

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD NÚM. 4

"LUIS CASTELAZO AYALA"



**CÁNCER DE ENDOMETRIO DE ALTO GRADO ASOCIADO A
FACTORES HISTOPATOLÓGICOS DE MAL PRONÓSTICO.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DANIEL MARTÍNEZ ROCHA

ASESOR:

DR. VÍCTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES

MÉXICO, DF. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios por mostrarme día a día que con humildad,
paciencia y sabiduría que todo es posible.

A mis padres y hermanos quienes con su amor,
apoyo incondicional estuvieron siempre
a lo largo de mi vida de formación académica.

A mi compañera de esta aventura que en ese momento,
en ese lugar coincidimos, hoy hemos concluido una etapa
de muchos más que tenemos por delante.

A mis maestros desde el primer hasta el último año de esta
formación, por sus grandes enseñanzas, tanto académica como de vida.

Dr. Oscar Martínez Rodríguez

Director General

UMAE Num 4, Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer

Director de Educación e Investigación en Salud

UMAE Num 4, Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Victor Olguín Cruces

Medico Adscrito al Servicio de Patología

UMAE Num. 4, Hospital "Luis Castelazo Ayala"

ÍNDICE

| | | Página |
|----------|--|--------|
| CAPÍTULO | | |
| 1. | CANCER DE ENDOMETRIO DE ALTO GRADO ASOCIADO A FACTORES HISTOPATOLÓGICOS DE MAL PRONÓSTICO. | |
| | Resumen..... | 5 |
| | Antecedentes..... | 6 |
| | Revisión de la literatura..... | 6 |
| 2. | MATERIAL Y MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN..... | 12 |
| | Técnicas de Análisis..... | 12 |
| | Tipo de estudio | 12 |
| 3. | ANÁLISIS DE RESULTADOS..... | 13 |
| | Datos Generales y Resultados de la Metodología..... | 13 |
| 4. | DISCUSIÓN | 15 |
| 5. | CONCLUSIONES..... | 17 |
| 6. | BIBLIOGRAFÍA..... | 18 |
| 7. | ANEXOS | 20 |
| 8. | DICTAMEN DE APROBACIÓN | 30 |

CÁNCER DE ENDOMETRIO DE ALTO GRADO ASOCIADO A FACTORES HISTOPATOLÓGICOS DE MAL PRONÓSTICO.

RESUMEN.

Martínez – R Daniel, Olgúin-C.Víctor.

Introducción En México el cáncer de endometrio ocupa el tercer lugar de los cánceres ginecológicos. Afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas, hasta en el 75% de los casos.

Los factores de riesgo descritos son la edad, obesidad, nuliparidad, las características del ciclo menstrual, la historia de infertilidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, toma de tamoxifeno, toma de anticonceptivos, la historia personal y familiar de cáncer.

Variables pronósticas: Se sabe que algunos de los factores pronósticos son; edad, tipo histológico, grado nuclear, invasión miometrial, invasión del espacio vascular, citología peritoneal, y otros marcadores biológicos, tipo de tratamiento.

Los carcinomas serosos, de células claras, son tumores de peor pronóstico per se, que el tipo común de adenocarcinoma. Debe tenerse en cuenta, sin embargo que estos tumores suelen acumular otros factores de riesgo, que hacen difícil evaluar cuál es el peso real del factor histológico.

Objetivo del estudio: Establecer la asociación entre cáncer de endometrio de alto grado (carcinoma papilar y de células claras) con las variables histopatológicas de mal pronóstico.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, en las pacientes las cuales contaron con un reporte histopatológico de cáncer de endometrio de tipo seroso papilar y de células claras en el periodo de Enero de 2012 a Diciembre de 2014. Para el análisis de tendencia central así como chi.cuadrada se utilizó el programa estadístico SPSS.

Resultados: Se analizaron 127 reportes histopatológicos de cáncer de endometrio, 25(19.6%) se encontraron con reporte de cáncer de alto grado (seroso papilar, células claras y mixtos), de los cuales 13 (10.3%) con reporte de carcinoma seroso papilar, 1 (0.8%) con reporte de carcinoma células claras, y 11 (8.7%) con reporte de carcinoma mixto.. Hubo 101 casos (79.5%) con reportes de adenocarcinoma de endometrio tipo endometriode de bajo grado. La media de edad de las pacientes fue de 62.8 años (rango 39-89 años). Con respecto a la invasión miometrial en los reportes de cáncer de alto grado, se encontró 2 (8%) solo limitado al endometrio, 8 (32%) con invasión menor de 50% de miometrio, 15 (60%) con invasión mayor del 50% de miometrio. En la extensión endocervical se encontraron 18 (72%) de los casos no contaba con extensión a endocervix, 7 (28%), si contaba con extensión endocervical, En invasión vascular del total de 25 casos de alto grado 12 (48%) si contaba con invasión vascular, 13 (52%) no contaba con invasión vascular, En metástasis ganglionar se reportó 6 (24%) con metástasis y 19 (76%) sin metástasis.

Conclusiones: Los carcinomas de alto grado (tipo seroso papilar y células claras), y su asociación entre el tipo histológico con la extensión endocervical, invasión vascular y invasión miometrial y metástasis, no se encuentra con significancia estadística. A comparación con los de tipo endometriode que si tienen significancia estadística para el tipo histológico: con la extensión endocervical, invasión vascular y metástasis con chi- cuadrada de Pearson de < 0.05 en cada una de las variables.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

El cáncer de endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial. Su elevada frecuencia en relación con el incremento en la expectativa de vida, el uso de tamoxifeno. Es típicamente un cáncer de mujeres posmenopáusicas entre 55 y 85 años de edad, con una incidencia de 80 por cada 100,000 a partir de los 60 años (1).

En Estados Unidos de América, de acuerdo a las estadísticas del Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales, del 2000 a 2007 el cáncer de endometrio ocupa el cuarto lugar en frecuencia. La incidencia estimada de Estados Unidos de América, en mujeres para el 2013 es de 49,500 casos lo que representa el 6% de las neoplasias en la mujer (1).

En México ocupa el tercer lugar de los cánceres ginecológicos. Afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas, hasta en el 75% de los casos, y el restante 25% ocurre en premenopáusicas, sólo de un 5 al 10%. La incidencia del cáncer endometrial en mujeres jóvenes va de un 2 hasta un 14 %.

Los factores de riesgo descritos en la literatura son: la edad, obesidad, nuliparidad, las características del ciclo menstrual, la historia de infertilidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, toma de tamoxifeno incrementando riesgo relativo de 7-5 veces, toma de anticonceptivos, la historia personal y familiar de cáncer. La edad, para algunos autores representa un factor pronóstico independiente, para otros no está del todo claro si la mayor supervivencia en mujeres jóvenes se debe a una histología menos agresiva o a diferencias en el tratamiento recibido, ya que el grupo de más edad tiene mayor comorbilidad, mayor tasa de complicaciones peri operatorias y recibe menos terapia adyuvante (2).

La obesidad se ha visto asociada al cáncer de endometrio debido a la producción de estrógeno, en el tejido adiposo, incrementándose el riesgo a medida que aumenta el grado de obesidad. El riesgo se ve incrementado tres veces en mujeres con un peso de 9 a 23 kilogramos (Kg.) sobre su peso ideal, y hasta diez veces en mujeres cuyo peso supera al ideal en más de 23 kg. O por índice de masa corporal (IMC) por arriba de 30 aumenta de 2 a 3 veces. La obesidad se asocia a un incremento de ciclos anovulatorios, lo que determina la exposición prolongada del endometrio a los estrógenos (3).

Además la exposición prolongada a estrógenos sin oposición se considera uno de los factores más importantes para desarrollar cáncer de endometrio, estudios de casos y controles reportan un riesgo aumentado de 2 a 10 veces más en comparación con la población femenina en general (4,5).

Otras hormonas que también se han asociado a un mayor riesgo de neoplasia endometrial son la progesterona, los andrógenos, la insulina y la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG), factores que ven alterado su metabolismo en pacientes obesas. El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una patología que ha aparecido en varios estudios como un factor de riesgo de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas. El SOP es una patología heterogénea que se caracteriza por anovulación persistente que condiciona una exposición mantenida, prolongada y acíclica a estrógenos por ausencia de progesterona y una mayor conversión estrogénica de los precursores androgénicos en los tejidos periféricos. La diabetes también es una patología que incrementa el riesgo de cáncer de endometrio al doble, independientemente del peso. Y de igual forma se sugiere que un estado prediabético en el que existe resistencia a la insulina e hiperinsulinemia puede asociarse a cáncer de endometrio. La hipertensión se considera un factor de riesgo que se asocia al incremento del IMC, es decir la obesidad (6).

