

# Cáncer de endometrio tratado con SIU-L. Reporte de caso ocurrido en el Hospital de la Mujer

*Endometrial cancer treated with the IUS-L.  
Case report at the Women's Hospitals*

Valeria Tolosa<sup>1</sup>, Josefina Tarigo<sup>1</sup>, Sebastian Ben<sup>2</sup>

## Resumen

El cáncer de endometrio es el tercero en incidencia en Uruguay dentro de los cánceres ginecológicos, siguiendo al cáncer de mama y de cérvix. El 70% de ellos se diagnostica en estadio precoz con enfermedad confinada al útero. El adenocarcinoma endometriode es el tipo histológico más común, y está fuertemente asociado a obesidad como principal factor de riesgo. Estas pacientes frecuentemente presentan comorbilidades asociadas que hacen que no sean candidatas a tratamiento estándar de primera línea ya sea quirúrgico o radioterápico. En este caso se reporta una paciente asistida en el

Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi" de Montevideo, tratada con un Sistema Intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-L) que presentó respuesta completa tras 4 años de tratamiento.

**Palabras clave:** Cáncer de endometrio, estadio precoz, agentes antineoplásicos hormonales, Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel

## Abstract

**Introduction:** Pelvic Endometrial cancer is the third most common gynecological cancer in Uruguay, following breast and cervical cancer. Almost 70% of them are diagnosed in an early stage with disease confined to the uterus. Endometrioid adenocarcinoma is the most common histological type, and is strongly associated with obesity as the main risk factor. These patients frequently present associated comorbidities that make them not candidates for standard first-line treatment, whether surgical or radiotherapy. In this case, a patient treated with a levonorgestrel-releasing Intra-

1. Prof. Adjunta, Unidad Académica Ginecotológica A, Prof. Dr. Leonel Briozzo, Facultad de Medicina, UdeLaR
2. Prof. Agregado, Unidad Académica Ginecotológica A, Prof. Dr. Leonel Briozzo, Facultad de Medicina, UdeLaR

Valeria Tolosa <https://orcid.org/0009-0005-3684-0321>  
Josefina Tarigo <https://orcid.org/0000-0003-0440-0581>  
Sebastian Ben <https://orcid.org/0000-0001-7664-4687>

Autor responsable: Valeria Tolosa: [valeriatolosa@gmail.com](mailto:valeriatolosa@gmail.com)

Recibido: 9/9/2024 Aceptado: 30/9/2024

uterine System (IUS-L) is reported who presented a complete response after 4 years of treatment.

**Key words:** Endometrial Neoplasms; early stage; anti-neoplastic Agents, Hormonal; hormonal treatment, Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es la neoplasia genital más frecuente en países desarrollados. En Uruguay ocupa el octavo en incidencia general y tercero dentro de los ginecológicos, siguiendo al cáncer de mama y de cérvix.<sup>(1, 2)</sup>

La mayoría de los casos se presenta con sangrado vaginal, llevando a consulta precoz, lo que permite que casi el 70% sean diagnosticadas con enfermedad confinada al útero.<sup>(3, 4)</sup>

El tipo histológico más común de cáncer de endometrio es el adenocarcinoma endometriode, y está fuertemente asociado a obesidad como principal factor de riesgo. Estudios recientes relacionan el aumento del índice de masa corporal (IMC) con un aumento riesgo de cáncer de endometrio, estando en su patogénesis implicada la exposición prolongada a estrógenos, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.<sup>(5)</sup>

El tratamiento estándar del cáncer de endometrio implica la realización de histerectomía y salpingooforectomía bilateral con linfadenectomía o muestreo linfático mediante ganglio centinela. Frente a pacientes no candidatas a tratamiento quirúrgico o radiante por sus comorbilidades asociadas, siendo la obesidad mórbida una condición frecuentemente presente en estas pacientes se vuelve necesario reevaluar las opciones terapéuticas debido al alto riesgo anestésico quirúrgico que presentan.<sup>(6,7)</sup>

Las progestinas son una alternativa terapéutica en pacientes con alto riesgo de complicaciones perioperatorias, estando su uso avalado por las principales asociaciones internacionales vinculadas al cáncer.<sup>(3)</sup>

En este trabajo se reporta el caso de paciente postmenopáusica tratada con un Sistema Intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-L) debido a sus comorbilidades, que presentó respuesta completa tras 4 años de tratamiento, en el Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi".

