J.H. de la Rosa[a]
M. López-Valverde[a]
I. Villegas[a]
L. Oleaga[b]

Metástasis pulmonares de un adenocarcinoma de endometrio. Tratamiento hormonal

Lung metastases from an endometrial adenocarcinoma. Hormone treatment

[a]Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Basurto. Bilbao. [b]Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital de Basurto. Bilbao. España.

Correspondencia:
Dr. J.H. de la Rosa.
Castilla, 55, 2.º I.
01007 Vitoria. España.

Fecha de recepción: 6/5/04
Aceptado para su publicación: 28/7/04

RESUMEN

Se presenta un caso de adenocarcinoma endometrioide de endometrio que fue tratado inicialmente mediante radioterapia externa prequirúrgica, seguida de histerectomía abdominal total con doble anexectomía y braquiterapia postoperatoria. Transcurridos 3 años, la paciente presentó un cuadro de metástasis pulmonares bilaterales. El diagnóstico de sospecha de dichas metástasis fue en un control rutinario mediante tomografía computarizada abdominopélvica y posteriormente torácica. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión de mayor tamaño confirmó la sospecha. El tratamiento fue con gestágenos a dosis altas: acetato de medroxiprogesterona (MAP) 200 mg/día, de forma indefinida. A los 3 meses de iniciar el tratamiento las lesiones desaparecieron. La paciente continúa en remisión completa 5 años después.

PALABRAS CLAVE

Neoplasia endometrial. Metástasis pulmonares. Tratamiento hormonal.

ABSTRACT

We present a case of endometrial endometrioid adenocarcinoma that was initially treated by presurgical external radiotherapy plus total abdominal hysterectomy and bilateral annexectomy plus postsurgical brachytherapy. Three years later the patient presented bilateral lung metastases. The suspected diagnosis of lung metastases was made in routine screening with abdomino-pelvic computed tomography (CT) with subsequent chest CT. The diagnosis was confirmed by fine-needle aspiration of the major pulmonary lesion. Treatment consisted of high-dose gestagens: medroxyprogesterone acetate (MAP) 200 mg/day for an indefinite period. The patient continues in complete remission after 5 years of treatment.

KEY WORDS

Endometrial neoplasm. Lung metastases. Hormone treatment.

INTRODUCCIÓN

Las recidivas locales o las metástasis a distancia del adenocarcinoma de endometrio se producen en la mayoría de los casos (75-90%) en los primeros 2 años postratamiento. La mitad se desarrolla en la vagina o la pelvis y la otra mitad a distancia, y los lugares más frecuentes son: abdomen, ganglios paraaórticos, pulmón, hígado y huesos. Las metástasis pulmonares pueden ser únicas o múltiples, uni o bilaterales.

El diagnóstico a veces es por sospecha clínica (tos, hemoptisis) y en otras ocasiones se descubren en los controles de seguimiento por radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC).

Si es única o unilateral, el tratamiento puede ser quirúrgico (neumectomía, lobectomía) y si son bilaterales se tratan mediante hormono o quimioterapia.

CASO CLÍNICO

Paciente de 81 años. Antecedentes familiares sin interés. Antecedentes personales: apendicectomizada, diabetes tipo 2 en tratamiento con euglucon 5 mg/12 h. Antecedentes obstetricoginecológicos: 3 partos eutócicos, 1 aborto, FUR a los 50 años.

Acude en 1995 a la consulta de ginecología por metrorragia posmenopáusica desde hace 7 años. En la exploración ginecológica destaca un útero aumentado de tamaño como gestación de 12 semanas y ambos parametrios indurados. Se realiza un legrado fraccionado, y el informe de anatomía patológica es: adenocarcinoma endometrioide de endometrio bien diferenciado en las muestras endometrial y endocervical. Resonancia magnética pélvica: lesión endometrial sugestiva de adenocarcinoma que infiltra más del 50% del miometrio y la estroma endocervical. TC abdominal normal. Con el diagnóstico de adenocarcinoma endometrioide de endometrio, estadio prequirúrgico IIb/G1, se propone un tratamiento con radioterapia prequirúrgica, 40 Gy, más histerectomía abdominal total y doble anexectomía, más braquiterapia posquirúrgica, 500 cGy 3. El informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica confirma el estadio IIb/G1. Los controles son normales hasta el año 1998, en el que en la TC abdominal aparecen imágenes de 2,5 y 1 cm en la base del pulmón derecho sugestivas de metástasis. La TC torácica confirma estas 2 imágenes y visualiza otras 3, una de 1 cm y las otras