El tabaco se ha relacionado con un efecto protector en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas, con una relación dosis respuesta inversamente proporcional al número de cigarrillos por día. Tiene un efecto antiestrogénico porque reduce el peso, se asocia a menopausias más tempranas por el efecto tóxico directo que provoca sobre los ovarios y porque altera el metabolismo esteroideo. Esta protección decrece gradualmente tras el cese del hábito. Esta aparente protección del tabaco no se ha demostrado en mujeres premenopáusicas con cáncer de endometrio (6).

El cáncer endometrial también puede ser causado por mutaciones genéticas esporádicas, en alrededor del 5 % de las pacientes, la cual ocurre 10 a 20 años, antes del cáncer esporádico, se debe considerar el tamizaje en este tipo de casos, como el síndrome de LYNCH especialmente en pacientes menores de 55 años. Mujeres con Síndrome de LYNCH tienen un riesgo aumentado de 40 – 60 % para cáncer endometrial (2).

Variables pronosticas.

Si bien la etapa de la enfermedad es la variable pronostica más significativa, se sabe que algunos de los factores facilitan dicho pronóstico en las pacientes con enfermedad en la misma etapa, a saber: edad tipo histológico, grado histológico grado nuclear, invasión miometrial, invasión del espacio vascular, tamaño del tumor, citología peritoneal, estado de receptores hormonales, ploidía de DNA y otros marcadores biológicos, tipo de tratamiento (6,7).

Edad: El GynecologicOncologyGroup publicó índices de supervivencia relativa a cinco años de 96.3 % para pacientes no mayores de 40 años, de 87,3 % para pacientes de 51 a 60 años, de 78 % para pacientes de 61 a 70 años, de 70.7% para pacientes de 71 a 80 años y de 53.6 % para pacientes mayores de 80 años (7).

Tipo histológico: como ya se ha mencionado, generalmente se considera que los carcinomas serosos, de células claras, indiferenciados, y escamosos puros, son tumores de peor pronóstico per se, que el tipo común de adenocarcinoma, Debe tenerse en cuenta, sin embargo que estos tumores suelen acumular otros factores de riesgo, (invasión miometrial profunda, invasión vascular, alto grado) que hacen difícil evaluar cuál es el peso real del factor histológico que tiene comportamiento agresivo (7.8).

Grado histológico e invasión miometrial: El grado histológico, la invasión miometrial y el pronóstico mantienen una relación fuerte. El grado de crecimiento del tumor y la penetración miometrial se vinculan con un riesgo mayor de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, metástasis en los anexos, lavados citológicos peritoneales positivos, recurrencia local en la cúpula y diseminación hematógena.(7.8)

La invasión miometrial quizá sea el factor pronóstico más importante en los estadios I y II se correlaciona con la presencia de metástasis ganglionares, con el índice de recidivas y supervivencia. Cuando los carcinomas grado I se limitan al tercio interno del miometrio, la incidencia en los ganglios linfáticos positivos es menor de 3%, mientras en las lesiones grado 3 que afectan el tercio externo la incidencia de ganglios positivos es de 34%.

Cabe mencionar con respecto a la afectación cervical que se asocia con grados mas altos, mayor profundidad de invasión miometrial y mayor volumen tumoral. Cuando existe afectación cervical aumenta el riesgo de metástasis ganglionar y a distancia, también la afectación del segmento uterino inferior en carcinomas de estadio I, se ha asociado con mayor riesgo de metástasis ganglionar, y cuando están afectados istmo y cérvix la probabilidad de recidiva es mayor (8).

Invasión vascular: Se detecta en aproximadamente el 15% de los casos de Cancer endometrial, En algunos estudios, la invasión vascular intramiometrial es un factor predictivo de recidiva,

independientemente del grado y profundidad de la invasión miometrial. Usualmente, sin embargo la invasión miometrial se encuentra en tumores de alto grado y profundamente mioinvasivos (9).

Cuando existe invasión vascular se cuadruplica el riesgo de metástasis en ganglios pélvicos y se duplica la probabilidad de metástasis en ganglios aórticos. Incluso con ganglios negativos, el riesgo de recidiva es casi cuatro veces mayor en pacientes con invasión vascular que sin ella. En el estudio GOG, la invasión del espacio vascular conlleva un riesgo relativo de muerte de 1.5 (9).

Resultados citológicos peritoneales: En el estudio GOG se encontró riesgo relativo de muerte en pacientes cuyos resultados positivos era de 3.

Estados de receptores hormonales: En general los receptores mantienen una relación inversa con el grado histológico. Ya se comprobó que son marcadores pronósticos independientes en cáncer de endometrio. Es decir que las pacientes que cuentan con uno o ambos receptores tienen mejor pronóstico que las que no cuentan, el receptor para progesterona es un factor predictivo más fuerte de supervivencia que los receptores de estrógenos.

Grado nuclear: Es un indicador pronóstico importante, más exacto que el grado histológico. El nuevo sistema de gradación FIGO toma en cuenta el grado nuclear del tumor y la atipia nuclear inapropiada para el grado arquitectónico eleva el grado en 1 (7,9).

Tamaño del tumor: Se identificó el tamaño del tumor como un factor pronóstico independiente; ocurrieron metástasis ganglionares en 4% de las pacientes con tumores no mayores de 2 centímetros (cm.) de diámetro, en 15% con tumores mayores de 2 cm, y en 35% con tumores que afectaban toda cavidad uterina (9).

Ploidía del DNA y marcadores Biológicos: Alrededor de un cuarto de las pacientes con carcinoma endometrial tienen tumores aneuploides; estas mujeres tienen un riesgo mucho mayor de recurrencia temprana y muerte a causa de la enfermedad. El riesgo es de 4.1 para muerte relacionada con la enfermedad en tumores aneuploides. Está demostrado que las mutaciones en el gen supresor p 53 y la expresión excesiva del protooncogen HER 2/neu tienen importancia pronóstica (9).

La terapia estándar para el adenocarcinoma endometrial consiste en laparotomía de estadificación con histerectomía total abdominal y salpingooforectomía bilateral con linfadenectomía pélvica y retroperitoneal.

Se sugiere también que puede haber grupos de mujeres en edad reproductiva que podrían ser manejadas con tratamiento hormonal para preservar su fertilidad. En este sentido, en una revisión de Ramírez et al se constató que con este tratamiento en pacientes con grado I se lograban respuestas en un 76.5% e, incluso, un 24.69% lograba al menos un embarazo tras completar el tratamiento (10, 11).

Cáncer endometrial de células claras y papilares.

Etiología

La etiología del cáncer endometrial de células claras y papilar no se entiende bien, pero parece ser única desde la histología endometrioide. un estudio reciente identificó lesiones precursoras putativas en el 90% de cáncer de las mujeres con cáncer de células claras y papilar de endometrio. En estas lesiones se aislaron típicamente glándulas o epitelio de la superficie dentro de una región endometrial por lo demás normal que muestra en el citoplásmica claridad y / o eosinofilia con diversos grados de atipia nuclear. En el mismo estudio, ninguno de los especímenes benigno o endometrioide evaluados presentaron estas lesiones (12).

En comparación con endometrioide, cáncer endometrial de células claras puede ser más común en las mujeres de más edad, entre las pacientes tratadas con tamoxifeno, y las mujeres diagnosticadas con cáncer de endometrio después de la radiación pélvica para tratar otra enfermedad (13).

Diagnóstico.

La mayoría de las mujeres con cáncer de endometrio de células claras son diagnosticadas tras presentar sangrado después de la menopausia. En menos frecuencia, el cáncer endometrial de células claras se diagnostica con posterioridad a una citología vaginal anormal. Aunque la prueba de Papanicolaou no es un examen confiable para el diagnóstico cáncer de endometrio, que tiende a ser anormal en mujeres con carcinoma endometrial células claras (14).

El diagnóstico de cáncer endometrial de células claras puede hacerse utilizando las mismas pruebas que se utilizan en el diagnóstico de otros tipos de cáncer de endometrio. Biopsia endometrial, incluidas las realizadas con una cánula de Pipelle endometrial, es altamente confiable en la obtención de un diagnóstico con una sensibilidad de más del 99% (15).

El ultrasonido pélvico puede ayudar en el diagnóstico. Sin embargo, la precaución debe ser ejercida a la hora de interpretar los resultados de la ecografía en mujeres con sangrado vaginal post- menopáusica. En un

estudio de mujeres diagnosticadas con cáncer de endometrio de alto grado, incluyendo histología de células claras, medición ecográfica del grosor endometrial fue menor de 5mm en el 35% de los casos (16).