## CASO CLÍNICO

Paciente de 68 años, con antecedentes personales de obesidad mórbida tipo 3, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, colecistectomizada. Gran hernia de la línea alba umbilical diagnosticada en 2008.

Antecedentes ginecoobstétricos de cinco gestas, dos abortos, dos partos y una cesárea. Menopausia a los 44 años, con citología cervical y mamografía vigentes y normales.

Inició valoración ginecológica por metrorragia de la postmenopausia hace 4 años, escasa con fetidez que no determinó repercusión hematológica ni hemodinámica.

De la valoración en ese momento se destaca al examen lúcida, obesidad mórbida con IMC 54, normocoloreada. Abdomen con gran panículo adiposo, en delantal. Se observa hernia de la línea alba con anillo de 20 cm infraumbilical con contenido intestinal irreductible, incoercible, con pérdida de derecho a domicilio. Genital: dificultoso, visualizando parcialmente cuello uterino sano, anterior de 1 cm y cerrado, útero móvil, parametrios libres.

Se realiza ecografía ginecológica con útero en anteversoflexión de 53 x 31 x 40 mm, con línea endometrial de 3 mm, anexos nor-

males.

Se realizó histeroscopia 10/20 de la que se destaca en cara anterior del útero formación polipoidea de 2 cm con vascularización atípica que se reseca.

Anatomía patológica de pólipo: 22/10/20: adenocarcinoma endometrial bien diferenciado grado nuclear 1.

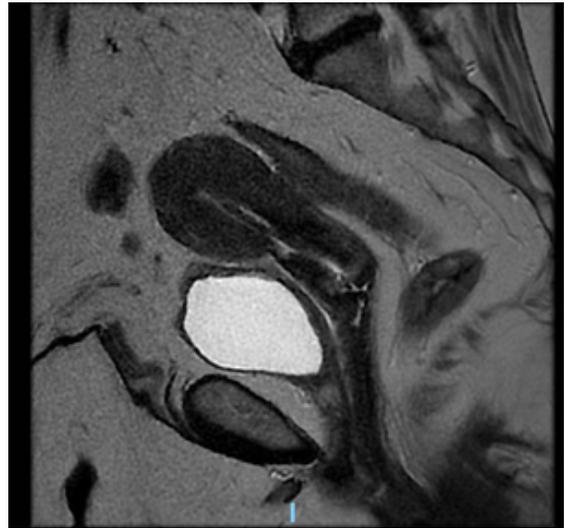
Resonancia nuclear magnética (RNM) al diagnóstico 2020: lesión en cara anterior del útero de 36 x 40 x 13 mm, sin elementos de infiltración miometrial. Voluminosa eventración de línea media infraumbilical contenido asas delgadas, colon y omento mayor. (No contamos con imágenes de ese momento).

Se discute en ateneo oncológico, planteándose que por el terreno, antecedentes y biotipo, se considera que la paciente no es candidata a tratamiento quirúrgico y radioterápico. Se planteó como alternativa terapéutica la colocación de un Sistema Intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-L) Mirena™ que se realiza bajo visión histeroscópica.

Cuatro años después, tras haber perdido contacto con el equipo de salud vinculado a la pandemia de COVID 19, retoma controles. Persiste con examen físico incambiado. Se realizó valoración con nueva histeroscopia que observa útero de tamaño y forma habitual SIU normoinserto y endometrio con cambios progesteronales sin alteraciones. RNM abdominopélvica sin lesiones actualmente. Figura 1. Se plantea respuesta completa a tratamiento y dado persistencia de factores de riesgo colocación de nuevo SIU -L.

