Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2019 febrero;87(2):100-109.

Consecuencias oncológicas y perinatales del tratamiento conservador de la fertilidad en pacientes con cáncer endometrial tratadas con progestinas

Oncological and perinatal results of conservative treatment of fertility in patients with endometrial cancer treated with progestins.

Ana Cristina Arteaga-Gómez,[1] Enrique Reyes-Muñoz,[2] Juan Carlos Barros-Delgadillo,[3] Denise Elizabeth Delgado-Amador,[1] Rosa Gabriela Hernández-Cruz,[4] Carmen Victoria Cerecedo-Ponce[4]

Resumen

OBJETIVO: Estimar la tasa de respuesta completa y de embarazo en mujeres con cáncer endometrial en tratamiento conservador con progestinas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte, retrolectivo y transversal efectuado en el Instituto Nacional de Perinatología en mujeres con cáncer endometrial, en estadios tempranos, atendidas entre 2007 y diciembre de 2016. Criterios de inclusión: pacientes con límites de edad de 18 y 40 años, nulíparas, con deseo de fertilidad, haber sido tratadas con megestrol, DIU-levonorgestrel o progesterona micronizada durante seis meses. A todas las pacientes se les tomó una biopsia endometrial a los 6 y 12 meses. Se utilizó estadística descriptiva y comparaciones entre mediciones, χ^2 o t de Student según la distribución de cada variable.

RESULTADOS: Se incluyeron 11 pacientes con cáncer endometrial con edad promedio de 32 ± 2.4 años. La biopsia tomada a los seis meses fue: respuesta completa en 6/11, respuesta parcial en 2/11 y persistencia en 2/11; en una paciente no se tomó la biopsia a los seis meses por embarazo, no hubo casos de progresión. A los 12 meses de seguimiento hubo 5 respuestas completas, 2 parciales, 2 persistencias, 1 caso de progresión de la enfermedad y otro que suspendió el tratamiento. Se efectuaron 8 ciclos de FIV en 6 pacientes con tasa de embarazo de 25%. La duración del tratamiento fue de 19.3 ± 8 meses, el seguimiento total fue de 31.6 ± 13 meses.

CONCLUSIONES: El tratamiento conservador de la fertilidad con progestinas en pacientes con cáncer endometrial, en etapas tempranas, es factible y seguro. El embarazo debe intentarse inmediatamente después de una respuesta completa.

PALABRAS CLAVE: Embarazo; cáncer endometrial; tratamiento conservador; progestinas; megestrol; DIU levonorgestrel; progesterona micronizada.

Abstract

OBJECTIVE: To estimate the complete response rate and pregnancy in women with endometrial cancer who have received conservative treatment with progestins.

MATERIALS AND METHODS: Cohort, retrolective and transversal study carried out in the National Institute of Perinatology, in women with endometrial cancer in early stages between 2007 and December 2016. Including patients between 18-40 years, nulliparous, with desire for fertility. The progestins used were megestrol, IUD-levonorgestrel and micronized progesterone for six months. Endometrial biopsy was performed at 6 and 12 months; The result was classified as a complete, partial response, persistence or progression of the disease. Descriptive statistics and comparisons between baseline measurements at six and 12 months are used using student grid and / or t tests according to the distribution of each variable. It is a statistical program SPSS version 23 for Windows (Chicago, USA).

[1] Ginecoobstetra adscrita al servicio de Oncología.
[2] Médico investigador, adscrito al servicio de Endocrinología Reproductiva.
[3] Ginecoobstetra, adscrito al servicio de Biología de la Reproducción.
[4] Residente de Ginecología y Obstetricia.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia
Rosa Gabriela Hernández Cruz
cruzroga33@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Arteaga-Gómez AC, Reyes-Muñoz E, Barros-Delgadillo JC, Delgado-Amador DE, Hernández-Cruz RG, Cerecedo-Ponce CV. Consecuencias oncológicas y perinatales del tratamiento conservador de la fertilidad en pacientes con cáncer endometrial tratadas con progestinas. Ginecol Obstet Mex. 2019 febrero;87(2):100-109.
https://doi.org/10.24245/gom.v87i2.2511

RESULTS: 11 women with endometrial cancer were included. The average age of the women was 32 ± 2.4 years. Morbidity associated with hypothyroidism and type 2 diabetes mellitus. Six-month biopsy was: complete response 6/11 partial response 2/11 and persistence 2/11, in one patient the biopsy was not performed at 6 months by pregnancy, there were no cases of progression. At 12 months of follow-up, there were 5 complete responses, 2 partial responses, 2 persistences, 1 case of disease progression and one case that discontinued treatment. Eight cycles of IVF were performed in 6 patients with a pregnancy rate of 25%, the duration of treatment was 19.3 ± 8 months, the total follow-up was 31.6 ± 13 months.