El tratamiento para el cáncer de endometrio de células claras incorpora la cirugía, quimioterapia y / o radioterapia, a menudo en combinación multimodal. Sin embargo, debido a la rareza de este cáncer, no hay ensayos prospectivos que evalúen estos tratamientos. Los datos disponibles de estudios prospectivos. Si bien son útiles, están limitados en su fuerza de conclusión debido a las limitaciones conocidas de tales estudios (17,18).

El impacto de la histología de células claras en relación con otros de "alto riesgo " histología de cáncer de endometrio es controvertido. Dos estudios recientes no encontraron diferencias en la supervivencia entre pacientes de etapa I y II con cáncer de endometrio de células claras en comparación con etapas similares en cáncer endometrial endometrioide (19,20). La supervivencia en mujeres con histología de células claras fue sin embargo, peor en comparación con la FIGO grados 1 y 2 histología endometrioide (17,18) . Otros estudios sugieren un peor pronóstico de histología de células claras en comparación con FIGO grado 3 cáncer endometrial endometrioide (19).

Siguiendo con cánceres endometriales tipo II, como el carcinoma seroso papilar. Tienen mutaciones en p53 además de la pérdida de heterocigosidad en varios loci cromosómicos. Están asociados con la propagación temprana y peor pronóstico. Es interesante que los tumores pueden tener alteraciones moleculares encontradas en los tumores de tipo I, como K-ras, PTEN, b- catenina y la inestabilidad de microsatélites (20).

Carcinoma seroso papilar considerado muy agresivo con alta incidencia en metástasis, en comparación con pacientes con cáncer de ovario similar, con menos supervivencia a los 5 años que pacientes con carcinoma endometrioide (20).

2) MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo para determinar la asociación de cáncer de endometrio de alto grado (seroso papilar y células claras) con las variables histopatológicas de mal pronóstico, en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Gineco-obstetricia No. 4. "Luis Castelazo Ayala" Se autorizó el proyecto en el Comité de Investigaciones y Ética del Hospital de Gineco- Obstetricia, con número de registro R-2015-3606-5.

Se recabaron datos de los reportes histopatológicos del archivo del servicio de anatomía patológica de dicho hospital los cuales contaron con todos los elementos requeridos para este trabajo y que a continuación se señalan: nombre, edad, tipo histológico, grado histológico, invasión miometrial, invasión endocervical, metástasis.

Se identificaron pacientes a las que se les reportó cáncer de endometrio, posteriormente se separaron las pacientes con reporte de cáncer de endometrio de alto grado (seroso papilar y células claras) en el departamento de anatomía patología del Hospital de Ginecología No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social del año 2012 al 2014. Se contabilizaron reportes de cáncer de endometrio, además se contabilizo el número de reportes de cáncer de endometrio de alto grado, así como las variables histopatológicas de mal pronóstico Se realizó el vaciado de datos en la hoja de recolección y programa Excel.

Se efectuó un análisis epidemiológico, por lo que se calcularon porcentajes de los casos registrados, se realizaron tablas y gráficas de cada una de las variables a estudiar.

Se realizaron tablas de riesgo de los datos obtenidos, y posteriormente se hizo un análisis de los resultados, haciéndose una comparación con la literatura universal hasta el momento vigente.

Análisis estadístico: Se utilizó la estadística descriptiva y los resultados fueron expresados al presentar correlación entre los reportes de cáncer de endometrio de alto grado con sus variables histopatológicas.. Además se calcularon promedios (para las variables como la edad) y porcentajes.

Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo, transversal, y descriptivo.

3) ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:

En el periodo de estudio se realizaron un total de 127 reportes histopatológicos de cáncer de endometrio, de los cuales 25 casos (19.6%) se encontraron con reporte de cáncer de alto grado englobando 13 casos (10.2%) tipo seroso papilar, 1 caso (0.8%) tipo células claras y 11 casos (8.7%) tipo mixtos 1 caso (0.8%) de tipo mucinoso, y 102 casos (80.4%) casos con reporte de cáncer tipo endometriode. (Ver anexo 1, 4 y 5)

La media de edad fue 57,7 años (rango 30 a 87 años) (Ver anexo 2 y 3). Dentro de las variables histopatológicas de mal pronóstico se encuentran las siguientes:

Grado histológico se encontraron de los 3 tipos, grado I con un total de 46 casos (36.2%). Grado 2 con un total de 46 casos (36,2%) y un total de 35 casos (27.6%) dentro de los cuales están incluidos los 25 casos (19,6%) de tipo seroso papilar y de tipo células claras, los cuales son motivo del estudio, donde se descartaron los otros grados histológicos, y los 10 casos (7.8 %) con reporte de alto grado pero de tipo endometriode (Ver anexo 6).

Con respecto a la invasión miometrial en el reporte general de 127 casos, se reportó localización limitada al endometrio en 25 casos (19.7%), con extensión al miometrio en menos del 50% en 55 casos (43,3%), y con extensión de más de 50% del miometrio en 35 casos (27.6%). Dentro de los 25 reportes de cáncer de alto grado (tipo seroso papilar, células claras, mixtos), se encontraron 2 casos (8%) limitado al endometrio, con invasión menor de 50% de miometrio 8 casos (32%), con invasión mayor de 50% de miometrio, 15 casos (60%), encontrando en mayor porcentaje la invasión miometrial en reportes con cáncer de endometrio de alto grado con respecto a los pacientes con otro grado histológico (ver anexo 7 y 8).

En la extensión endocervical dentro de los 127 casos se encontró 16 casos (12,6%) con reporte de extensión endocervical, y 111 casos (87,4%) los cuales no tenían extensión de endocervix, Dentro de los 25 casos de cáncer de alto grado (seroso papilar, células claras y mixto), se encontró que 18 casos (72%) no contaba con extensión a endocervix, 7 casos (28%), si contaba con extensión endocervical encontrando con un porcentaje mayor de extensión a endocervix en pacientes con reporte de cáncer de endometrio de alto grado en comparación con otro grado y tipo histológico (ver anexo 9 y 10).

En lo que respecta a invasión vascular del total de 127 casos, 41 casos (32,3%) se encontraron con invasión vascular, 86 casos (67.7%) se encontraron sin invasión vascular, de los 25 casos reportados como alto grado 12 (48%) si contaba con invasión vascular, 13 (52%) no contaba

con invasión vascular, con mayor porcentaje de invasión vascular en los casos de cáncer de endometrio de alto grado (ver anexo 11 y 12).

Los reportes del total de 127 se encontraron 13 casos (10,2%) con reporte de metástasis ganglionar y 114 casos (89.8%) sin metástasis, dentro de los 25 casos de reporte de cáncer de alto grado se reportaron 6 casos (24%) con metástasis y 19 casos (76%) sin metástasis. Encontrando mayor frecuencia de metástasis en el tipo de alto grado (ver anexos 13 y 14).

Se realizaron tablas de contingencia para ver significancia estadística para el tipo histológico: donde no se encontró significancia estadística en tipo histológico de alto grado (seroso papilar, células claras y mixto con las variables extensión endocervical, invasión miometrial invasión vascular y metástasis con chi-cuadrada de Pearson de >0.05 en cada una de las variables en comparación con el tipo histológico endometrioide demostrando significancia estadística, con las variables histopatológicas, extensión endocervical, invasión vascular y metástasis con chi-cuadrada de Pearson de <0.05 (ver anexos 15,16,17,18 y 19).

4) DISCUSIÓN :

El cáncer de endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial. Es típicamente un cáncer de mujeres posmenopáusicas entre 55 y 85 años de edad, con una incidencia de 80 por cada 100,000 a partir de los 60 años (1).

En Estados Unidos de América, de acuerdo a las estadísticas del sistema de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales, del 2000 a 2007 el cáncer de endometrio ocupa el cuarto lugar en frecuencia (1).

En México ocupa el tercer lugar de los cánceres ginecológicos. Afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas, hasta en el 75% de los casos, y el restante 25% ocurre en pre menopáusicas. La incidencia del cáncer endometrial en mujeres jóvenes va de un 2 hasta un 14 %.

Las pacientes menores de 60 años tienen un pronóstico significativamente mejor con una supervivencia reportada de hasta 74% a 5 años, en comparación con las mayores de 70 años cuya supervivencia se reporta menor al 60% (7). Encontrándose en este estudio un rango de edad de 30 hasta 87 años, edad media de 57.7 años, coincidiendo con literatura internacional (1), con mayor incidencia de cáncer de endometrio de alto grado en mujeres post menopáusicas.

La histología endometriode tiene mejor pronóstico con una supervivencia reportada de 83% a 5 años, a diferencia de otras histologías llamadas en conjunto histologías no endometrioides, las cuales se caracterizan por un comportamiento más agresivo (7,8).