### Normas éticas

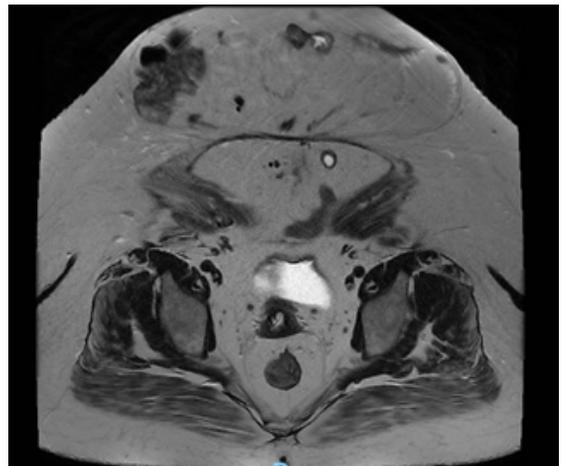
Se solicitó consentimiento informado a la usuaria para revisión y publicación de caso



**Figura 1.**

**Imagen de resonancia abdominopélvica tras 4 años de tratamiento con SIU-L.**

A. Corte sagital en T2. muestra útero de tamaño habitual con línea endometrial fina y SIU-L normoposicionado.



B. Corte axial en T2. Se destaca la presencia de gran hernia de la línea alba con contenido de epiplón, asas delgadas y colon y abdomen en delantal que llega hasta la pelvis.

clínico.

### DISCUSIÓN

La estadificación del cáncer de endometrio según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2023 es quirúrgica. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) plantea que la misma debe ser realizada por un equipo con experiencia en imágenes, patología y cirugía.<sup>(4)</sup>

Debido al alto riesgo anestésico quirúrgico en esta paciente, no se consideró apta para realizarla, siendo realizada mediante examen clínico y RNM. La paciente se estadifica como Estadío 1 presentando un carcinoma endometriode bien diferenciado sin invasión miometrial, de bajo grado, por lo que fue clasificado como un carcinoma endometriode de bajo riesgo IA1 (FIGO 2023), es decir de un tipo histológico no agresivo, limitado a un pólipo o confinado al endometrio. En estos casos la valoración ganglionar puede omitirse debido al bajo riesgo de metástasis ganglionares para este estadio.<sup>(8,9)</sup>

En pacientes no aptos para cirugía primaria la radioterapia externa y/o la braquiterapia es el enfoque de tratamiento preferido. El índice de masa corporal (IMC) y la gran hernia de la línea alba que presentó fue una limitante terapéutica, no considerándose candidata a estos tratamientos.

El uso de agentes progestacionales (como acetato de medroxiprogesterona y acetato de megesterol) y el SIU de levonorgestrel son opciones aceptables en estos casos, siendo éste último el tratamiento por el que se optó en nuestro caso.<sup>(4-6)</sup> Las progestinas en dosis altas es el pilar del tratamiento conservador para cáncer de endometrio, cuando se desea preservar fertilidad o frente a morbilidad grave.

La remisión completa, es decir la ausencia de enfermedad por biopsia y por imagen luego de 1 año de tratamiento para la terapia con progestinas se logra en alrededor del

70% de los casos. Un 30% de las pacientes pueden mostrar resistencias a las progestinas.<sup>(10)</sup>

En nuestro caso se colocó un DIU Mirena™ liberador de levonorgestrel. Este sistema contiene 52 mg de levonorgestrel con una tasa inicial de liberación de 0,02 mg / 24 h. Se desarrolló originalmente como método anticonceptivo a mediados de la década de 1970, libera 20 mcg de levonorgestrel por día directamente en la cavidad uterina. Su uso en menorragia idiopática y como método de protección uterina durante el reemplazo estrogénico fue aprobado en Reino Unido en 1995 y 2001, respectivamente. Su uso como tratamiento en el cáncer de endometrio aún no se encuentra aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), por la evidencia limitada al respecto (hasta esta publicación), sin embargo, las principales sociedades del cáncer ginecológico (tanto NCCN como la ESGO) lo plantean como alternativa terapéutica.<sup>(11,12)</sup>