CONCLUSIONS: Conservative fertility therapy with progestins in women younger than 40 years old with early-stage endometrial cancer is feasible and secure in our institution. Pregnancy must be sought immediately after a full response to the cancer treatment. Our findings are similar to the ones found in our systematic review of the international bibliography.

KEYWORDS: Pregnancy; Endometrial cancer; Conservative treatment; Progestins; Megestrol; IUD-levonorgestrel or micronized progesterone, pregnancy rate; Endometrial biopsy.

ANTECEDENTES

El carcinoma de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más común en Estados Unidos. En 2017 se registraron 61,380 nuevos casos, que representaron 7% de todos los cánceres, de los que 9% se diagnosticaron en mujeres menores de 44 años, con 10,920 defunciones. Se estima que el riesgo acumulado de por vida para el cáncer de endometrio es de 1.71%.[1,2]

En México, en 2003, el Reporte Histopatológico Nacional de Neoplasias publicó una incidencia de 1731 casos de cáncer endometrial, que representaron 12% de los tumores ginecológicos. En 2010 el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) reportó 74,685 muertes por cáncer, que representaron 13% de las muertes en México, de las que 1142 casos correspondieron a cáncer de endometrio.[3]

El tratamiento conservador de pacientes con cáncer de endometrio lo describió primero Kirchner en 1959. Su casuística fue de seis mujeres con cáncer de endometrio temprano, con reporte de regresión tumoral confirmada por biopsia y diferentes dosis de progesterona oral. Hoy día no existe un consenso acerca del tipo de progestina, dosis y duración del tratamiento, ni de la vía de administración. Hasta el momento, la bibliografía internacional recomienda individualizar cada caso para minimizar los efectos colaterales que genera el tratamiento.[4,5,6]

El principal mecanismo de acción de las progestinas es la inhibición de la proliferación celular vía receptores de progesterona. Las progestinas se clasifican de la primera a la cuarta generación. Las tres primeras tienen utilidad clínica, como la noretisterona y levonorgestrel con efecto androgénico y buena potencia farmacológica; y desogestrel con menor efecto androgénico. Las progestinas de cuarta generación, como la 19 nortestosterona, carecen de efecto androgénico.[7]

Las progestinas orales más indicadas en el tratamiento conservador del cáncer endometrial

son el acetato de medroxiprogesterona y de megestrol.

En la respuesta a las progestinas indicadas para tratar pacientes con cáncer endometrial, la regulación de los genes, como ciclina D1, MMP-1, -2, -7, Y -9 (matrix- metaloproteínas) y ETS (transformador específico del eritroblasto) están implicados numerosos genes en la inhibición del crecimiento celular e invasión miometrial. Watanabe y su grupo (2006)[8] demostraron que los tumores RP-B incrementan la expresión de p21 y p27. Las mujeres con hiperplasia endometrial tratadas con acetato de medroxiprogesterona o DIU con levonorgestrel incrementan la apoptosis de las células endometriales con disminución en la expresión de genes anti-apoptosis Bcl-2 (célula–B linfoma) y BAX (regulador de la apoptosis asociado a X). Todo parece indicar que la progesterona, a través de los receptores A-B, los genes moduladores del ciclo celular, la apoptosis, la adhesión celular, la diferenciación y la inflamación regulan a la célula endometrial con cáncer.[5,8]

El objetivo de este trabajo fue: estimar la tasa de respuesta completa y de embarazo en mujeres con cáncer endometrial en tratamiento conservador con progestinas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, retrolectivo y transversal efectuado en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en mujeres con cáncer endometrial, en estadios tempranos, atendidas entre 2007 y diciembre de 2016. Se incluyeron pacientes con cáncer de endometrio tipo endometroide estadio IA G1 del sistema de estadificación de la FIGO, con edad entre 18 y 40 años, nulíparas, con deseo de preservar la fertilidad, sin contraindicación para progestinas, sin evidencia de invasión miometrial o al cérvix, sin daño en los ganglios pélvicos y paraaórticos o enfermedad ovárica diagnosticada por ultrasonido pélvico y resonancia magnética, con biopsia endometrial positiva a cáncer de endometrio a su ingreso al INPer.

