

SOBRE EL DIAGNOSTICO, PRONOSTICO Y TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

DR. HECTOR CRUZ MUÑOZ

Tesis para optar el Grado de Profesor Extraordinario de Ginecología
de la Universidad de Chile - 1965

INTRODUCCION

Arduo problema es el de elegir un tema para una tesis profesoral. Después de muchas dudas y vacilaciones nos decidimos a abordar el referente al diagnóstico, pronóstico y tratamiento del carcinoma del endometrio. En los últimos años ha habido mucha investigación en la etiología, en el diagnóstico y en el tratamiento del carcinoma endometrial, investigaciones que, en general, son poco conocidas, fuera de los medios especializados por estar opacadas por la muchísima mayor efectuada en el carcinoma del cérvix. Debido a este desconocimiento es común todavía la creencia que los problemas concernientes al carcinoma del endometrio están más o menos resueltos y que, en consecuencia, hay poco o nada que modificar, creencia basada, entre cosas, en que es un cáncer menos letal que el del cuello uterino y en que el tratamiento puede ser realizado por cualquier cirujano aún cuando carezca de experiencia en el tratamiento del cáncer ginecológico con la seguridad de obtener razonablemente una buena proporción de curaciones definitivas.

Estas consideraciones justifican, a nuestro juicio, la elección de este tema para la presente tesis. Aún cuando lo hayamos desarrollado como relato oficial extranjero en el Cuarto Congreso Uruguayo de Ginecología en Marzo de 1964, creemos que ello no es óbice para volver sobre él, ahora ampliado tanto en el texto como en la casuística, ya que el citado relato necesariamente debía ser limitado por razones de tiempo y espacio.

El desarrollo de la materia lo haremos en tres capítulos: Diagnóstico, pronóstico y tratamiento respectivamente. El texto se completa con una bibliografía que comprende sólo las citas mencionadas en él y recogidas en su fuente original y con las conclusiones de rigor en toda tesis. Los datos de casuística han sido obtenidos de las historias clínicas

de 147 pacientes con un carcinoma endometrial hospitalizadas en la Clínica Ginecológica Universitaria (Hospital Clínico J. J. Aguirre) entre los años 1953 y 1963 inclusive.

Al doblar la última página de esta monografía se advertirá que adolece de muchas lagunas, pero necesariamente ha tenido que ser así porque la hemos escrito con el propósito de mostrar un panorama del estado actual del carcinoma endometrial en algunos de sus aspectos más importantes que puedan ser de utilidad para la práctica ginecológica diaria.

Como punto final de este preámbulo damos expresión a un sentimiento de lealtad y gratitud hacia los médicos de la Clínica Ginecológica Universitaria, ya que obviamente una monografía de esta índole, cuyo material de estudio está constituido por el archivo de observaciones clínicas que se ha ido formando día a día por la labor tesonera de todo el personal de la Cátedra, no es sino el reflejo de esta cotidiana y silenciosa labor colectiva.

Este grupo de médicos ha tenido su mentor y guía en el Profesor Juan Wood. En la prolongada e inalterable convivencia que necesariamente se ha establecido entre el Profesor y el discípulo autor de estas notas, cada año, al marcharse ha dejado en pos de sí algo cuyo presente continúa viviendo en su espíritu con fuerza inextinguible.

A él dedicamos estas páginas.

CAPITULO I

DIAGNOSTICO DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

EL diagnóstico clínico del carcinoma endometrial en sus estadios iniciales es muy difícil porque ni la sintomatología ni el examen objetivo proporcionan elementos de juicio lo suficientemente característicos como para poder afirmarlo con alguna certeza. El síntoma que hace pensar siempre en una neoplasia maligna del endometrio es la metrorragia que ocurre en una mujer que está en la época post-menopáusica, pero este síntoma no es de manera alguna propio del carcinoma endometrial desarrollado en este período de la vida. En efecto, en un estudio efectuado en la Clínica Ginecológica Universitaria (23) sobre 488 casos de hemorragia genital post-menopáusica, 265 casos correspondían a una neoplasia maligna (54,5%), de las cuales 55 presentaban un carcinoma endometrial, vale decir, que sólo el 11,2% de las pacientes que consultaron por una hemorragia genital post-menopáusica tenían un carcinoma del endometrio.

Si el diagnóstico clínico de carcinoma del endometrio sólo puede formularse de un modo presuntivo después que ha ocurrido la cesación fisiológica de la menstruación, por razones obvias, ni aun a este título puede hacerse en la pre-menopausia. Casi nunca se piensa en este diagnóstico en mujeres con metrorragia que están en el climaterio pre-menopáusico y menos aún antes porque es creencia general que esta neoplasia es propia de la post-menopausia o de la ancianidad. Esta opinión tan generalizada no puede aceptarse sin reservas. Parsons y Sommers (89) afirman que el 75% de los carcinomas del endometrio aparecen después de la menopausia; el 25% restante antes de ésta. Jordan, Bader y Nemazie (59) encontraron un 68% y un 32% respectivamente. En nuestra casuística estas proporciones son: 80,5% y 19,5%.

En relación con la edad, tampoco es rigurosamente exacto que el carcinoma endometrial sea el cáncer de las ancianas, pues en la literatura no es difícil encontrar publicaciones referentes a casos individuales desarrollados en mujeres menores de 40 años.

En nuestra casuística aparece que el 6,8% de los casos (10 en 147) correspondía a pacientes menores de 40 años, teniendo la más joven 23, proporción que está dentro de la que hemos obtenido de la revisión de la literatura que no pasa del 10%.

Se han hecho estas consideraciones para dejar sentado que el diagnóstico clínico de carcinoma del endometrio es siempre un diagnóstico presuntivo, ya que el diagnóstico de certidumbre sólo lo puede dar el examen histológico.

Para muchos el método de elección para obtener material para este examen es el **Raspado de la cavidad uterina**, método que lo consideran insustituible porque, salvo los errores humanos, siempre posibles en la obtención del material o en su interpretación anátomo-patológica, proporciona un porcentaje de exactitud que prácticamente alcanza al 100%.

El raspado diagnóstico hay que hacerlo en forma segmentaria, es decir, raspar el canal cervical y la cavidad corporal, separadamente, colocando el material obtenido de cada uno de estos segmentos en frascos distintos debidamente rotulados. Antes de colocar el material del raspado en un fijador debe ser cuidadosamente examinado porque ya macroscópicamente se puede a menudo reconocer un carcinoma por la coloración blanco-amarillenta de los tejidos, su desintegración, su aspecto granular y su consistencia firme. Estas características permiten distinguirlo a veces de un adenoacantoma, el que da a la palpación la sensación de una mayor consistencia con una menor tendencia a desintegrarse que el adenocarcinoma. Estas características macroscópicas del tejido neoplásico maligno extraído por la cucharilla de Sims son muy distintas de las de la hiperplasia del endometrio. En esta afección el raspado extrae corrientemente abundante material en forma de largas cintas lisas, firmes y de color rosado. En la hiperplasia endometrial polipoidea, estas bandas de mucosa uterina pueden desmigajarse cuando se las hace rodar entre los dedos y en tal caso es imposible poder distinguirla del carcinoma por su aspecto macroscópico.

La importancia del raspado diagnóstico es grande porque permite hacer la distinción entre el carcinoma del endometrio, **carcinoma corporis et endocervicis** y carcinoma endocervical, procediendo del modo como lo estableciera Heyman en 1949, a saber:

- 1) Raspado con una cucharilla pequeña de la porción más inferior del canal cervical, por encima y circundando el orificio externo, antes de introducir cualquier instrumento.
- 2) Raspado de la porción superior del canal cervical sin pasar el orificio interno.
- 3) Medir la longitud de la cavidad uterina.
- 4) Dilatación cuidadosa del cervix sin tocar el fondo de la cavidad uterina.
- 5) Exploración de esta zona con una pinza uterina introducida cerrada hasta que alcance el fondo, presionar suavemente, abrir la pin-

za, cerrarla y retirarla. Esta maniobra puede repetirse varias veces para explorar varias zonas de la parte superior del cuerpo. Solamente el tejido extraído por la pinza debe ser considerado como proveniente de esta zona.

- 6) Raspado de la cavidad corporal inmediatamente por encima del orificio interno.
- 7) Raspado del resto de la cavidad y exploración de ésta con la pinza uterina.

La percepción de irregularidades de la cavidad y de sus paredes con la sonda uterina, la cucharilla o la pinza es un dato valioso respecto al sitio y la extensión de la lesión. Tales comprobaciones como, asimismo, el resultado del examen histológico del tejido obtenido en las distintas porciones, deben ser tomadas en cuenta para el diagnóstico. Una estrecha colaboración entre el clínico y el patólogo es esencial particularmente en los casos discutibles.

Procediendo del modo indicado se clasificará como carcinoma primario del endometrio todo caso en el que se obtenga tejido carcinomatoso del cuerpo estando libre del endocervix, y a la inversa, cuando se obtiene tejido neoplásico del canal cervical, pero no de la cavidad corporal, el caso se clasifica como carcinoma endocervical. Es obvio que un carcinoma endocervical que se extiende a la parte más inferior del cuerpo debe ser clasificado similarmente. Deben diagnosticarse como **carcinoma corpus et endocervicis** todos aquellos casos en que el raspado fraccionado señale:

- 1) Que el carcinoma está presente en el material obtenido tanto del cuerpo como del endocervix.
- 2) Que se obtiene tejido carcinomatoso del endocervix y del fondo anatómico mientras que el resto de la cavidad corporal aparece libre.
- 3) Que del cuerpo se obtiene abundante material mientras del endocervix se extrae muy poco a condición que en los fragmentos cervicales el examen histológico muestre la coexistencia de carcinoma y glándulas cervicales.
- 4) Que se obtiene tejido carcinomatoso de la parte superior del canal cervical y de la porción inferior del cuerpo, quedando libres la parte inferior del endocervix y el fondo anatómico.

Estos datos establecen que se trata de un carcinoma del cuerpo y del endocervix sin poder determinar el sitio primario de la neoplasia, ni aun por el examen histológico. Este revelará, por lo general, un adenocarcinoma, pero una que otra vez podrá ser un adenoacantoma. Esto se explica porque la metaplasia escamosa se encuentra con cierta frecuencia en el adenocarcinoma

endometrial, según Bamforth (5) en el 22,2% de los casos, y sólo ocasionalmente en el adenocarcinoma endocervical. La presencia de la metaplasia escamosa no autoriza para hacer el diagnóstico de adenoacantoma, para hacerlo, ésta debe haber sufrido la transformación en un carcinoma de epitelio plano. La presencia de mucina no puede tomarse como un criterio diagnóstico para afirmar su origen endocervical, pues esta sustancia es secretada tanto por las células epiteliales endocervicales como por las endometriales.

El problema puede ser resuelto por la histoquímica. Partiendo de la premisa que un tumor puede guardar en todo o en parte la función de sus células de origen, Moore, Reagan y Schoenberg (75) han investigado la mucina intracelular de las mucosas endocervical y endometrial, encontrando que hay diferencias entre ambas, tanto en las mucosas normales como entre los adenocarcinomas que de ellas derivan.

Estas investigaciones permiten concluir que si el citoplasma de las células tumorales es metacromático o puede hacerse metacromático por la sulfatoesterificación, y además si es intensa y difusamente PAS positivo, el tumor probablemente se ha originado en la mucosa endocervical. En cambio, en el adenocarcinoma del endometrio esta reacción es débil o negativa y la metacromasia se la encuentra después de la sulfatoesterificación a lo largo del borde libre de las células tumorales.

En los casos en que hay propagación del carcinoma endometrial al endocervix, el pasaje del dilatador puede ocasionar a veces la salida de un tejido blando friable, y el producto del raspado segmentario obtenido en estas circunstancias es, según Haines y Taylor (38), inaprovechable.

A veces el resultado del examen microscópico del material obtenido por raspado está en desacuerdo con la histología del órgano extirpado. La discordancia consiste en que el primero señaló la existencia de un carcinoma que no lo descubre el examen histológico cuidadoso de la pieza de histerectomía.

Esta cuestión presenta dos aspectos: uno es que el raspado haya eliminado totalmente una lesión superficial con eventual curación de ella, y el otro es la posibilidad de un error en el diagnóstico histológico del material de raspado.

Estos casos de disparidad del resultado del raspado y el examen histopatológico del útero extirpado son poco frecuentes; sumaban hasta 1952, según Peralta Ramos, Cirio Malbrán y De Angelis (90), alrededor de 90 casos a los cuales agregaban 5 personales. En la discusión se aportaron 12 más. Posteriormente Javert (56) ha señalado que estos casos no son infrecuentes, pues en 35 de sus 394 casos de carcinoma endometrial, o sea en un 12%, no había evidencia de un cáncer residual después de un raspado preliminar. Personalmente sólo hemos observado un caso. Por su escasa fre-

cuencia y porque no implican consecuencias graves para las pacientes tienen poca importancia práctica, pero tienen, en cambio, interés científico, razón por la cual han sido incluidos por Kaufman (60) en su clasificación del carcinoma endometrial como grupo 0 definido así: carcinoma hallado en el raspado, pero no en la pieza operatoria. Por razones obvias se excluyen los casos en los cuales se ha efectuado curieterapia pre-operatoria.

Biopsia de endometrio.— Es consenso general que el diagnóstico definitivo de carcinoma endometrial debe ser establecido mediante el raspado de la cavidad uterina, porque es la única manera de tener la totalidad de la mucosa para el examen histológico. Con la biopsia del endometrio, en cambio, puede suceder que la cucharilla tubular no pase por la zona de la neoplasia y dar por lo tanto un resultado falso negativo. Sin embargo, si se revisa la literatura pertinente se concluye que la biopsia del endometrio proporciona un porcentaje bajo de resultados falsos negativos, en general, menos del 10%.

En la Tabla I consignamos los datos que hemos podido recopilar concernientes a los resultados de la biopsia del endometrio en el carcinoma corporal. En esta tabla hemos incluido los datos de nuestra casuística con fines de comparación.

Esta tabla muestra que sobre un total de 1,020 carcinomas endometriales comprobados por el raspado y/o la histerectomía, la biopsia del endometrio fue positiva en 894 casos, o sea que la seguridad diagnóstica alcanza a un 87,8%. Es digno de señalarse que ocho de las catorce citas consignadas tienen proporciones superiores al 90%.

TABLA I.—Valor de la biopsia del endometrio en el diagnóstico del carcinoma corporal, según diversos autores.

Autor	Nº de carcinomas	Nº de carcinomas revelados por la biopsia	Porcentaje
Burge y Morley ¹⁴	11	9	81,8
Cruz (presente tesis)	37	35	94,5
Jordán, Bader y Nemasie ⁵⁹	25	23	92,0
Mc Guire ⁷¹	72	61	84,7
Nugent ⁸³	265	244	92,1
Palmer, Kneer y Ecclesion ⁸⁵	105	95	90,5
Parhurst, Jamesson y Oranm ⁸⁴	29	27	93,1
Randall, Hall y Courey ⁹³	29	27	93,1
Slaughter y Schewe ¹⁰⁴	68	52	76,0
Steiner y Craig ¹¹⁰	58	49	84,4
Wall, Fletcher y Mc Donald ¹²⁰	95	92	96,0
Wildhack y Graham ¹²³	131	107	81,6
Williams y Stewart ¹²⁴	20	19	95,0
Zuckermann ¹²⁷	65	56	86,1

En nuestra serie de 147 carcinomas endometriales la biopsia con la cucharilla tubular fue empleada 37 veces como medio para obtener material para la comprobación histopatológica del diagnóstico clínico. En 35 de estas 37 pacientes la biopsia del endometrio resultó positiva para un adenocarcinoma, lo que significa que este método permitió establecer el diagnóstico seguro en el 94,5% de los carcinomas endometriales. En los casos restantes la biopsia falló para revelar la malignidad endometrial. El primero (Obs. 01522-56) correspondía a una paciente de 37 años que consultaba por metrorragia prolongada. La biopsia reveló un endometrio proliferativo y sospecha de carcinoma. El patólogo pide enviar una nueva biopsia, pero en vista de su informe de sospecha de neoplasia maligna, se estima preferible efectuar un raspado. La citología endocervical efectuada como tiempo previo al raspado fue positiva para elementos de neoformación maligna, lo que concordó con el examen microscópico que reveló un adenocarcinoma. Sometida a la curieterapia en dosis fraccionada, y operada después, el examen histopatológico demostró la existencia de un adenocarcinoma residual en la cavidad uterina. El segundo caso (Obs. 29620-56), se refiere a una paciente de 36 años que consulta porque en el último mes ha tenido dos episodios hemorrágicos. La biopsia informó que se trataba de un endometrio proliferativo y de un mediano grado de hiperplasia endometrial. En vista de este informe que hablaba en favor de una metrorragia disfuncional anovulatoria con tanta mayor razón cuando que se trataba de una paciente de 36 años, con citología cervical negativa, se decide efectuar un raspado uterino con fines terapéuticos. El examen microscópico del material extraído encontró un endometrio proliferativo y sospecha de adenocarcinoma. Después del raspado se efectuaron dos nuevos exámenes citológicos con material obtenido por aspiración endocervical; el primero fue nuevamente negativo para elementos de neoformación maligna, pero el segundo, efectuado nueve días después, fue intensamente positivo para células malignas del tipo del adenocarcinoma. Se indicó entonces practicar una histerectomía, y el examen histopatológico del órgano reveló la existencia de un adenocarcinoma superficial concomitante con una hiperplasia endometrial adenomatosa.

