurelli et al <sup>xi</sup>	14	< 40	38 (rango 26-40)	26 kg/m <sup>2</sup> (rango 23-53)	14%	11/14 79%
Total (I)	20		35,2 (rango 26-40)		30%	17/20 85%
Shan et al <sup>xii</sup>	14	< 40	30,1 (rango 18-39)	21,8 kg/m <sup>2</sup> (rango 7,4-30,5)	42,8%	14/14 100%
Marton et al <sup>xiv</sup>	2	<40	34,5 (rango 30-39)	-	-	2/2 100%
Total (II)	36	<40	33,2 (rango 18-40)	25,5 kg/m <sup>2</sup> (rango 7,4-53)		33/36 (91,6%)

(I) Solo series de Mazzon y Laurelli.

(II) Todas las series incluidas.

### Selección de pacientes para tratamiento quirúrgico conservador

Los criterios de inclusión para la preservación de la fertilidad fueron similares en todos los grupos.

Como primer criterio utilizan el grado de diferenciación, debiéndose tratar de un tumor de bajo grado G1 con receptores positivos para progesterona y estrógenos. En todos los grupos los receptores hormonales se evaluaron mediante inmunohistoquímica.

Para un mejor asesoramiento, en el caso de que la muestra fuera remitida desde otro centro se realizaba una revisión por parte de los patólogos del centro<sup>xi</sup> y en caso de Mazzon y Shan se requería la revisión por parte de dos patólogos especializados en ginecología de forma independiente. En una de las revisiones previas realizadas por nuestro grupo, describimos según la literatura, una diferencia inter e intraobservador del 40%<sup>xv</sup>, por lo que esta evaluación por dos patólogos es una recomendación establecida. En la serie de dos casos de Marton et al<sup>xiv</sup> no se hace referencia a los receptores hormonales y tampoco a la confirmación histológica, tan sólo describen que se trata de adenocarcinomas de tipo endometriode.

Por tanto, sólo se consideraron candidatas a tratamiento conservador las pacientes con adenocarcinoma de endometrio grado 1 con histología endometriode. Este criterio es esencial para el tratamiento conservador. Los tumores grado 1 son los que en su mayoría presentan receptores hormonales a progesterona, lo que es fundamental para el tratamiento<sup>xv</sup>.

El tumor debía estar limitado al útero sin infiltración miometrial ni cervical, demostrada por la mayoría de los autores mediante la realización de ecografía transvaginal y resonancia magnética (RNM). El asesoramiento del estadio mediante RNM con contraste aporta la suficiente precisión para descartar afectación miometrial<sup>xvi</sup>, y cuando se usa de manera combinada con ecografía transvaginal en manos de expertos aumenta su precisión, siendo ambas pruebas útiles para la evaluación miometrial preoperatoria<sup>xvii</sup>. Cuando se realiza tratamiento conservador, la RNM se convierte en la técnica más recomendada para el asesoramiento previo al tratamiento conservador<sup>xv</sup>. Adicionalmente, en las dos series de Mazzon y Laurelli, la evaluación de afectación miometrial o cervical se realizaba mediante la propia histeroscopia.

Todas las pacientes fueron evaluadas mediante una exploración general, ginecológica, radiografía de tórax y niveles séricos de Ca 125.

Las pacientes incluidas fueron debidamente informadas de los riesgos de recurrencia o progresión de la enfermedad y todas firmaron consentimiento informado.

Para la evaluación de la afectación ovárica se realizó laparoscopia de forma rutinaria en 8 pacientes de la serie de Laurelli<sup>xi</sup> tras la realización de la histeroscopia. En la serie de Shan<sup>xii</sup> tan sólo se realizó laparoscopia en dos pacientes, pues basaron su indicación únicamente en pacientes con sospecha de afectación ovárica mediante las pruebas de imagen.