Las pacientes incluidas en el estudio fueron referidas de otros hospitales de segundo y tercer nivel con diagnóstico de cáncer de endometrio. A su ingreso se les efectuaron estudios de laboratorio básicos, resonancia magnética, ultrasonido pélvico endovaginal y biopsia endometrial hasta tener certeza diagnóstica de que cursaban con cáncer de endometrio en estadio I (FIGO 2009) y que cumplían los criterios para recibir tratamiento conservador.

Todas las pacientes recibieron asesoría acerca del tratamiento conservador, seguimiento, riesgos de recurrencia y progresión de la enfermedad, opciones para preservar la fertilidad por parte del servicio de Oncología e información de los factores pronóstico de fertilidad por parte del servicio de Biología de la Reproducción de la institución. Todas otorgaron y firmaron el consentimiento informado respectivo.

Seguimiento

Visita 1. Integración del expediente y realización de los estudios mencionados.

Visita 2. Explicación del reporte de la biopsia de endometrio e inicio del tratamiento conservador de la fertilidad. Se indicaron 160 mg al día de acetato de megestrol, DIU-levonorgestrel y 400-600 mg de progesterona micronizada los días lunes, miércoles y viernes durante seis meses.

Visita 3. Seguimiento a los tres meses, repetición del examen pélvico y del ultrasonido pélvico endovaginal.

Visita 4. A los seis meses volvieron a practicarse el examen pélvico, la biopsia endometrial con cánula Pipelle y ultrasonido pélvico endometrial; si la paciente tenía respuestas completas

https://doi.org/10.24245/gom.v87i2.2511

por biopsia endometrial a la enfermedad se le recomendaba buscar el embarazo de forma inmediata.

Visita 5. Entrega del reporte de la biopsia endometrial y valoración de la respuesta completa, parcial, persistencia o progresión de la enfermedad; en los casos de respuesta completa envío al servicio de Biología de la reproducción para asesoramiento de técnicas de reproducción asistida; en caso de respuesta parcial o persistencia ofrecimiento de seis meses de re-tratamiento con progestinas hasta completar un seguimiento mínimo de 12 meses.

En el segundo tratamiento con progestinas, los esquemas indicados fueron: 160 mg al día de acetato de megestrol; DIU-levonorgestrel y 600 mg de progesterona micronizada los días lunes, miércoles y viernes. Una mujer se embarazó a los nueve meses después de una respuesta completa obtenida a los seis meses y un ciclo de fertilización *in vitro*. Cuando no se aceptó el tratamiento con progestinas se optó por el quirúrgico mediante histerectomía total más salpingo-ooforectomía bilateral o unilateral, lavado peritoneal y, según el reporte de patología y resonancia magnética, se valoró la posibilidad de linfadenectomía pélvica y paraaórtica, o preservación unilateral de ovario.

Para las variables cuantitativas y frecuencias se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión con porcentajes para variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre las mediciones basal, a los 6 y 12 meses con χ^2 o t de Student según la distribución de cada variable. Se utilizó un programa estadístico SPSS versión 23 para Windows (Chicago, USA).

RESULTADOS

Se estudiaron 11 pacientes; sus características clínicas al ingreso se detallan en el **Cuadro 1**. Hubo mujeres con nivel socioeconómico del 1 al 5, con predominio del nivel 3. Respecto a la escolaridad, predominaron las mujeres con preparatoria y licenciatura.