El 94,5% de seguridad diagnóstica proporcionada por la biopsia del endometrio es bastante satisfactoria como para permitir adoptarla como un método rutinario y además por las evidentes ventajas que tiene sobre el raspado de la cavidad uterina. En efecto, con la biopsia del endometrio no hay retardo en establecer el diagnóstico, puesto que puede hacerse en la primera consulta con lo que se pierde menos tiempo que tener que efectuar un raspado diagnóstico. No exige hospitalización lo que permite un mejor aprovechamiento de las camas de los hospitales. Conveniencia para la paciente porque le evita la anestesia que exige el raspado y, aspecto no desprecia-

ble, le significa un desembolso de dinero mucho menor que el del raspado. Quedaría por resolver el problema de la conducta a seguir en ese 5% en que la biopsia resultó negativa o sospechosa. En estos casos debe efectuarse raspado, diagnóstico con tanta mayor razón si el citodiagnóstico en el material obtenido por aspiración de la cavidad endometrial ha dado un resultado positivo.

Algunos, como Speert (108), son partidarios de emplear en todos los casos de hemorragias uterinas irregulares el raspado, cualquiera que sea la edad de la paciente, porque no sólo permite descubrir un carcinoma insospechado en una mujer joven, sino que también porque puede deparar una curación temporal o definitiva en caso de lesiones benignas (metrorragia disfuncional, pólipo endometrial, aborto insospechado). Esta conducta nos parece aceptable en una mujer joven en las cuales las posibilidades de un carcinoma son escasas y en las cuales el raspado puede ser a la vez diagnóstico y terapéutico, pero en las hemorragias de la post-menopausia, o mejor dicho, en las pacientes con un diagnóstico clínico de carcinoma del endometrio, nos parece más ventajosa la conducta preconizada más arriba, es decir, confirmar este diagnóstico presuntivo con la biopsia endometrial, reservando el raspado para los casos en que éste haya sido negativo.

Citodiagnóstico.— La amplitud con que deba emplearse la citología en el diagnóstico del carcinoma del endometrio es hoy día una cuestión discutible pese a que en manos experimentadas su valor ha sido demostrado en forma concluyente. No puede reemplazar al raspado ni a la biopsia, porque el examen citológico es un método suplementario para la búsqueda cuya importancia reside en su empleo rutinario, como parte obligatoria de todo examen ginecológico, proporcionando así el medio de descubrir una neoplasia maligna insospechada.

El acierto del diagnóstico citológico es menor en el carcinoma endometrial que en el cervical. Hopman (52), Hecht (41), Schanze (100), allegan las siguientes posibles razones para explicarlo: Primero, en el extendido cervical no se encuentran células endometriales sino solamente durante la menstruación y en los casos de hiperplasia y de carcinoma endometriales. Segundo, el cáncer del endometrio se desarrolla comunmente en la post-menopausia, época de la vida en que hay un cierto grado de estenosis cervical que dificulta, retarda o impide que las células endometriales exfoliadas caigan a la vagina. Además, por la misma causa permanecen largo tiempo en el canal cervical donde sufren una degeneración extrema que hace imposible reconocerlas. Tercero, la mayor dificultad de interpretación debido a que, por sus características, las células endometriales son difíciles de distinguir de las carcinomatosas. Esto explica que pueden existir errores falsos positivos, es de-

cir, encontrar células que se interpretan como malignas sin que exista un cáncer. La estadística de Graham (39) para el año 1953, señala un 5,8% de resultados falsos positivos con la colpocitología.

Las dos primeras razones son válidas sólo cuando se hace el examen citológico del contenido vaginal, pero este modo de proceder no es recomendable desde que Papanicolaou (89) primero, y Hecht (41, 42, 43, 44, 45) después, propugnaron las técnicas de aspiración endometrial como el método más seguro. En efecto, el estudio comparativo de Wied, es concluyente: el examen citológico de las partes laterales de la vagina dio un resultado positivo en el 6% de los casos; del material obtenido del fornix posterior o de la portio un 29% y del canal cervical un 55%. En cambio, Papanicolaou señala un 84% de resultados positivos con el material obtenido de la cavidad endometrial. Estudios comparativos similares han efectuado Jordan, Bader y Nemazie (59) obteniendo un 76% de precisión diagnóstica con la citología cervical y un 84% con la aspiración endometrial; Hecht (43) un 57,6% y un 92,3% respectivamente; Morton, Moore y Chang (77) también un 92,3% con la aspiración endometrial contra un 47,6% con la citología vaginal.

En cuanto a la tercera razón, es indudable que existen dificultades para distinguir las células endometriales malignas de las que no lo son. El criterio en que se funda el diagnóstico citológico de malignidad descansa en la estructura de la cromatina (119). El núcleo de las células carcinomatosos es leptocromático, de forma y tamaño variables y casi siempre con más de un nucleolo, generalmente aumentados de tamaño. Otra característica es la vacuolización del citoplasma; las vacuolas son de gran tamaño y se proyectan hacia afuera y no raras veces contienen leucocitos. En los extendidos las células malignas aparecen por lo general irregularmente distribuidas formando agrupaciones; nunca forman placas.

Para simplificar, el criterio de malignidad descansa en las tres siguientes características del núcleo: a) hiper cromatismo; b) irregularidad de la red cromatinica; y c) variación del tamaño, forma y tinción.

Las células malignas pueden ser diferenciadas o indiferenciadas según tengan o no bordes diferenciados. Las células diferenciadas corresponden generalmente a un carcinoma papilar y se caracterizan por tener un borde bien neto, citoplasma vacuolado (las vacuolas contienen generalmente leucocitos y con frecuencia células pequeñas), núcleo grande excéntrico con las atípicas mencionadas arriba. Las células indiferenciadas corresponden a los tumores más anaplásticos y se caracterizan por su tendencia a formar apretados grupos, su borde indistinto, la vacuolización del citoplasma es menos marcada que en las células diferenciadas, y el núcleo con las características de malignidad ya señaladas.

No existen problemas de diagnóstico cuando el cuadro citológico endometrial se conforma con el criterio de malignidad arriba mencionado. No ocurre lo mismo cuando el extendido endometrial sugiere, pero no se conforma inequívocamente con dicho cuadro de malignidad, pues entonces surgen las dudas, la confusión e incluso el error en la formulación del diagnóstico citológico. Para clarificar el problema, Hecht (45), basándose en un estudio de 9,000 frotis endometriales, clasifica estos extendidos "sospechosos, pero negativos" en cuatro grupos principales:

1) Extendidos con células hiperplásticas conglomeradas y adyacentes a células normales. Las células hiperplásticas son dos o tres veces más grandes que las células endometriales normales. Con un núcleo grande y vesiculoso que está en correspondencia con el aumento del citoplasma de modo que no hay alteración de la relación nucleocitoplasmática. No hay dificultad en identificarlas porque no presentan dos importantes características de malignidad: la irregularidad de la red cromatínica y el hiperchromatismo.

2) Dificultades de interpretación causadas por el hecho que los cambios cíclicos producen variaciones en las células endometriales. Estas variaciones se refieren al tamaño y a la forma. En los extendidos normales las células endometriales que reflejan un estado proliferativo (citoplasma sin vacuolas, núcleo uniforme) pueden encontrarse junto a células características de una actividad secretoria (núcleo ligeramente agrandado, de bordes dentados y en situación basal debido al hinchamiento y vacuolización del citoplasma). Los núcleos de algunas células se tiñen densamente, otros en cambio son pálidos, de apariencia vesiculosa. Cuando existen estas alteraciones muchas células están degeneradas y el extendido puede sugerir una alteración maligna. Se requiere gran experiencia para distinguir un cáncer de estas alteraciones que pueden ocurrir en los ciclos normales o irregulares.

3) Extendidos compuestos por células degeneradas. Estos extendidos se encuentran generalmente en la mujer post-menopáusica, particularmente cuando tienen un cierto grado de estenosis cervical. Las células pueden mostrar diversos estados de degeneración tales como: a) picnosis e intensa tinción de los núcleos; b) cariorexis, la que puede dar la impresión de una desigual distribución de la nucleocromatina; y c) leves variaciones en el tamaño y forma de los núcleos. Células endometriales atróficas se encuentran habitualmente esparcidas en estos extendidos. Sus características son: ser más pequeñas que las células normales con muy escaso citoplasma y núcleo picnótico, redondo o elíptico. La ausencia de hiperchromatismo y de irregularidad de la red cromatínica permiten desechar la malignidad.

4) El extendido de la hiperplasia endometrial atípica puede dar lugar a confusión con un carcinoma, tal como la morfología del correspondiente preparado histológico puede ser igualmente desconcertante para el patólogo. El extendido de la hiperplasia atípica del endometrio muestra gran cantidad de células endometriales, tanto aisladas como conglomeradas, con un cierto grado de variación en su tamaño, forma y reacción tintorial del núcleo. Se observa una leve irregularidad en la red cromatínica y el cuadro total del extendido es muy sugestivo de malignidad, pero un examen atento permitirá desecharla fundándose en que el hiperromatismo del núcleo no es marcado así como tampoco lo es la irregularidad de la red cromatínica.

La presencia de sangre dificulta el examen citológico, pero el inconveniente se subsana tratando el material con ácido acético al 10%, procedimiento que es la aplicación al citodiagnóstico del antiguo método de Türk para producir la hemólisis de eritrocitos en los líquidos orgánicos y poder reconocer los otros elementos figurados. Para Hopman y Werch (53) este método ha constituido un progreso en la precisión de los diagnósticos citológicos porque, al despejar de sangre y mucosidad a las células endometriales, hace que se tiñan mejor y sean, en consecuencia, más fácilmente asequibles para el examen. Esto les ha permitido precisar las características citológicas de las células endometriales exfoliadas y establecer con mayor exactitud la diferenciación entre células malignas, células de la hiperplasia endometrial y células proliferativas y secretorias normales.

Nuestra experiencia con el citodiagnóstico del carcinoma endometrial ofrece dos aspectos: Uno es el referente al resultado obtenido cuando se ha efectuado simultáneamente con el raspado diagnóstico o la biopsia y el otro es el que dice relación con la búsqueda de carcinomas uterinos insospechados mediante el examen citológico sistemático a toda paciente que concurre a nuestra clínica.

El examen citológico juntamente con el raspado o la biopsia se efectuó en 111 casos de los 147 que consta nuestra serie, dando un resultado positivo en 73, o sea 65,7% de exactitud diagnóstica. El material para el examen citológico se tomó del canal cervical 103 veces; de la cavidad endometrial 21 veces y de la vagina 7 veces. El número de exámenes aparece mayor que el número de enfermos en que se hizo el estudio citológico porque en 19 pacientes la muestra fue tomada en dos segmentos distintos: cervix y endometrio, cervix y vagina, endometrio y vagina.

La citología cervical dio un resultado positivo en 58 de las 103 veces en que se efectuó, o sea en el 56,3%; la endometrial 15 en 21, lo que equivale a un 71,4% y la vaginal 2 veces sobre 7, es decir, un 28,5%, resultados que, en general, no difieren grandemente de los señalados por otros autores. La deducción lógica que se desprende de estas experiencias, tanto

propias como ajenas, es que para la búsqueda del carcinoma endometrial debe preferirse el examen citológico en el material obtenido por aspiración endometrial por ser netamente superior en cuanto a resultados positivos, al que proporciona la citología cervical y vaginal no obstante que hay autores como Terzano y Mezzadra (72, 113) que con la colpocitología obtienen un porcentaje de positividad igual a 89% y Graham (39) uno de 78% para el adenocarcinoma y 75% para el adenoacantoma es decir, en una proporción prácticamente igual a la de la aspiración endometrial.

Llama la atención el elevado porcentaje de resultados positivos obtenido por estos autores con la citología vaginal superior incluso en los primeros al encontrado por Hecht (45) con la citología endometrial que alcanza al 85%, proporción idéntica a la señalada por Papanicolaou.

En cuanto al segundo aspecto del citodiagnóstico del carcinoma endometrial, el que se refiere a la norma de efectuar citología sistemática a toda paciente que concurre a nuestra clínica consignamos que, implantada desde el 1º de julio de 1961, ha permitido encontrar entre 13,781 exámenes citológicos efectuados desde esa fecha hasta el 30 de junio de 1965 (el material para este examen de rutina se toma del cervix con una espátula metálica semejante a la de Ayre y por aspiración del canal) tres de la clase IV de Papanicolaou que resultaron corresponder a un carcinoma endometrial absolutamente insospechado.

En el último tiempo la microscopía fluorescente ha abierto un nuevo camino en el citodiagnóstico del cáncer que parece dar, con adaptaciones adecuadas, resultados esencialmente similares a los citodiagnósticos corrientes.

El método ha emergido de los trabajos de von Bertalanffy (9) partiendo del papel que desempeñan los ácidos nucleicos en la carcinogénesis. Estos trabajos demuestran que las alteraciones del ácido ribonucleico citoplasmático pueden constituir un signo de transformación maligna más precoz que las alteraciones morfológicas del núcleo. Asimismo se ha observado que la microscopía fluorescente constituye un medio excelente para distinguir los ácidos ribonucleicos y desoxiribonucleicos y para estudiar sus alteraciones tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

El principio fundamental del método consiste en utilizar la acridina-orange al 0,01% para obtener una preparación policroma en la cual el ácido ribonucleico del citoplasma y de los nucleolos, anaranjada o rijoza, según sea la concentración de este ácido. Como las células malignas se caracterizan por la elevada cantidad de ácido ribonucleico aparecen teñidas de color rojo o naranja.

Las ventajas del método son la simplicidad, la rapidez del procedimiento de tinción y la brillantez del cuadro fluorescente que permite un fácil

y rápido reconocimiento de las células malignas o sospechosas de serlo. El examen citológico por este método no es dificultado por la presencia de sangre.

Los datos citoquímicos de malignidad, vale decir, el aumento del contenido de ácido ribonucleico en el citoplasma, debe ser complementado con los datos morfológicos obtenidos con las técnicas corrientes (citología e histología).

La exactitud diagnóstica del método de la fluorescencia es prácticamente igual a la proporcionada por el método de Papanicolaou. El estudio comparativo entre los diagnósticos hechos en ambos métodos en frotis idénticos (un mismo frotis sirve para efectuar ambos métodos) reveló a Sani, Citti y Caramazza (99) el siguiente resultado en 5,474 casos ginecológicos:

TABLA II.—Resultados compartivos de la citología con tinción de Papanicolaou y acridina-orange (fluorescencia).