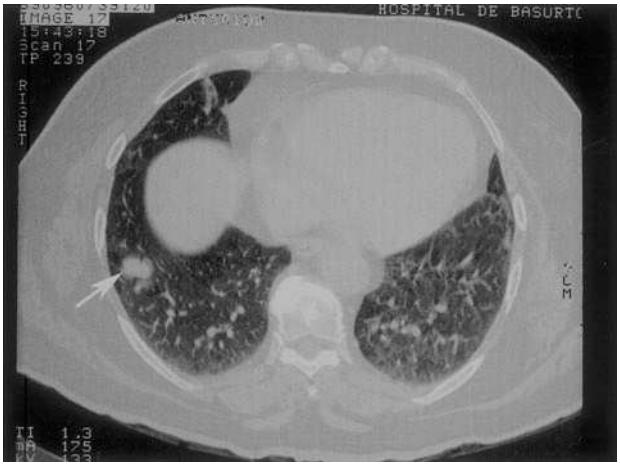

Figura 1. *Imagen de tomografía computarizada, proyección axial con contraste intravenoso. Nódulo de contornos bien definidos en lóbulo inferior derecho.*

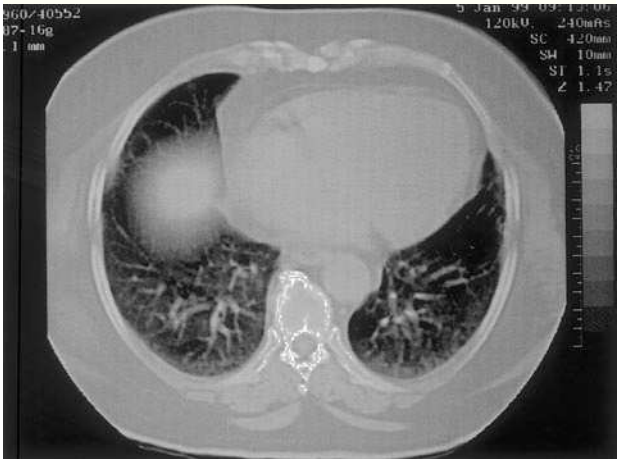

Figura 2. *Imagen de tomografía computarizada, proyección axial con contraste intravenoso (corte realizado en el mismo plano que la fig. 1). La imagen ha desaparecido después de 3 meses de tratamiento con MAP.*

2 milimétricas en la língula. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la imagen de mayor tamaño confirma la sospecha, al ser informada de metástasis de adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado. La RM pélvica fue normal. Se prescribe tratamiento hormonal (acetato de medroxiprogesterona 100 mg/12 h de forma indefinida). La TC torácica de control a los 3 meses fue informada como normal. La paciente sigue en remisión completa hasta la fecha.

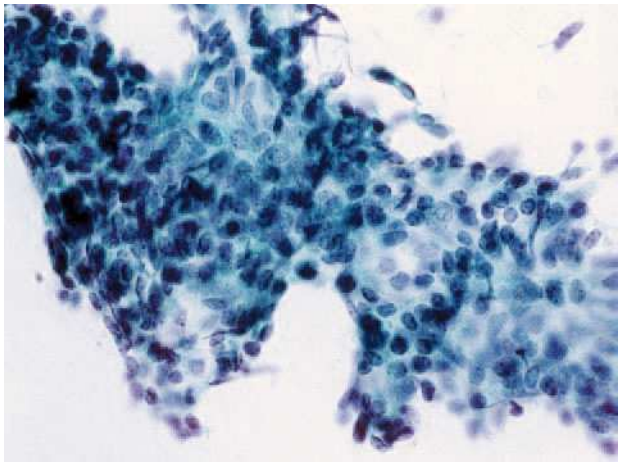

Figura 3. *Citología (punción-aspiración con aguja fina del nódulo pulmonar derecho): agrupaciones celulares compatibles con adenocarcinoma.*

DISCUSIÓN

La mayoría (75-90%) de las recidivas de los adenocarcinomas de endometrio se producen en los 2 primeros años postratamiento[1]. El 50% se desarrollan en vagina o en pelvis y la otra mitad como metástasis a distancia (abdomen, ganglios paraaórticos, pulmón, hígado, hueso, etc.)[2]. La aparición de las metástasis extrapélvicas es más frecuente en las pacientes irradiadas[2].