Por lo que se refiere a la morbilidad asociada, 10 mujeres eran nuligestas y una ingresó con 11 semanas de embarazo. Respecto a la morbilidad asociada, hubo mayor frecuencia de hipotiroidismo y diabetes mellitus. La edad promedio fue de 32 ± 2.4 años, con un intervalo de edad entre 29 y 36 años. La media del índice de masa corporal inicial fue de 29.9 ± 4.7 y a los 6 y 12 meses postratamiento de 30.8 ± 3.8 y 30.8 ± 4.8, respectivamente, sin diferencia significativa entre las tres mediciones (p = 0.85). Al ingreso, el síntoma más frecuente fue sangrado anormal en 7 de los 11 casos; el resto no tuvo sangrados anormales. El reporte de la biopsia y el estadio clínico fue de carcinoma de endometrio tipo endometrioide EC I G1.

En el **Cuadro 2** se muestra el resultado del seguimiento de las mujeres con cáncer endometrial y tratamiento conservador; los esquemas de tratamiento indicados en los primeros seis meses fueron: *a)* 4 de 11 mujeres recibieron 160 mg al día de acetato de megestrol; *b)* a 3 de 11 mujeres se les colocó un DIU-levonorgestrel; *c)* a 3 de 11 se les prescribieron 400-600 mg al día de progesterona micronizada, los días lunes, miércoles y viernes.

El reporte de la biopsia a los seis meses de iniciado el tratamiento con progestinas fue: respuesta completa en 6 de 11, respuesta parcial en 2 de 11 y persistencia en 2 de 11. De las respuestas completas, 3 fueron con DIU-levonorgestrel, 2 con acetato de megestrol y 1 con progesterona micronizada. De las dos respuestas parciales, una fue con acetato de megestrol y otra con progesterona micronizada. De las persistencias una fue con acetato de megestrol y otra con progesterona micronizada, no hubo mujeres con progresión de la enfermedad.

Cuadro 1. Características de las mujeres del estudio

Caso	Edad	Nivel socioeconómico	Escolaridad	IMC inicio	IMC 6 meses	IMC 12 meses	Morbilidad asociada	Diagnóstico al ingreso	Etapa clínica del cáncer endometrial
1	29	3	Licenciatura	36.2	36.5	36	Síndrome de ovario poliquístico e hipotiroidismo	Sangrado uterino anormal	EC I G1
2	31	1	Preparatoria	30.13	31	33.8	Colecistitis durante el tratamiento	Embarazo de 11 semanas	EC I G1
3	30	2	Licenciatura	29.38	31.08	28.1	Diabetes mellitus e hipotiroidismo	Sangrado uterino anormal	EC I G1
4	30	5	Licenciatura	26.02	29.7	29.44		Sangrado uterino anormal	EC I G1
5	33	3	Secundaria	37.7	35.7	40	Hipotiroidismo, diabetes mellitus y síndrome de ovario poliquístico, infertilidad (nueve años)		EC I G1
6	29	4	Doctorado	26.42	27.3	27	Colecistitis durante el tratamiento	Sangrado uterino anormal	EC I G1
7	34	2	Primaria	26.1	27.3	27	Hipotiroidismo	Sangrado uterino anormal	EC I G1
8	36	3	Licenciatura	24.4	26	25	Infertilidad (5 años)	Miomatosis uterina	EC I G1
9	31	3	Preparatoria	30.6	31	30	Antecedente de miomectomía	Miomatosis uterina	EC I G1
10	35	1	Primaria	36	36.3	36	Diabetes e infertilidad (4 años)	Sangrado uterino anormal	EC I G1
11	34	3	Preparatoria	26	27	27		Sangrado uterino anormal	EC I G1

IMC: índice de masa corporal; EC: etapa clínica; G1: grado 1.

Los esquemas de retratamiento hasta completar 12 meses fueron: *a)* 1 de 11 continuó con 160 mg al día de acetato de megestrol; *b)* 6 de 11 recibieron tratamiento con DIU-levonorgestrel, de éstas, 3 mujeres continuaron con DIU-levonorgestrel y 3 se cambiaron de acetato de megestrol a DIU-levonorgestrel; *c)* 2 de 11 mujeres continuaron con progesterona