Resultado de la citología	Acridina-orange	Papanicolaou
Clase I	5.074	5.100
.. II	268	236
.. III	5	11
.. IV	110	110
.. V	17	17
T o t a l	5.474	5.474

Wied y Manglano (122) que también han hecho un estudio comparativo del método fluorescente con el de Papanicolaou en un conjunto de 2,500 frotis concluyen que si bien el primero parece interesante desde el punto de vista de la histoquímica no aporta, sin embargo, ventajas evidentes para la búsqueda sistemática. En particular, el criterio de reconocimiento de las células sospechosas o malignas lo han basado esencialmente en el aspecto morfológico y no en la intensidad de la fluorescencia. Igualmente para Wellman (120) la fluorescencia es insuficiente para el diagnóstico de malignidad, siendo indispensable hacerlo con un criterio morfológico.

En cuanto al valor diagnóstico de la fluorescencia para el carcinoma endometrial no hemos encontrado trabajos que se refieran particularmente a esta neoplasia, pero lo que ya se conoce puede esperarse que sea igual al del Papanicolaou. En la Clínica Ginecológica el método de la fluorescencia con acridina-orange se empleó desde hace poco más de dos años y aunque no hay todavía una gran experiencia, la ya adquirida permite confirmar que los resultados en el cáncer uterino son concordantes con los que da el método de Papanicolaou.

Problemas en el diagnóstico histopatológico.— En términos generales, el diagnóstico histopatológico del carcinoma endometrial no ofrece dificultades, pero hay casos en los cuales es poco menos que imposible poder establecer un diagnóstico preciso y otros en que el cuadro histopatológico puede prestarse a errores de interpretación si no se está familiarizado con la histopatología ginecológica. Aquí cabe referirse también al llamado carcinoma *in situ* del endometrio porque alguien, influido por la lectura de algunos trabajos, puede formular dicho diagnóstico. En relación con lo dicho, estudiaremos lo referente a los estados pre-cancerosos del carcinoma endometrial, las alteraciones endometriales hormonalmente inducidas que pueden dar lugar a confusión con un carcinoma y el llamado carcinoma *in situ* del endometrio.

1) Las alteraciones de la mucosa uterina que preceden al carcinoma suelen plantear problemas de diagnóstico diferencial entre éste y aquellas de muy difícil solución. Los trabajos de Gusberg (35), Wood *et al* (125), Speert (108), Hertig y Sommers (47), Te Linde, Jones y Galvin (112) han mostrado que el estudio retrospectivo de exámenes histológicos del endometrio efectuados a lo largo de varios años, cuando ha sido posible realizarlo en personas que desarrollaron un carcinoma endometrial, revela que existen alteraciones que lo preceden y que, por consiguiente, pueden considerarse como lesiones precancerosas.

Es a veces muy difícil, por no decir imposible, poder establecer si estas alteraciones constituyen un estado de transición al cáncer o si son ya estados incipientes de la enfermedad. Estos casos se incluyen en el estadio 0 de la clasificación internacional establecida por la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología que está en vigencia desde 1962 y que se define así: Hallazgo histológico sospechoso de malignidad, pero no probada. Esta clasificación mantiene, por consiguiente, el estadio 0 de la clasificación de Heyman que era la recomendada en el **Annual Report on the results of treatment in carcinoma of the uterus** desde 1950 y cuya definición, aunque no igual, en el fondo decía lo mismo, ya que decía: Casos en los cuales el patólogo considera muy probablemente de naturaleza carcinomatosa aunque le es imposible llegar a un diagnóstico microscópico preciso.

Los límites entre la hiperplasia y la neoplasia son en ocasiones difíciles o aún imposible de trazar. En relación con el problema de las conexiones entre ambas hay que clasificar las hiperplasias endometriales con dos tipos: funcional y neoplásico (36, 108). Las hiperplasias funcionales son claramente benignas, autoflimitadas o fácilmente reversibles y su génesis está ligada a un estímulo estrogénico persistente. Probablemente no tienen un significado directo con la carcinogénesis. Las hiperplasias neoplásicas tienen características y una distribución menos uniforme, las glándulas pueden dispo-

nerse desordenadamente y en ocasiones, no sólo pueden presentar similitud histológica con un adenocarcinoma sino que aún ciertos atributos morfológicos de una neoplasia maligna. Un hecho de fundamental importancia que diferencia uno de otro tipo es que el primero, el funcional, la hiperplasia afecta conjuntamente al elemento glandular y al estroma, mientras que en el segundo, el neoplásico, la hiperplasia es únicamente de las glándulas.

Específicamente las alteraciones endometriales en cuestión son la hiperplasia atípica y la hiperplasia adenomatosa.

La hiperplasia atípica puede afectar a la totalidad del endometrio o estar distribuida en forma parcelar en una hiperplasia simple, en un pólipo endometrial o en un endometrio normal.

Las glándulas están apretadas, tienen una firma irregular y con mínimas dilataciones quísticas. Las células epiteliales son mayores que en la hiperplasia quística y en ocasiones aparecen irregularmente estratificadas debido a la reduplicación. Con frecuencia los núcleos son hiper cromáticos, proliferativos y las mitosis abundantes. A veces el citoplasma de las células epiteliales de una glándula o de un grupo de ellas es pálido debido a tinción eosinófila débil del mismo (Fig. 1).

La importancia práctica de esta alteración reside en que a menudo es difícil diferenciarla del adenocarcinoma y en que puede progresar hasta llegar a él.

De poca utilidad para el diagnóstico diferencial es el criterio de invasión del estroma, pues puede no ser aparente, tal como suele suceder en el carcinoma endometrial. En efecto, hay lesiones que son adenocarcinomas indudables sin que presenten invasión miometrial y, por otro lado, se observan casos con una manifiesta invasión del miometrio, pero en los que el carácter de los elementos invasores está tan poco alterado que puede ser difícil distinguir entre una adenomiosis y un adenocarcinoma invasor (80, 112). R. Meyer se valía de esta aparente falta de invasión de la adenomiosis para dar énfasis a la falacia de hacer depender exclusivamente de la invasión del estroma el criterio de malignidad.

La actividad mitótica, fenómeno tan característico de la hiperplasia en general, es igualmente de escaso valor para diferenciar estos casos particulares de hiperplasia atípica del adenocarcinoma. Los focos de metaplasia escamosa que son raros de observar no son signos de malignidad.

La hiperplasia adenomatosa puede ser focal o difusa y se caracteriza por ser una lesión proliferativa exagerada con aumento del número de las glándulas endometriales, de manera que a veces llegan a ponerse en contacto unas con otras y con invaginaciones hacia el lumen y evaginaciones digitiformes hacia afuera. Las células epiteliales tienen una disposición orde-

nada en palizada, pero a veces se amontonan en algunas zonas, sobre todo en las de yemaciones papilares. Los núcleos presentan variaciones en su forma y tamaño. Las mitosis son más o menos abundantes. En algunas zonas hay la tinción eosinófila pálida del citoplasma de las células epiteliales (Fig. 2). A veces estas alteraciones son tan pronunciadas que impresionan como que tienen una actividad incontrolada hasta el punto que los casos extremos son realmente inquietantes por lo que es muy ajustado el término de hiperplasias inquietas que les ha dado Tietze.

Lo mismo que la hiperplasia atípica, la hiperplasia adenomatosa tiene una innegable importancia práctica: 1º Por los problemas de diagnóstico histológico con el carcinoma que suele plantear. 2º Porque en su evolución puede conducir al cáncer. Gusberg, Moore y Martin (36), la han encontrado asociada o seguida por un adenocarcinoma en el 10% de los casos y en otro 10% ha sido imposible establecer si se trataba de un carcinoma de leve grado de malignidad o una hiperplasia adenomatosa. Entre nosotros, Wood *et al* (125), pudieron seguir durante un lapso de uno a cuatro años a siete pacientes en las cuales observaron la transformación de una hiperplasia adenomatosa en un adenocarcinoma. Estudiaron, además, 13 casos de concomitancia de hiperplasia adenomatosa con un adenocarcinoma lo que lógicamente induce a pensar que aquélla antecedió a éste. 3º Para el tratamiento en el sentido que, aun cuando no sea todavía una lesión cancerosa, por la desmedida actividad proliferativa de los elementos glandulares, vale más efectuar la histerectomía que instituir un tratamiento expectante en espera de establecer un diagnóstico de certidumbre. Esto es especialmente válido para las mujeres mayores de 40 años, en las cuales toda atipia del endometrio, sospechosa de ser carcinomatosa, la histerectomía no sólo está permitida sino indicada. Pero en las hiperplasias atípicas de las mujeres jóvenes debe establecerse si acaso no son producidas por un estímulo estrogénico exógeno (administración indiscriminada de estrógenos) o endógeno (hipertecosis u otro) en cuyo caso hay que eliminar la causa; supresión de la medicación estrogénica en el primer caso; resección ovárica subtotal en el segundo y en ambos abstracciones de control ulterior de la mucosa uterina. Hemos tenido cuatro casos de regresión de la hiperplasia adenomatosa en mujeres jóvenes (26, 29, 30 y 33 años) después de una ooforectomía parcial bilateral por hipertecosis con normalización inmediata de las menstruaciones comprobada con la biopsia de endometrio que revelaba una mucosa menstrual e incluso una gestación en dos de ellas.

2) La mucosa endometrial difiere de las demás mucosas en que está sometida a influencias hormonales. Cuando estos estímulos actúan incontroladamente durante largo tiempo, pueden dar lugar a una tal actividad en el

endometrio que puede ser confundida con un carcinoma. Estas alteraciones son originadas tanto por estímulos hormonales endógenos como exógenos.

Entre las originadas por los primeros están las hiperplasias atípicas y adenomatosas a cuyas dificultades y aun imposibilidad que existe a veces para el diagnóstico histológico diferencial con el carcinoma ya nos hemos referido. Cabría agregar aquí que ciertas reacciones histológicas frente al estímulo hormonal de la gestación también podrían ser confundidas con un carcinoma cuando son anormalmente intensas.

Arias Stella (2, 3) ha descrito alteraciones focales del endometrio ligadas a la presencia de un trofoblasto normal (embarazo ortotópico o ectópico) o patológico (mola vesicular, coriocarcinoma) que por su carácter atípico pueden prestarse, cuando son severas, a errores de diagnóstico con el carcinoma. Estas alteraciones consisten en atipias de las células glandulares, principalmente de sus núcleos. Las células están agrandadas, han perdido su polaridad, y a menudo dispuestas en palizada. Los núcleos están hipertrofiados, son hiper cromáticos, con su cromatina condensada en gruesas barras o en gránulos y les falta orientación (Figs. 3 y 4). Las glándulas están casi siempre en fase secretoria y sólo ocasionalmente se observa esta atipia en un endometrio proliferativo o mixto.

Cuando la actividad hormonal es muy acentuada da lugar a que los focos glandulares afectados aparezcan con sus células muy vacuoladas por la intensa secreción y prácticamente sin lumen por la reduplicación celular. Frecuentemente la alteración toma un aspecto adenomatoso por la disposición de las glándulas muy próximas las unas a las otras lo que agregado a las atipias nucleares contribuye a darle un aspecto adenocarcinomatoso. Esta disposición fue denominada, por Arias Stella, atipia adenomatosa.

Este autor sugirió la posibilidad que las atipias muy marcadas conduzcan a un falso diagnóstico de cáncer. En efecto, así ha ocurrido más de una vez. Truemner (114) ha relatado un caso en el cual las alteraciones nucleares fueron tan pronunciadas que se efectuó la histerectomía por un supuesto carcinoma. Mackles, Wolfe y Pozner (66) cometieron un error similar. Greene (34) tuvo dudas al encontrar en el examen histológico de un útero extirpado a una paciente que tenía un embarazo ectópico una zona endometrial que a primera vista podía ser tomada por un adenocarcinoma. Teweddale y Hoffman (115) tuvieron mucha dificultad, también en un embarazo ectópico como en los casos anteriores, en diferenciar las alteraciones celulares atípicas encontradas en un nódulo endometriósico desarrollado en el Douglas con una lesión maligna, sirviéndoles como uno de los elementos de juicio para el diagnóstico del conocimiento previo que tenían de la reacción de Arias Stella; Pildes y Whiler (91) encuentran muy comprensible que tales alteraciones cuando

son muy marcadas puedan ser interpretadas como neoplásicas, como lo muestra una de sus microfotografías.

El diagnóstico diferencial con el carcinoma debe fundamentarse, según Valenzuela, Guzmán y Vantman (117), en que las células neoplásicas tienen grandes nucleolos y en que el citoplasma es claro, eosinófilo y sin signos de secreción.

Es perfectamente concebible que la descamación de las células con tales alteraciones nucleares como tan frecuentemente se producen en el aborto puedan encontrarse en los exámenes citológicos y dar lugar entonces, como lo ha hecho notar Ferguson (25), a falsas interpretaciones de malignidad. Hilrich e Hipke (50) mostraron que tanto en el frote vaginal como en el cervical tomados diez días después de un raspado por aborto cuyo examen histológico revelaba la existencia de estas alteraciones de las glándulas endometriales, se encontraban células atípicas que tenían la morfología de células tumorales.

Entre las alteraciones endometriales producidas por estímulos hormonales exógenos que puedan crear problemas de diagnóstico con el carcinoma figuran las resultantes de la administración prolongada de hormonas sexuales esteroidales.

La administración indiscriminada de estrógenos produce en algunos casos tan alto grado de actividad proliferativa y adenomatosa que puede ser fácilmente confundida con un adenocarcinoma. Características de estas hiperplasias atípicas inducidas son, según Novak y Rutledge (81), la ausencia de hiperplasia del estroma, comunmente una extensa estratificación del epitelio glandular y la falta de atipias nucleares. La administración prolongada de estrógenos y progesterona puede producir una intensa proliferación del epitelio glandular con brotes sólidos tanto hacia el lumen como hacia el estroma. Algunas glándulas pueden estar entrelazadas entre sí, como otras aparecer dilatadas. Junto al estado proliferativo hay signos de secreción en algunas glándulas, demostrable por la presencia de glucógeno. El estroma presenta una reacción predecidual (Figs. 5 y 6). Estas alteraciones regresan una vez suspendida la medicación hormonal. El diagnóstico exacto, puesto que la alteración puede ser confundida con una lesión maligna por la intensa actividad proliferativa, se establece por la reacción predecidual del estroma, la formación de una compacta superficial y la presencia de glándulas en estado secretorio con su correspondiente estroma.

3) Otro aspecto del diagnóstico histológico del carcinoma endometrial es el que dice relación con el llamado carcinoma **in situ**.

El enorme interés que ha despertado en los últimos años el carcinoma **in situ** del cuello uterino ha llevado a varios autores a extender el concep-

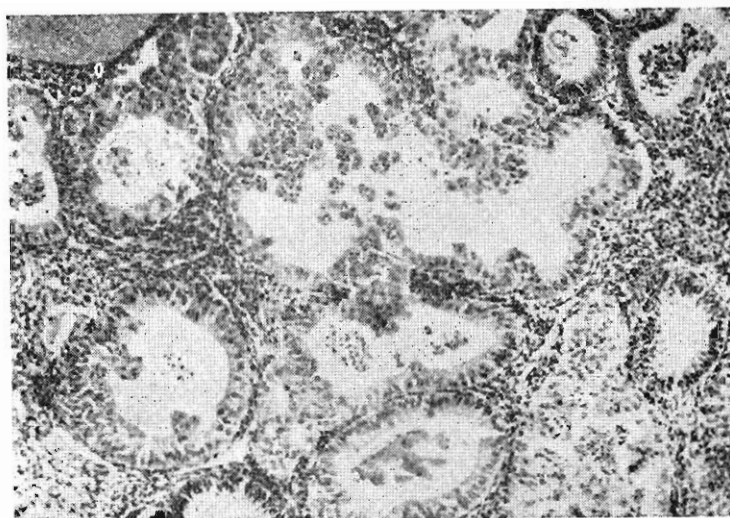


FIGURA 1 Hiperplasia endometrial atípica. Glándulas apretadas unas con otras, de tamaño irregular, sin o con mínimas dilataciones quísticas. Las células epiteliales están irregularmente estratificadas. No hay hiperplasia de la estroma.