El levonorgestrel es una progestina que inhibe la síntesis endometrial de receptores de estrógeno, haciendo que el endometrio sea insensible al estradiol circulante. Por su efecto local podría ser preferible a otros progestágenos o progestinas ya que logra niveles más altos de concentración en el endometrio que el plasma, evitando efectos sistémicos indeseados.<sup>(13)</sup>

Los resultados con los SIU-L son inconsistentes. Varios estudios informan que las progestinas intrauterinas logran una mayor tasa de respuesta patológica completa si se las compara con tratamiento sistémico, posiblemente debido a un mejor cumplimiento del paciente y un mayor concentración de progestina en el endometrio. Sin embargo, se observa que de 20% a 41% de los pacientes recae luego de haber desarrollado una res-

puesta patológica completa.<sup>(6,14)</sup>

Un estudio realizado por Shannon N. Westin et al., en el que se realizó tratamiento con este dispositivo en 57 pacientes (21 con cáncer de endometrio, y 36 hiperplasia atípica compleja), la tasa de respuesta a los 12 meses fue del 83% (IC 90% 72,7- 90,3); 37 respondedores completos (8 cáncer de endometrio; 29 hiperplasia atípica compleja), 2 respondedores parciales (2 cáncer de endometrio), 3 enfermedad estable (2 cáncer de endometrio, 1 hiperplasia atípica compleja), 5 enfermedad progresiva (3 cáncer de endometrio; 2 hiperplasia atípica compleja). Se observó mayor tasa de respuesta en las pacientes portadoras de hiperplasia atípica compleja frente a aquellas con cáncer de endometrio endometrioide grado 1 (90,6% vs 66,7%, respectivamente). Los eventos adversos reportados en este estudio fueron calambres y sangrado leve, principalmente irregular. No se informaron perforaciones uterinas ni infecciones pélvicas. Hubo dos muertes (3,5%) que ocurrieron durante el estudio, ninguna de las cuales se atribuyó al SIU-L, pero resalta el mal estado de salud de los pacientes con múltiples comorbilidades. La calidad de vida no se vio afectada negativamente. En los pacientes que no respondieron se identificaron posibles biomarcadores que pueden correlacionarse con resistencia al tratamiento, como ser una mayor proliferación inicial (Ki67) y una menor expresión del gen DKK3 en comparación con los que respondieron.<sup>(15)</sup>

En este caso no contamos con perfil molecular de la muestra biopsia inicial que podría ser un insumo para definir estrategias terapéuticas en pacientes no candidatas a cirugía, o contribuir a definir quienes requieren seguimiento más estrecho. Esto se debió al momento del diagnóstico, en el que no

estaba estandarizada la recomendación de perfil molecular del tumor.

Otro estudio retrospectivo de serie de casos conducido por Navdeep Pal et al., en el que se evaluó la respuesta a tratamiento con SIU-L en 32 pacientes diagnosticadas con hiperplasia atípica compleja o cáncer de endometrio de grado 1 y 2, reporta una tasa de respuesta general de 75% a los 6 meses (IC del 95% = 57 - 89), con respuesta de 80% en hiperplasia atípica compleja (IC 95% = 52 - 96), de 67% para carcinoma endometrioide de grado 1 (IC 95% = 30 - 93) y 75% en carcinoma endometrioide grado 2 (IC 95% = 35 - 97). Estas tasas de respuesta son consistentes con las informadas para progestinas orales, que oscilan entre el 60% y el 80% en la literatura.<sup>(16)</sup>

En dosis altas el tratamiento con progesterona administrada por vía sistémica (acetato de megestrol, acetato de medroxi-progesterona) puede generar mayor aumento de peso, riesgo de trombosis y deterioro de la función hepática, estando su administración contraindicada si las usuarias muestran prueba inicial con función hepática anormal, siendo esta otra de las razones por las que optar por dispositivos intrauterinos puede ser beneficioso.<sup>(17)</sup>