https://doi.org/10.24245/gom.v87i2.2511

Cuadro 2. Tratamiento conservador del cáncer endometrial

Caso	Tratamiento por seis meses	Biopsia a seis meses	Respuesta a los seis meses	Tratamiento adicional a 12 meses	Biopsia a los 12 meses	Respuesta a los 12 meses	Duración del tratamiento en meses	Tratamiento definitivo	RHP pieza quirúrgica	Seguimiento total meses
1	DIU-Levonorgestrel	Negativo a malignidad	RC	DIU-Levonorgestrel	Negativo a malignidad	RC	21	Continúa con DIU	_____	21
2	Embarazo	NR	NR			Respuesta parcial (hiperplasia simple sin atipia) implante de progesterona	6	HTA+SOB	Adenocarcinoma G1	48
3	Megestrol 160 mg/día	Adenocarcinoma endometrioide G1	Persistencia	DIU-Levonorgestrel	Negativo a malignidad	RC	12	HT + SO derecha se conserva ovario izquierda	Endometrio secretor	48
4	DIU-Levonorgestrel	Negativo a malignidad	RC	DIU-Levonorgestrel	Adenocarcinoma endometrioide G1	Persistencia	19	No acudió a consulta	_____	19
5	Megestrol 160 mg/día	Hiperplasia adenomatosa simple	RP	Megestrol 160 mg/día	Negativo a malignidad	RC	24	HT+SOB	Adenomiosis con hiperplasia simple con atipia focal	36
6	Megestrol 160 mg/día	Negativo a malignidad	RC	DIU-Levonorgestrel	Negativo a malignidad	RC	26	HT+SOB	Adenocarcinoma G1	38
7	Megestrol 160 mg/día	Negativo a malignidad	RC	DIU-Levonorgestrel	Negativo a malignidad	RC	36	HTA + SO izquierda Se conserva derecho	Endometrio secretor	48
8	DIU-Levonorgestrel	Negativo a malignidad	RC	DIU-Levonorgestrel	Adenocarcinoma endometrioide G1	Persistencia	12	HTA + SO derecha se preseva ovario izquierdo	Endometrio secretor	12
9	Progesterona micronizada 600 mg/día L-M-V	Adenocarcinoma endometrioide	Persistencia	Progesterona micronizada 600 mg/día L-M-V	Adenocarcinoma endometrioide G2	Progresión	24	HTA +SOB	Adenocarcinoma endometrial G2	24
10	Progesterona micronizada 400 mg/día L-M-V	Hiperplasia compleja con atipias	RP	Progesterona micronizada 600 mg/día L-M-V	Hiperplasia simple sin atipias	RP	24	No acudió a consulta	_____	36
11	Progesterona micronizada 400 mg/día L-M-V	Negativa a malignidad	RC				9	HTA+SOB	Endometrio secretor	18

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; HTA: histerectomía total abdominal; SOB: salpingooforectomía bilateral; NR: no realizada

micronizada. En el seguimiento de 9 mujeres hasta los 12 meses se observaron 5 respuestas completas, 1 respuesta parcial, 2 persistencias y 1 progresión de la enfermedad de G1 a G2. De las respuestas completas, 4 mujeres fueron con DIU-levonorgestrel, 1 con acetato de megestrol, 1 respuesta parcial con progesterona micronizada. Hubo 3 persistencias con DIU-levonorgestrel y 1 progresión con progesterona micronizada. La duración del tratamiento en meses fue de 19.3 ± 8, con intervalo de 6 hasta 36 meses. La duración del seguimiento total en meses fue de 31.6 ± 13, con intervalo de 12 a 48 meses.

A 8 mujeres se les practicó tratamiento quirúrgico definitivo; el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica y el tipo de tratamiento, se muestran en el **Cuadro 2**. En 3 pacientes se preservó un ovario; 2 mujeres no acudieron a consulta después de un seguimiento de 19 y 24 meses, se les trató de localizar vía telefónica, sin respuesta. Una paciente continúa con progestinas locales (DIU-levonorgestrel) porque no se había embarazado ni aceptaba el tratamiento definitivo. A la paciente que ingresó con el diagnóstico de carcinoma endometrioide y embarazo de 11 semanas, se le tomó una biopsia endometrial a los 6 meses de finalizado el embarazo, con reporte de hiperplasia simple sin atipias, por lo que se decidió colocarle un implante con progesterona y, posteriormente, se decidió el tratamiento quirúrgico

En el **Cuadro 3** se muestra lo que resultó luego de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida a 7 mujeres con respuesta, 6 recibieron técnicas de reproducción asistida. Se efectuaron 8 ciclos de FIV, con una tasa de embarazo de 25%. Se obtuvieron 2 embarazos y 4 recién nacidos vivos, 1 embarazo de alto orden fetal que terminó en la semana 30.6 mediante cesárea, del que se obtuvieron gemelos. La paciente que ingresó con embarazo espontáneo concluyó a las 37.5 semanas mediante parto vaginal y recién nacida de 3180 g.