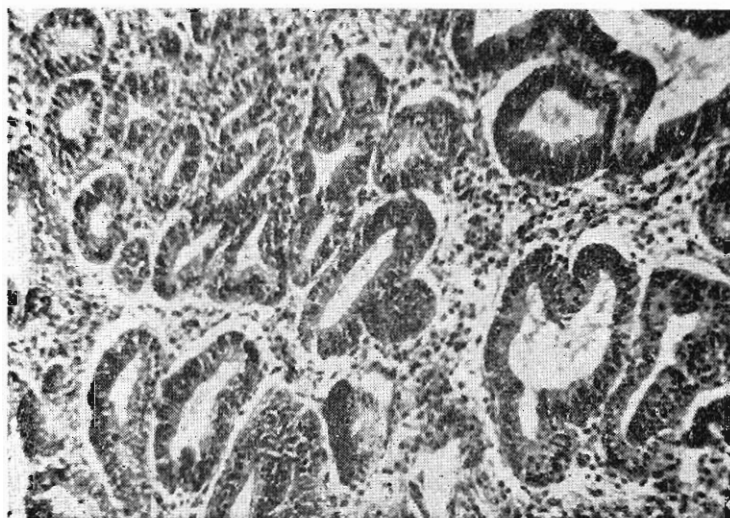


FIGURA 2 Hiperplasia endometrial adenomatosa. Glándulas apretadas con invaginaciones digitiformes hacia afuera. Células epiteliales dispuestas en palizada, amontonadas en algunas glándulas. Núcleos con variaciones de forma y tamaño. No hay hiperplasia de la estroma.

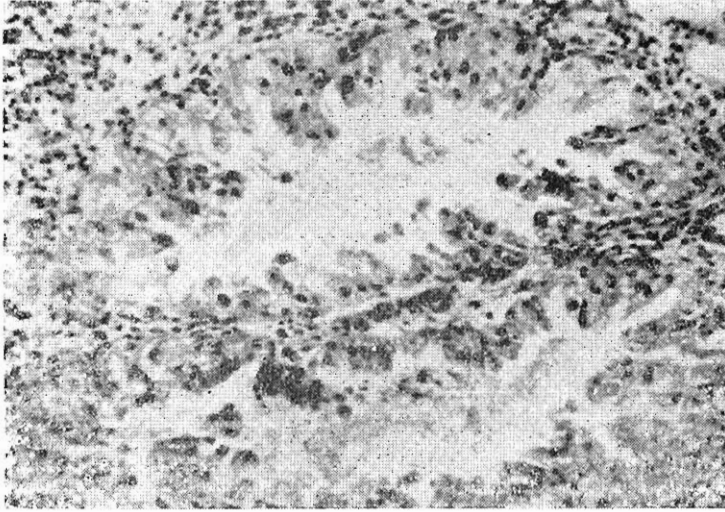


FIGURA 3 Signo de Arias Stella. Las células epiteliales han perdido su polaridad. Los núcleos están hipertrofiados y son hiper cromáticos; les falta orientación. Las glándulas están muy próximas las unas a las otras, dando un aspecto adenomatoso (atipia adenomatosas). Existe también el llamado signo de Sturgis. Endometrio obtenido en un caso de embarazo ectópico.

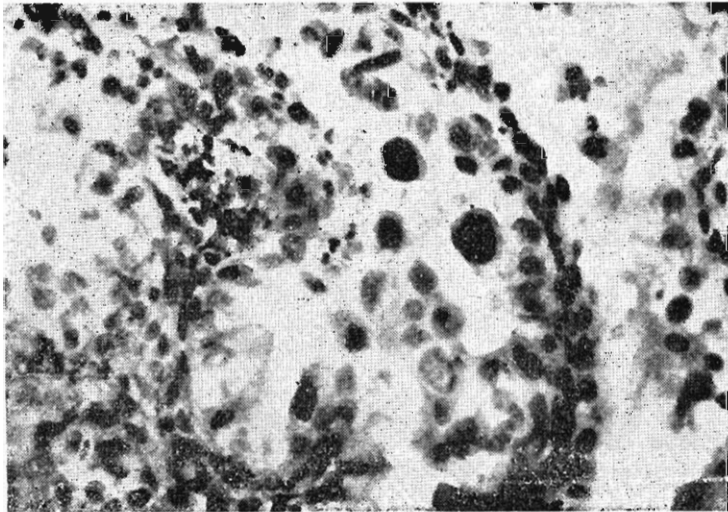


FIGURA 4 Signo de Arias Stella. La misma preparación de la figura anterior a mayor aumento para mostrar las alteraciones nucleares.

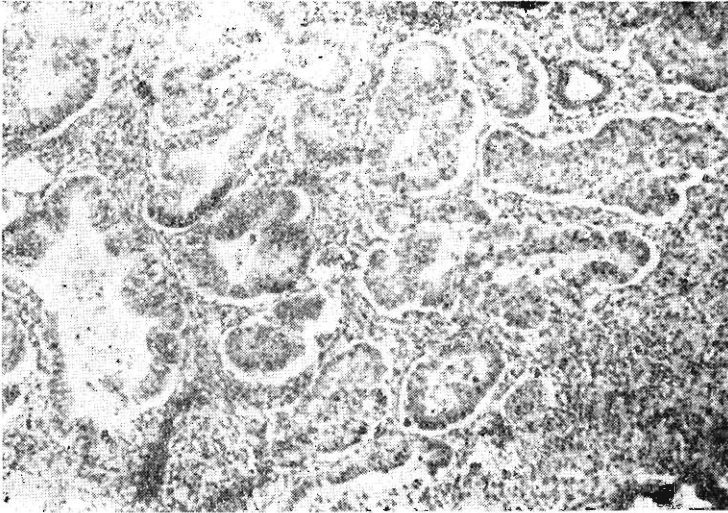


FIGURA 5 Alteraciones endometriales iatrogénicas. Endometrio obtenido en una mujer de 68 años que presentaba metrorragias despues de un prolongado tratamiento con hormonas ováricas esteroidales. Glándulas con marcada actividad proliferativa, irregular, con brotes solidos. Aspecto adenomatoso. En otros sitios había zonas que mostraban signos de secreción y en la estroma había una reacción decidual.

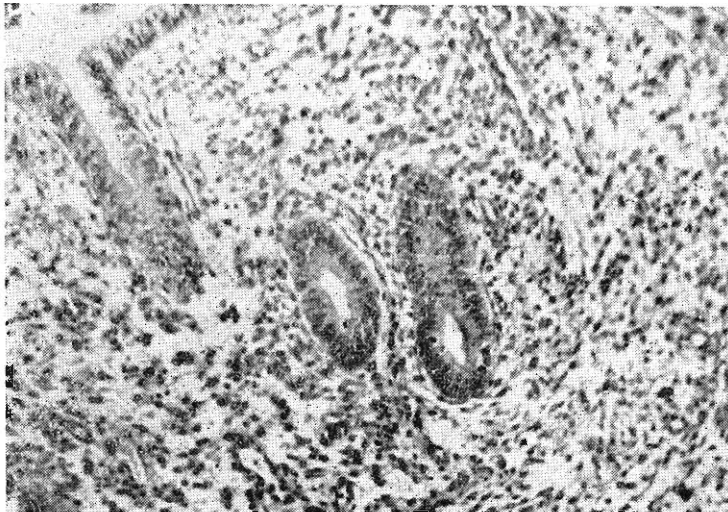


FIGURA 6 Alteraciones endometriales iatrogénicas. El mismo caso anterior despues de 45 dias de suspendida la medicación hormonal. Endometrio proliferativo. Regresión total de la alteración.

to, a nuestro juicio abusivamente, al endometrio, tanto más cuanto que no hay uniformidad de criterio en cuanto a lo que se debe entender por tal denominación.

Hertig, Sommers y Bengloff (48) aplicaron el término carcinoma *in situ* del endometrio a una "alteración precancerosa irreversible y progresiva que desemboca en un carcinoma". La describen como una lesión focal caracterizada por glándulas constituidas por grandes células eosinófilas con abundante citoplasma con núcleos pálidos, sin necrosis del primero ni picnosis de los segundos. Las glándulas se observan bien estructuradas y sin actividad secretora. No hay, obvio es decirlo, invasión del estroma.

Otros consideran como carcinoma *in situ* a cualquier adenocarcinoma confinado en el endometrio, o sea que corresponden a los casos que Crossen (17) y Masson y Gregg (67) colocan en el estadio I y Barber, Dockerty, Pratt y Hunt (6), en el tipo A de sus respectivas clasificaciones. Hay quienes lo identifican con la hiperplasia endometrial atípica. Así, por ejemplo, la descripción que hacen Parsons y Sommers (89) corresponden al cuadro histológico de la hiperplasia atípica con focos de epitelio con citoplasma eosinófilo pálido. Por último, tenemos la opinión de Sherman (103), quien asimila el concepto de carcinoma *in situ* al de premalignidad.

Numerosos autores han impugnado la aplicación del término carcinoma *in situ* para estas alteraciones endometriales.

Novak (79, 80) lo estima desacertado porque en el endometrio se trata de lesiones endócrinas inducidas en vez de las más estáticas que se observan en el cervix y porque falta un criterio que permita establecer que se ha efectuado una conversión de todas las células epiteliales de una zona determinada en células con las características de las del cáncer, salvo que no son invasoras. No se puede, por consiguiente, delimitar una lesión endometrial como carcinoma *in situ*. Estas razones aconsejan no introducir este término en el campo de la patología endometrial ni aun con el carácter de una lesión precursora o predisponente.

Ulm (116), dice que un período preinvasor del carcinoma del cuerpo no está en manera alguna hasta ahora morfológicamente limitado y es muy problemático que se logren descubrir criterios citológicamente estructurales que permitan reconocer el período intraepitelial de un carcinoma glandular.

Haines y Taylor dicen que una alteración maligna debe ser juzgada por la arquitectura y la estructura celular. Si éstas corresponden a las de un carcinoma, el calificativo de *in situ* carece de justificación; si no son las de un carcinoma el término apropiado es el de hiperplasia atípica. Por estas razones la denominación de carcinoma *in situ* cuando es aplicada al endometrio es desafortunada.

En cuanto al concepto de Hertig, Sommers y Bengloff de considerar como carcinoma *in situ* a la alteración glandular constituida por células con citoplasma pálido eosinófilo, Speert (108), Te Linde, Jones y Galvin (112) recuerdan que esta alteración fue descrita por Cullen en 1900 en su libro **Cancer of the uterus** quien la consideró como la primera alteración histológica de un adenocarcinoma, vale decir, como un carcinoma endometrial incipiente. Posteriormente se ha observado en condiciones no malignas tales, como en el endometrio pre-menstrual, en las endometritis crónicas, en las hiperplasias atípicas y adenomatosas. Algunos han interpretado esta alteración como un signo de un crecimiento epitelial rápido.

La opinión de Sammartino (98), es que debe evitarse la denominación de carcinoma *in situ* porque en el endometrio no tiene de ninguna manera el carácter que tiene en el cervix y porque es muy difícil determinar lo que se va a entender por tal nombre. Los creadores del término se referían al epitelio eosinófilo. Esta proposición no puede ser avalada con hechos seguramente demostrables porque en la evolución de la patología de un útero se pueden presentar distintos procesos después de años que un raspado demostró que había habido una zona con epitelio eosinófilo. Si el raspado extirpó este epitelio eosinófilo con el cual se hizo el diagnóstico no se sabe lo que quedó; solamente se puede decir que en los casos en que existió dicho epitelio se produjo después un carcinoma, pero no se puede afirmar que se desarrolló sobre la base del epitelio eosinófilo. La hipótesis no tiene asidero formal y así lo han reconocido los que se han opuesto a la propagación de este concepto de carcinoma *in situ*.

Nosotros siempre que hemos tenido la oportunidad (19, 20) hemos manifestado nuestra opinión adversa a extender el concepto de carcinoma *in situ* al endometrio. Esta opinión la fundamentamos en que la noción básica de carcinoma *in situ* o intraepitelial es la de una neoplasia maligna exclusiva de los epitelios originalmente estratificados que descansan en una membrana basal, neoplasia que no habiendo atravesado esta membrana, no ha invadido el tejido conjuntivo subyacente, no ha podido entrar, por lo tanto, en contacto con los vasos sanguíneos y linfáticos por cuanto dichos epitelios carecen de ellos y, como consecuencia, no hay posibilidad de metástasis. Hablar de carcinoma *in situ* en epitelios glandulares, como es el caso del llamado carcinoma *in situ* del endometrio, es un error porque el criterio de invasión del estroma no sirve para decidir si una lesión dudosa es un carcinoma porque es sumamente difícil determinarla por cuanto estos epitelios carecen de membrana basal.

CAPITULO II

PRONOSTICO DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

Los elementos de juicio para establecer el pronóstico del carcinoma endometrial son varios: edad de la paciente, precocidad o retardo en establecer el diagnóstico, tamaño del útero, extensión de la neoplasia, tipo histológico, grado de diferenciación histológica o anaplasia, citología, etc.

De todos estos factores clínicos y patológicos que afectan al pronóstico, el más importante para Javert (56) es la edad de la lesión, vale decir, que es mejor cuanto más precozmente se haga el diagnóstico. Cuando la neoplasia no se ha extendido fuera del cuerpo del útero, el pronóstico es, en general, bueno; pero desde que se disemina, los métodos quirúrgicos aunque sean extensos y las radiaciones ionizantes son a menudo de poca eficacia.

En lo referente a la edad de la paciente como elemento de juicio llama la atención al revisar algunas estadísticas el buen pronóstico que ofrecen los carcinomas endometriales en las personas jóvenes. Así, por ejemplo, Bianchi (10) ha observado 11 casos en mujeres menores de 35 años con curación de la totalidad de ellos. Randall, Mirick y Wieben (96), obtienen la curación de todas sus pacientes menores de 29 años. Palmar, Reinhard, Sadugor y Golz (86) estudian los resultados finales en relación con la edad, y observaron que el mejor porcentaje de curaciones (65,2%) correspondió a las pacientes menores de 39 años (49 casos) y que este porcentaje decrece paralelamente con el avance de la edad.

Estos hechos contradicen la opinión comunmente aceptada que el cáncer en las pacientes jóvenes tiene peor pronóstico que en las de edad más madura. Javert (55), por su parte, dice que este concepto puede sostenerse cuando la enfermedad está avanzada, mas no para las lesiones incipientes. Di Paola, Inza y Consoli (21), dicen que el pronóstico del carcinoma endometrial en mujeres jóvenes es el mismo que en la post-menopausia.

Es por demás conocido el hecho que el pronóstico del carcinoma endometrial, como el de toda neoplasia maligna, guarda relación con su extensión, siendo tanto más favorable cuanto más tempranamente se inicia el tratamiento. Tiene, entonces, utilidad establecer una gradación de los estados evolutivos de la neoplasia endometrial, no sólo para el pronóstico, sino que también para el estudio comparativo del valor de los distintos tratamientos.

De aquí la preocupación que ha habido por establecer una clasificación racional del carcinoma del endometrio. Las que se han propuesto, ninguna de las cuales ha logrado una aceptación universal, pueden dividirse en clasificaciones clínicas, anátomo-clínicas e histológicas. Las primeras tratan de establecer los períodos evolutivos de la enfermedad basándose en los datos objetivos proporcionados por el examen clínico, tomando en consideración dos signos: el tamaño del útero en las clasificaciones de Healy y Brown (40) y de Miller (73), o la extensión de la enfermedad en las de Dellepiane (4), Schmitz (102), Fricke y Heilman (28), Randall, Mirick y Wieben (96), y Heyman (49), recomendada en el Congreso Internacional de Obstetricia y Ginecología de New York para ser adoptada como "clasificación internacional" y que estuvo en vigencia desde 1951 hasta 1961 y, por último, la clasificación internacional propuesta por el Comité del Cáncer de la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología que fue aceptada por la Asamblea General en el Congreso de Viena en 1962. En esta clasificación se establecen los siguientes estadios evolutivos del carcinoma endometrial:

Estadio 0. Hallazgo histológico sospechoso de malignidad, pero no probada.

Estadio I. El carcinoma está confinado al cuerpo.

Estadio II. El carcinoma compromete el cuerpo y el cervix.

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

Estadio IV. El carcinoma se ha extendido fuera de la pelvis verdadera o ha comprometido las mucosas vesical o rectal.