La incidencia descrita en la literatura de afectación ovárica en pacientes con aparente estadio I es del 5%<sup>xviii</sup>. Sin embargo, hay múltiples publicaciones que muestran una incidencia mayor de afectación ovárica en el grupo de pacientes jóvenes. En una revisión reciente realizada por nuestro grupo, describimos una incidencia de afectación ovárica en mujeres con menos de 45 años con cáncer de endometrio entre el 11% y el 29,4% según los autores<sup>xix</sup>, y que ésta es mayor en este grupo al compararlo con pacientes por encima de 45 años<sup>vi,xx</sup>. En esta línea, Evans-Metcalf et al. demostraron una diferencia significativa entre los dos grupos de edad en el análisis univariante, pero al realizar el análisis multivariante, lo que realmente se asociaba al aumento de afectación ovárica de manera sincrónica con el cáncer de endometrio era la nuliparidad<sup>xxi</sup>. Otros autores como Walsh, describen en su serie de pacientes jóvenes una afectación ovárica del 25% y de ellas hasta en el 88% de los casos se trataba de un tumor sincrónico<sup>xxii</sup>. En cualquier caso sea por edad o por nuliparidad se trata de un grupo de pacientes de riesgo para la afectación ovárica por lo que es mandatorio descartar su afectación, preferentemente mediante laparoscopia, tal y como realiza en su protocolo el grupo de Laurelli<sup>xi</sup>.

Tabla 2. Evaluación previa a tratamiento conservador.

Criterio	Prueba
Grado1	Evaluación por dos patólogos especializados
Receptores de progesterona +	Inmunohistoquímica
Invasión miometrial	ECOTV, RNM, evaluación histeroscópica
Afectación ovárica	RNM, laparoscopia
Enfermedad avanzada	Ca 125, Radiografía tórax

### Tratamiento quirúrgico mediante histeroscopia

Las pacientes de las dos series de Mazzon y Laurelli, fueron sometidas inicialmente a una fase de selección durante la cual se realizó una histeroscopia diagnóstica en caso de no haberse realizado previamente o en caso de dudas sobre el diagnóstico. En ella se realizó confirmación de la histología y grado mediante biopsia. Se utilizó para ello una óptica de 4 mm de 30° con canal de trabajo de 5 mm, introducción del histeroscopio bajo visión directa, sin dilatación cervical. Se realizó distensión de la cavidad mediante dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) con una tasa de insuflación de 35ml/min, presión <90mmHg.

La realización de una histeroscopia permite una evaluación más precisa de la afectación tumoral, así como una toma de biopsias adecuada, que permitirá una correcta evaluación del grado histológico del tumor, siendo ésta la técnica diagnóstica más recomendada<sup>i,xv</sup>. De hecho, en estas dos series el 100% de los casos coinciden el diagnóstico inicial con el definitivo tras la resección quirúrgica del tumor<sup>x,xi</sup>.

Después de dicha histeroscopia diagnóstica, Laurelli describe que en los últimos 8 casos realiza una laparoscopia diagnóstica para evaluar los ovarios y realizar lavados peritoneales.

Las pacientes que cumplieron los criterios descritos en el apartado anterior fueron sometidas posteriormente a la histeroscopia quirúrgica.

Los dos autores Mazzon y Laurelli utilizaron una técnica operatoria muy similar.

La histeroscopia quirúrgica se realizó bajo anestesia general. Se realizó dilatación cervical hasta 10 mm con tallo de Hegar y se introdujo un histeroscopio con óptica de 0° de 9 mm<sup>x</sup> o 10 mm<sup>xi</sup>. El útero fue distendido con una solución de glicina al 1.5% con una presión gravitatoria de 70 mmHg. El fluido de irrigación se recogió y monitorizó cuidadosamente. Para la resección tumoral se utilizó un asa de 5 mm y una potencia de corte de 100W.

Ambos autores resecan la lesión endometrial y una capa de miometrio subyacente a la misma. Además Mazzon describe que reseca parte del endometrio adyacente a la lesión tumoral<sup>x</sup>, es lo que se describe como resección en tres pasos. Si la resección de la lesión tumoral resulta positiva y las otras dos (endometrio adyacente y miometrio subyacente) resultan



negativas siguen adelante con el tratamiento conservador, en caso contrario completarían la cirugía estándar.

Por otra parte, Shan et al.<sup>xii</sup>, lo que realizan es un curetaje histeroscópico durante el cual resecan la mayor parte del tejido tumoral, si no todo. Este autor describe que en 8 de las 14 pacientes (57,15%) con un diagnóstico inicial de carcinoma de endometrio encontraron enfermedad residual en la muestra tras la realización de resección endometrial completa con histeroscopia.