DISCUSIÓN

En este estudio se expusieron las repercusiones del tratamiento conservador de la fertilidad en mujeres con cáncer endometrial en etapas tempranas atendidas en una institución de tercer nivel, con una tasa de respuesta completa en 6 de 11 a 6 meses y tasa de embarazo en 2 de 7 mujeres. En los últimos 10 años las mujeres jóvenes con carcinoma de endometrio han aumentado significativamente y el tratamiento conservador de la fertilidad ha cobrado relevancia. A partir del decenio de 1980 se están publicado informes del tratamiento conservador de la fertilidad con tasas de respuesta completa que varían de 50 a 100% y la tasa de embarazo reportada en mujeres con respuesta completa va de 25 a 30%, similar a lo obtenido por nuestro grupo.[9,10,11]

En la actualidad no existe un consenso internacional que refiera el régimen y duración del tratamiento conservador de la fertilidad en mujeres con cáncer endometrial en etapas tempranas. Los esquemas más utilizados son con acetato de medroxiprogesterona o de megestrol durante 6 a 12 meses, dependiendo del estudio analizado. En los últimos años las progestinas de liberación local, mediante dispositivos intrauterinos, permiten una concentración estable, con la misma eficacia y menos efectos colaterales.

Por lo que se refiere a la duración del tratamiento, la mayor parte de los estudios recomienda una duración de 6 meses. De igual forma, Simpson y su grupo reportaron una ventaja adicional de solo 6% de respuestas completas cuando el tratamiento se prolonga durante 12 meses.[12]

En nuestro estudio hubo 5 de 11 respuestas completas, 2 de 11 de persistencia y 1 de 11 de progresión a 12 meses de seguimiento. La duración del tratamiento fue de 19 ± 8, con intervalo de 6 a 36 meses y duración total del seguimiento de 31.6 ± 13 con un intervalo de 12

https://doi.org/10.24245/gom.v87i2.2511

Cuadro 3. Repercusiones de las técnicas de reproducción asistida en mujeres con cáncer endometrial que recibieron tratamiento conservador con progestinas

Caso	Tipo de tratamiento	Ciclos de tratamiento	Embarazo	Condiciones perinatales
1				
2			Adenocarcinoma Endometrioide a su ingreso con embarazo 11 semanas	Parto femenino 3180 g
3	FIV	2		
4				
5	FIV	1		
6	FIV	2	Embarazo de alto orden fetal	Cesárea G1. Femenino 1500 g G1. Masculino 1510 g G3. Masculino 1545 g
7	FIV	1		
8	FIV	1		
9				
10				
11	FIV	1	Embarazo	Cesárea Masculino 2850 g

a 48 meses. En todas las pacientes el tratamiento fue bien tolerado.

De nuestra experiencia se deriva que ante la persistencia de la enfermedad por más de 12 meses de tratamiento, el siguiente paso es el quirúrgico. Es importante reconocer que el tratamiento conservador es temporal y el riesgo de recurrencia después de finalizar el tratamiento se reporta entre 24 a 40%. En la mayoría de los casos aparece en los primeros 3 años después de un tratamiento exitoso. El riesgo acumulado a 3 años es de 51 y 72% a 7 años y la mayor parte de las recurrencias se confinan al útero. De las 3 pacientes que iniciaron el tratamiento con progesterona micronizada, sólo se obtuvo 1 respuesta completa; de las 4 pacientes en quienes el tratamiento inicial fue con megestrol, se obtuvo respuesta completa en 2; en tanto que de las 3 mujeres que iniciaron tratamiento con DIU-levonorgestrel, se obtuvo respuesta completa en todas las usuarias. Si bien nuestra muestra es limitada, se observa una tendencia a tener mejor respuesta con DIU-levonorgestrel, lo que es congruente con lo reportado en la bibliografía internacional. Laurelliy y su grupo reportaron una remisión histológica de 75% después de 12 meses de tratamiento.[13]