Debe tenerse presente que la presencia de un edema buloso o de una excrecencia en la vejiga o en el recto no permite consignar un caso en el estadio IV, a no ser que la invasión de la vejiga sea demostrada por una biopsia. Los sollevamientos y surcos en la pared vesical deben interpretarse como signos de compromiso de ésta solamente si en el examen se comprueba que permanecen fijos a la neoplasia, en cuyo caso se confirma que el carcinoma ha invadido la submucosa de la vejiga.

En verdad, esta clasificación es la propuesta por Blaikley, Kottmeier, Martius y Meigs (11), sin otra modificación que la de haberle agregado al estadio 0.

Las clasificaciones anátomo-clínicas, tales como las de Crossen (17), Masson y Gregg (67), Speert y Peightal (109), Javert y Hofmann (57) y Barber, Dockerty, Pratt y Hunt (6) sólo es posible aplicarlas en los casos que se operan puesto que están basadas en los datos anátomo-quirúrgicos obtenidos en la operación y en el examen de las piezas operatorias.

Las clasificaciones anátomo-clínicas tienen mayor importancia para el pronóstico que las puramente clínicas porque permiten establecer la profundidad de la penetración neoplásica en el miometrio, la que está en relación directa con las metástasis, vale decir, que cuanto más profunda es la invasión miometrial tanto más frecuentes son éstas, sobre todo las linfáticas.

Para apoyar lo dicho seleccionamos una estadística que sea exponente de una realidad media, la de Kottmeier, que muestra que el carcinoma superficial tiene un 90,8% de supervivencia de 5 años; cuando el miometrio está invadido la supervivencia desciende a un 63,4% y, por último cuando se ha propagado hacia el cuello sólo hay curación en el 41,4% de los casos.

Una apreciación general de la literatura permite concluir, según Novak y Woodruff (82), que en las neoplasias estrictamente confinadas en la mucosa se puede esperar un 90% o aún más de curaciones, proporción que va descendiendo a medida que la invasión miometrial se va profundizando: 80% cuando ésta es muy superficial; 50% cuando abarca todo el espesor de la pared uterina; 25% o menos cuando se ha diseminado fuera del útero. Todo esto siempre que se trate de neoplasias diferenciadas porque estas tasas promedias de curabilidad disminuyen en los tumores indiferenciados y en los propagados hacia el cervix. Todo esto independientemente de la modalidad de tratamiento empleado.

El criterio patológico generalmente aceptado para establecer una clasificación histológica del carcinoma endometrial es el establecido por Mahle cuya clasificación es similar a la de Healy (39), Ewing (24), Scheffey, Thudium y Farrell (101), y Corscaden y Towell (15). El interés de estas clasificaciones estriba en que indican una gradación de malignidad del adenocarcinoma. Varios autores han mostrado que hay una relación muy precisa entre el grado de anaplasia y el pronóstico, cualquiera que sea el tratamiento que se emplee. Es así como Fricke y Heilman (28), Palmer, Reinhard, Sadugor y Goltz (86), Corscaden y Towell (15), entre otros, sostienen que el pronóstico es más favorable en los tumores bien diferenciados que en los tumores anaplásticos. Esta tendencia pronóstica es de suficiente significación como para que la clasificación de Broders tenga un valor pronóstico; los grados 1 y 2 que son formas más diferenciadas tienen mejor pronóstico que los grados 3 y 4, menos diferenciados, por la lentitud de crecimiento y lo tardío de las metástasis en contraposición con el crecimiento rápido y la precocidad de las metástasis de estos últimos.

Pero una clasificación clínica o anátomo-clínica no cumple plenamente su objetivo pronóstico si no se la completa con una clasificación histológica. Aunque el grado de extensión de la lesión influye en el pronóstico, sin embargo, no es suficiente puesto que la evolución clínica del carcinoma endometrial presenta variaciones dependientes de las propiedades biológicas de

la neoplasia, vale decir, de su tipo histológico y de su grado de indiferenciación o anaplasia. De aquí la importancia de hacer esta doble clasificación, clínica o anátomo-clínica e histológica.

La norma de hacer una doble clasificación de los casos, nosotros la hemos venido sosteniendo desde 1949 (18) basada en la que se seguía en la Clínica Ginecológica Universitaria desde muchos años, esto es la de consignar, junto con el diagnóstico final de carcinoma del endometrio, su etapa evolutiva de acuerdo con la clasificación anátomo-clínica de Crossen y el tipo histológico siguiendo la clasificación de Mahle. En muchos casos se establecía, además, aunque no de una manera sistemática, el grado de malignidad histológica de Broders. Actualmente hemos dejado de lado la clasificación de Crossen para adoptar en su lugar la clasificación internacional.

Convencidos de la importancia de establecer una doble clasificación clínica o anátomo-clínica e histológica a la vez varios autores han propuesto recientemente clasificaciones que refunden en una sola estas dos. Barber, Dockerty, Pratt y Hunt (6) clasifican las lesiones de acuerdo con el sistema histológico de Broders y con uno anátomo-clínico que es una adaptación al carcinoma endometrial de la clasificación original de Duke para el carcinoma del recto. Concluyen en base de un estudio de 277 casos que el pronóstico es influenciado principalmente por la profundidad de la penetración de la neoplasia en el miometrio, por el compromiso ganglionar y por el grado histológico de la lesión. Basándolo en esta doble clasificación (Duke modificada y Broders) se puede formular un pronóstico de valor significativo.

Sherman (103), por su parte, ha propuesto una clasificación para evaluar el pronóstico, independientemente del método de tratamiento empleado, en la que utiliza una combinación de una clasificación clínica basada en el tamaño del útero y otra histológica basada en el grado de anaplasia o indiferenciación celular. Esta clasificación clínica-patológica es la siguiente:

Grupo I. Buen pronóstico.

Útero pequeño (menos de 12 cms.) cáncer bien diferenciado (grado I o II).

Grupo II. Relativamente buen pronóstico.

Útero pequeño con epitelio anaplástico (grado III o IV).

Útero aumentado de tamaño (más de 12 cms.) con cáncer bien diferenciado (grados I o II).

Grupo III. Mal pronóstico.

Útero grande.

Cáncer anaplástico.

El significado pronóstico de la respuesta citológica en los casos de carcinoma endometrial irradiado es asunto muy poco estudiado. Zerne y Morris (126) han mostrado que la respuesta de sensibilización (SR) de Graham y Gra-

ham (33) no guarda otra relación con la radiocurabilidad que la que existe con la menopausia. En cambio, la respuesta a la radiación (RR) de Graham (30) relacionada con el pronóstico de 49 casos de carcinoma del endometrio mostró que el 62% de los que dieron buena respuesta (29 casos) quedaron exentos de una recidiva después de la operación contra un 45% de las 20 pacientes con mala respuesta.

El tipo de tratamiento tiene poco valor como factor pronóstico. La comparación de estadísticas de curaciones de 5 o más años que abarcan todos los carcinomas tratados por cirugía, radiaciones ionizantes o combinación de ambas son de poco valor debido a las inevitables variaciones en la efectividad de las técnicas quirúrgicas así como en las de irradiación. Para valorar con exactitud los resultados de los distintos tipos de tratamiento es necesario que se comparen series que consten de casos semejantes, es decir, que se clasifiquen los casos para que el estudio comparativo se haga sobre la base de pacientes que estén en una misma etapa evolutiva, tal como se hace con el carcinoma del cervix. Es necesario también que se consideren otros aspectos, tanto en el tratamiento quirúrgico como en la irradiación en relación con el pronóstico. Uno de ellos es que se mejoran los resultados finales cuando se realiza una terapia planeada. A veces la efectividad de la cirugía aparece en desventaja cuando se consideran a todas las pacientes histerectomizadas. Pero si se eliminan los casos en los cuales el carcinoma endometrial no fue sospechado y se consideran sólo los que se efectuó cirugía después de haberse establecido el diagnóstico, entonces el porcentaje de curaciones sube apreciablemente. En otras palabras, tienen mejor pronóstico los carcinomas diagnosticados previamente que los que son sorpresas operatorias (57, 94).

La efectividad de las radiaciones ionizantes como tratamiento exclusivo del carcinoma del endometrio es difícil de determinar. Una proporción más o menos grande de casos son irradiados porque se estima que la enfermedad está muy avanzada para ser sometida a la cirugía o porque son inoperables debido a enfermedades sistemáticas concomitantes. Considerando sólo los resultados obtenidos empleando técnicas de irradiación mejoradas, el porcentaje de sobrevividas de cinco años se aproxima bastante a los mejores de la cirugía.

Fundamentando el pronóstico sobre estas bases resulta que cualquiera que sea el tipo de tratamiento éste es independiente de aquél, porque de acuerdo con la experiencia acumulada hasta ahora las sobrevividas de cinco o más años son prácticamente iguales con la irradiación que con la cirugía. Tan es así que en el **Annual Report** se valoran los resultados del tratamiento del carcinoma corporal no en función de los distintos tratamientos, aunque para cada colaborador está indicado el número de casos que ha tratado por cada método, sino en función de los estadios evolutivos de la neoplasia siguiendo la clasificación de Heyman.

CAPITULO III

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

En el tratamiento del carcinoma del endometrio hay que contemplar dos aspectos: el de la lesión primaria y el de las recidivas.

El tratamiento primario específico o curativo del carcinoma endometrial se efectúa sea con la cirugía, con las radiaciones ionizantes o con una combinación de ambas.

La **operación de elección** para el carcinoma del endometrio es la histerectomía total con salpingo-ooforectomía bilateral. La mayoría la ejecutan por vía abdominal, aunque no faltan algunos, como Bastiaanse (4), que tienen marcada preferencia por la vía vaginal.

En los últimos años ha habido alguna controversia acerca si la histerectomía ampliada con linfadenectomía debe efectuarse sistemáticamente en el tratamiento quirúrgico del carcinoma endometrial y no sólo ocasionalmente en los casos en que la neoplasia se ha extendido hacia el cervix, como es el consenso universal.

Para resolver esta controvertida cuestión hay que remitirse a las bases anatómicas y patológicas en que descansa la historia natural de la enfermedad.

La extensión extrapelviana de la neoplasia maligna endometrial está generalmente ligada a la penetración de ésta en el miometrio. El estudio necrópsico que han efectuado Beck y Latour (8), en 36 mujeres con carcinoma endometrial, 28 de las cuales murieron por la progresión de la enfermedad o por complicaciones del tratamiento, demuestra que las metástasis extrapelvianas son casi de regla cuando el miometrio está profundamente infiltrado. Este mismo estudio revela que el 90,5% de los casos que tienen adenopatías pelvianas tienen a la vez metástasis extrapelvianas. Los ganglios para-aórticos aparecen comprometidos con mayor frecuencia que los pelvianos no sólo en el material de autopsias de estos autores sino que también en el similar de Bunker (13), y de Henriksen (46), pero no en el de Holzaepfel y Ezell (51). Habría, entonces, un cierto número de casos en que hay compromiso ganglionar para-aórtico sin que lo haya en los ganglios pelvianos (13,6% de los casos, según Beck y Latour). Estos resultados están de acuerdo con el concepto

de Javert (55) sobre el drenaje linfático del útero que dice que el cáncer del endometrio se disemina de un modo similar al carcinoma ovárico, o sea, directamente a los ganglios para-aórticos, a los ganglios inguinales por los vasos linfáticos que corren a lo largo del ligamento redondo o hacia los ganglios ilíacos a través del ligamento ancho. Cuando hay propagación hacia el cervix la diseminación de la enfermedad se efectúa de un modo idéntico a la del carcinoma primario del cervix.

Beck, Latour y Bunker concluyen en base de sus personales comprobaciones anátomo-patológicas que es muy discutible el valor de la linfadenectomía pelviana de rutina en el tratamiento quirúrgico del carcinoma endometrial.

Podría argüirse que esta conclusión sacada de hallazgos necrópsicos no tiene fundamento sólido porque representan las fases terminales de la enfermedad que no pueden compararse con las etapas evolutivas mucho menos avanzadas que por lo común se observan en clínica. Si bien es cierto que aparentemente el argumento tiene validez, en realidad no la tiene porque las comprobaciones anátomo-quirúrgicas y la observación clínica concuerdan con aquella conclusión. En efecto, el examen histológico de los ganglios pelvianos extirpados demuestra que la frecuencia con que aparecen invadidos no es alta: 4,5% según Held (4); 6,6% según Mc Cartney y Hayden (69); 7,6% según Antoine (4); 9,3% según Alford (1); 15% según Jeffcoate (58); 16% según Lefèvre (64); 20% según Randall (94); 23% según Liu y Meigs (65) y 28% según Javert (55). Admitiendo un promedio de 20% de adenopatías pelvianas se tendría que la linfadenectomía sistemática teóricamente sólo sería útil en una de cada cinco pacientes operadas. Cabría ahora preguntarse si compensa hacer cuatro operaciones ampliadas innecesarias sobre cinco con el consiguiente incremento del riesgo operatorio y de complicaciones, principalmente del árbol urinario para obtener un hipotético mejor porcentaje de curaciones que el que proporciona la simple histerectomía total. La respuesta es negativa, al menos tal es la que se deduce de la experiencia acumulada hasta ahora.

Javert comprobó que ninguna de sus 16 pacientes con ganglios positivos sobrevivió cinco años a la operación seguida de roentgenterapia. Posteriormente (57), puntualizó que la extensión de la linfadenectomía dependerá de la profundidad de la invasión miometrial verificada abriendo el útero inmediatamente después de extirpado. Mientras más profunda sea la infiltración miometrial tanto mayor es la frecuencia de las metástasis linfáticas, opinión coincidente con la de Liu y Meigs, quienes han precisado que la proporción de invasión de los ganglios linfáticos es 10 veces mayor cuando hay invasión del miometrio que cuando no la hay (45% y 4% respectivamente). Si la exploración de la pelvis efectuada luego después de la laparotomía no

encuentra metástasis ganglionar, la linfadenectomía pelviana es innecesaria y esto ocurre en el 80% de los casos. Los resultados finales son malos cuando existe compromiso ganglionar. Liu y Meigs creen que el valor de la histerectomía radical con linfadenectomía está todavía por determinarse y que su serie de 47 casos la consideran como un experimento que tiene el interés de presentar metástasis ganglionares linfáticas en el 23%. Los resultados de la linfadenectomía observados por Barber, Dockerty y Pratt (6), en 17 pacientes con ganglios positivos son desalentadores, pues sólo una paciente sobrevivió cinco años. En consecuencia, estiman que no está justificado emplear una cirugía más radical en el tratamiento del carcinoma del endometrio. Sólo el 14% de los carcinomas corporales tratados con cirugía ampliada por Mc Cartney y Hayden (69) tuvieron una supervivencia de cinco años, debiendo hacerse notar que sólo uno de los 15 casos de la serie tenía metástasis ganglionares pelvianas.

De la revisión de numerosísimas publicaciones se puede estimar que el porcentaje promedio actual de curaciones definitivas del carcinoma endometrial proporcionado por la cirugía equivale a un 70%.

Se acepta generalmente que el carcinoma endometrial recidivante después de la histerectomía con o sin curieterapia previa, puede curar con la irradiación cuando la recidiva ocurre en la cicatriz vaginal y es de forma proliferante. Pero la mayoría de las recidivas no son vaginales sino que son pelvianas con o sin compromiso del recto y/o de la vejiga o bien son recidivas extrapelvianas.

Mientras las recidivas sean puramente pelvianas es indispensable hacer una tentativa quirúrgica, cualquiera que haya sido el tratamiento primario de la neoplasia. El tipo de la operación es variable yendo desde la resección del tercio superior de la vagina con el útero o el cervix y tejidos circundantes si están presentes hasta la exenteración pelviana. Brunshwig (12) ha operado 39 pacientes con recidivas intrapelvianas con un 28% de sobrevividas de cinco años o más. Esta serie comprende seis exenteraciones pelvianas, todas con sobrevividas superiores a cinco años.