Marton et al.<sup>xiv</sup>, describe en uno de sus casos la realización de un polipectomía inicial sobre la que se diagnostica el adenocarcinoma, y un mes después con intención quirúrgica para resecar el tumor realiza una ablación endometrial completa. En esta caso utiliza para la distensión de la cavidad purisol (manitol/sorbitol mixtura) y la presión intrauterina la limitó a 100 mmHg. Todas las muestras fueron negativas. En el segundo caso, se realizó una histeroscopia inicial donde se resecaron múltiples pólipos y se diagnosticó adenocarcinoma en uno de ellos. Al cabo de un mes, se realizó de nuevo la resección endometrial con toma de múltiples muestras de endometrio que resultaron todas negativas.

Tal y como vemos en estas series, la histeroscopia quirúrgica permite una evaluación precisa de la lesión así como de resto de la cavidad uterina de manera segura, con una tasa de complicaciones descrita en la literatura del 3%<sup>xxiii</sup>. En las series presentadas no se describe ninguna complicación.

### **Tratamiento hormonal de consolidación**

Una vez confirmado que se trata de un tumor bien diferenciado sin afectación del miometrio, con márgenes de resección libres o bien con resección endometrial completa, se procede a iniciar el tratamiento de consolidación hormonal. Mazzon utiliza en todas sus pacientes acetato de megestrol (160mg) diario, comienza a los 5 días de la intervención y mantiene durante 6 meses<sup>x</sup>. Laurelli, comienza a la semana de la intervención, en 6 pacientes utiliza la misma pauta que Mazzon y en 8 pacientes utiliza el DIU de levonorgestrel durante 12 meses<sup>xi</sup>. También Shan<sup>xii</sup> utiliza acetato de megestrol a dosis de 160 mg diarios. A diferencia de los otros autores, cuando se objetivó respuesta parcial (regresión de cáncer de endometrio a hiperplasia endometrial simple o compleja con o sin atipia) o enfermedad estable, se incrementó la dosis un 25% durante 12 semanas más, si existía respuesta parcial a las 24 semanas se aumentaba aún más la dosis (Tabla 3).

En los casos presentados por Marton<sup>xiv</sup>, utilizó en una de las pacientes Medroxyprogesterona a dosis de 400 mg/ día durante tres meses y en otra paciente LNG-DIU durante tres meses.

Tabla 3. Tratamiento hormonal de consolidación

Tratamiento hormonal	Casos	Comienzo tras cirugíaa	Tiempo
MA (160mg/d)	26	Día 5 <sup>o</sup> o 7 <sup>o</sup>	6 meses
Medroxyprogesterona (400 mg/day)	1	-	3 meses
LNG-DIU	1	-	3 meses
LNG-DIU	8	Día 7 <sup>o</sup>	12 meses

Los agentes progestágenos más ampliamente utilizados para el tratamiento conservador de carcinoma de endometrio son el acetato de medroxyprogesterona (MPA) y acetato de megestrol (MA), seguido del DIU de levonorgestrel (LNG DIU). Otros agentes utilizados incluyen 17 hidroxiprogesterona, noretisterona, acetato de oxiprogesterona, acetato de hidroxiprogesterona, análogos de GnRH e inhibidores de aromatasa<sup>xxiv,xxv,xxvi</sup> sin haberse demostrado superioridad de ninguno de ellos<sup>xxvii</sup>.

## Seguimiento

Durante el primer año de seguimiento tanto con Mazzon como Laurelli coinciden en realizar controles cada tres meses. Dichos controles consisten en exploración ginecológica, ecografía transvaginal, determinación sérica de Ca 125, y realización de histeroscopia diagnóstica con toma de biopsias.

La realización de un TAC a los 6 meses de la cirugía también es una recomendación durante el seguimiento<sup>xi</sup>.

El seguimiento a partir del año difiere un poco entre los autores de manera que Laurelli continua con controles trimestrales con los mismos exámenes durante el segundo año, incluido TAC cada 6 meses. Posteriormente hasta el 5<sup>o</sup> año realiza exploración ginecológica, ecografía transvaginal y Ca 125 cada 6 meses<sup>xi</sup>. Sin embargo, Mazzon realiza controles cada 6 meses a partir del segundo año y durante dos años más<sup>x</sup>.