La adición de metformina al tratamiento con progestinas se ha evaluado como medida para disminuir el riesgo de recaída en pacientes en edad reproductiva en las que se opta por este tratamiento para preservar fertilidad que presentan hiperplasia atípica o cáncer de endometrio en estadio precoz. Un metaanálisis realizado por Chae-Kim et al. que incluyó 6 estudios con 621 mujeres mostró una tasa de recaída menor y remisión similar en las usuarias en las que se opta por tratamiento combinado.<sup>(18)</sup> La metformina, un sensibilizador de la insulina, se

utiliza ampliamente en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y puede reducir el peso corporal y activar la vía AMPK. La activación de la AMPK afecta las funciones metabólicas y también inhibe el desarrollo de tumores.<sup>(17)</sup> La adición de metformina debería considerarse en las pacientes obesas mórbidas como parte del abordaje integral.

La cirugía bariátrica es otra medida terapéutica a considerar en las pacientes con cáncer de endometrio. Este abordaje ha demostrado generar una pérdida de peso sustantiva que ofrece una reducción sostenida del riesgo de cáncer endometrial provocado por la obesidad según estudios retrospectivos y prospectivos. A nivel histológico la pérdida de peso es seguida rápidamente por regulación de las vías de señalización pro proliferativas, reduciendo el crecimiento endometrial y generando la eliminación espontánea de lesiones neoplásicas endometriales tanto latentes como precursoras, mejorando la salud de estas pacientes.<sup>(13)</sup>

En cuanto al seguimiento tras el tratamiento en este caso fue deficiente y multifactorial, pudiendo comprometer incluso el pronóstico vital de la usuaria. Tras el diagnóstico y tratamiento conservador se recomienda la realización de examen físico y biopsia endometrial cada 3-6 meses los primeros dos años y posteriormente anual, pudiendo incorporar imágenes como RNM según se sospeche por síntomas, o el uso de Ca125 según el resultado inicial, ajustando el seguimiento a cada caso.<sup>(4)</sup> En este caso la usuaria pierde contacto con el sistema de salud debido a problemas de movilidad y vinculados a la pandemia COVID 19 según manifiesta. Retoma contacto con el equipo de salud en 2024, asintomática. La histeroscopia de control no mostró enfermedad residual tras 4 años de tratamiento con SIU -L no

obteniéndose muestra biopsica endometrial debido a la visualización de endometrio sin patología. La resonancia magnética de control no mostró enfermedad residual, como se ve en la figura. A pesar de la alta sensibilidad y especificidad de la histeroscopia sin biopsia (98% y 99,7%, respectivamente) para el diagnóstico de cáncer de endometrio<sup>(19)</sup>, es deseable y recomendable el seguimiento con muestra biopsica.

La rehabilitación de estas usuarias requiere el abordaje multidisciplinario de otros aspectos que hacen a la calidad de vida como los hábitos higiénico dietéticos, aspecto psicosociales de la enfermedad y sexualidad incorporando al seguimiento otros profesionales de la salud como ser nutricionistas, sexólogos, fisioteraputas, endocrinólogos y especialistas en obesidad.<sup>(13)</sup>

## CONCLUSIONES

El tratamiento con SIU-L es una opción terapéutica efectiva en pacientes que no son candidatas a cirugía o radioterapia por sus comorbilidades. En este caso a pesar de la pérdida de seguimiento se observó respuesta terapéutica completa tras cuatro años de tratamiento. El abordaje de los factores de riesgo para esta enfermedad, especialmente la obesidad, es fundamental para lograr buenos resultados y requiere abordaje integral e interdisciplinario.

Conflicto de interés

Los autores declaramos no presentar conflicto de interés ni haber recibido financiación para la publicación de este artículo.