La **irradiación** como tratamiento primario del carcinoma endometrial goza de un favor creciente a medida que ha aumentado la efectividad de la roentgenterapia y se han mejorado las técnicas de la curieterapia con el consiguiente mayor porcentaje de curaciones definitivas. Sin embargo, los sorprendentes buenos resultados obtenidos en casos aparentemente incurables producen a menudo una injustificada confianza en la capacidad de la irradiación para proporcionar una terapéutica adecuada en pacientes que tienen un pronóstico favorable. La ineffectividad de la irradiación se debe a la dificultad técnica de efectuar una irradiación homogénea de la neoplasia. Diversos autores han ideado técnicas destinadas a resolver el problema, siendo

tal vez la del relleno de Heyman la que tiene mayor difusión. Esta técnica de irradiación uterina representa sin duda un progreso sobre la primitiva que se hacía con una sonda intrauterina portadora de los tubos de radio en tandem, con la cual la irradiación del tumor era irregular y la dosis incierta.

Desde algún tiempo hay tendencia a agregar a la irradiación intrauterina la aplicación vaginal central del radio como profilaxis de la aparición ulterior de metástasis vaginales (63, 103).

Si hay propagación hacia el cuello, con o sin compromiso parametrial, la técnica curieterápica es, entonces, la correspondiente a un carcinoma cervical.

El tratamiento curieterápico fraccionado juega al parecer un papel significativo en mejorar los resultados de la irradiación.

Concorre a ello que la segunda y aún la tercera aplicación de radio probablemente están frente a mejores condiciones para alcanzar efectivamente las zonas distantes de la neoplasia. La primera aplicación disminuye el tamaño del útero, lo que permite que en la segunda el foco radiactivo esté más próximo del tumor; la distribución de los focos también se mejora por haberse necrosado y eliminado las proliferaciones neoplásicas intracavitarias, todo lo cual redundando en que la terapéutica sea más efectiva.

Algunos autores, como Antoine, complementan la curieterapia con la roentgenterapia en todos los casos; otros como Kottmeier, Kirchhoff, sólo en los casos avanzados; pero en lo que todos concuerdan es que hay que hacerlo en los casos en que hay propagación de la neoplasia corporal hacia el cervix siguiendo entonces las mismas directivas que se siguen en cáncer primario cervical.

Un reciente adelanto en el tratamiento con las radiaciones ionizantes es el empleo de las perlas de Co-60 que hace posible colocar múltiples focos radiactivos en la cavidad uterina y permitir así su mejor distribución. No hay todavía una experiencia suficiente como para poder juzgar el valor terapéutico del método, pero, *a priori*, se puede esperar que sean algo superiores a los del radio porque permite una más homogénea irradiación del tumor.

Todos estos progresos de la técnica de la irradiación se han reflejado en una mejoría notable de los porcentajes de curaciones definitivas hasta el punto que se acercan a los de la cirugía.

Consecuencia de esto es que a la irradiación no se la puede considerar ya como un tratamiento complementario o sustitutivo de la cirugía cuando ésta no se puede realizar sino como un efectivo tratamiento curativo.

La mayor experiencia actual en el tratamiento del carcinoma endometrial con las radiaciones ionizantes la tiene el Radiumhemmet con 1,791 casos, con un 66,8% de curaciones de cinco años.

Estos resultados demuestran que aunque el carcinoma del endometrio es muy poco sensible con excepción de las formas muy anaplásticas y de muy maligno crecimiento, es, sin embargo, curable por las radiaciones ionizantes. Con esto se reafirma el concepto que radiosensibilidad y radiocurabilidad son dos cosas enteramente distintas. La radiocurabilidad atañe al aspecto físico de la radiobiología; la radiosensibilidad concierne al aspecto biológico de la misma. Así se explica que cánceres radioresistentes como el adenocarcinoma del endometrio curen con las radiaciones ionizantes y que cánceres que son muy radiosensibles, como el coriocarcinoma, prácticamente no sean curables por este medio.

La **terapia combinada** tiene hoy día aceptación universal debido a que ofrece en determinados casos una mayor seguridad de curación. Hay alguna discusión respecto a si la irradiación debe preceder o seguir a la histerectomía.

En principio, la irradiación pre-operatoria parece preferible, no sólo porque tiene algunas ventajas sobre la post-operatoria sino también carece de los inconvenientes de ésta, el principal de los cuales es la imposibilidad de hacer una irradiación adecuada debido a la extirpación del útero con las modificaciones consecutivas de la cúpula vaginal además de exigir una técnica muy cuidadosa para no dañar la vejiga y/o el recto. Los argumentos que apoyan la preferencia por la irradiación preoperatoria son, prescindiendo del efecto cancericida, que disminuye el tamaño del útero con lo cual se mejora la eficacia de la histerectomía, porque la extirpación de un útero más pequeño y de consistencia más firme es menos traumatizante y más fácil de ejecutar y en consecuencia hay menos manipulaciones con lo cual disminuye la posibilidad de hacer pasar elementos neoplásicos al sistema vascular venoso o al linfático. Además, se ha demostrado que la irradiación suprime la capacidad de las células malignas para implantarse en cualquier sitio aunque la dosis haya sido insuficiente para destruir la neoplasia. Esto, más la acción del radio sobre una posible metástasis microscópica en la vagina, le confiere un valor profiláctico para la aparición de metástasis vaginales, lo que ha sido demostrado con el decrecimiento de su frecuencia en las pacientes sometidas a la terapia combinada en comparación con las que han sido sólo operadas.

El valor de la irradiación preoperatoria sobre la cirugía o la irradiación exclusiva es de significación en dos grupos de pacientes: las que tienen un útero aumentado de tamaño y las que tienen tumores extremadamente anaplásticos. En ambos grupos la terapia combinada es notoriamente más eficaz que con uno u otro método empleado aisladamente. Ahora, si estas dos condiciones se juntan en una misma paciente, lo que es de pésimo pronós-

tico, está particularmente indicada la terapia combinada, porque es el tratamiento que ofrece mayor probabilidad de curación.

Otro argumento en favor de la irradiación preoperatoria es que, como lo demuestra el examen histológico del útero extirpado, hace desaparecer el carcinoma en la mayoría de los casos y está demostrado que hay una mayoría de la tasa de supervivencias cuando no se encuentra un cáncer residual en comparación con las pacientes en que hay persistencia de la enfermedad (16), como es el caso de las que se operan sin ser irradiadas previamente.

El intervalo de tiempo óptimo entre la irradiación y la cirugía es de seis semanas. Un tiempo muy corto no es suficiente para que la irradiación realice su acción, uno mucho mayor puede dar lugar a que algunas células que hayan escapado a la acción del radio recobren y prosigan su activo curso maligno, aparte que la fibrosis consecutiva, particularmente cuando se agrega a los focos uterinos focos vaginales, puede dificultar la histerectomía.

El carcinoma del endometrio es el único cáncer del aparato genital femenino en el cual la **hormonoterapia** ha mostrado tener una acción favorable bien definida. En efecto, los nuevos progestágenos han dado resultados prometedores en el carcinoma endometrial incurable, metastásico o recidivado, aunque el lugar que en definitiva ocupará en la terapéutica de esta neoplasia no se puede determinar todavía.

Las drogas empleadas han sido el caproato de hidroxiprogesterona y el acetato de medroxiprogesterona. La primera, a la dosis de 500 a 1,000 mgs. diarios, requiere un tiempo de administración de tres a cuatro semanas y aún más —ocho a diez— en algunos casos para observar los cambios regresivos que se han comprobado en el 75% de los adenocarcinomas. Es éste por el momento un esquema de tratamiento puesto que no hay todavía una experiencia lo suficientemente amplia como para poder determinar si será en definitiva un tratamiento paliativo o curativo como, asimismo, para poder hacer una evaluación estadística de los resultados.

Las modificaciones histológicas que sufre la neoplasia consisten en una regresión de los signos de malignidad: cesación de la actividad mitótica, desaparición de las atipias nucleares, normalización de la proporción nuclear-citoplasmática. Las glándulas están en aparente tranquilidad, muestran signos de secreción y se ha desarrollado un estroma entre ellas.

Clínicamente el tumor disminuye de tamaño, se limpia el flujo necrótico de mal olor y disminuye la cantidad de pérdidas sanguíneas. Las metástasis sufren una regresión y aun desaparición (61, 103, 108).

No todos los carcinomas endometriales responden en esta forma. En algunas pacientes en las cuales la terapéutica progesteronica no ha dado resultado se ha combinado con un tratamiento estrogénico partiendo de la base

que en estos casos falta la cantidad de estrógenos necesaria para que pueda actuar la progesterona.

La hipótesis parece lógicamente bien fundamentada, pues en algunos casos en que han fallado los progestágenos se han observado resultados favorables con dicha combinación hormonal.

La administración prolongada de grandes cantidades de caproato de hidroxiprogesterona ha mostrado ser más eficaz en el tratamiento de las metástasis a distancia que en un tumor uterino persistente después de la irradiación. Sin embargo, la administración de dicho progestágeno a la dosis señalada durante cuatro a ocho semanas antes de efectuar el tratamiento definitivo produce una notable regresión histológica del tumor uterino. No está determinado, sin embargo, el valor que tiene este procedimiento terapéutico como método preoperatorio o como método combinado con la irradiación y cirugía.

CASUÍSTICA

En los años 1953 y 1963 inclusive se han hospitalizado en la Clínica Ginecológica Universitaria 147 carcinomas endometriales. Estos casos, según su estadio evolutivo, se agrupan del modo siguiente (Tabla III):

TABLA III.—Estadio evolutivo de 147 carcinomas endometriales (clasificación internacional F.I.G.O.).

Estadio	Nº de casos	Porcentaje
I	132	89,8
II	1	0,7
III	13	8,8
IV	1	1,7
Total	147	100,0

Hasta hace poco tiempo los carcinomas del endometrio se clasificaban en nuestras observaciones clínicas de acuerdo con la clasificación anátomo-clínica de Crossen, ocasionalmente hay algunas en que lo fueron siguiendo de clasificación clínica de Heyman.

Con estas u otras clasificaciones, que suponen un detenido estudio clínico y patológico de los casos, es fácil establecer retrospectivamente el estadio evolutivo de las pacientes de acuerdo con la clasificación internacional. Es lo que hemos hecho en el presente estudio. En nuestra casuística no hubo ningún caso de estadio 0, los que, por otra parte, de acuerdo con las nor-

mas internacionales al igual que los estadios 0 cervicales, no deben incluirse en ninguna estadística referente a resultados terapéuticos.

Según la variedad histológica, nuestros casos se distribuyen del modo siguiente (Tabla IV).

TABLA IV.—Variedad histológica de 147 carcinomas endometriales.

Tipo histológico	Nº de casos	Porcentaje
Adenocarcinoma papilar	24	16,3
Adenocarcinoma	116	79,1
Adenocarcinoma sólido	6	4,0
Adenoacantoma	1	0,6
T o t a l	147	100,0

Finalmente, agruparemos nuestros casos según la modalidad del tratamiento primario empleado (Tabla V):

TABLA V.—Modalidad del tratamiento primario en 142 carcinomas endometriales

T r a t a m i e n t o	Nº de casos	Porcentaje
Cirugía	40	28,2
Irradiación	19	13,4
Cirugía e irradiación	83	58,4
Irradiación preoperatorio 72 (86,7%)		
Irradiación postoperatorio 11 (13,3%)		
T o t a l	142	100,0

En esta tabla figuran 142 de las 147 pacientes de la serie porque hubo cinco que no se trataron: tres porque sólo eran susceptibles de un tratamiento paliativo, una por muerte súbita antes de iniciar el tratamiento planeado y otra porque solicitó su alta antes de conocerse el resultado del examen histológico y no pudo ser habida pese a la búsqueda que se hizo.

Para evaluar los resultados del tratamiento debemos considerar los casos tratados entre los años 1953 y 1960 inclusive, porque son los que cumplieron los 5 años requeridos para esta evaluación. Estos suman 100 pacientes. Los resultados terapéuticos obtenidos los evaluaremos en función de los tres rubros bajo los cuales agrupamos nuestros casos, vale decir, en función del estadio evolutivo, del tipo histológico y de la modalidad del tratamiento empleado.

Los resultados terapéuticos en relación con el estadio evolutivo están consignados en la Tabla VI.

TABLA VI.—Resultados del tratamiento primario del carcinoma endometrial, según su estadio evolutivo (clasificación internacional F.I.G.O.).

Evolución	Estadio evolutivo				Total
	I	II	III	IV	
— Curación de 5 años o más sin evidencia de la enfermedad	26		1		27
— Viven con carcinoma presente					
Recidiva antes de los 5 años	10		1		11
Recidiva después de los 5 años	1	1			2
— Fallecidas de carcinoma	8		1		9
— Perdidas de vista	22		2		24
— Perdidas de vista después de 1 a 3 años de control sin recidivas	12		2		14
— Perdidas de vista con más de 3 y menos de 5 años sin recidivas	10	1			11
— Fallecidas de enfermedad intercurrente	1		1		2
T o t a l	90	2	8		100

En la Tabla VII agrupamos los resultados del tratamiento del carcinoma endometrial, según su variedad histológica.

TABLA VII.—Resultados del tratamiento primario del carcinoma endometrial, según la variedad histológica.

Evolución	Variedad histológica				Total
	Adeno- carcinoma papilar	Adeno- carcinoma	Adeno- carcinoma sólido	Adeno- acantoma	
Curación de 5 años o más sin evidencia de la enfermedad	6	19	1	1	27
Viven con carcinoma presente					
Recidiva antes de los 5 años	—	11	—	—	11
Recidiva después de los 5 años	—	1	1	—	2
Fallecidas de carcinoma	5	4	—	—	9
Perdidas de vista sin control	7	16	1	—	24
Perdidas de vista después de 1 a 3 años de control sin recidivas	—	14	—	—	14
Perdidas de vista con más de 3 y menos de 5 años de control sin recidivas	1	10	—	—	11
Fallecidas de enfermedad intercurrente intercurrente	—	2	—	—	2
T o t a l	19	77	3	1	100

Finalmente, en la Tabla VIII agrupamos los resultados del tratamiento, según su modalidad terapéutica.

Una vez expuestos escuetamente los resultados del tratamiento primario del carcinoma endometrial en las Tablas VI, VII y VIII, es necesario un análisis de ellas para establecer una valoración que nos permita saber si están o no por debajo del promedio aceptado.

TABLA VIII.—Resultados del tratamiento primario del carcinoma endometrial, según la modalidad terapéutica.

Evolución	Modalidad de tratamiento			Total
	Cirugía	Irradiación	Irradiación y cirugía	
Curación de 5 años o más sin evidencia de la enfermedad	6	1	20	27
Viven con carcinoma presente				
Recidiva antes de los 5 años	4		7	11
Recidiva después de los 5 años	1		1	2
Fallecidas de carcinoma	2	1	6	9
Perdidas de vista sin control	11	4	9	24
Perdidas de vista después de 1 a 3 años de control sin recidivas	5		9	14
Perdidas de vista con más de 3 y menos de 5 años de control sin recidivas	1	2	8	11
Fallecidas de enfermedad intercurrente		1	1	2
T o t a l	30	9	61	100

Primeramente destacamos que nuestra serie consta de 100 casos perseguidos y controlados hasta donde es posible hacerlo en nuestro medio, hecho que hacemos notar porque es el número mínimo que se requiere, según diversos autores, para establecer resultados significativos del tratamiento.

El porcentaje de curaciones hay que establecerlo en relación con los casos que pudieron ser seguidos, es decir, eliminando las pacientes perdidas de vista. Así se obtiene lo que Speert y Peightal llaman resultado determinado.

Algunos autores incluyen a las pérdidas de vista entre las fallecidas; en tal caso el porcentaje de estas pacientes sobre las cuales se carece de noticia no debe exceder, según Masson y Gregg, de un 10 a un 30% para que la base de cálculo para avaluar las curaciones tenga validez. Procediendo así se obtiene lo que se ha llamado absoluto, vale decir, la proporción de curaciones calculada en relación con el número total de casos tratados.

Otro punto a considerar: Speert (107) ha demostrado que las recidivas son relativamente precoces, por lo general antes de los 3 años (88% de

los casos); de suerte, entonces, que una paciente que no presenta evidencia de carcinoma después de transcurrido los 3 años desde que fue tratada tiene muchas probabilidades de curar.

Después de estas consideraciones entramos al estudio de nuestras tablas de resultados.