Por otra parte, Shan realiza controles mensuales durante el tratamiento, 12 semanas, con analítica, Ca 125, ecografía transvaginal. Posteriormente, realizan estos mismos controles clínicos cada tres meses con realización de dilatación y legrado cada 6 meses.

La respuesta completa se definió como ausencia total de células tumorales en la biopsias de las histeroscopias diagnósticas realizadas durante el seguimiento. La respuesta parcial el grupo de Shan la definió como regresión de cáncer de endometrio a hiperplasia típica o simple o compleja<sup>xii</sup>. Las pacientes que mostraron respuesta completa a los 6 meses de completar el tratamiento hormonal podían iniciar intento de gestación en el grupo de Mazzon<sup>x</sup>, a los 12 meses en el grupo de Laurelli<sup>xi</sup> y a los tres meses en la serie de Shan<sup>xii</sup>.

Por el contrario, la recidiva se definió como la presencia de cáncer de endometrio en cualquiera de las muestras de las biopsias de la histeroscopia de seguimiento.

La enfermedad persistente o enfermedad estable se definió como existencia de la misma enfermedad previa al tratamiento. La progresión de enfermedad

se definió como aparición de adenocarcinoma moderadamente o pobremente diferenciado.

Las pacientes que no mostraron respuesta en la primera evaluación o en cualquiera del seguimiento fueron sometidas a la cirugía estándar con excepción de la serie de Shan en la que si mostraban respuesta parcial o enfermedad estable, se les aumentaba la dosis durante tres meses más. La cirugía completa se recomendó en esta serie ante la enfermedad persistente o ante progresión de enfermedad. Las pacientes que no consiguieron gestación o que completaron su deseo genésico también fueron sometidas al tratamiento quirúrgico completo.

## **Evolución de las pacientes**

El seguimiento de las pacientes se realizó durante un mínimo de 11 meses, incluyendo todas las series supone una media de seguimiento de 40 meses con un rango de 13 y 82 meses.

En la serie de Laurelli<sup>xi</sup> se describe tan sólo una recaída, que ocurre a los 5 meses de la cirugía histeroscópica (1/14, 7%, Tabla 4). El tratamiento hormonal de consolidación de esta paciente fue con el DIU de levonorgestrel. La paciente fue sometida a cirugía de estadificación completa con un estadio final de la FIGO IA.

Teniendo en cuenta solamente las dos series principales con metodología similar de Laurelli y Mazzon, tendríamos una recidiva tumoral en 20 pacientes, lo que supone una tasa de recaída del 5%.

Sin embargo, en la serie de Shan<sup>xii</sup> se describen dos recaídas, lo que supone una tasa del 14,2%. Estas ocurrieron a los 10 y a los 12 meses respectivamente. Ambas se trataron con cirugía estándar.

Marton et al<sup>xiv</sup> describen una recaída en una de las pacientes, objetivada al realizar la cirugía completa tras finalizar el deseo genésico, a los 22 meses del procedimiento quirúrgico inicial (Tabla 4).

En cuanto al desarrollo de hiperplasia ésta se observó en un total de 9 pacientes teniendo en cuenta todas las series (9/36, 25%, Tabla 4) y en tres casos la hiperplasia fue atípica. En todos los casos de hiperplasia sin atipia se observó una resolución con controles normales posteriores a los tres meses, excepto en uno que alcanzó la respuesta completa a los 9 y 12 meses<sup>x</sup>. Como dato de interés tanto el desarrollo de hiperplasia como la recurrencia que ocurrieron en la serie de Laurelli se dieron en dos pacientes obesas<sup>xi</sup> y también una de las recurrencias de Shan<sup>xii</sup> fue en una paciente con IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

Por tanto, la tasa de respuesta completa de las pacientes con carcinoma de endometrio estadio IA G1 tratadas con histeroscopia quirúrgica preservado la fertilidad incluyendo todas las series es del 88,9%, ya que tan sólo se describe recaída tumoral en 4 pacientes (Tabla 4).