El carcinoma seroso papilar suele tener un comportamiento altamente agresivo, presentándose principalmente en pacientes mayores de 65 años y se ha reportado una supervivencia a 5 años de 53%. Respecto a la histología de células claras, la supervivencia a 5 años es de 62% (7,8). Dentro del estudio se encontraron 127 casos reportados de cáncer de endometrio, con mayor predominancia de adenocarcinoma tipo endometriode con 101 casos (79.5%) del total, el resto fue de alto grado tipo seroso papilar y de células claras 25 casos (19.6%). Correlacionando con literatura internacional (8,9), con respecto al estudio hay diferencia de 10% a 19.6% en relación a nuestros resultados probablemente dependiente del lugar de estudio de tercer nivel y lugar de referencia de pacientes con este diagnóstico así como el incremento en el diagnóstico de cáncer de endometrio de alto grado.

La invasión miometrial quizá sea el factor pronóstico más importante, se correlaciona con la presencia de metástasis ganglionares, con el índice de recidivas y supervivencia. Además, es un factor predictivo para fallas al tratamiento y recurrencia (7,8)] Reportandose .en nuestro estudio 25

reportes de cáncer de alto grado (tipo seroso papilar, células claras, mixtos), se encontraron 2 casos (8%) limitado al endometrio, con invasión menor de 50% de miometrio sólo 8 casos (32%), con invasión mayor de 50% de miometrio 15 casos (60%), encontrando en mayor porcentaje la invasión miometrial con respecto a los pacientes con otro grado histológico.

Respecto a la afectación cervical que se asocia con grados más altos, mayor profundidad de invasión miometrial y mayor volumen tumoral. Cuando existe afectación cervical aumenta el riesgo de metástasis ganglionar y a distancia la probabilidad de recidiva es mayor (7,8). En nuestro estudio se encontró dentro de los 25 reportes de cáncer de alto grado (seroso papilar, células claras y mixto), se observó que 18 (72%) de los casos no contaba con extensión a endocervix, 7 casos (28%), si contaba con extensión endocervical encontrando con un porcentaje mayor de extensión a endocervix en pacientes con reporte de cáncer de endometrio de alto grado en comparación a otro grado y tipo histológico.

Un factor de pronóstico, principalmente en asociación con tumores grado 3 o invasión miometrial profunda, con los cuales se asocia una mayor recurrencia a distancia, es la invasión vascular (9), En lo que respecta a invasión vascular del total de los 25 casos reportados como alto grado 12 (48%) si contaba con invasión vascular, 13 (52%) no contaba con invasión vascular, con mayor porcentaje de invasión vascular en los casos de cáncer de endometrio de alto grado con respecto al porcentaje de casos con reporte de cáncer tipo endometriode.

Las pacientes con cáncer de endometrio que tienen más riesgo de metástasis ganglionares son las que poseen invasión miometrial mayor al 50%, invasión al cérvix. Los reportes del total de 127 se encontraron 13 casos (10,2%) con reporte de metástasis ganglionar y 114 casos (89.8%) sin metástasis, dentro de los 25 casos de reporte de cáncer de alto grado se reportó 6 casos (24%) con metástasis y 19 casos (76%) sin metástasis. Encontrando mayor frecuencia de metástasis en el tipo de alto grado.

Se realizaron tablas de contingencia para ver significancia estadística para el cáncer de endometrio tipo endometriode con la extensión endocervical, invasión vascular y metástasis con chi-cuadrada de Pearson de 0.001 en cada una de las variables, demostrando significancia estadística, en comparación con cáncer de alto grado con las variables histopatológicas, chi-cuadrada de Pearson mayor de 0.05 no encontrando significancia estadística.

5) CONCLUSIONES:

- En nuestro estudio no se observó significancia estadística entre cáncer de endometrio de alto grado (seroso papilar, células claras, y mixtos) con las variables histopatológicas: invasión miometrial, extensión endocervical, invasión vascular, y metástasis con una $P > 0.05$.
- En nuestro estudio se observó significancia estadística entre cáncer de endometrio tipo endometrioide con las variables histopatológicas: extensión endocervical, invasión vascular y metástasis con chi-cuadrada de Pearson menor 0.05
- En nuestro estudio se encontró que el 19.6% de los reportes de cáncer de endometrio es de alto grado.
- Se encontró edad media de cáncer de endometrio en general de 57.7 años, en comparación con edad media de cáncer de endometrio de alto grado de 62.8 años.
- Las variables histopatológicas de mal pronóstico no tienen relación con cáncer de endometrio de alto grado, aun así cuentan con peor pronóstico per se que las de tipo endometrioide.

6)BIBLIOGRAFÍA

1. Siegal M, Deppa N, Cancer Statistics, 2013. American Cancer Society, January/ February 2013; 63:11-30.
2. Wright JD, et al. Contemporary management of endometrial cancer. Lancet 2012; 379:1352-1360.
3. Sorosky J. Endometrial cancer, ObstetGynecol 2012; 120: 383 – 97.
4. Grady D, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a metanalysisObstGynecol 1995; 85: 304- 313.
5. Weiderpass E, et al. Risk of endometrial Cancer following estrogen replacement with and withoutprogestins. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1131 – 1137.
6. American Cancer Society: Detailed Guide: Endometrial Cancer: What are the Risk Factors for Endometrial Cancer? Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2005. Last accessed December 13, 2013.
7. Vélez Campos A. Hurtado Estrada G. Epidemiología de los factores de riesgo y de pronóstico en cancer de endometrio . Arch Inv Mat inf 2010: II 95-101.
8. Goff BA, Kato D, Schimidt RA et al. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastastic spread. GynecolOncol 1994; 54 : 264-8.
- 9.-Creelman WT. Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis, and treatment. SeminOncol 1997 (1 Suppl 2): S1- 140- S141 – S 150.
10. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: A clinicopathological analysis. Am J Obstet Gynecol. 2005; 193:1640–4
11. Ramírez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: A literature review. GynecolOncol. 2004; 95:133–8.
- 12.Fadare O, Liang SX, Ulukus EC, Chambers SK, Zheng W. Precursors of endometrial clear cell carcinoma. Am J SurgPathol 2006 Dec;30:1519–30.

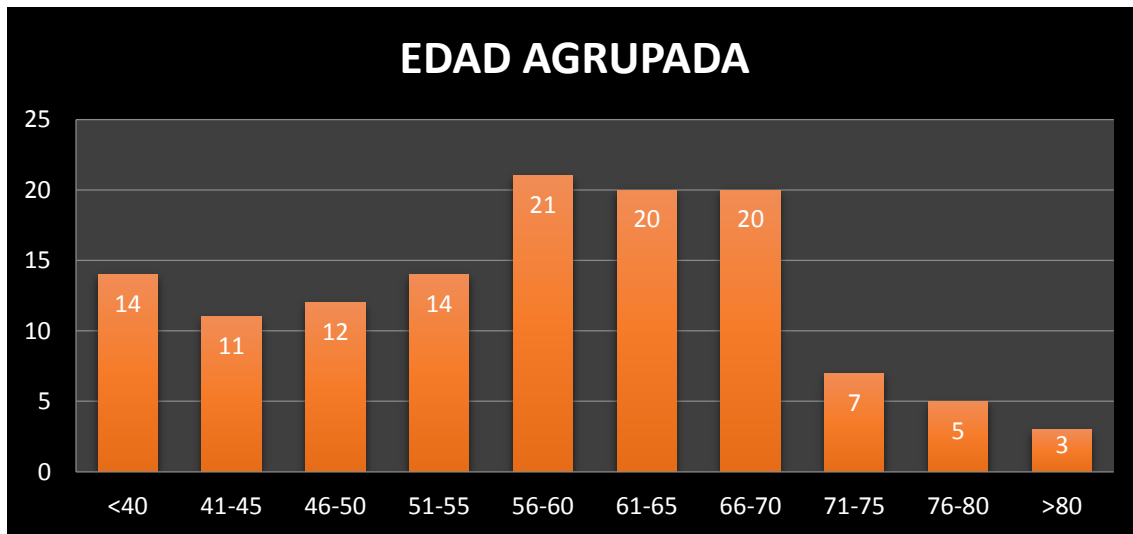
13. Alexander B, Boruta D. Management of women with clear cell endometrial cancer. *GynecolOncol* (2009)doi:10.1016.
14. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *ActaCytol* 2001 Jul–Aug;45:555–60.
15. Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, Shahabi S, Novetsky AP, Goldberg GL. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J ObstetGynecol* 2007 Mar;196 243 e1-5.
16. Wang J, Wieslander C, Hansen G, Cass I, Vasilev S, Holschneider CH. Thinendometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers. *GynecolOncol* 2006 Apr;101:120–5.
17. Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, Maisonneuve P, Boyle P. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *GynecolOncol* 2004 Dec;95:593–
18. Alektiar KM, McKee A, Lin O, Venkatraman E, Zelefsky MJ, McKee B, et al. Is there a difference in outcome between stage I–II endometrial cancer of papillary serous/clear cell and endometrioid FIGO Grade 3 cancer? *Int J RadiatOncolBiolPhys* 2002 Sep 1;54:79–85.
19. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006 Mar 13;94:642–6.
20. Plataniotis G, Castiglione M. Endometrial cancer: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment follow up, *Annals of Oncology* (supplement 5): v41- v45, 2010-7.