Las metástasis pulmonares se producen por diseminación hematógena, y ésta es más frecuente cuando hay invasión miometrial profunda[3]. Además, estas metástasis tienen mayor incidencia en mujeres ancianas con tumores bien o moderadamente diferenciados, mientras que la diseminación hematógena al hígado y otros lugares como las glándulas suprarrenales, mama, cerebro, hueso y riñón, se presenta en mujeres más jóvenes (< 65 años) y tumores indiferenciados[3].

Las recurrencias locorregionales del carcinoma endometrial, sobre todo las que se producen en el fondo de saco vaginal, son candidatas a tratamiento quirúrgico, radioterápico o a la asociación de ambos procedimientos[4]. Las metástasis a distancia si son únicas pueden ser subsidiarias de exéresis quirúrgica, pero generalmente son múltiples y se tratan con hormono o quimioterapia[4,5].

Así como no hay evidencia de que el tratamiento con gestágenos sea eficaz como coadyuvante de la cirugía y/o radioterapia en los estadios I y II del cáncer endometrial[6-10], las pacientes con recurrencias no localizadas pueden ser candidatas a tratamiento con gestágenos (MAP: 50-100 mg/8-12 h, o acetato de megestrol: 80 mg/8-12 h). Este tratamiento debe mantenerse mientras la enfermedad permanezca estática o en remisión. La respuesta clínica máxima puede no ser aparente hasta 3 o más meses desde el inicio del tratamiento[6,7,11,12].

El mecanismo de acción de los gestágenos es triple: *a)* acción antiestrogénica directa, bloqueando la síntesis de receptores de estradiol y aumentando la acción de la estradiol-deshidrogenasa endometrial, inhibiendo el efecto del estradiol sobre la célula[13]; *b)* acción antiestrogénica indirecta por bloqueo hipofisario, debido a la alta dosis de gestágenos se inhibe la producción de FSH y LH y esto ocasiona menor producción de estrógenos[13], *c)* acción citostática, por disminución del índice mitótico como consecuencia de la inhibición de la síntesis de ácidos nucléicos[14].

Las progestinas se han utilizado en el carcinoma recurrente de endometrio durante más de 20 años, objetivándose respuestas en un tercio de dichas pacientes[4].

Es importante, a la hora de prescribir tratamiento con gestágenos, saber si el tumor tiene o no receptores específicos de estrógenos/progesterona. Se ha demostrado que hay mayor número de receptores de estrógenos y progesterona en los tumores bien diferenciados que en los poco diferenciados. Así, en los bien diferenciados son positivos en el 70%, en los moderadamente diferenciados en el 55% y en los indiferenciados en el 41%[15,16].

Es de sobra conocida la relación entre la positividad de los receptores y la respuesta a este tratamiento. Así, cuando los receptores son positivos habrá respuesta en un 80% de las pacientes, mientras que cuando son negativos sólo habrá respuesta en un 5%[4,16-18]. Las mujeres con tumores bien diferenciados presentan respuestas superiores y de duración más larga que las que presentan tumores moderada o poco diferenciados[4,19].

Si los receptores de estrógenos y progesterona son positivos, la posibilidad de que respondan al tratamiento con gestágenos es alta, aun en caso de lesiones poco diferenciadas, y se podrá prescribir este tratamiento. Sin embargo, si los receptores son

negativos, la respuesta será pobre y es mejor comenzar con la administración de citostáticos. La respuesta será mayor si los receptores de progesterona son positivos, el 40% con ambos receptores positivos frente al 12% cuando los receptores de estrógenos son positivos y los de progesterona negativos[4].

Si la repuesta a los gestágenos es escasa, se han propuesto otros fármacos como el tamoxifeno solo o combinado con el gestágeno, ya que teóricamente incrementa los receptores de progesterona, pero estos tratamientos no han mejorado los resultados de los gestágenos administrados de forma aislada[20]. Otra alternativa son los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que reducirían los valores de estrógenos. Gallager et al[21] obtuvieron respuesta en el 35% de las pacientes que previamente habían recibido tratamiento con gestágenos, con una respuesta media de 20 meses. Aunque es necesario realizar más estudios, parece que los análogos de la GnRH pueden tener un efecto inhibidor directo de las células tumorales endometriales[21].

Si la enfermedad progresa, se deberá pasar al tratamiento con citostáticos[4].