En una revisión previa de 133 pacientes realizada por nuestro grupo, se describe una respuesta completa inicial del 75% y ausencia de respuesta en

24% de la pacientes<sup>xxvi</sup>. De estas pacientes que respondieron, hasta en un 66% de los casos hubo una respuesta completa final. De manera similar una revisión posterior que incluyó 280 pacientes con adenocarcinoma de endometrio estadio IAG1, describe una respuesta a tratamiento hormonal inicial del 74,6% en una media de 6 meses de seguimiento, con una enfermedad persistente en el 25,4% de los casos<sup>xxvii</sup>. Sin embargo, en estas revisiones del tratamiento hormonal con progestágenos como único tratamiento conservador, se describen unas tasas de respuesta completa a largo plazo de entre el 51%<sup>xxvi</sup> y el 48,2%<sup>xxvii</sup>. No obstante, otros autores describen un riesgo de progresión superior al hacer seguimientos por encima de los 30 meses<sup>xxviii</sup>, que puede llegar a alcanzar hasta un 35,4% en pacientes con una respuesta completa inicial<sup>xxvii</sup>, por lo que se recomienda un seguimiento estrecho a largo plazo.

Por lo que el tratamiento propuesto por los autores con resección quirúrgica con tratamiento hormonal de consolidación del tumor parece que pudiera añadir algún beneficio dada la baja tasa de recaída (11,1%) a pesar de estar basada en series pequeñas.

Tabla 4. Tasas de respuesta: recaídas y resultado.

	Seguimiento medio (meses)	Recidiva	Enfermedad persistente	Tiempo hasta recidiva	Hiperplasia sin atipia	Hiperplasia atípica
Laurelli <sup>xi</sup>	40 (rango 13-79)	1/14 (7%)	-	5 meses	1/14 (7%)	0
Mazzon <sup>x</sup>	50.5 (rango 21-82)	0%	-	-	3/6 (50%)	1/6 (16,6%)
Shan <sup>xii</sup>	34,7 (rango 15-66)	2/14 (14,2%)	3/14 (21%)	10 y 12 meses	2/14 (14%)	1/14 (7,1%)
Marton <sup>xiv</sup>	11 y 22 meses	1/2 50%		22 meses	-	1/2 50%
Total	40 (rango 11-82)	4/36 (11,1%)		12,2 meses	6/36 (16,6%)	3/36 (8,3%)

## Resultados obstétricos

Las pacientes iniciaban intento de gestación tras finalizar el tratamiento hormonal, en el grupo de Mazzon a los 6 meses<sup>x</sup>, en el grupo de Laurelli a los doce meses<sup>xi</sup> y en la serie de Shan a los tres meses tras confirmar respuesta completa<sup>xii</sup>.

En la serie de Mazzon, todas las pacientes intentaron gestación, consiguiéndolo 4 de ellas, una en dos ocasiones, lo que supone una tasa de gestación en esta serie del 66,6%<sup>x</sup> (Tabla 5).

En el grupo de Laurelli tan sólo tres pacientes intentaron embarazo, y tan sólo se obtuvo resultado en una paciente, por lo que la tasa de gestación de esta serie es del 33% (1/3) o del 7% si consideramos todas las pacientes del grupo (1/14). De la misma manera, en la serie de Shan sólo 8 pacientes de todas su serie de 26 intentan gestación (incluyen también hiperplasia atípica), con un resultados de dos embarazos, con una tasa del 25% (2/8) o del 7,6% según si se consideran todas las pacientes o solo las que intentaron gestación (2/26) (Tabla 5).

Dado que Marton describe dos casos clínicos de gestación tras tratamiento conservador de cáncer de endometrio y no están incluidas en una serie de pacientes no se añaden a este análisis.

Las tasas de gestación descritas previamente en la literatura para tratamiento conservador exclusivamente hormonal varían entre 34.8%-60%<sup>xxiv,xxvi,xxvii</sup>. En realidad, dado que el manejo de este resultado fue diferente en todas las series y que no todas las pacientes intentaron gestación, si analizamos sólo los resultados de gestación de Mazzon, obtienen una tasa de gestación del 66%<sup>x</sup>, lo que supone una superioridad en el éxito de gestación de la combinación de cirugía y tratamiento hormonal frente a sólo tratamiento hormonal.