ANEXOS

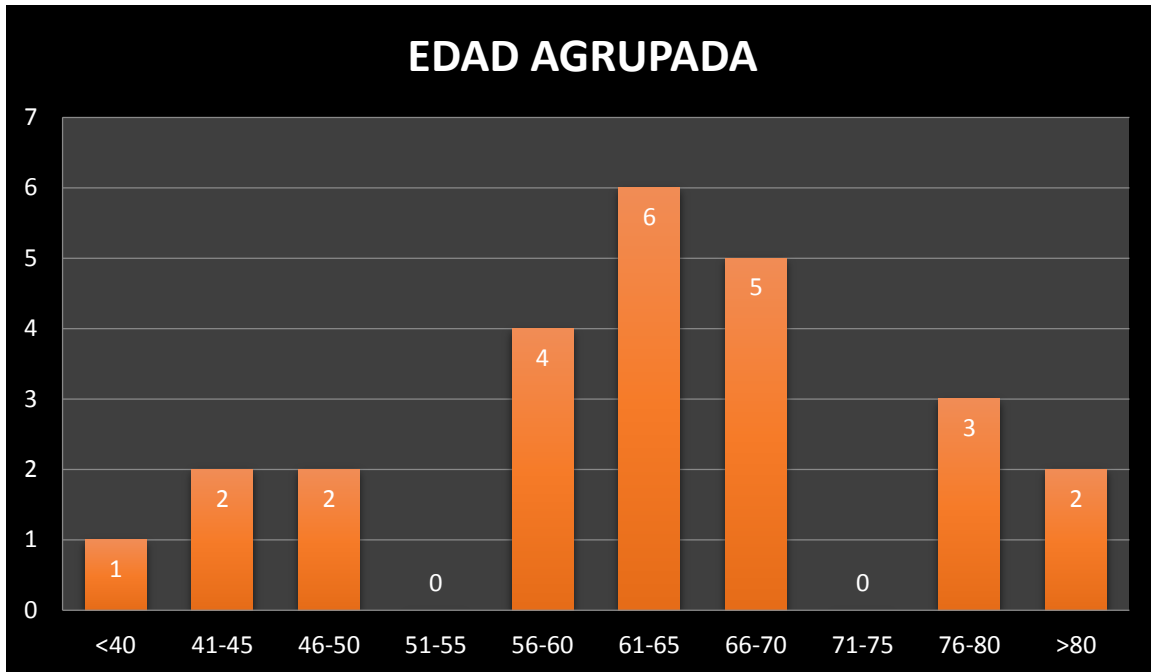
Anexo 1. Tabla de frecuencia de tipo histológico.

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------------------------------|------------|--------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | ADENOCARCINOMA CELULAS CLARAS | 1 | ,8 | ,8 | ,8 |
| | ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE | 101 | 79,5 | 79,5 | 80,3 |
| | ADENOCARCINOMA MIXTO | 11 | 8,7 | 8,7 | 89,0 |
| | ADENOCARCINOMA MUCINOSO | 1 | ,8 | ,8 | 89,8 |
| | ADENOCARCINOMA SEROSO | 13 | 10,2 | 10,2 | 100,0 |
| | Total | 127 | 100,0 | 100,0 | |

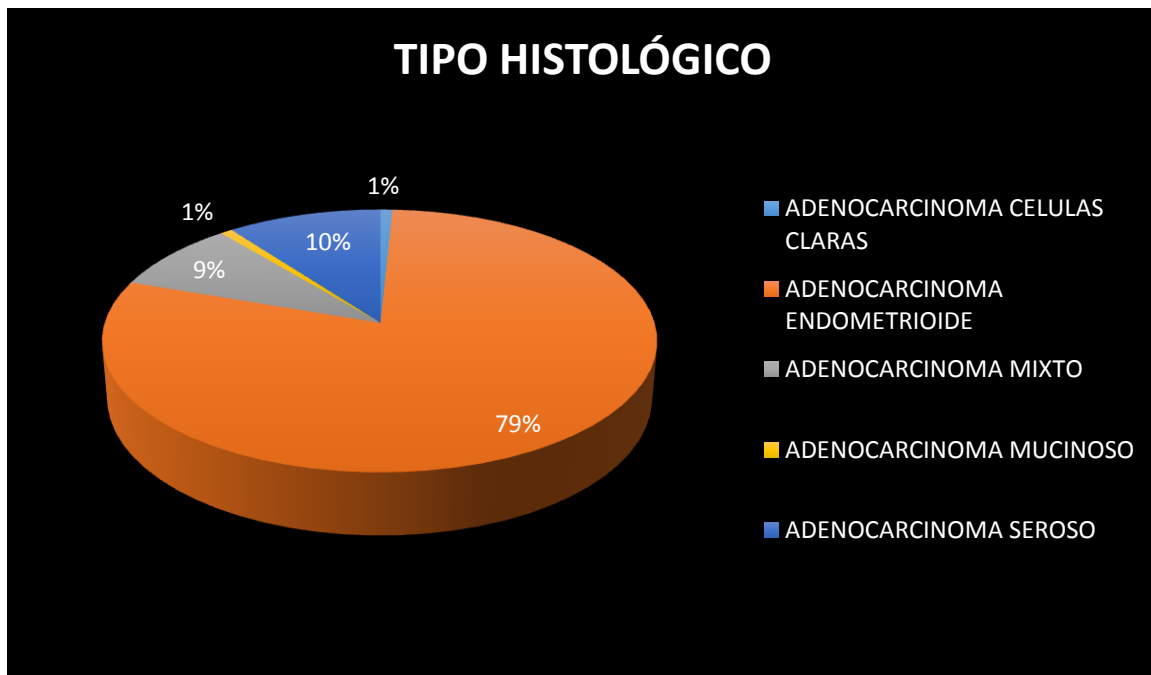
Anexo 2. Edad agrupada de cáncer de endometrio.



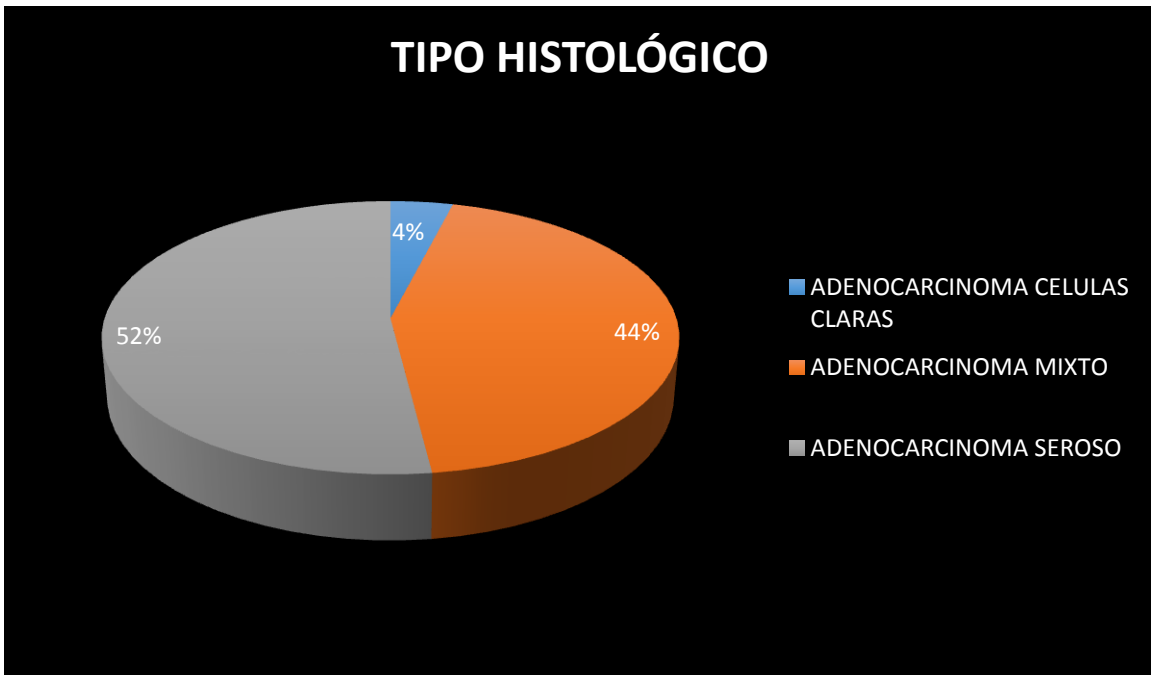
Anexo 3. Edad agrupada en cáncer de endometrio de alto grado.