Huber et al[22], en 1984, demostraron el efecto radiosensibilizante del MAP en el tratamiento del carcinoma de endometrio.

La utilización del anticuerpo monoclonal CA 125 parece ser útil en el control de la neoplasia endometrial avanzada o recurrente[23].

La supervivencia de estas pacientes con metástasis pulmonares es menor cuando son bilaterales que cuando son unilaterales y se tratan mediante exéresis quirúrgica (7 frente a 50 meses). Las pacientes que desarrollan metástasis a 2 o más años del tratamiento inicial tienen una supervivencia mayor (31 frente a 10 meses)[5].

BIBLIOGRAFÍA

1. Shumsky AG, Brasher PM, Stuart GC, Nation JG. Risk-specific follow-up for endometrial carcinoma patients. Gynecol Oncol. 1997;65:379-82.
2. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1991;40:55-65.
3. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. Gynecol Oncol. 2001;80:233-8.
4. Di Saia JP, Creasman WT. Adenocarcinoma del útero. En: Di Saia JP, Creasman WT, editores. Oncología Ginecológica Clínica. 5.ª Ed. Madrid: Harcourt-Brace; 1999. p. 135-68.
5. Otsuka I, Ono I, Akamatsu H, Sunamori M, Aso T. Pulmonary metastasis from endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2002;12:208-13.
6. Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996;65:201-7.
7. COSA-NZ-UK. Endometrial Cancer Study Groups. Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high-risk endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 1998;8:387-91.
8. De Pablo G. Adjuvant treatment with medroxyprogesterone acetate in pathological stage I endometrial cancer with myometrial invasion. En: Volla, Racinet, Vrousos, editors: Endometrial cancer, 5th Cancer Research Woerkshop. Grenoble: Korger, Basel; 1985. p. 209.
9. Lewis GC Jr, Stack NH, Maortel R, Bross ID. Adjuvant progestogen therapy in the primary definitive treatment of endometrial cancer. Gynecol Oncol. 1974;2:368-76.
10. Kauppila A. Progestin therapy of endometrial, breast and ovarian carcinoma: A review of clinic observations. Acta Obstet Gynecol Scand. 1984;63:441-50.
11. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancers. 2nd ed. En: Bened JL, Ngan HIS, Hacker NF, editors. FIGO Committee on Gynecologic Oncology and IGSC Guidelines Committee. November 2003.
12. Lanzon R, Puig F. Controversias en el tratamiento del cáncer endometrial. Prog Obstet Ginecol. 2003;46(S1):55-63.
13. Tseng L, Gurpide E. Effects of progestins on estradiol receptors levels in human endometrium. J Clin Endocrinol Metab. 1975;4:402-4.
14. Satyaswaroop PG, Fleming H, Bressler RS, Gurpide E. Human endometrial cancer cell cultures for hormonal studies. Cancer Res. 1978;38(11 Pt2):4367-75.
15. Creasman WT, Soper JT, McCarty KS Jr, McCarty KS Sr, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 1985;151:922-32.

16. Creasman WT, McCarty KS Sr, Barton TK, McCarty KS Jr. Clinical correlation of estrogen and progesterone binding proteins in human endometrial adenocarcinoma. Obstet Gynecol. 1980;55:363-70.

17. Eherlich CE, Young PC, Cleary RE. Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal, hyperplastic, and carcinomas endometrial: therapeutic implications. Am J Obstet Gynecol. 1981;141:539-46.

18. Quinn MA, Cauchi M, Fortune D. Endometrial carcinoma: steroid receptors and response to medroxyprogesterone acetate. Gynecol Oncol. 1985;21:314-9.

19. Bouros D, Papadakis K, Siafakas N, Fuller AF Jr. Natural history of patients with pulmonary metastasis from uterine cancer. Cancer. 1996;78:441-7.

20. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, Soper JT, Bell J. Tamoxyfen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2001;19:364-7.

21. Gallagher CJ, Oliver RT, Oram DH, Fowler CG, Blake PR, Mantell BS, et al. A new treatment for endometrial cancer with gonadotrophin releasing-hormonal analogue. Br J Obstet Gynecol. 1991;98:1037-41.

22. Huber H, Husslein P, Michalica W, Wagenbichler P. Radiosensitizing effect of medroxyprogesterone acetate on endometrial cancer cells in vitro. Cancer. 1984;54:991-1001.

23. Fanning J, Piver MS. Serial CA 125 levels during chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial cancer. Obstet Gynecol. 1991;77:278-80.