Existe un comentario en publicado por Park et al<sup>xxix</sup> en el que se contempla los posibles efectos adversos de la resección endometrial y miometrial histeroscópica previa al tratamiento hormonal en cáncer de endometrio de cara a preservar la fertilidad. Está descrito un aumento de síndrome adherencial tras la resección de miomas con histeroscopia, así como el desarrollo de fibrosis, según este autor estos datos podrían influir en la dificultad para conseguir una gestación tras el tratamiento quirúrgico histeroscópico del cáncer de endometrio. Si bien es cierto que la tasa de gestación de la serie de Mazzon es muy aceptable y no parece estar influido por esta complicación histeroscópica, las otras series son muy escasas en cuanto a la tasa de gestación, por lo que la evidencia aún es muy limitada para saber si la resección histeroscópica puede producir síndrome adherencial que impida una gestación posterior.

Las técnicas de reproducción asistida fueron utilizadas en tres pacientes del grupo de Laurelli<sup>xi</sup> consiguiendo gestación tan sólo una, mientras 4 pacientes (80%), todas ellas del grupo de Mazzon<sup>x</sup>, se quedaron embarazadas de forma natural. En la serie de Shan<sup>xii</sup> las dos gestaciones fueron espontáneas, y Marton<sup>xiv</sup> describe una gestación espontánea y una que utilizó IVF (in Vitro fertilization). Estos resultados difieren de las revisiones recientes que describen un porcentaje superior de pacientes que se someten a técnicas de reproducción asistida (66%)<sup>xix</sup> y otras en las que la tasa de gestación es superior cuando se usan técnicas de reproducción asistida que cuando es un embarazo natural (80% vs 43,2%)<sup>xxiv</sup>.

Con respecto al tiempo que transcurre hasta conseguir gestación, 24 meses de media tras completar el tratamiento conservador, con un rango de 14-46 meses<sup>x</sup> en las pacientes de Mazzon y la paciente del grupo de Laurelli tardó 14 meses tras completar el tratamiento.

Los resultados obstétricos obtenidos en los 10 nacimientos, todos ocurrieron a término, 4 por cesárea y 6 con parto vaginal. Tan sólo Mazzon hace referencia al peso de los nacidos, con una media de 3,600 gramos en un rango de 3200-4500 gramos<sup>x</sup>. Los resultados obstétricos descritos en la literatura varían ampliamente ya que no siempre se dispone de dicha información. Los datos disponibles muestran casos de parto prematuro, y gestaciones múltiples, pero dichos resultados tienen más relación con el uso de técnicas de reproducción asistida que con el antecedente de carcinoma de endometrio<sup>xxiv, xxv</sup>.

Table 5. Resultados obstétricos

Serie	N	Método	Tiempo	Número de embarazos	Resultado Obstétrico	Tasa de Gestación
Mazzon	4	Natural	24 meses (rango 14-46)	5	4 cesárea 1 parto vaginal	66,6%
Laurelli	1	TRA	14 meses	1	1 parto vaginal	33,3%
Shan	2	Natural	-	2	1 parto vaginal, otro desconocido	25%
Marton	2	Natural y TRA	3 y 10 meses	2	2 Parto vaginal	100%
Total	9		Rango 3-46 meses	10		

TRA: Técnica de reproducción asistida

## Conclusiones

- El tratamiento preservador de fertilidad es factible en pacientes jóvenes con tumores de bajo grado, endometrioides, con receptores de progesterona positivos, estadio IA, con ausencia de afectación metastásica y factores de riesgo.
- El tratamiento más ampliamente descrito se basa en hormonoterapia con progestágenos, con un seguimiento estrecho durante largos periodos.
- El tratamiento quirúrgico histeroscópico previo a hormonoterapia puede mejorar la tasa de recurrencias cuando se demuestran márgenes libres de resección, si bien la evidencia es muy escasa. Se deben realizar estudios prospectivos bien diseñados con una técnica quirúrgica histeroscópica bien definida que analice los márgenes de resección y la afectación miometrial.

- La evidencia sobre las tasas de gestación en el tratamiento quirúrgico histeroscópico es muy limitada, pudiéndose ver afectadas por la propia resección endometrial.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

---

<sup>i</sup> Ibañez E, Chiva L, Rodríguez-Escudero FJ. Resultados de la Encuesta Nacional sobre Carcinoma de Endometrio Diagnosticado en 1993. *Avances en Ginecología Oncológica*. Rodríguez -Escudero Eds, Cáceres.

<sup>ii</sup> Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Aug;70(2):209-62.

<sup>iii</sup> Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 (Suppl1):S105-43.

<sup>iv</sup> Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P. Carcinoma of the corpus uteri. *FIGO Annual Report*, vol.26.

<sup>v</sup> Nevadunsky NS1, Van Arsdale A, Strickler HD. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug; 124(2 Pt 1):300-6.

<sup>vi</sup> Navarra I, Usel M, Rapiti E. Young patients with endometrial cancer: How many could be eligible for fertility-sparing treatment? *Gynecol Oncol* 2009; 114: 448-451.

<sup>vii</sup> Creasman WT, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6 (1):47-86.

<sup>viii</sup> Soliman PT, Oh JG, Schmeler KM, Suu CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575-80.

<sup>ix</sup> Kalogera E, Dowdy SC, Bakkum-Gamez. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: Current perspectives. *International Journal of Women`s Health* 2014;6:691-701.

<sup>x</sup> 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* 2010;93:1286-9.

<sup>xi</sup> 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* 2011; 120:43-46.

<sup>xii</sup> Shan B, Ren Y, Sun J, Tu X, Jiang Z, Ju X, Zang R, Wang H. A prospective study of fertility-sparing treatment with megestrol acetate following hysteroscopic curettage for well-differentiated endometrioid carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:1115-1123.

<sup>xiii</sup> Vilos G, Ettl H. C, Edris F. et al. Endometrioid adenocarcinoma treated by hysteroscopic endomyometrial resection. *J of Min Inv Gynecology* 2007;14:119-122.

<sup>xiv</sup> Marton I, Soljacic H s, Sparac V, Maricic I, Kuna K, Kopjar M. Two cases of successful pregnancies after hysteroscopic removal of endometrioid adenocarcinoma grade I, stage IA, in young women with Lynch syndrome. *JTurk Ger Gynecol Assoc* 2012;15:63-6.

<sup>xv</sup> Chiva L, Lapuente F, Corraliza V, Granados L, González Martín A et al. Conservative management of patients with early endometrial carcinoma: a systematic review. *Clin Transl Oncol* (2008) 10:155-162

<sup>xvi</sup> Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a metaanalysis. *Radiology* 1999;212:711-718.

<sup>xvii</sup> Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:560-6.

<sup>xviii</sup> Takeshima N, Hirai Y, Yano K. Ovarian metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:183-187.

<sup>xix</sup> Chiva L, Alonso S. *Fertility-preserving Management of Endometrial Carcinoma*. *European Obstetrics and Gynaecology*, 2011;6(1):47-51.

- 
- <sup>xx</sup> Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, et al. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol.* 1981;57:699-704.
- <sup>xxi</sup> Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, et al. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1998;91:349-354.
- <sup>xxii</sup> Walsh C, Holschneider C, Hoang Y. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;106:692-699.
- <sup>xxiii</sup> Shveiky D, Rojansky N, Revel A, Benschuschan A, Laufer N, Shushan A. Complications of hysteroscopic surgery: "beyond the learning curve". *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:218-22.
- <sup>xxiv</sup> Tong X, Lin X, Jiang H. Fertility-preserving treatment and pregnancy outcomes in the early stage of endometrial carcinoma. *Chin Med J* 2013;126 (15):2965-2971.
- <sup>xxv</sup> 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;95:133-138.
- <sup>xxvi</sup> Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Rojo A, González-Martín A. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111 (2 suppl): S101-S104.
- <sup>xxvii</sup> Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125:477-482.
- <sup>xxviii</sup> Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005;112:317-20.
- <sup>xxix</sup> Park H, Seong SJ, Yoon BS. The effect of operative hysteroscopy conducted before progestins treatment in early stage endometrial cancer from the view of fertility. *Gynecol Oncol.* 2011 Nov;123(2):427-8