Anexo 4. Tipo histológico en cáncer de endometrio



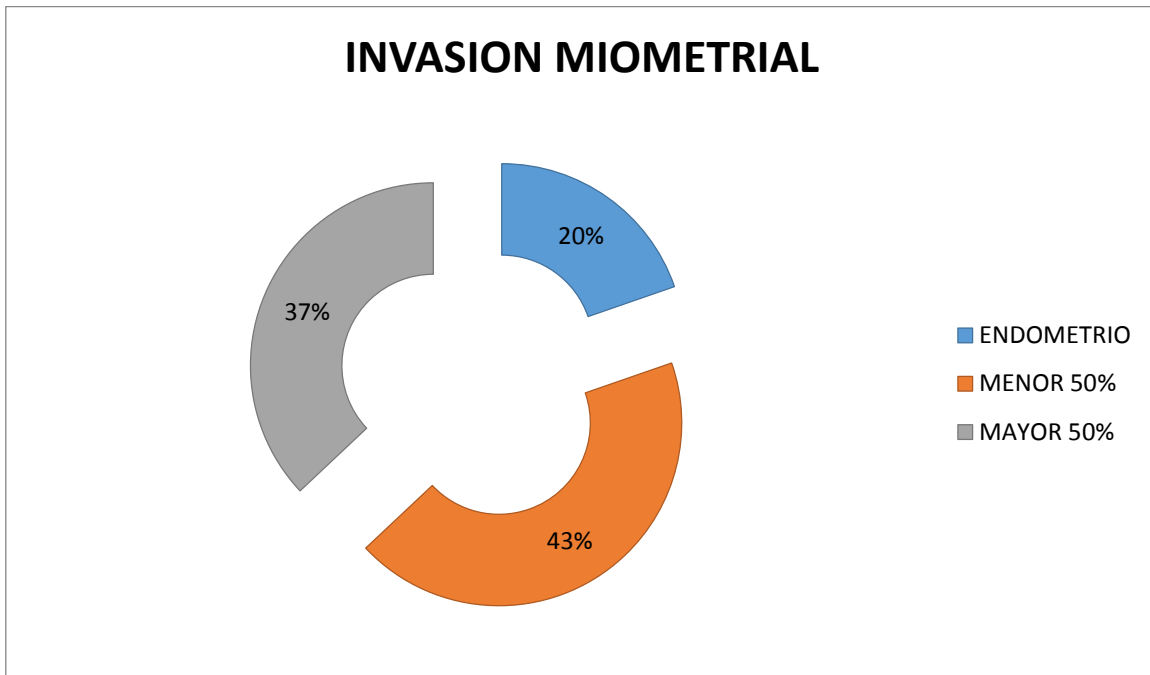
Anexo 5. Tipo histológico de endometrio de alto grado.



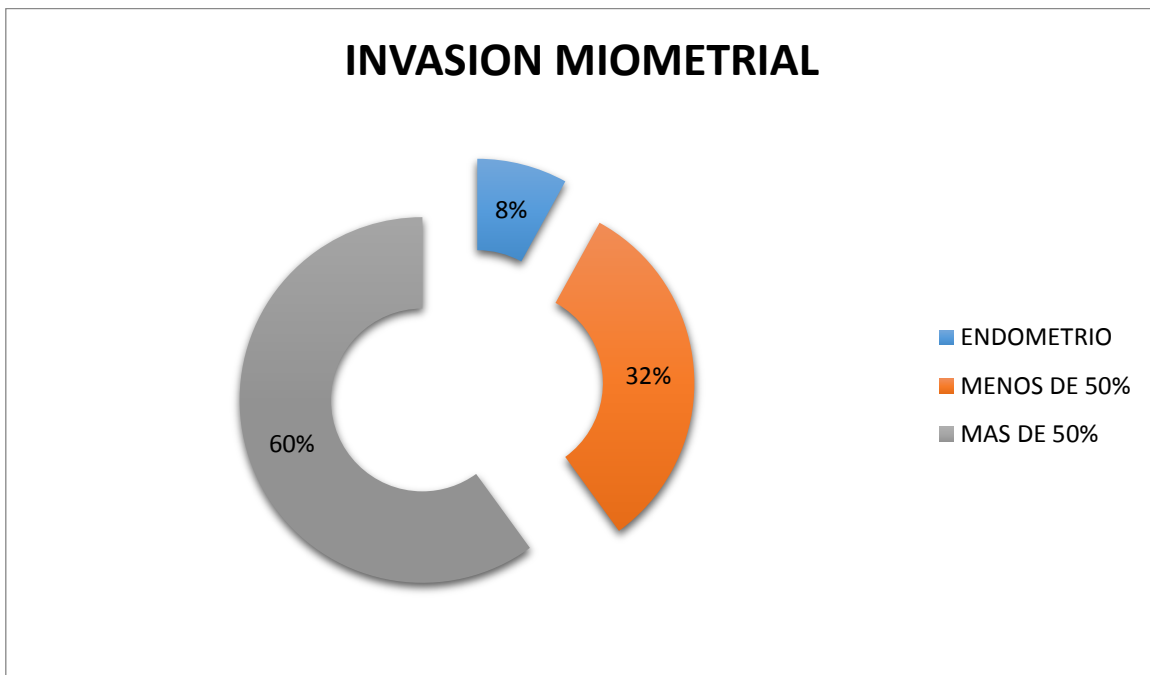
Anexo 6. Grado histológico en cáncer de endometrio.



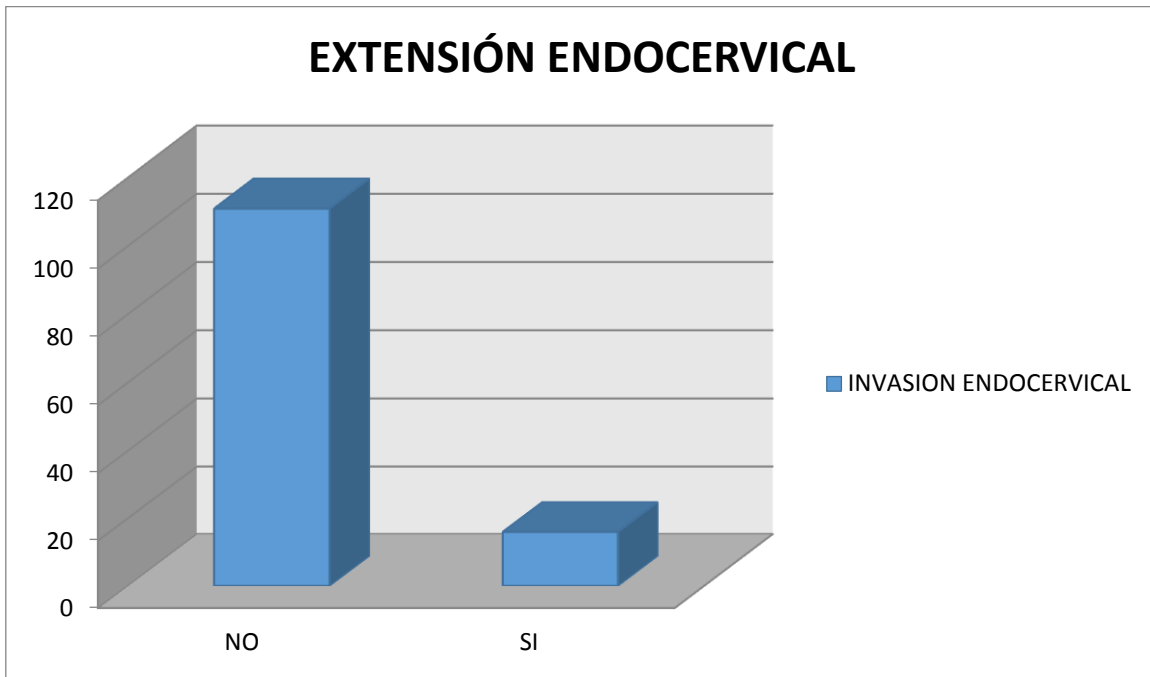
Anexo 7. Invasión de miometrio en cáncer de endometrio