De los 100 casos que consta nuestra serie hay 24 pacientes perdidas de vista. Quedan 76 para establecer el resultado determinado de curaciones el cual asciende a un 35,5% (27 curaciones de 5 años o más). De estas 76 que pudieron ser seguidas tenemos 9 que fallecieron, en dos de las cuales el deceso se debió a una enfermedad intercurrente. En 13 se comprobó que la neoplasia maligna había recidivado (11 antes de los 5 años, 2 después de este lapso), pero después de esta comprobación fueron perdidas de vista. Presumiblemente fallecieron. Tendríamos, entonces, 22 pacientes fallecidas, lo que representa una mortalidad global calculada sobre las 76 que pudieron ser seguidas igual a un 29,2%; restando las 2 fallecidas por enfermedad intercurrente resulta una mortalidad especial por cáncer de un 26,1%. Hay 14 pacientes que se controlan hasta 3 años después del tratamiento estando libres de recidivas, perdiéndose de vista posteriormente. Otro grupo de 11 pacientes también se perdió de vista, pero cuando llevaban más de 3 años de observación libres de recidiva, a muchas de las cuales sólo le faltaban muy pocos meses para completar los cinco años de observación. Este grupo presumiblemente ha curado. Si fuera así, y hay un fundamento para pensar que lo ha sido, el porcentaje de curaciones ascendería a un 50%.

Esta proporción de curaciones es algo inferior a la señalada por el **Annual Report on the results of treatment in carcinoma of the uterus and vagina** (13: 370, 1963 que colecta la casuística de las pacientes tratadas en 38 centros asistenciales entre los años 1948 a 1957, que suman 13,125 casos, con un 62,5% de curaciones.

Ahora, analizando los resultados terapéuticos de nuestra casuística en relación con el estadio evolutivo comprobamos que la curación se obtiene en el 40% de las que estaban en estadio I y sólo en el 12,5% cuando la neoplasia se ha propagado fuera del útero (estadio III). En relación con el tipo histológico no observamos diferencias entre el adenocarcinoma papilar y el adenocarcinoma (36,8% y 37,6% respectivamente). Por último, en relación con la modalidad de tratamiento nuestras cifras de curación son un 23,3% para la cirugía y un 25,9% para el tratamiento combinado de irradiación con radio seguida de la histeroanexectomía total. Los casos que se irradiaron solamente son en número pequeño, sin embargo, de las 9 pacientes de este rubro hay 3 que curaron (32,2%).

La norma establecida en la Clínica Ginecológica para el tratamiento quirúrgico del carcinoma endometrial es efectuar la histerectomía total abdo-

minal con anexectomía bilateral. Sin embargo, por particulares circunstancias, en tres casos se efectuó una histerectomía subtotal y en dos una histerectomía vaginal.

La irradiación preoperatoria se hizo con radio, excepto en un caso en que se emplearon las perlas Co-60, practicando en todos los casos la histeroanexectomía seis a ocho semanas después.

La irradiación post-operatoria se efectuó con radio en dos casos, con rayos X en cuatro, con ambas radiaciones ionizantes en dos y con bomba de cobalto en uno.

Para concluir cabría decir que hemos tenido una permanente preocupación por mejorar nuestros resultados, como lo atestiguan nuestros esfuerzos tendientes a mejorar nuestras técnicas tanto quirúrgicas como de irradiación.

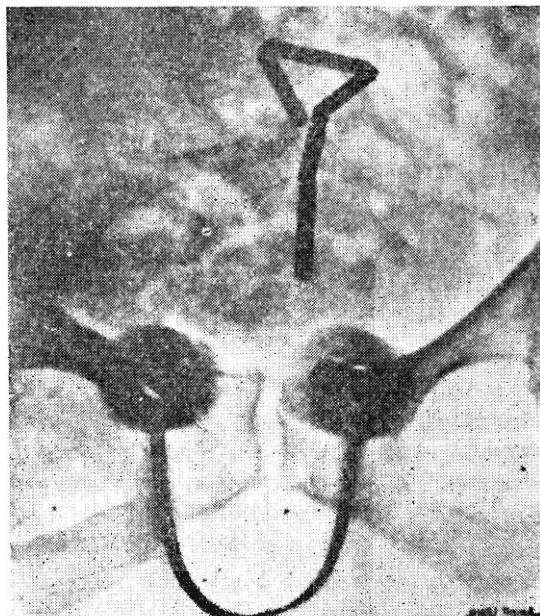


FIGURA 7. Procedimiento del triangulo invertido de Walter para la curieterapia del carcinoma del endometrio combinado con la irradiacion vaginal mediante un colpostato de Regaud. Radiografía correspondiente a la paciente de la Obs. 01876-53.

Es así como durante un tiempo, con el fin de evitar el peligro de la diseminación operatoria, efectuamos como tiempo previo a la laparotomía un cierre del orificio externo del cervix mediante uno o dos puntos de sutura, e inmediatamente después de la laparotomía y antes de cualquiera otra manipulación sobre los órganos genitales internos, una ligadura en la porción am-

pular de las trompas. Aparte de esto, siempre hemos prescindido de tomar el útero con histetolabos para movilizar el órgano durante la operación sino que lo hacemos mediante una pinza colocada en cada ligamento ancho paralelamente a los bordes uterinos. Todo esto con el objeto de evitar la expulsión de tejidos neoplásicos hacia la cavidad pelviana a través de las trompas o hacia la vagina a través del canal cervical. Posteriormente hemos abandonado el cierre del cuello uterino y de las trompas en razón que las estimamos maniobras innecesarias con el empleo preoperatorio del radio, puesto que por su acción letal sobre las células neoplásicas, es muy poco probable su injerto.

Igualmente hemos procurado mejorar las técnicas de la curieterapia. Hasta hace dos años sólo se empleaba la aplicación intrauterina de radio colocando una o dos sondas con disposición en tandem de los tubos. La dosis total se daba en un solo tiempo; en algunos casos se la suministraba en dos tiempos con un intervalo de una a dos semanas entre un y otro. Preocupados por el problema de obtener una irradiación homogénea y no pudiendo utilizar el método del relleno de Heyman, sin duda el más satisfactorio, porque los tubos de radio que posee la Clínica no tienen una longitud adecuada para emplear este procedimiento nos ha parecido que el método del triángulo invertido de Walter (84), satisface mucho más que el tandem esta exigencia. A este procedimiento le hemos agregado un dispositivo vaginal (Fig. 7) como igualmente lo hacemos también en uno que otro caso de una aplicación en tandem. Las razones que nos han movido a emplear todas estas variantes ya han sido dadas anteriormente.

CONCLUSIONES

1. El diagnóstico clínico del carcinoma del endometrio sólo puede ser un diagnóstico de presunción ya que el diagnóstico de certidumbre únicamente lo puede dar el examen histopatológico. El procedimiento clásico para obtener el material necesario para este examen es el raspado de la cavidad uterina. Lo nuevo que hay en este antiguo procedimiento es hacerlo en forma sergentaria con el objeto de poder establecer si hay propagación de la neoplasia hacia el endocervix, lo que es importante porque en caso de haberla cambia totalmente el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad.

2. La biopsia de endometrio proporciona un diagnóstico positivo en el 94,5% de los carcinomas endometriales. Este resultado, bastante satisfactorio, agregado a las ventajas que ofrece este método diagnóstico sobre el

raspado, aconsejan emplearlo en todos aquellos casos en que presuma la existencia de un carcinoma endometrial y proceder al raspado en caso que la biopsia resultare negativa. Hay conveniencia de emplear la biopsia de endometrio conjuntamente con el examen citológico del material obtenido por aspiración de la cavidad uterina.

3. El examen citológico ocupa un lugar de importancia secundaria en el diagnóstico del carcinoma del endometrio ya que en el orden de prece-dencia de los métodos de diagnóstico está, en primer lugar, el raspado; en seguida, la biopsia y, por último, la citología. La importancia del examen citológico estriba más bien en la búsqueda sistemática en todas las pacientes ginecológicas que en el diagnóstico del cáncer uterino. En nuestro medio el examen citológico obligatorio en toda paciente que acude a la Clínica Ginecológica, ha permitido encontrar tres carcinomas endometriales insospechados entre 13,781 exámenes citológicos de rutina. El citodiagnóstico del carcinoma endometrial es más delicado que el del carcinoma cervical por la mayor dificultad para distinguir las células endometriales malignas de elementos que no lo son. Por esto da un menor porcentaje de positividad y uno mayor de falsos positivos. La mayor proporción de diagnósticos positivos se obtiene con el examen del material obtenido de la cavidad endometrial, de modo que para el diagnóstico del carcinoma del endometrio éste es el procedimiento de elección. En nuestra casuística el citodiagnóstico endometrial fue positivo en el 71,4% de los casos contra un 56,3% del citodiagnóstico del canal cervical y un 28,5% de la colpocitología. En el último tiempo la microscopía fluorescente ha representado un paso más en el citodiagnóstico del cáncer. El fundamento del método está en que las células malignas tienen aumentada su cantidad de ácido ribonucleico, lo que puede ponerse en evidencia con la acridina-orange que da una coloración anaranjada del citoplasma y de los núcleos a la microscopía fluorescente. Las ventajas del método son la simplicidad, la rapidez y que la sangre no lo dificulta. La exactitud diagnóstica es exactamente igual a la del método de Papanicolaou. No obstante, por ser un método citoquímico hay que complementarlo con los datos morfológicos (citología e histología).

4. En el campo del diagnóstico histopatológico hay que considerar las alteraciones de la mucosa uterina que preceden al carcinoma porque suelen plantear problemas de diagnóstico diferencial de muy difícil o aún imposible solución. Estas lesiones precursoras se enfocan en las relaciones que tiene el carcinoma con las hiperplasias del endometrio. Se distinguen dos tipos de hiperplasias endometriales: el funcional y el neoplásico, que se diferencian desde el punto de vista morfológico, en que en el primero la hiperplasia afecta tanto al elemento glandular como al estroma, mientras que en el

segundo la hiperplasia es únicamente glandular y desde el punto de vista biológico en que el primero no tiene un significado directo con la carcinogénesis como lo tiene el segundo. Específicamente las hiperplasias de tipo neoplásico son la hiperplasia atípica y la hiperplasia adenomatosa. La importancia práctica de estas alteraciones reside: 1º En los problemas de diagnóstico diferencial con el carcinoma que suelen plantear. 2º En que en su evolución natural pueden conducir al desarrollo de un adenocarcinoma; y 3º En que imponen la histerectomía en las mujeres mayores de 40 años. Por debajo de esta edad debe investigarse si no obedecen a un estímulo estrogénico endógeno (hipertecosis) o exógeno (ingestión indiscriminada de estrógenos) para proceder en consecuencia.

5. Acerca del llamado carcinoma **in situ** del endometrio, se concluye en que esta denominación debe desaparecer del campo de la patología endometrial fundamentalmente porque la noción básica del carcinoma **in situ** o intraepitelial es la de una alteración propia de los epitelios estratificados consistente en que las células de una zona determinada adquieren en toda la altura del epitelio las características de un carcinoma inmaduro salvo que no es invasor (membrana basal intacta). Este concepto básico no es aplicable a los epitelios glandulares, y por lo que respecta al endometrio, ni siquiera hay acuerdo sobre lo que se debe entender por tal denominación, pues ha sido aplicada a dispares lesiones: zonas del epitelio glandular con coloración eosinófila pálida, hiperplasia atípicas, carcinomas superficiales.

6. Los estímulos hormonales endógenos o exógenos anormales pueden originar en la mucosa endometrial alteraciones que muestran una tan intensa actividad que pueden ser confundidas con lesiones malignas. Su conocimiento constituye un importante elemento de juicio para el diagnóstico diferencial. La reacción de Arias Stella ligada a la presencia de un trofoblasto normal o patológico produce en el endometrio alteraciones generalmente focales que afectan principalmente al núcleo de las células epiteliales de las glándulas (hipertrofia, hiper Cromatismo, cromatina condensada en gruesas barras o en gránulos, falta de orientación) que, en los casos que son muy acentuados, juntamente con la disposición apretada de las glándulas (atipia adenomatosa), puede inducir a hacer el diagnóstico de adenocarcinoma. Las glándulas están generalmente en fase secretoria, lo que es importante para el diagnóstico diferencial. La administración prolongada de estrógenos puede dar lugar a una actividad proliferativa de tipo adenomatoso en ocasiones tan acentuada que puede conducir a un falso diagnóstico de adenocarcinoma. Un criterio importante para el diagnóstico diferencial es la ausencia de atipias nucleares.

7. Dos son los principales elementos de juicio para el pronóstico: la extensión de la neoplasia y el grado de malignidad histológica. El pronóstico es tanto más favorable cuanto menos avanzada esté la enfermedad. Importa, por lo tanto, establecer el estadio evolutivo en que se encuentra en el momento de iniciar el tratamiento y encuadrar los casos dentro de una clasificación, preferentemente anátomo-clínica, porque permite verificar la profundidad de la penetración neoplásica en el miometrio que parece ser un índice muy seguro de pronóstico. Histológicamente, las formas más diferenciadas tienen mejor pronóstico por su lentitud de crecimiento y lo tardío de las metástasis que los tumores indiferenciados o anaplásticos que crecen más rápidamente y dan metástasis más precozmente. Es de utilidad hacer una doble clasificación de los casos, anátomo-clínica e histológica, que podría refundirse en una sola, porque permite formular un pronóstico bastante exacto independientemente del tratamiento que se emplee.

8. El tratamiento quirúrgico de elección es la histerectomía total con anexectomía bilateral ejecutada preferentemente por la vía abdominal. La histerectomía ampliada con linfadenectomía pelviana sistemática no se justifica porque sólo el 20% de los ganglios pelvianos extirpados presentan invasión neoplásica y cuando hay metástasis ganglionares pelvianas es muy probable, como lo demuestran las investigaciones necrópsicas, que existan también metástasis en los ganglios para-aórticos. En concordancia con estas investigaciones anátomo-patológicas están los resultados terapéuticos de la histerectomía ampliada con linfadenectomía sistemática que han sido uniformemente malos. Esta operación tiene una indicación formal sólo en los casos de propagación neoplásica hacia el cervix.

En las recidivas pelvianas, cualquiera que haya sido el tratamiento primario, está indicado hacer una tentativa quirúrgica que puede ir desde la laparotomía exploradora hasta la exenteración pelviana.

9. La irradiación no puede considerarse actualmente como un tratamiento complementario o sustitutivo de la cirugía cuando ésta no se puede realizar, sino como un efectivo tratamiento curativo. Los progresos de la técnica de la irradiación tales como el método del relleno de Heyman, el fraccionamiento de las dosis, la combinación de la curieterapia intrauterina con una aplicación vaginal de radio para la profilaxis de las metástasis vaginales, las perlas de Co-60, la complementación de la curieterapia con roentgenterapia o telecobaltoterapia en los casos de propagación hacia el cervix han traído una efectiva mejoría en los resultados terapéuticos hasta el punto que se acercan mucho a los de la cirugía (60% y 70% respectivamente como promedio aproximada).

10. La terapia combinada es tal vez el método que tiene mayor aceptación. En principio, parece preferible la irradiación pre-operatoria porque tiene algunas ventajas sobre la post-operatoria sin los inconvenientes de ésta. Disminuye el tamaño del útero con lo que se facilita su extirpación, hay menos manipulaciones y por consiguiente menos posibilidad de desplazar elementos malignos al sistema vascular. Aunque no siempre destruye la neoplasia suprime en todo caso la capacidad de sus células para implantarse en cualquier otro sitio y previene la aparición de metástasis vaginales. La terapia combinada está formalmente indicada en las pacientes con un útero aumentado de tamaño y en las que tienen tumores muy anaplásticos porque en estos casos los resultados han revelado ser netamente superiores a los de la cirugía o de la irradiación exclusivas.