## Bibliografía

1. Cancer Today [Internet]. [cited 2024 Sep 27]. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group\\_populations=1&sexes=2&populations=905\\_90](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&sexes=2&populations=905_90)
2. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer [Internet]. [cited 2024 Sep 27]. Available from: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/SITUACION-EPIDEMIOLOGICA-DEL-URUGUAY-EN-RELACION-AL-CANCER-uc311>
3. Kim MK, Yoon BS, Park H, Seong SJ, Chung HH, Kim JW, Kang SB. Conservative treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: pilot study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):673–677. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181fd9a06.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms Version 2.2024 — March 6, 2024. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
5. Hill EK, Dizon DS. Medical therapy of endometrial cancer: current status and promising novel treatments. *Drugs*. 2012;72(5):705–713. doi: 10.2165/11631840-000000000-00000.
6. Baxter E, Brennan DJ, McAlpine JN, Mueller JJ, Amant F, van Gent MDJM, et al. Improving response to progestin treatment of low-grade endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(11):1811–1823. doi: 10.1136/ijgc-2020-001309.
7. Barr CE, Sergeant JC, Agnew HJ, Bolton J, McVey RJ, Crosbie EJ. Serum HE4 predicts progestin treatment response in endometrial cancer and atypical hyperplasia: A prognostic study. *BJOG*. 2023;130(8):941–948. doi: 10.1111/1471-0528.17417.
8. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;162(2):383–394. doi: 10.1002/ijgo.14923.
9. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:12–39.
10. Chen J, Cao D. Fertility-sparing re-treatment for endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia patients with progestin-resistance: a retrospective analysis of 61 cases. *World J Surg Oncol*. 2024;22(1):169. doi: 10.1186/s12957-024-03439-w.
11. Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS): a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;125(1):9–28. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.10.029.
12. Viroga S, Speranza N, López M, Tamosiunas G. DIU liberador de levonorgestrel: revisión sobre sus usos más allá de la anticoncepción. *Arch Ginecol Obstet*. 2017;55(1):19–26.
13. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Tailor A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as a therapy for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):762–764. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.09.010.
14. Barr CE, Ryan NAJ, Derbyshire AE, Wan YL, MacKintosh ML, McVey RJ, et al. Weight loss during intrauterine progestin treatment for obesity-associated atypical hyperplasia and early-stage cancer of the endometrium. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021;14(11):1041–1050. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0229.
15. Westin SN, Fellman B, Sun CC, Broaddus RR, Woodall ML, Pal N, et al. Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device: nonsurgical approach for complex atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Feb;224(2):191.e1-191.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.032.
16. Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, Balakrishnan N, Milbourne A, Schmeler KM, et al. Treatment of low-risk endometrial cancer and complex atypical hyperplasia with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Obstet Gynecol*. 2018 Jan;131(1):109–116. doi: 10.1097/AOG.0000000000002390.
17. Zhao X, Niu J, Shi C, Liu Z. Levonorgestrel-releasing intrauterine device plus metformin, or megestrol acetate plus metformin for fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma: a prospective, randomized, blind-endpoint design trial protocol. *Reprod Health*. 2022 Nov 4;19(1):206. doi: 10.1186/s12978-022-01513-8.
18. Chae-Kim J, Garg G, Gavriloja-Jordan L, Blake LE, Kim TT, Wu Q, Hayslip CC. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Dec;31(12):1499–1505. doi: 10.1136/ijgc-2021-002699.
19. Coloma F, Costa S, Rodenas JJ, Payá V, Aliaga R, Reynal E, Fernández MJ, Salas B, Gilibert Aguilar J. Hysteroscopy and cancer: response to questions arising after two decades of experience. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24(5):595–605. doi:10.1016/j.pog.2010.04.003



# Slinda®

DROSPIRENONA 4 mg  
LIBRE DE ESTRÓGENO

## Innovación en anticoncepción



24 + 4

**DOP**

ÚNICA DROSPIRENONE  
ONLY PILL



APROBADO POR

**FDA** U.S. FOOD & DRUG  
ADMINISTRATION

**EUROPEAN MEDICINES AGENCY**  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

 Sólida eficacia anticonceptiva  
equivalente a los AOC.

 Seguridad comprobada.

 Único anticonceptivo  
aprobado en adolescentes.

 Excelente control de ciclo.  
Sangrados predecibles.

 Beneficios más allá  
de la anticoncepción.



Slinda.uy

 **ANTICONCEPTIVOS**  
Urufarma