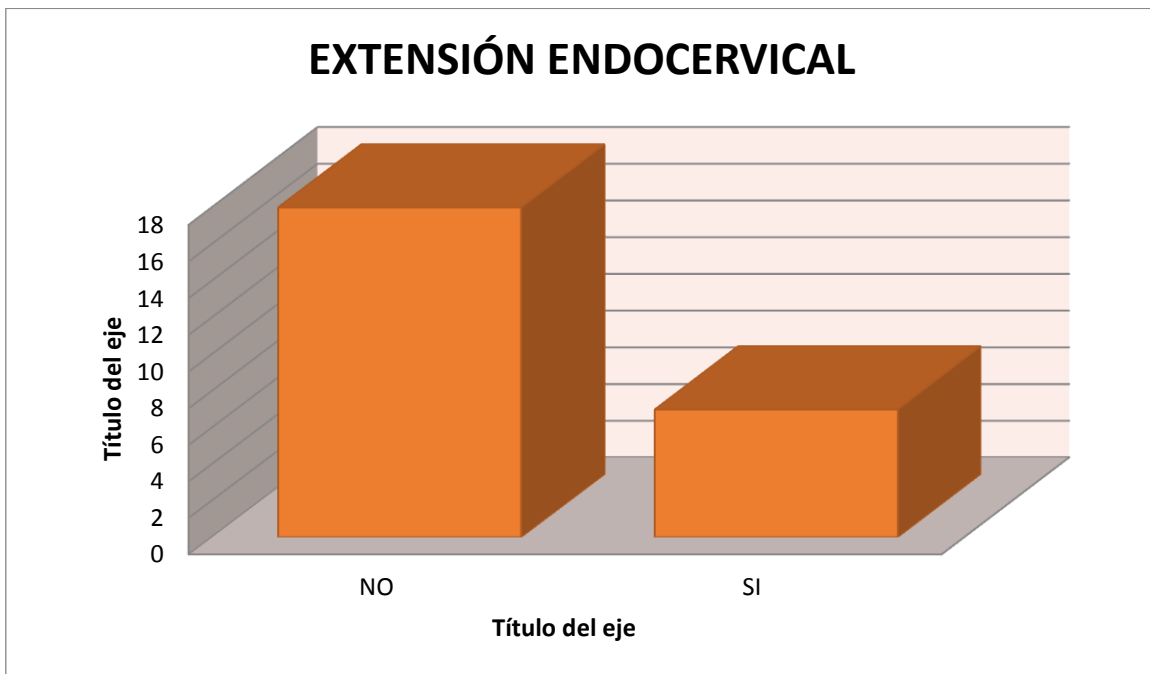
Anexo 8. Invasión a miometrio en cáncer de endometrio de alto grado



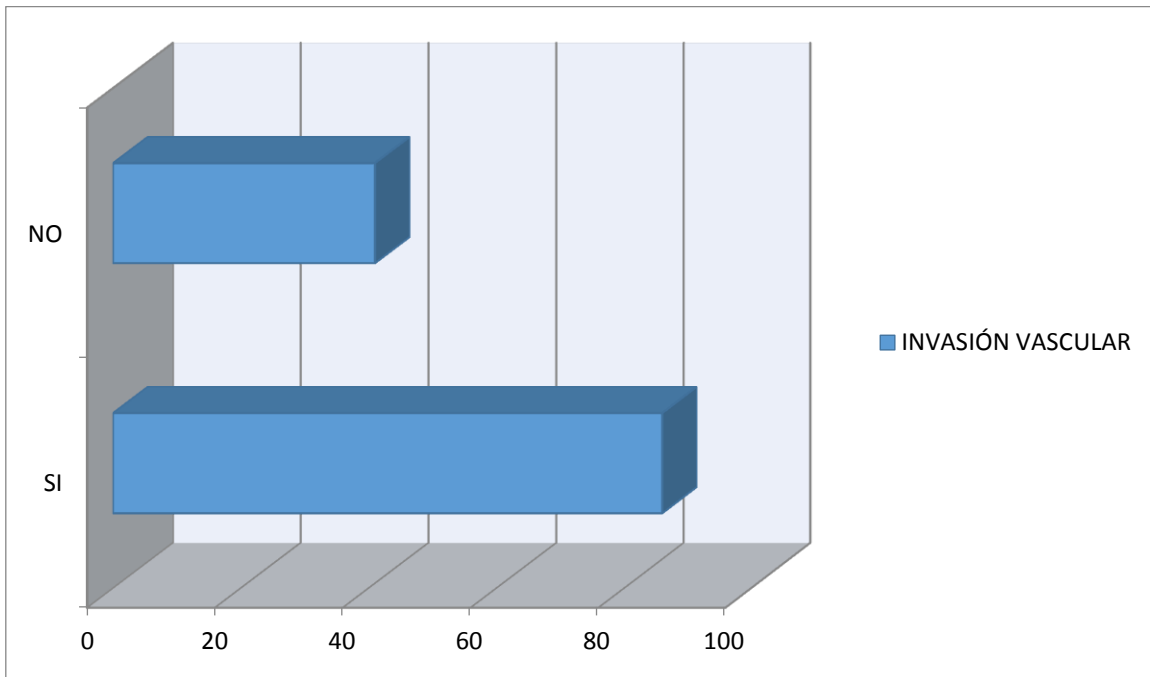
Anexo 9. Extensión endocervical en cáncer de endometrio



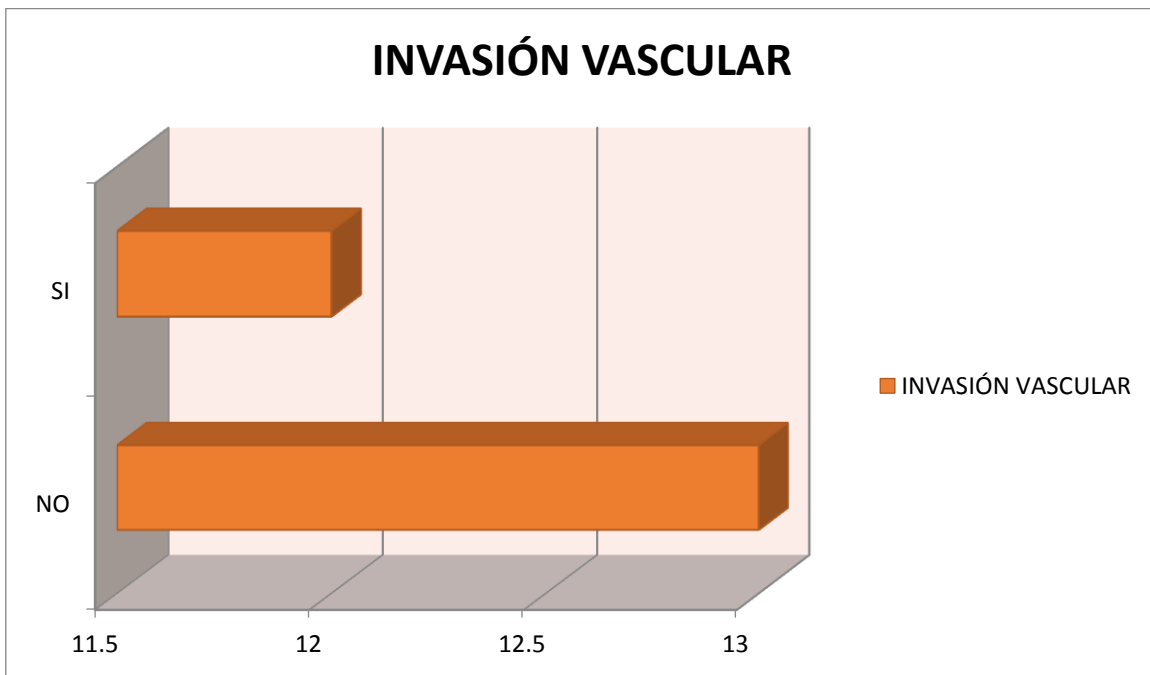
Anexo 10. Extensión endocervical en cáncer de endometrio de alto grado.