11. El carcinoma del endometrio es el único cáncer genital en el cual la hormonoterapia tiene acción favorable bien definida. Los progestágenos tales como el caproato de anhidroxiprogesterona y el acetato de medroxiprogesterona, han dado resultados alentadores en los casos incurables, en las metástasis alejadas y en las recidivas. Se requieren dosis elevadas para obtener los efectos deseados, en general 500 a 1,000 mgs. diarios durante un mes. Histológicamente se observa una regresión de los signos de malignidad y clínicamente una disminución del tamaño del tumor conjuntamente con la del flujo necrótico y de las metrorragias. Las metástasis disminuyen de tamaño e incluso pueden desaparecer. En los casos recidivados la acción de los progestágenos sobre las metástasis alejadas parece ser más eficaz que sobre el tumor pelviano. El lugar que en definitiva ocuparán los progestágenos en el tratamiento del carcinoma endometrial no se puede determinar todavía porque no hay una experiencia lo suficientemente amplia.

BIBLIOGRAFIA

1. ALFORD, CH. D. *Am. J. Obst. and Gynec.* 83: 1306, 1962.
2. ARIAS STELLA, J. A. M. A. *Arch. Path.* 57: 112, 1954.
3. ARIAS STELLA, J. *Ginec. y Obst.* 5: 149, 1959.
4. *Atti del symposium internazionale su i virilismi in ginecologia e su la terapia del cancro del corpo dell'utero.* Ed. cient. Salpietra. Firenze, 1962.
5. BAMFORD, J. J. *Obst. and Gynec. Brit. Emp.* 63: 415, 1956.
6. BARBER, K. W.; DOCKERTY, M. B.; PRATT, J. H. and HUNT, A. B. *Surg. Gynec. and Obst.* 114: 155, 1962.
7. BARBER, K. W.; DOCKERTY, M. B. and PRATT, J. H. *Surg. Gynec. and Obst.* 115: 568, 1962.
8. BECK, R. P. and LATOUR, J. P. A. *Am. J. Obst. and Gynec.* 85: 307, 1963.
9. BERTALANFFY, L. VON; MASIN, M. and MASIN, F. *Cancer* 11: 873, 1958.
10. BIANCHI, P. *Riv. d'obst. e ginec.* 1: 113, 1946.
11. BLAICKLEY, J. B.; KOTTMEIER, H. L.; MARTIUS, H. and MEIGS, J. V. *Am. J. Obst. and Gynec.* 75: 1286, 1958.

12. BRUNSCHWIG, A. *Obst. and Gynec* 18: 272, 1961.
13. BUNKER, M. J. *Am. J. Obst. and Gynec.* 77: 530, 1959.
14. BURGE, E. S. and MORLEY, B. *Am. J. Obst. and Gynec.* 80: 325, 1960.
15. CORSCADEN, J. A. and TOVELL, H. M. M. *Am. J. Obst. and Gynec.* 68: 737, 1954.
16. COSBIE, W. G.; ANDERSON, W.; MILLAR, O. B. and BLINKER, M. L. *Am. J. Obst. and Gynec.*
17. CROSSEN, H. S. *Am. J. Obst. and Gynec.* 33: 587, 1937.
18. CRUZ, H. *Bol. Soc. Chilena Obst. y Ginec.* 14: 197, 1949.
19. CRUZ, H. *Cuadernos de Cirugía*, 6: 82, 1962.
20. CRUZ, H. *Cuarto Congreso Uruguayo de Ginecología*. 1: 113, 1964.
21. DI PAOLA, G.; INZA, R. y CONSOLI, R. *Cuarto Congreso Uruguayo de Ginecología*, 2: 44, 1964.
22. DOCKERTY, M. B.; LOVELADY, S. B. and FOUST, G. T. *Am. J. Obst. and Gynec.* 61: 966, 1951.
23. DURAN, A. y FUENSALIDA, S. *Bol. Soc. Chilena Obst. y Ginec.* 18: 41, 1953.
24. EWING, J. *Oncología*. Traducido de la cuarta edición inglesa por S. de ALMENARA. Salvat, Barcelona 646, 1948.
25. FERGUSON, J. H. *Cancer*. 2: 845, 1949.
26. FINN W. F. *Am. J. Obst. and Gynec.* 62: 1, 1951.
27. FOURACRE BARNES, H. H. *J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp.* 49: 173, 1942.
28. FRICKE, R. E. and HEILMAN, C. O. *J. A. M. A.* 117: 980, 1941.
29. FRAMPTON, J. *J. Obst. and Gynaec. Brit. Comm.* 70: 551, 1963.
30. GRAHAM, R. M. *Surg., Gynec. and Obst.* 84: 153, 1947.
31. GRAHAM, R. M. *J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp.* 60: 482, 1953.
32. GRAHAM, R. M. *The cytologic diagnosis of cancer*. Second edition. Saunders, Philadelphia and London. 113, 1964.
33. GRAHAM, J. B. and GRAHAM, R. M. *Cancer* 6: 215, 1953.
67: 1014, 1954.
34. GREENE, R. *Am. J. Obst. and Gynec.* 73: 87, 1957.
35. GUSBERY, S. B. *Am. J. Obst. Gynec.* 54: 905, 1947.
36. GUSBERG, S. B.; MOORE, D. B. and MARTIN, F., *Am. J. Obst. and Gynec.* 68: 1472, 1954.
37. GUSBERG, S. B. and KAPLAN, A. L. *Am. J. Obst. and Gynec.* 87: 662, 1963.
38. HAINES, M. and TAYLOR, C. W. *Gynaecological Pathology*. Churchill, London. 250, 1962.
39. HEALY, W. P. *Am. J. Obst. and Gynec.* 37: 1, 1934.
40. HEALY, W. P. and BROWN, R. L. *Am. J. Obst. and Gynec.* 38: 1, 1939.
41. HECHT, E. L. *Am. J. Obst. and Gynec.* 64: 81, 1952.
42. HECHT, E. L. *Am. J. Obst. and Gynec.* 66: 132, 1953.
43. HECHT, E. L. *Am. J. Obst. and Gynec.* 71: 819, 1956.
44. HECHT, E. L. *Ann. New York Acad. Sc.* 63: 1399, 1956.
45. HECHT, E. L.; En MEIGS, J. V. and STURGIS, S. H. *Progress in Gynecology*. Grune and Stratton, New York-London. 3: 119, 1957.
46. HENRIKSEN, E. *Am. J. Obst. and Gynec.* 58:
47. HERTIG, A. T. and SOMMERS, S. C. *Cancer*. 2: 946, 1949.
48. HERTIG, A. T.; SOMMERS, S. C. and BENGLOF, H. *Cancer*. 2: 964, 1949.
49. HELMAN, J. *Annual Report on the results of treatment in carcinoma of the uterus*. Radiumkemmet, Stockholm. 5: 29, 1949.
50. HILRICH, N. M. and HIPKE, M. N. *Obst. and Gynec.* 6: 452, 1955.
51. HOLZAEFFEL, J. H. and EZELL, H. E. *Am. J. Obst. and Gynec.* 69: 1027, 1955.
52. HOPMAN, C. *Clinical cytology and cytologic research*. National Cancer Institute of the National Institutes of Health. United States Public Health Service. 199, 1960.
53. HOPMAN, C. and WERCH, S. C. *Obst. and Gynec.* 11: 267, 1958.
54. JACOBS, W. M. and DAILY, H. I. *Am. J. Obst. and Gynec.* 74: 435, 1957.
55. JAVERT, C. T. *Am. J. Obst. and Gynec.* 54: 780, 1952.
56. JAVERT, C. T. *Obst. and Gynec.* 12: 556, 1958.
57. JAVERT, C. T. and HOFAMMANN, K. *Cancer*. 5: 485, 1952.
58. JEFFCOATE, T. N. A. *Principles of Gynaecology* Butterworth, London. 410, 1957.
59. JORDAN, M. J.; BADER, G. M. and NEMAZIE, A. S. *Obst. and Gynec.* 7: 646, 1956.
60. KAUFMAN, S. A. *New York J. Med.* 52: 1043, 1952.

61. KALLEY, R. M. and BAKER, W. H. *New Engl. J. Med.* 264: 261, 1961.
62. KISTNER, H. W. *Cancer.* 12: 1106, 1959.
63. KOTTMEIER, H. L. En ANTOINE, T. *Ginecologia. Mundo*, Buenos Aires, 403, 1956.
64. LEFEVRE, H. *Surg. Gynec. and Obst.* 102: 649, 1956.
65. LIU, W. and MEIGS, J. V. *Am. J. Obst. and Gynec.* 69: 1, 1955.
66. MACKLES, A.; WOLFE, S. A. and POZNER, S. N. *Am. J. Obst. and Gynec.* 81: 1209, 1961.
67. MASSON, J. C. and GREGG, R. O. *Surg. Gynec. and Obst.* 70: 1083, 1940.
68. MAZZOLA, V. P. *Am. J. Obst. and Gynec.* 36: 698, 1938.
69. MC CARTNEY, C. P. and HAYDEN, G. E. *Obst. and Gynec.* 9: 293, 1957.
70. MCGEE, W. B. *Obst. and Gynec.* 11: 388, 1958.
71. MC GUIRE, T. H. *Obst. and Gynec.* 19: 105, 1962.
72. MEZZADRA, J. M. E. y TERZANO, G. Sexto Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología. Santiago de Chile. 172, 1955.
73. MILLER, N. F. *Tr. Am. Gynec. Soc.* 65: 37, 1941.
74. MILLER, N. F. and HENDERSON, C. W. *Am. J. Obst. and Gynec.* 52: 894, 1946.
75. MOORE, R. B.; REAGAN, J. W. and SCHOENBERG, M. D. *Cancer.* 12: 215, 1959.
76. MORRIN, K. C. and MAX, P. F. *Surg., Gynec. and Obst.* 68: 30, 1939.
77. MORTON, D. G.; MOORE, J. G. and CHANG, N. *West J. Surg.* 65: 113, 1957.
78. NORRIS, C. C. and DUNNE, F. S. *Am. J. Obst. and Gynec.* 32: 982, 1936.
79. NOVAK, E. *Obst. and Gynec. Survey*, 6: 116, 1951.
80. NOVAK, E. *Am. J. Obst. and Gynec.* 66: 968, 1953.
81. NOVAK, E. and RUTLEDGE, F. *Am. J. Obst. and Gynec.* 55: 46, 1948.
82. NOVAK, E. R. and WOODRUFF, J. D. *Gynecological and Obstetric Pathology. Fifth edition.* Saunders. Philadelphia. 185, 1962.
83. NUGENT, F. B. *Obst. and Gynec.* 22: 168, 1963.
84. PACK, G. T. and ARIEL, I. M. *Treatment of cancer and allied diseases* Second edition. Harper, New York. 6: 192, 1962.
85. PALMER, J. P.; KNEER, W. F. and ECCLESTON, H. H. *Am. J. Obst. and Gynec.* 60: 671, 1950.
86. PALMER, J. P.; REINHARD, M. C.; SADLIGOR, M. G. and GOITZ, H. L. *Am. J. Obst. and Gynec.* 58: 457, 1949.
87. PAPANICOLAOU, G. N. *Am. J. Obst. and Gynec.* 46: 421, 1943.
88. PARKHURST, G. F.; JAMESON, W. J. and Oram, T. F. D. *Surg. Gynec. and Obst.* 166: 631, 1963.
89. PERSONS, L. and SOMMERS, S. C. *Gynecology.* Saunders, Philadelphia. 1097, 1963.
90. PERALTA RAMOS, A. G.; CIRIO MALBRAN, M. A. y DE ANGELIS, C. A. B. *Soc. Obst. y Ginec. de Buenos Aires.* 31: 121, 1962.
91. PHILDES, R. B. and WHEELER, J. D. *Am. J. Obst. and Gynec.* 73: 79, 1957.
92. PURDIE, A. W. *J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp.* 52: 575, 1945.
93. RANDALL, C. L. *Am. J. Obst. and Gynec.* 49: 942, 1950.
94. RANDALL, C. L. En MEIGS, J. V. and STURGIS, S. H. *Progress in Gynecology.* Grune and STRATTON, New York. 2: 480, 1950.
95. RANDAL, C. L.; HALL, D. W. and COUREY, N. *International Congress on Gynaecology and Obstetrics.* Beauchemin, Montreal. 1: 368, 1959.
96. RANDALL, J. H.; MIRIK, D. F. and WIEBEN, E. E. *Am. J. Obst. and Gynec.* 61: 596, 1951.
97. RODRIGUEZ LOPEZ, M. B.; BARDESIS, M. I. y REYNES, J. C. Cuarto Congreso Uruguayo de Ginecología. Montevideo. 2: 46, 1964.
98. SAMMARTINO, R. *Bol. Cien. Soc. Méd. Mendoza* 4: 617, 1960.
99. SANI, G.; CITTI, V. e CARAMAZZA, G. *La microscopia di fluorescenza nella citodiagnosi del cancro.* Capelli, Bologna, 257, 1963.
100. SCHANZE, J. K. *Obst. and Gynec.* 10: 651, 1957.
101. SCHEFFEY, L. C.; THUDIUM, W. J. and FARELL, D. M. *Am. J. Obst. and Gynec.* 66: 186, 1943.
102. SCHMITZ, H. *Am. J. Roentgenol.* 7: 383, 1920.
103. SHERMAN, A. I. *Cancer of the female reproductive organs.* Mosby, St. Louis. 13, 1963.
104. SLAUGHTER, C. R. and Schewe, E. J. *Am. J. Obst. and Gynec.* 83: 1302, 1962.
105. SOMMERS, S. C.; HERTIG, A. T. and BENGLOFF. *Cancer.* 2: 957, 1949.
106. SPEERT, H. *Cancer.* 1: 584, 1948.

107. SPEERT, H. *Am. J. Obst. and Gynec.* 57: 547, 1949.
108. SPEERT, H. *Cancer.* 5: 927, 1952.
109. SPEERT, H. and PEIGHTAL, T. C. *Am. J. Obst. and Gynec.* 56: 502, 1948.
110. STEINER, G. T. and CRAIG, J. M. *Obst. and Gynec.* 24: 398, 1964.
111. TAYLOR, H. C. Jr. and BECKER, W. F. *Surg. Gynec. and Obst.* 84: 129, 1947.
112. TE LINDE, R. W.; JONES, H. W. and GALVIN, C. A. *Am. J. Obst. and Gynec.* 66: 953, 1953.
113. TERZANO, G. y MEZZADRA, J. M. E. *Colpocitología. Citodiagnóstico del cáncer.* Ateneo, Buenos Aires, 88, 1955.
114. TRUEMNER, J. M. A. M. A. *Arch. Path.* 61: 149, 1956.
115. TWEEEDDALE, D. N. and HOFFMAN, K. E. *Obst. and Gynec.* 13: 114, 1959.
116. Ullm. R. en ANTOINE, T. *Ginecología. Mundi, Buenos Aires.* 208, 1956.
117. VALENZUELA, E.; GUZMAN, A. y VANTMAN, A. *Rev. Chilena Obst. y Gynec.* 26: 443, 1961.
118. VARGA, A. and HENRIKSEN, E. *Obst. and Gynec.* 18: 658, 1961.
119. VINCENT Memorial Laboratory. *The cytologic diagnosis of cancer.* Saunders, Philadelphia, 76, 1950.
120. WALL, J.; FLETCHER, G. H. and MC DONAL, E. *Am. J. Roentgenol.* 71: 95, 1954.
121. WELLMAN, K. F. *Surg., Gynec. and Obst.* 114: 617, 1962.
122. WIED, G. L. and MANGLANO, J. I. *Acta cytologica.* 6: 654, 1962.
123. WILDHACK, R. H. and GRAHAM, J. B. *Obst. and Gynec.* 23: 446, 1964.
124. WILLIAMS, G. A. and STEWART, C. B. *Am. J. Obst. and Gynec.* 54: 804, 1947.
125. WOOD, J.; DURAN, A.; FUENSALIDA, S. y GUZMAN A. *Bol. Soc. Chilena Obst. y Gynec.* 21: 321, 1956.
126. ZERNE, S. R. M. and MS LEAN MORRIS, J. *Obst. and Gynec.* 19: 145, 1962.
127. ZUCKERMANN, C. *Rev. mexicana cir. ginec. y cáncer.* 32: 72, 1964.
128. KISTNER, R. W.; GOSE, H. and HERTIG, A. T. *Carcinoma of the endometrium a preventable disease?* *Am. J. Obst. and Gynec.* 95: 1011, 1966.

* * *