De igual forma, Falcone y colaboradores reportaron respuestas completas de 89% y persistencia de 7% a los 6 meses. La mayor parte de los estudios se basa en tratamientos orales con tasas de respuesta completas entre 50-100% y tasas de recurrencia de 35 a 40%; mientras que en nuestro estudio la tasa de respuesta completa fue de 60% (3 respuestas fueron con DIU-levonorgestrel y 2 con acetato de megestrol), respuestas parciales y persistencia de 20% a los 5 meses.[14]

Debe partirse del hecho de que el tratamiento con progestinas no cura la enfermedad. De acuerdo con la *National Comprehensive Cancer Network Guidelines*, el tratamiento conservador

de la fertilidad en el cáncer endometrial no es convencional, por lo que es necesario un asesoramiento completo a la paciente, pues no son permisibles las pérdidas durante el seguimiento por las implicaciones graves de la enfermedad. En nuestro estudio hubo 2 pérdidas de seguimiento a 19 y 36 meses, a pesar de la vigilancia personalizada que se les ofrece al iniciar el tratamiento.[15]

El tratamiento quirúrgico definitivo se efectuó en 8 pacientes, en 5 se realizó salpingo-ooforectomía bilateral, a 3 se les practicó preservación ovárica unilateral y permanecen asintomáticas y con perfil hormonal normal, con lo que se evita la menopausia quirúrgica temprana. En el reporte de la pieza quirúrgica se confirmó la progresión de una mujer de G1 a G2; en 3 casos se reportó grado 1, y en el resto se reportó endometrio secretor.

Para iniciar el tratamiento conservador de la fertilidad, las mujeres deben cumplir estrictamente los criterios de selección oncológica y, posteriormente, un seguimiento estrecho. A pesar de los resultados satisfactorios reportados existen limitaciones para el tratamiento conservador. El diagnóstico preoperatorio se basa en un estudio de imagen (resonancia magnética), que reporta una seguridad diagnóstica para la invasión miometrial de 83% y existe una variabilidad de la toma de biopsia endometrial durante el seguimiento debido a las diferentes técnicas utilizadas. De igual forma, la necesidad de una doble lectura de la biopsia por dos patólogos oncólogos que permita incrementar la sensibilidad del estudio.

Respecto a la tasa de embarazo relativamente baja en mujeres con respuesta completa, la probabilidad de éxito depende, principalmente, de dos condiciones; una por la enfermedad de base, que por sí misma limita la posibilidad de embarazo, y la capacidad del centro de reproducción en donde se realice el procedimiento.

En los últimos años las estrategias para la preservación de la fertilidad se han incrementado de 5% en 2006 a 15% en 2012 y representan otra opción adicional al tratamiento conservador en pacientes con cáncer de endometrio.[16]

Por lo que hace a la seguridad del tratamiento con progestinas en pacientes con cáncer endometrial en quienes se opta por la opción conservadora, no parece estar asociado con incremento del riesgo de recaída y el embarazo subsecuente no empeora el pronóstico oncológico. Hasta el día de hoy, la repercusión real de las concentraciones séricas de estradiol en el carcinoma de endometrio no se ha establecido claramente, así como tampoco lo están los intentos de estimulación ovárica que son seguros en cada paciente.[17,18]

Un tema importante a considerar en el futuro es el tratamiento conservador para pacientes con enfermedad avanzada del cáncer endometrial en el que deberán determinarse las dosis óptimas y duración del tratamiento.[19]

CONCLUSIONES

El tratamiento conservador de la fertilidad con progestinas está indicado en mujeres jóvenes, nulíparas, menores de 40 años, previa estadificación y vigilancia estrecha. El tipo de tratamiento debe individualizarse y la duración recomendada es de 12 meses para conseguir una respuesta completa y puede prolongarse hasta 18 meses en caso de respuesta parcial. El embarazo debe buscarse de forma inmediata luego de una regresión completa, en un periodo no mayor a dos años. En caso de persistencia de la enfermedad debe practicarse el tratamiento quirúrgico y hasta después completar la paridad. El tratamiento convencional para pacientes con cáncer de endometrio es quirúrgico; la modalidad del tratamiento conservador es temporal para tener una oportunidad reproductiva.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i2.2511

REFERENCIAS

1. Fastrez M, et al. Fertility-sparing management of gynecological cancers. Maturitas 2015;82 (2):141-45. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.06.031
2. NIH Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de endometrio (PDQ) - Versión para profesionales de la salud. [Consultado 12 de septiembre de 2017]. Disponible en: https://www. cancer. gov/espanol/tipos/uterino/pro/tratamiento-endometrio-pdq.
3. Ruvalcaba--Limón E, et al. Primer Consenso Mexicano de Cáncer de Endometrio Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México "GICOM". Rev Invest Clin 2010; 62(6): 585--605. https://www.researchgate.net/profile/Eva_Ruvalcaba-Limon/publication/50590630_The_first_Mexican_consensus_of_endometrial_cancer_Grupo_de_Investigacion_en_Cancer_de_Ovario_y_Tumores_Ginecologicos_de_Mexico/links/5882cfd2a6fdcc6b790eeee6/The-first-Mexican-consensus-of-endometrial-cancer-Grupo-de-Investigacion-en-Cancer-de-Ovario-y-Tumores-Ginecologicos-de-Mexico.pdf
4. Park J, et al. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial Cancer. The Oncologist 2015; 20: 1-9. doi:10.1634/theoncologist.2013-0445
5. Kalogera E, et al. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives. International Journal of Women's Health 2014; 6: 691-701. https://doi.org/10.2147/IJWH.S47232
6. Arteaga A, Castellanos G, Márquez G. Tratamiento conservador del cáncer de endometrio como una opción para preservar la fertilidad. Experiencia de cinco años en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Ginecol Obstet Mex 2012; 80(6): 394-99.
7. Wiegratz I, et al. Metabolic and clinical effects of progestogens. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care September 2006; 11(3):153-61. https://doi.org/10.1080/13625180600772741
8. Watanabe J, et al. Significance of p27 as a predicting marker for medroxyprogesterone acetate therapy against endometrial endometrioid adenocarcinoma. Int J Gynecol Cancer 2006;16(Suppl. 1):452-57. https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00418.x
9. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee pinion. Fertil Steril 2013; 100: 1224-31. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.041
10. Lambertini M, et al. Cancer and fertility reservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Medicine 2016; 14:1-16. https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7
11. Dursun P, et al. Oncofertility for gynecologic and non-gynecologic cancers: Fertility sparing in young women of reproductive age. Clinical Reviews in Oncology/Hematology 2014; 92: 258-67. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.07.001
12. Simpson A, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. Gynecologic Oncology 2014; 133(2):229-33. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.020
13. Laurelli G, Falcone F, Gallo MS, Scala F, Losito S, Granata V, Cascella M, Greggi S. Long-term oncologic and reproductive outcomes in young women with early endometrial cancer conservatively treated: An update from an institutional prospective study. Int J Gynecol Cancer. 2016 Nov;26(9):1650-1657. https://insights.ovid.com/international-gynecological-cancer/ijgync/2016/11/000/long-term-oncologic-reproductive-outcomes-young/16/00009577
14. Falcone F, et al. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. J Gynecol Oncol 2017; 28 (1): 1-12. https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e2
15. Febbraro T, et al. Adherence patterns to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for referral to cancer genetic professionals. Gynecologic Oncology 2015;138(1): 109-14. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.029
16. Mendonça CM, et al. Fertility-preservation in endometrial cancer: is it safe? Review of the literature. JBRA Assist Reprod 2016; 20 (4): 232-39. doi. 10.5935/1518-0557.20160045
17. Burke W, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part II. Gynecologic Oncology 2014: 134: 393-402. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.06.003
18. Burke W, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. Gynecologic Oncology 2014; 134 (2): 385-92. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.018
19. Park JY, et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. Obstetrics & Gynecology 2013; 122 (1): 7-14. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182964ce3