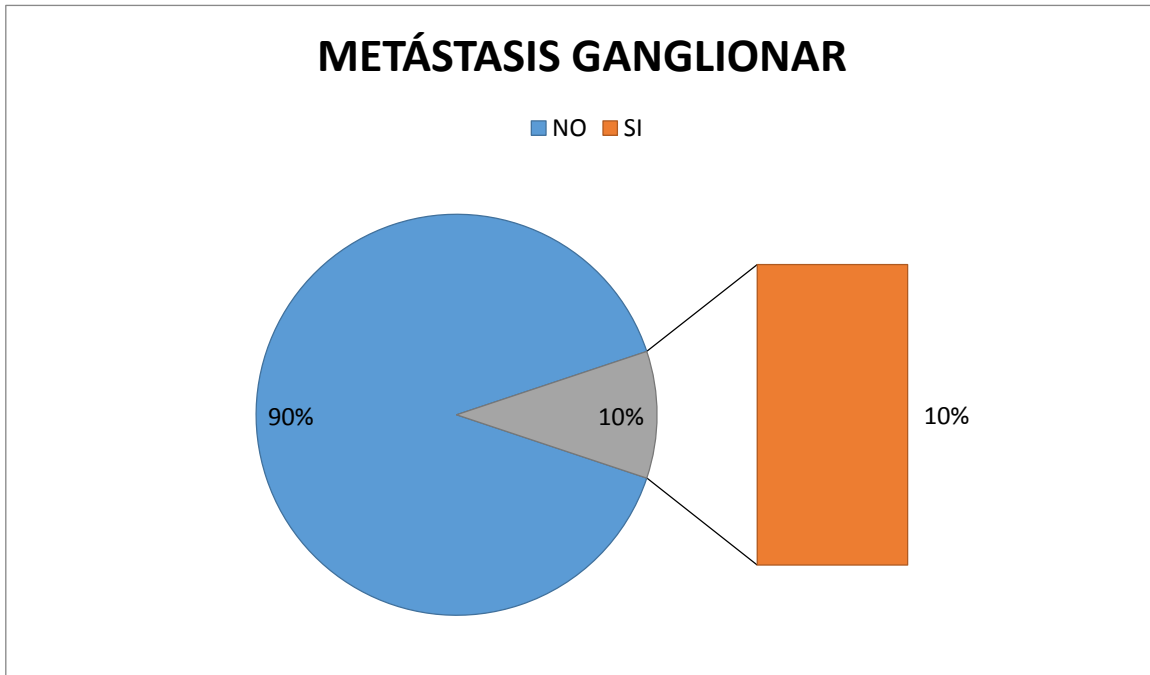
Anexo 11. Invasión vascular en cáncer de endometrio



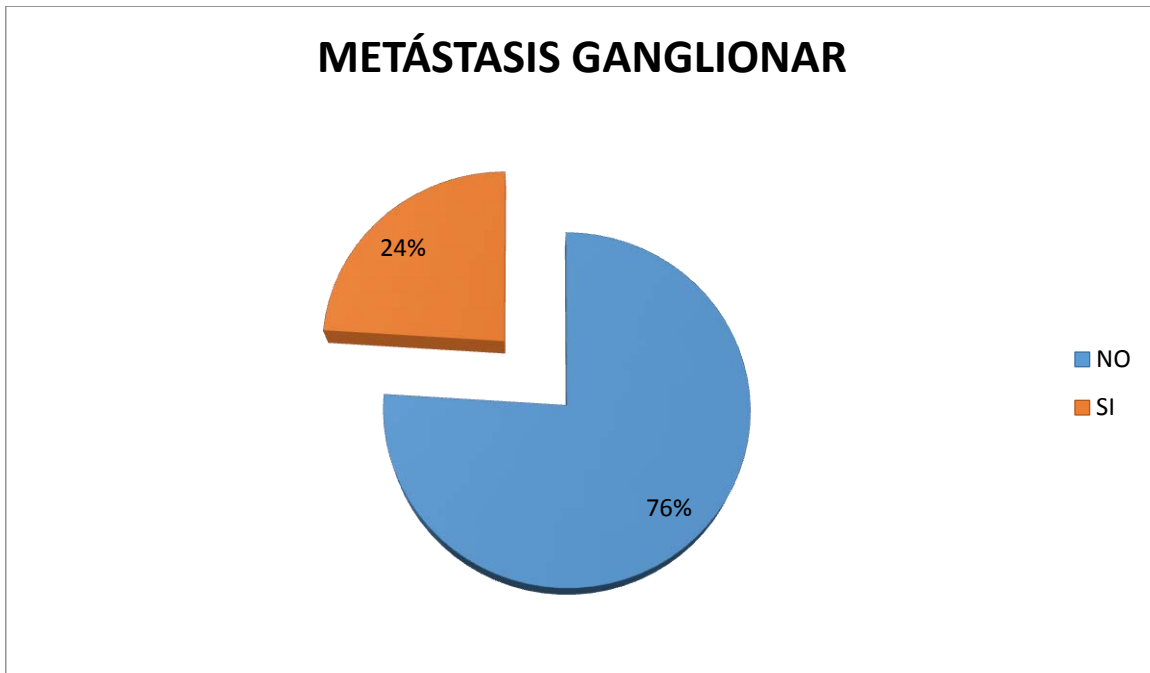
Anexo 12. Invasión vascular en cáncer de endometrio de alto grado.



Anexo 13. Metástasis ganglionar en cáncer de endometrio.



Anexo 14. Metástasis ganglionar en cáncer de endometrio de alto grado.



Anexo 15. Tabla de contingencia, no se observa significancia estadística entre tipo histológico con edad.

| | | EDAD (agrupado) | | Total |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|----------|-----------|
| | | 76 - 80 | 81+ | |
| TIPOHISTOLOGICO | ADENOCARCINOMA CELULAS CLARAS | 0 | 0 | 1 |
| | ADENOCARCINOMA MIXTO | 1 | 0 | 11 |
| | ADENOCARCINOMA SEROSO | 2 | 2 | 13 |
| Total | | 3 | 2 | 25 |

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Sig. asintótica ... |
|---------------------------|--------------------|----|---------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 9,580 ^a | 14 | ,792 |
| Razón de verosimilitudes | 10,498 | 14 | ,725 |
| N de casos válidos | 25 | | |

Anexo 16. Tabla de contingencia, no se observa significancia estadística entre tipo histológico con invasión de miometrio.

| | | INVASIONMIOMETRIO | | | Total |
|-----------------|-------------------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | ENDOMETRIO | MENOR 50% | MAYOR 50% | |
| TIPOHISTOLOGICO | ADENOCARCINOMA CELULAS CLARAS | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | ADENOCARCINOMA MIXTO | 2 | 2 | 7 | 11 |
| | ADENOCARCINOMA SEROSO | 0 | 6 | 7 | 13 |
| Total | | 2 | 8 | 15 | 25 |

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Sig. asintótica ... |
|---------------------------|--------------------|----|---------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 4,709 ^a | 4 | ,319 |
| Razón de verosimilitudes | 5,748 | 4 | ,219 |
| N de casos válidos | 25 | | |

Anexo 17. Tabla de contingencia, no se observa significancia estadística entre tipo histológico con extensión endocervical.

| | | EXTENSIONENDOCERVIX | | Total |
|------------------------|-------------------------------|---------------------|----------|-----------|
| | | NO | SI | |
| TIPOHISTOLOGICO | ADENOCARCINOMA CELULAS CLARAS | 1 | 0 | 1 |
| | ADENOCARCINOMA MIXTO | 7 | 4 | 11 |
| | ADENOCARCINOMA SEROSO | 10 | 3 | 13 |
| Total | | 18 | 7 | 25 |

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Sig. asintótica ... |
|---------------------------|-------------------|----|---------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,927 ^a | 2 | ,629 |
| Razón de verosimilitudes | 1,182 | 2 | ,554 |
| N de casos válidos | 25 | | |

Anexo 18. Tabla de contingencia, no se observa significancia estadística entre tipo histológico con invasión vascular.

| | | INVASIONVASCULAR | | Total |
|------------------------|-------------------------------|------------------|-----------|-----------|
| | | NO | SI | |
| TIPOHISTOLOGICO | ADENOCARCINOMA CELULAS CLARAS | 0 | 1 | 1 |
| | ADENOCARCINOMA MIXTO | 5 | 6 | 11 |
| | ADENOCARCINOMA SEROSO | 8 | 5 | 13 |
| Total | | 13 | 12 | 25 |

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Sig. asintótica ... |
|---------------------------|--------------------|----|---------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 1,746 ^a | 2 | ,418 |
| Razón de verosimilitudes | 2,136 | 2 | ,344 |
| N de casos válidos | 25 | | |

Anexo 19. Tabla de contingencia, no se observa significancia estadística entre tipo histológico con metástasis.

| | | METASTASIS | | Total |
|------------------------|----------------------------------|------------|----------|-----------|
| | | N | S | |
| TIPOHISTOLOGICO | ADENOCARCINOMA CELULAS CLARAS | 1 | 0 | 1 |
| | ADENOCARCINOMA MIXTO | 8 | 3 | 11 |
| | ADENOCARCINOMA SEROSO | 10 | 3 | 13 |
| Total | | 19 | 6 | 25 |

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Sig. asintótica ... |
|-----------------------------|-------------------|----|------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,386 ^a | 2 | ,824 |
| Razón de verosimilitudes | ,618 | 2 | ,734 |
| N de casos válidos | 25 | | |



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA **12/02/2015**

LIC. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CARCINOMA DE ENDOMETRIO DE ALTO GRADO Y SU ASOCIACIÓN A VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS DE MAL PRONÓSTICO.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2015-3606-5 |

ATENTAMENTE

DR.(A). OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL