



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**DELEGACIÓN NORTE DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA NO. 3
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

TITULO DE LA TESIS:

**“UTILIDAD DEL SISTEMA DE PUNTAJE DE GUNGORDUK EN CÁNCER
DE ENDOMETRIO OCULTO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA
ENDOMETRIAL CON ATIPIAS.”**

NÚMERO DE REGISTRO:

R-2017-3504-9

TESIS:

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. MARIA ESMERALDA PARTIDA NAVARRO

ASESOR:

DRA. ZARELA LIZBETH CHINOLLA ARELLANO

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DEL 2018.



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.

DEDICATORIA

A mis padres, por todo el esfuerzo, los sacrificios, el amor y las palabras de aliento que me brindaron durante todos estos años, ya que a pesar que he estado lejos de casa, siempre están a mi lado apoyándome en los momentos más difíciles. No tengo palabras para agradecerles lo orgullosa que estoy de que sean mis padres, les quiero dedicar este logro a ustedes ya que fueron mi pilar principal durante estos años.

A la Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano, por su apoyo, y disponibilidad durante el desarrollo del protocolo, gracias por la paciencia y ser una excelente asesora; ya que siempre estuvo dispuesta y busco el tiempo para resolver mis dudas y apoyarme.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

Área de adscripción: Servicio de Ginecología UMAE HGO No.3 CMN "La Raza" IMSS Ciudad de México.

Domicilio: Dom. Av. Vallejo S/N, esq. Antonio Valeriano, Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F, CP. 02980

Teléfono: 57245900

Correo electrónico: Email: zareliz@hotmail.com

Área de Especialidad: Ginecología – Biología de la Reproducción Humana

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Nombre: Rogelio Robles Morales

Área de adscripción: Servicio de Oncología Quirúrgica UMAE HGO No.3 CMN "La Raza" IMSS Ciudad de México.

Domicilio: Dom. Av. Vallejo S/N, esq. Antonio Valeriano, Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F, CP. 02980

Teléfono: (55) 65467202

Correo electrónico: rroblesmd@gmail.com

Área de Especialidad: Ginecología- Oncológica

Nombre: María Esmeralda Partida Navarro

Área de adscripción: Residente de segundo año de la especialidad de rama de Urología Ginecológica UMAE HGO No.3 CMN "La Raza" IMSS Ciudad de México.

Domicilio: Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México, CP. 02980

Teléfono: (638) 1130685

Correo electrónico: Mary_1086@hotmail.com

Área de Especialidad: Ginecología – Obstetricia

UNIDADES (ES) Y DEPARTAMENTO (S) DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO

Unidad: Centro Médico Nacional. "La Raza" UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 "Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez" Departamento de Ginecología.

Delegación: Norte

Dirección: Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México, CP. 02980

Ciudad: Ciudad de México

FIRMAS DE AUTORIZACION

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de educación e investigación en salud.
UMAE hospital de Gineco- Obstetricia No. 3 CMN La Raza

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefe de la división de Educación en Salud
UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 CMN La Raza

Dr. Juan Antonio García Bello
Jefe de la división de investigación en Salud
UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 CMN La Raza

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Investigador Responsable
Médico Adscrito al Servicio de Ginecología
UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 La Raza.

INDICE

RESUMEN.....	9	
MARCO TEORICO.....	10	
CANCER DE ENDOMETRIO		
Epidemiología.....	10	
Factores de riesgo	11	
Estadios y tratamiento quirúrgico.....	13	
Factores de riesgo para metástasis nodales.....	14	
PATOLOGIA ENDOMETRIAL		
Sistema de clasificación.....	15	
Diagnóstico.....	16	
Coexistencia de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio.....	17	
Modelo de puntuación para cáncer de endometrio oculto.....	19	
JUSTIFICACION.....	21	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22	
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	22	
OBJETIVOS		
Objetivo general.....	23	
Objetivos específicos.....	23	
HIPOTESIS.....	23	
MATERIAL Y METODOS		
Tipo de estudio.....	24	
Lugar de realización del estudio.....	24	
UNIVERSO DE TRABAJO		24
CRITERIOS DE SELECCIÓN		
Criterios de inclusión.....	24	
Criterios de exclusión.....	25	
Criterios de eliminación.....	25	
VARIABLES.....	26	
DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO.....	28	
ASPECTOS ESTADISTICOS		
Análisis de los datos.....	28	
Tamaño de la muestra.....	29	

ASPECTOS ETICOS.....	30
ASPECTOS ESPERADOS.....	32
RESULTADOS.....	33
DISCUSION.....	37
CONCLUSION.....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	41
ANEXOS.....	45

RESUMEN

“UTILIDAD DEL SISTEMA DE PUNTAJE DE GUNGORDUK EN CÁNCER DE ENDOMETRIO OCULTO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA ENDOMETRIAL CON ATIPIAS.”

Chinolla-Arellano ZL., Partida-Navarro E., Robles-Morales R.

Centro Médico Nacional. “La Raza” UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3
“Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez” Departamento de Ginecología.

ANTECEDENTES. El cáncer uterino es la neoplasia ginecológica más común en los países desarrollados. La incidencia es de 14.7 por 100.000 y la tasa de mortalidad es de 2.3 por 100.000. La hiperplasia endometrial atípica (HEA) es precursora de cáncer endometrial y hasta el 23-30% progresarán a cáncer. La falta de precisión diagnóstica del carcinoma endometrial (CE) antes de la operación, puede causar etapificación inadecuada y un tratamiento subóptimo. Hasta el 59% de las hiperplasias endometriales con atipia tienen un cáncer endometrial oculto.

OBJETIVO. Describir la utilidad del sistema de Puntaje de Gungorduk en cáncer endometrial oculto en pacientes que presentan hiperplasia endometrial con atipias.

METODOS. Se realizó un estudio transversal, observacional, analítico y retrospectivo, se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de hiperplasia endometrial con atipias, que fueron sometidas a histerectomía en la UMAE HGO N° 3 CMN La Raza, de Enero 2012 a Diciembre del 2016, se recolectaron los datos que considera el Puntaje Gungorduk y se realizó un análisis de datos, se determinó la utilidad del sistema de puntaje. **ANALISIS ESTADISTICO.** Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), negativo (VPN), exactitud de la prueba (EP), tasas de probabilidad del puntaje total y de cada factor de riesgo contemplado en el mismo.

RESULTADOS: Se encontró una prevalencia de cáncer de endometrio oculto de 40.3%. Al evaluar el sistema de puntaje de Gungorduk en nuestras pacientes el área bajo la curva (AUC) fue de 0.701 (IC 95% 0.576, 0.826; p= 0.006), el mejor punto de corte de 6.5 en la escala de Gungorduk con sensibilidad 66.7%, especificidad 66.0%, VPN 74.2%, VPP 56.2%, EP 65.6%.

CONCLUSIONES: El sistema de Puntaje de Gungorduk para la detección de Cáncer endometrial oculto en la Hiperplasia Endometrial con Atipias en nuestra población no tuvo un porcentaje significativo de sensibilidad y especificidad

PALABRAS CLAVE: Cáncer, endometrial, hiperplasia, atipia.

MARCO TEORICO

Carcinoma endometrial

Epidemiología

En todo el mundo en el año 2012, 527.600 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de útero (1). El cáncer uterino es la neoplasia ginecológica más común en los países desarrollados; para las mujeres con 74 años de edad, la incidencia es de 14,7 por 100.000 y la tasa de mortalidad es de 2,3 por 100.000 (1). En los países en desarrollo, es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente (el cáncer cervical es más común); para las mujeres con 74 años de edad, la incidencia es de 5,5 por 100.000 y la tasa de mortalidad es de 1,5 por 100.000.

En los Estados Unidos, el cáncer uterino es la neoplasia ginecológica más común y tiene una incidencia mayor que el promedio de los países desarrollados. Esto puede ser atribuible al aumento de la obesidad u otros factores de riesgo en la población de los EE. UU. Hay más de 60.000 casos y (2). El pronóstico en etapas tempranas es favorable con tasas de supervivencia del 80%.

En el mundo es la segunda causa de cáncer ginecológico, mientras que en México ocupa la cuarta causa con una incidencia del 16.9% y una mortalidad del 11.9%, según las estadísticas reportadas por OMS GLOBOCAN 2012 (3). En la mayoría de los casos se diagnostican en mujeres posmenopáusicas, entre 55-65 años; solo el 25% de los mismos se presentan en mujeres pre-menopáusicas y el 5% en mujeres menores de 40 años. En general, la mujer tiene un riesgo de 2.5% de por vida de desarrollar cáncer de endometrio (CE), que representa el 6% de todos los cánceres en las mujeres (4).

Se conocen múltiples factores de riesgo predisponentes para presentar patología endometrial las cuales predisponen a su vez a desarrollar cáncer de endometrio, entre ellos son: la nuliparidad, menarca temprana, menopausia tardía, obesidad, diabetes, hipertensión, uso de tamoxifeno, terapia con estrógenos sin oposición, anovulación crónica y la dieta rica en grasas; y se sabe que estos son exactamente los mismos para el desarrollo de hiperplasia endometrial (5). Entre los carcinomas endometriales, hay dos categorías histológicas, que difieren en la incidencia, la capacidad de respuesta a estrógenos, y el pronóstico (6).p

Tipo I: tumores de histología endometroide que son de grado 1 ó 2; Estos comprenden aproximadamente 80 por ciento de los carcinomas endometriales. Estos tumores suelen tener un pronóstico favorable, son secundarios a efecto de estrógenos y puede estar precedido por una neoplasia intraepitelial (y / o endometrial).

Tumores de tipo II representan el 10 a 20 por ciento de los carcinomas endometriales. Incluyen los tumores de histología no endometroide: de células claras seroso, mucinoso, escamosas, células de transición, mesonéfrico, e indiferenciada. Estos tumores suelen ser de alto grado, tienen un mal pronóstico, y no están claramente asociados con la estimulación de estrógenos. Una lesión precursora rara vez se identifica (6).

Factores de riesgo para patología endometrial:

Los factores de riesgo para carcinoma endometrial son similares a los de la hiperplasia endometrial. La mayoría de estos factores de riesgo implican la exposición del endometrio al estrógeno continuo sin oposición por una progestina. Este efecto puede deberse a una hormona endógena o exógena. Existen pues una serie de factores que se consideran de riesgo para padecer el primer tipo, pero por lo que se refiere al segundo no podemos decir lo mismo, por lo que los factores de riesgo que expondremos se refieren, fundamentalmente, Al tipo I.

Edad: El carcinoma endometrial usualmente ocurre en mujeres posmenopáusicas (media de edad al diagnóstico de 61 años). Las mujeres menores de 50 años de edad que desarrollaron cáncer endometrial tienen otros factores de riesgo como obesidad o anovulación crónica. El riesgo relativo para mujeres de 50 a 70 años es de 1.4 (7).

Obesidad: Las mujeres obesas tienen más probabilidad de desarrollar carcinoma endometrial. En un meta análisis de 19 estudios prospectivos que incluyeron tres millones de mujeres, cada incremento en el índice de masa corporal de 5kg/m, tenían mayor riesgo de desarrollar carcinoma endometrial (RR 2). Las mujeres con obesidad severa (IMC >40) tienen más probabilidad de desarrollar cáncer endometrial que las mujeres con IMC < 30, y tienen un subtipo histológico menos agresivo [8].

Terapia estrogénica sin oposición: Es ampliamente conocido que la terapia de estrógenos sistémica (oral, parche, anillo vaginal con dosis sistémica) sin oposición de

progestinas en una mujer con útero resulta en un riesgo incrementado de hiperplasia o carcinoma endometrial. En múltiples estudios de casos y controles, así como en estudios prospectivos se demostró un incremento de la incidencia de carcinoma endometrio, con un riesgo relativo de 1.1 hasta el 15. El riesgo está relacionado con la dosis y tiempo de uso de cada paciente (7).

Diabetes e hipertensión arterial crónica: Las mujeres con diabetes mellitus y/o hipertensión tienen un riesgo incrementado para carcinoma. El riesgo de desarrollar carcinoma endometrial es más alto en la diabetes tipo 2 que la tipo1. La dieta alta en carbohidratos está asociada con hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y niveles elevados de factor de crecimiento similar a la insulina que juega un papel en la proliferación endometrial y desarrollo de carcinoma endometrial, con un riesgo relativo de 2(9).

Tamoxifeno: El uso del tamoxifeno aumenta el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres postmenopáusicas [10]. El riesgo de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas no se ha establecido. Esto se demostró en un meta-análisis de dos grandes ensayos aleatorios incluyeron más de 20.000 mujeres que usaron tamoxifeno durante cinco o más años para la prevención del cáncer de mama. El tamoxifeno en comparación con placebo resultó en un aumento significativo del riesgo de cáncer uterino para las mujeres ≥ 50 años de edad (2,6 frente a 0,8 por ciento; Con un riesgo relativo de 3,32; pero no para las mujeres < 50 años de edad RR 1.19 (10).

Tabla 1. Factores de riesgo con R.R.	
Factor de riesgo	Riesgo relativo
Edad	1.4% de prevalencia de cáncer endometrial en mujeres de 50 a 70 años
Obesidad	1,2 para el sobrepeso (IMC 25,0 a $< 30 \text{ kg / m}^2$), 1,7 para la obesidad clase 1 ($30,0 \text{ a } < 35 \text{ kg / m}^2$), 2,2 para la obesidad clase 2 ($35,0 \text{ a } 39,9 \text{ kg / m}^2$), 3,1 para la obesidad de clase 3 ($\geq 40,0 \text{ kg / m}^2$).
Diabetes mellitus	2
Terapia estrogénica sin oposición	2-10
Anovulación crónica	2
Terapia con tamoxifeno	2
Menopausia tardía (> 55 años)	3
<i>Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society directrices para la detección temprana de cáncer: Actualización de las directrices de detección temprana para cáncer de próstata, colorrectal y endometrio. CA Cancer J Clin 2001; 51:38 (11).</i>	

Estadios y tratamiento quirúrgico primario.

El carcinoma endometrial se estadifica quirúrgicamente de acuerdo con el sistema de clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia 2010 (FIGO) / TNM. En el sistema de estadificación de 2010, la definición de la etapa I se cambió para incluir sólo dos subespecies: IA (tumor limitado al endometrio o invade menos de la mitad del miometrio) e IB (el tumor invade la mitad o más del miometrio). Esta clasificación es más capaz de predecir el pronóstico que el sistema anterior (12).

Dado que los factores de pronóstico más importantes en esta neoplasia son la invasión del miometrio y la afección ganglionar, se requiere de una cirugía adecuada para poder definirlos. Se recomienda que todas las pacientes con CE deban obtener el beneficio de una cirugía etapificadora completa, que comprende:

- Citología peritoneal.
- Histerectomía total abdominal con salpingo-ooforectomía bilateral.
- Linfadenectomía pélvica y para-aórtica bilateral en pacientes con tumores G3, invasión miometrial > 50%, o tumor fuera del cuerpo uterino. La evaluación de toda la cavidad abdominal debe ser realizada y los tejidos removidos deben estudiarse por separado por parte del patólogo.

La cirugía sola suele ser curativa para las mujeres con enfermedad de bajo riesgo (histología endometriode, grado 1 ó 2, confinada al endometrio, sin ningún otro factor de riesgo de persistencia o recurrencia). Sin embargo, la omentectomía se realiza con frecuencia en pacientes con histología de células serosas o claras. La linfadenectomía pudiera suplirse por el muestreo o extracción selectiva de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos de muestreo o extracción se realizan selectivamente. Como mínimo, estos nódulos son palpados y los ganglios linfáticos sospechosos son resecados.

Si bien no hay consenso universal en cuanto al estudio transoperatorio de la pieza quirúrgica uterina, varios autores recomiendan que debe ser valorada macroscópicamente en el transoperatorio para determinar la extensión de la enfermedad uterina, ya que proporciona cierta dirección en cuanto a la extensión de la estadificación quirúrgica que se requiere (es decir, si se necesita o no, una evaluación de los ganglios linfáticos), ya que, a su vez, puede repercutir en las

recomendaciones para el tratamiento adyuvante. Un meta-análisis de 16 estudios incluyendo 2567 mujeres con cáncer de endometrio evaluó el rendimiento diagnóstico de la inspección macroscópica intraoperatoria para determinar la profundidad de la invasión miometrial y encontró una sensibilidad del 75% y una especificidad del 92% (13).

Prevalencia y factores de riesgo para las metástasis nodales

La tasa de afectación ganglionar, varía según la etapa y el grado histológico del tumor. El riesgo va del 3 al 5% en los pacientes con tumores bien diferenciados y superficialmente invasivos bien diferenciados, mientras que es tan alto como el 20% en tumores mal diferenciados con invasión profunda. Además, la presencia de cualquiera de las siguientes variables indica un alto riesgo de afectación ganglionar, incluso en aparente enfermedad en estadio I; por lo tanto, la presencia de cualquiera de estas características sugiere un beneficio en la resección quirúrgica de los ganglios linfáticos:

- Células serosas, células claras o de alto grado
- Invasión miometrial mayor del 50 %
- Tumor grande (> 2 cm de diámetro o que llena la cavidad endometrial)

Las mujeres con estas características, que no se someten al menos a muestreo de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos en el momento de la cirugía tendrán una estadificación con una intervención adicional. Dada la importancia de la participación de los ganglios linfáticos en la estadificación y el tratamiento adyuvante, la evaluación de los ganglios linfáticos es mejor realizada por los cirujanos con experiencia, como los oncólogos ginecólogos (14-15).

Patología endometrial

La hiperplasia endometrial se caracteriza por: una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular. En comparación con el endometrio proliferativo, hay un aumento en la proporción glándula endometrial: estroma (> 50%) que la observada en el endometrio proliferativo normal (16). Los dos principales sistemas de clasificación para la hiperplasia endometrial son el: sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2015 y el sistema de neoplasias intraepiteliales endometriales, el sistema de la OMS es el más ampliamente utilizado.

Sistemas de clasificación

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud - El sistema de clasificación de la hiperplasia endometrial de la OMS de 2015 sólo tiene dos categorías:

- Hiperplasia sin atipia (no neoplásica)
- Hiperplasia atípica (neoplasia intraepitelial endometrial)

Riesgo de progresión a cáncer

Previamente, la clasificación de OMS de la hiperplasia endometrial de 1994 había sido el sistema más utilizado. La clasificación de la OMS de la hiperplasia endometrial en 1994 tenía cuatro categorías, tabla 2:

Tabla 2. Clasificación de la OMS para hiperplasia endometrial.

Categoría	Incidencia de progresión a cáncer de endometrio
Hiperplasia simple	1%
Hiperplasia compleja	3%
Hiperplasia simple con atipias	8%
Hiperplasia Compleja con atipias	29%

Es bien conocido que la hiperplasia endometrial atípica es precursora de cáncer endometrial, y el 23-30% de las pacientes con hiperplasia endometrial atípica progresaran a cáncer.

El sistema de la OMS del 2015 tiene como objetivo reducir la confusión asociada con numerosos términos patológicos, y también para reflejar que la hiperplasia sin atipia es un cambio no neoplásico. Por el contrario, se ha encontrado que la hiperplasia con atipia exhibe muchos cambios celulares y genéticos que se asocian típicamente al carcinoma invasor (17).

Clasificación de las neoplasias intraepiteliales endometriales (EIN) - El sistema de clasificación de neoplasias intraepiteliales endometriales fue propuesto por un grupo internacional de patólogos ginecológicos en el año 2000. El sistema EIN no ha ganado amplia aceptación, probablemente debido al costo y/o la falta de experiencia con el componente de puntuación computarizado.

El sistema EIN define dos clases de cambios endometriales: neoplasia benigna e intraepitelial:

Hiperplasia benigna del endometrio (HE, no neoplásica) - Cambios típicamente observados con anovulación u otra etiología de la exposición prolongada al estrógeno. La morfología de la HE varía desde el endometrio proliferativo con unos cuantos quistes (endometrio proliferativo persistente) hasta una endometrio más voluminoso con muchas glándulas dilatadas y contorsionadas que en otros sistemas han sido designadas como "hiperplasia glandular quística", "hiperplasia leve" o "hiperplasia simple".

Neoplasia intraepitelial endometrial (EIN). El apilamiento epitelial en EIN desplaza el estroma hasta un punto en el que el volumen del estroma es inferior, aproximadamente la mitad del volumen total de tejido en el endometrio no secretor y, típicamente, las células aparecen clonadas morfológicamente y distintas del endometrio circundante (18).

Es difícil distinguir una lesión precursora (EIN) del carcinoma endometrial. La hiperplasia atípica o EIN se distingue del carcinoma endometrial grado 1 por hallazgos que sugieren invasión, incluyendo: patrón invasivo de glándulas que infiltran estroma reactivo (el más definitivo), glándulas cribiformes o crecimiento confluyente (falta de estroma entre las glándulas). La atipia nuclear marcada, especialmente en el contexto del endometrio atrófico de fondo, puede estar presente en cualquiera de las neoplasias serosas intraepiteliales endometriales o "carcinoma intraepitelial", que se asocia frecuentemente con carcinoma seroso invasivo.

Evaluación diagnóstica

Las mujeres con una presentación clínica sospechosa de hiperplasia endometrial se evalúan inicialmente con examen físico. La ecografía pélvica es de utilidad para evaluar los diagnósticos diferenciales de sangrado uterino anormal y para

evaluar el espesor endometrial en mujeres posmenopáusicas; sin embargo, se han establecido criterios de ecografía para la detección del carcinoma endometrial, pero no para la hiperplasia endometrial. El grosor endometrial no es una prueba confiable para la neoplasia endometrial en mujeres pre menopáusicas. El muestreo endometrial es el patrón oro para el diagnóstico de la hiperplasia endometrial (19).

Coexistencia de hiperplasia endometrial y cáncer endometrial

La coexistencia de cáncer endometrial en pacientes diagnosticadas con hiperplasia endometrial atípica se ha demostrado en varios estudios internacionales pero la prevalencia varía (Tabla 3) (20).

Tabla 3. Estudios de investigación del año 2000 – 2010 que reportan la coexistencia de carcinoma endometrial en pacientes diagnosticados con hiperplasia endometrial.

Estudio	Año de publicación	% pacientes con EC oculto en la histerectomía	No. De pacientes en el estudio
Xie	2002	38	86
Shutter	2005	48	60
Merisio	2005	43	70
Trimple	2006	43	289
Sub-Bergmann	2009	41	724
Mittal	2009	40	87
Hahn	2010	10	126
Antonsen	2011	59	773

Sofie Leisby Antonsen. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. Gynecologic Oncology 125 (2012) 124–128 (20).

Un porcentaje alto de mujeres con hiperplasia endometrial atípica tienen carcinoma endometrial coexistente. En una revisión de la literatura que incluyó a 2.572 pacientes informó que el 37% de las mujeres con un diagnóstico de hiperplasia endometrial atípica en el muestreo endometrial se encontró un carcinoma endometrial en la histerectomía. Por lo tanto, un resultado de la hiperplasia endometrial atípica en la biopsia endometrial nos obliga a una evaluación adicional (21).

En el 2006, el Ginecológica Oncology Group (GOG, por sus siglas en inglés) en un estudio de cohorte prospectivo encontró que el 43% de 289 mujeres con

diagnóstico preoperatorio de hiperplasia endometrial atípica tenían carcinoma endometrial coexistente.(14) En otro estudio realizado en Indonesia, donde se estudiaron a 773 mujeres sometidas a histerectomía por un diagnóstico pre quirúrgico de hiperplasia endometrial con atipias, encontraron que 459 mujeres (59.1%) tenían cáncer endometrial en el estudio histológico definitivo. Debido a la alta prevalencia de cáncer endometrial coexistente es importante una estadificación quirúrgica adecuada y la disponibilidad de un equipo de oncología ginecológica (20).

En México la incidencia reportada es superior a la literatura internacional, de acuerdo a un estudio retrospectivo publicado en el año 2013, el cual fue realizado en una unidad médica de alta especialidad de la Cd de México, donde se incluyeron a 86 pacientes con diagnóstico de hiperplasia endometrial, reportando que en el 23% de la muestra, se encontró cáncer de endometrio en el reporte histopatológico definitivo. De las 16 pacientes con malignidad en el reporte histopatológico definitivo (22.85% de la muestra), en todas el tipo histológico fue carcinoma endometriode. Al agruparlas por tipo de hiperplasia preoperatoria se encontraron 61 pacientes con hiperplasia simple sin atipias, con malignidad en la pieza quirúrgica dos pacientes (3.2%). De seis pacientes con hiperplasia simple con atipias, ninguna tuvo cáncer en la pieza quirúrgica (0%). De 19 pacientes con hiperplasia compleja con atipias, en 14 se documentó malignidad posoperatoria (74%) lo que representa la incidencia más alta reportada hasta el momento en la bibliografía nacional (22).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se correlaciona bien con el riesgo de progresión a carcinoma endometrial. Pero una limitación importante de este sistema es la variabilidad inter-observador (18). A modo de ejemplo, en un estudio, de 289 muestras de endometrio con un diagnóstico de hiperplasia atípica compleja, fueron revisados por los patólogos utilizando los criterios de la OMS; donde el 25% de los casos tenían una histología menos grave que la hiperplasia atípica compleja, y el 29% pasaron a carcinoma de endometrio (23).

La falta de precisión diagnóstica del carcinoma endometrial (CE) antes de la operación, puede causar estadificación inadecuada y potencialmente la prescripción de un tratamiento subóptimo (4). El 59% de las mujeres diagnosticadas antes de la operación con hiperplasia endometrial atípica tienen un cáncer endometrial oculto, y uno de cada tres de estos pacientes tiene un cáncer de alto riesgo que requiere estadificación quirúrgica completa (20).

Cuando la hiperplasia endometrial atípica (HEA) se diagnostica en biopsia endometrial surge un problema clínico, ya que los paradigmas de tratamiento para la HEA y el EC difieren sustancialmente. La Histerectomía total abdominal con salpingo-forectomía bilateral es el tratamiento indicado para las mujeres posmenopáusicas con HEA, mientras que las recomendaciones del Colegio Americano de Ginecología y obstetricia (ACOG) para el tratamiento CE es la histerectomía total con salpingo-forectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y para-aórtica. La falta de una clasificación quirúrgica en pacientes de con CE tiene un impacto importante en las recomendaciones postoperatorias, ya que aumenta el uso de radioterapia pélvica adyuvante (24). Los métodos actuales para el diagnóstico y la estadificación preoperatoria no son adecuados. Por lo que se recomienda que todas las mujeres con diagnóstico de HEA deben ser manejados por centros oncológicos especializados (20).

Modelo de puntuación en cáncer endometrial oculto

Existe un nuevo sistema de puntuación útil en la práctica clínica para identificar a los pacientes con hiperplasia endometrial atípica con alto riesgo de presentar EC oculto, las cuales deberían ser referidas a los centros de oncología ginecológica.

Los objetivos del nuevo modelo de Gungorduk fueron los siguientes:

- Estimar la eficacia de la biopsia endometrial, comparada con el resultado histopatológico final, en pacientes con diagnóstico pre quirúrgico de hiperplasia endometrial con atipia.

- Establecer el uso del primer sistema de puntuación basado en el desarrollo de un modelo para estimar el riesgo de cáncer endometrial oculto en mujeres con diagnóstico de hiperplasia endometrial atípica.

- Ayudar al ginecólogo general a identificar aquellas pacientes que requieren referencia al servicio de ginecología oncológica.

Gungorduk y cols. Recabaron información de pacientes sometidos a histerectomía total abdominal entre los años 1996 y 2013, con diagnóstico pre

quirúrgico de hiperplasia compleja con atipias. Incluyendo un total de 128 pacientes. Resultando 56 pacientes (46.6%) con EC en el resultado definitivo de patología. Demostrando una relación significativa entre variables con cáncer de endometrio, usando un modelo de regresión logística identificaron las variables que eran más significativas estadísticamente para la presencia de cáncer endometrial oculto, y combinaron el IMC, edad, estado menopáusico, diabetes mellitus y grosor endometrial en este modelo (4).

Tabla 4. Odds ratio derivados, usando el modelo logístico de regresión con EC, las variables

Factor	Odds ratio	Valor de p
Edad > 50 años	2.3 (1.0-5.3)	0.04
IMC > 30kg/m2	2.9 (1.3-6.6)	0.009
Diabetes	2.4 (1.0-5.5)	0-03
Menopausia	2.3 (1.0-5.4)	0.04
Línea endometrial > 12mm	2.5 (1.0-5.9)	0.02

Este sistema de puntuación mencionan sus autores que posee una buena potencia discriminadora (Cáncer oculto de endometrio = 0,793), sin embargo reportan una moderada sensibilidad, especificidad, VPN y VPP (80,9, 70,3, 75,3 y 76,4%, respectivamente) cuando se utiliza para detectar CE oculto en pacientes con HEA. El sistema de puntuación va de un rango 0 – 12 puntos, siendo 5 el punto de corte.

El sistema de puntuación para predecir adenocarcinoma de endometrio toma en cuenta los siguientes factores: la edad, el índice de masa corporal, el estado menopáusico y el grosor endometrial, a cada factor de riesgo se le otorga una puntuación y se van sumando quedando representado de la siguiente manera:

(2 × edad ≥ 50 años) + (3 x IMC ≥ 30) + (2 × estado menopáusico) + (2 × diabetes comorbilidad) + (3 x grosor endometrial > 12 mm).

Es un sistema útil, barato, reproducible, que sirve para identificar aquellas pacientes con resultado de hiperplasia con atipias por biopsia endometrial, que tienen mayor riesgo de presentar un carcinoma endometrial oculto, y que a su vez deberían de ser referidas a un servicio o centro de atención oncológica, con el objetivo de ofrecerles el tratamiento quirúrgico oncológico indicado (4).

JUSTIFICACION.

En México el cáncer de endometrio ocupa el cuarto lugar de cáncer ginecológico según la OMS GLOBOCAN 2012 reporta una incidencia de 2600 casos de cáncer del cuerpo uterino. Cada vez es más frecuente el diagnóstico de esta neoplasia en nuestro país probablemente por los factores de riesgo que se están incrementado en nuestra población como la ingesta desmedida de grasas saturadas junto con una vida sedentaria lo cual se acompaña de la obesidad. Es bien sabido que la hiperplasia de endometrio es precursora de cáncer. Sin embargo existe un porcentaje muy amplio de pacientes que pueden presentar un carcinoma coexistente al momento del diagnóstico de hiperplasia endometrial, que en la mayoría de los casos pasa desapercibido, sometiéndolo a la paciente a un tratamiento quirúrgico en algunos casos incompleto, sin una estadificación correcta, y en algunos casos a una segunda intervención quirúrgica o un manejo radio-oncológico que podría ser innecesario. Es importante conocer la frecuencia del cáncer endometrial oculto en nuestro hospital e identificar oportunamente a aquellas pacientes con altas probabilidades de presentarlo. Con el único objetivo de planear un tratamiento quirúrgico óptimo con una estadificación completa. Y de esta manera proporcionar una mejor atención y pronóstico a las pacientes en nuestro hospital de Ginecología y Obstetricia. Y otorgar a aquellos hospitales de segundo nivel que no cuenten con servicio de ginecología oncológica, la posibilidad de detectar con estos índices de riesgo y enviar oportunamente a todas las pacientes con alto riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que este hospital es un centro de tercer nivel, el 100% de nuestra población de estudio, cuenta con múltiples comorbilidades como: (diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, anovulación crónica, infertilidad, antecedente de uso de tamoxifeno,etc.) los cuales son referidos en la literatura como principales factores de riesgo para desarrollar patología maligna endometrial en un determinado periodo de tiempo o de presentar un cáncer de endometrio oculto al momento del diagnóstico de hiperplasia endometrial con atipias . La gran mayoría son sometidas a una histerectomía total abdominal, si no valoramos de manera integral a estas pacientes, el manejo quirúrgico otorgado y la estadificación serian incorrectas. Requiriendo en la mayoría de los casos una segunda intervención quirúrgica para complementación, o recibiendo un tratamiento adyuvante con radioterapia muchas veces innecesario, solo por no contar con una estadificación quirúrgica completa. Incrementando de esta manera su morbi-mortalidad. Consideramos que es importante que el clínico, cuente con herramientas de predicciones de malignidad, reproducibles y fáciles de aplicar e interpretar en la consulta externa. Que le permitan identificar aquellas pacientes que ameritan un abordaje desde el punto de vista oncológico.

Es por eso que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la utilidad del sistema de Puntaje de Gungorduk en cáncer endometrial oculto en pacientes que presentan hiperplasia endometrial con atipias?

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la utilidad del sistema de Puntaje de Gungorduk en cáncer endometrial oculto en pacientes que presentan hiperplasia endometrial con atipias.

Objetivos específicos

Medir la sensibilidad del sistema de Puntaje de Gungorduk en cáncer endometrial oculto en pacientes que presentan hiperplasia endometrial con atipias.

Medir la especificidad del sistema de Puntaje de Gungorduk en cáncer endometrial oculto en pacientes que presentan hiperplasia endometrial con atipias.

Medir el VPP del sistema de Puntaje de Gungorduk en cáncer endometrial oculto en pacientes que presentan hiperplasia endometrial con atipias.

Medir el VPN del sistema de Puntaje de Gungorduk en cáncer endometrial oculto en pacientes que presentan hiperplasia endometrial con atipias.

Identificar el punto de corte que proporcione la mayor Área Bajo la Curva (AUC) del sistema de Puntaje de Gungorduk en cáncer endometrial oculto en pacientes que presentan hiperplasia endometrial con atipias.

HIPOTESIS

En las pacientes de la UMAE HGO3 CMN La Raza tratadas en el servicio de ginecología durante el periodo comprendido de enero de 2012 a Diciembre de 2016 con diagnóstico de hiperplasia con atipias en que se emplee el punto de corte de 5 del sistema de puntuación de Gungorduk, se encontrará una sensibilidad de al menos 80.9%, una especificidad de 70.3%, un VPP 75.3% y un VPN de 76.4%.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: Estudio Transversal, analítico, observacional, retrospectivo.

Lugar de realización del estudio

El estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital De Ginecología y Obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez CNM La Raza, en los servicios de ginecología en conjunto con el servicio de patología.

Tipo de estudio

- Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional.
- Por la búsqueda de asociación: analítico.
- Por la temporalidad de la información: Retrospectivo.
- Por el número de mediciones del fenómeno: Transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes femeninas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que reportan en expediente clínico atención ginecológica por hiperplasia de endometrio con atipias, en la consulta externa del Centro Médico Nacional. "La Raza" UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 "Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez" servicio de Ginecología, en el periodo de enero de 2012 a Diciembre de 2016.

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión

1. Expediente clínico completo de pacientes, atendidas en el servicio de Ginecología de la UMAE HGO3 CMN La Raza, con diagnóstico de hiperplasia de endometrio con atipias.
2. Pacientes con biopsia de endometrio registrada en el expediente o en el Synapse con diagnóstico de hiperplasia endometrial con atipias que hayan sido sometidas a histerectomía total abdominal.

3. Pacientes con reporte histopatológico postquirúrgico definitivo registrado en el sistema o servicio de patología del hospital.

Criterios de exclusión

1. Pacientes sin reporte de biopsia de endometrio en el sistema synapse o expediente clínico.
2. Paciente sometidas a histerectomía que no contaban con reporte histopatológico definitivo reportado en el expediente o en el sistema.
3. Expediente clínico incompleto, ya que fue imposible recabar la información que toma en cuenta el sistema de Gungorduk (índice de masa corporal, línea endometrial por ultrasonido, estado menopausia, comorbilidades)

Criterios de eliminación:

1. No se requirió por ser un estudio transversal

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICION	ESCALA DE MEDICIÓN O POSIBLES VALORES
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo a la fecha que se recabo la información (24).	La edad reportada en la nota del expediente donde se toma la biopsia de endometrio	Cuantitativa discreta	Años
Diabetes mellitus	Alteración de glucosa mayor 200mg, Curva de tolerancia a la glucosa alterada, dos glucosas en ayuno mayor a 126mg/dl.(25)	Diagnóstico determinado por cualquier médico	Cualitativa nominal	Presente ausente
Índice de masa corporal	Resultado numérico determinado por la división de la talla en cm al cuadrado, sobre el peso actual (26).	El cálculo obtenido de la división entre el peso y talla al cuadrado registrado en el expediente en la nota donde se tomó la biopsia de endometrio.	cualitativa ordinal	1.desnutrición 2.peso normal 3.sobrepeso 4.obesidad I 5.obesidad II 3.obesidad III
Grosor endometrial	Medida por ultrasonografía reportada en milímetros de la capa endometrial del útero (19).	La medida del endometrio reportada en el ultrasonido pélvico que se le haya realizado a la paciente los últimos 3 meses, se tomará en cuenta el más	Cuantitativa continua	milímetros

		reciente a la fecha de cirugía.		
Estado menopáusico	Etapa en la vida reproductiva de la mujer, determinada por la función ovárica (27)	la fecha de última menstruación reportada en el expediente	Cualitativa nominal	Edad reproductiva Menopausia
Cáncer endometrial	Neoplasia glandular maligna que se origina de la capa interna (endometrio) del cuerpo del útero (3)	Reporte histopatológico referido en el expediente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Puntaje de Gungorduk	Sistema de puntuación para identificar pacientes con riesgo de cáncer de endometrio oculto. $(2 \times \text{edad} \geq 50 \text{ años}) + (3 \times \text{IMC} \geq 30) + (2 \times \text{estado menopáusico}) + (2 \times \text{diabetes comorbilidad}) + (3 \times \text{grosor endometrial} > 12 \text{ mm})$.	Resultado del cálculo del Puntaje según los datos del expediente clínico de cada elemento que considera el puntaje	Cuantitativa continua	0-12 puntos

DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO

Para la recolección de datos de este protocolo el Investigador asociado la Dra. Ma. Esmeralda Partida Navarro, residente de segundo año de la especialidad de Urología Ginecológica se encargó de hacer revisión de los registros de patología de pacientes que fueron sometidas a histerectomía total abdominal, con diagnóstico pre quirúrgico por biopsia de endometrio de hiperplasia de endometrio con atipias, de Enero de 2012 a Diciembre de 2016 en el servicio de Ginecología de la UMAE HGO No.3 CMN "La Raza" IMSS, posteriormente se solicitó al servicio de Información Médica y Archivo Clínico (ARIMAC) a través de un oficio la disposición de expedientes clínicos de las pacientes que se sometieron a este procedimiento en las fechas ya mencionadas, donde se buscó la información en cada expediente para el adecuado llenado de la hoja de recolección de datos y esa información se concentró en una base de datos por medio del programa Excel; dicha base de datos se proporcionó únicamente a la Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano investigadora adscrita al Instituto Mexicano del Seguro Social, responsable del trabajo de investigación, para codificar en una base de datos de SPSS, procesamiento y análisis estadístico.

ASPECTOS ESTADISTICOS

Análisis de los datos

Se llevó a cabo un análisis de los datos clínicos reportados en el expediente, así como los datos ultrasonográfico, generando una base de datos donde los resultados socio-demográficos, para los datos demográficos y generales de los pacientes Se aplicó el sistema de puntuación para predecir cáncer de endometrio oculto, en pacientes con diagnóstico de hiperplasia endometrial con atipias. Y se correlacionó el sistema de puntaje con los factores de riesgo de las pacientes y su resultado histológico definitivo, se usó estadística descriptiva con frecuencias y proporciones para las variables cualitativas, y medida de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Se realizaron tablas cruzadas y curva de ROC para determinar el punto de corte de cada variable, y determinar la sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo para el puntaje Gungorduk. Así como también se determinó la frecuencia de cáncer endometrial oculto en nuestra población. Se usó el paquete estadístico SPSS versión 19.

Tamaño de la muestra

Dado que se revisaron los registros clínicos de todas las pacientes que cubrieron los criterios de selección en el periodo referido, se propuso realizar sin cálculo de tamaño de muestra.

ASPECTOS ETICOS

1. El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerado como investigación sin riesgo y se realizó en una población de mujeres en edad reproductiva y no reproductiva.
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - c. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantizó reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad. En todo momento se preservó la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información fue conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

- d. Manera de seleccionar a los potenciales participantes: Se seleccionó a todas las pacientes que cumplieron los criterios de selección.
 - e. Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardo de manera estricta ya que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaba la realización del proyecto, el comité de investigación en salud permitió que se llevará a cabo sin consentimiento informado.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, y el Informe Belmont
 5. Este protocolo NO aportó algún beneficio a las participantes pero si al conocimiento de la enfermedad. Otorgando al clínico una herramienta de puntuación confiable, que ayude a detectar aquellas pacientes con alto riesgo de padecer cáncer de endometrio oculto, con el objetivo de que se otorgue el tratamiento quirúrgico más adecuado según sea el caso.
 6. Consideramos que el balance riesgo-beneficio fue favorable. ya que el beneficio obtenido es fue mayor porque se pudo identificar a los pacientes con riesgo potencial de malignidad, para que sean canalizados a la especialidad que corresponde con el objetivo de otorgar el tratamiento indicado y con ello mejorar el pronóstico. Los riesgos son mínimos o inexistentes al realizar el protocolo ya que se mantuvo bajo confidencialidad los datos de los pacientes.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Debido a que se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, con información obtenida exclusivamente de los expedientes clínicos - en todo momento se preservó la confidencialidad de la información. Se solicitó al Comité de Investigación que autorizará no solicitar Consentimiento informado.

PRODUCTOS ESPERADOS

Síntesis ejecutiva []

Tesis de grado [X]

Artículo científico [X]

Modelo para reproducir []

Aporte a la teoría actual [x]

Base de datos []

Diagnóstico situacional []

Otros _____

RESULTADOS

El grupo de estudio consistió en 68 pacientes con diagnóstico de hiperplasia endometrial con atipias, que fueron sometidas a histerectomía total abdominal. De las cuales 27 pacientes resultaron con diagnóstico postquirúrgico definitivo para cáncer de endometrio, de estas 18 de ellas fueron diagnosticadas con adenocarcinoma de endometrio G1 infiltración < 50% y 9 con adenocarcinoma de endometrio G1 infiltración > 50%, (tabla 1).

Tabla 1. Diagnósticos histopatológicos pre y post operatorios

	No de Pacientes	Porcentaje (%) (n=68)
Diagnóstico pre-quirúrgico		
Hiperplasia simple con atipias	16	23.5
Hiperplasia compleja con atipias	51	75
Pólipo hiperplásico atípico	2	1.5
Diagnóstico postquirúrgico		
Endometrio normal	10	14.9
Metaplasia escamosa	1	1.5
Pólipo endometrial hiperplásico	2	3
Hiperplasia simple con atipias	6	9
Hiperplasia compleja con atipias	12	17.9
Hiperplasia simple sin atipias	5	7.5
Hiperplasia compleja sin atipias	2	3
Ca endometrio G1 <50%	18	26.9
Ca endometrio G1 >50%	9	13.4
Sarcoma mulleriano	1	1.5
Leiomiocarcinoma de alto grado	1	1.5

Las variables que toma en cuenta el puntaje de Gungorduk, destaca que un número importante de pacientes se encontraban en etapa de transición de la menopausia, edad (mediana 54), con un IMC en grado de obesidad GI (mediana 37.9). El grosor endometrial, el cual en etapa transición de la menopausia y post menopausia el grosor normal es menor a 4 mm, encontrando una mediana de 16 mm, siendo 4 veces mayor en nuestra población estudiada (tabla 2).

Tabla 2. Medidas de tendencia central para variables cuantitativas

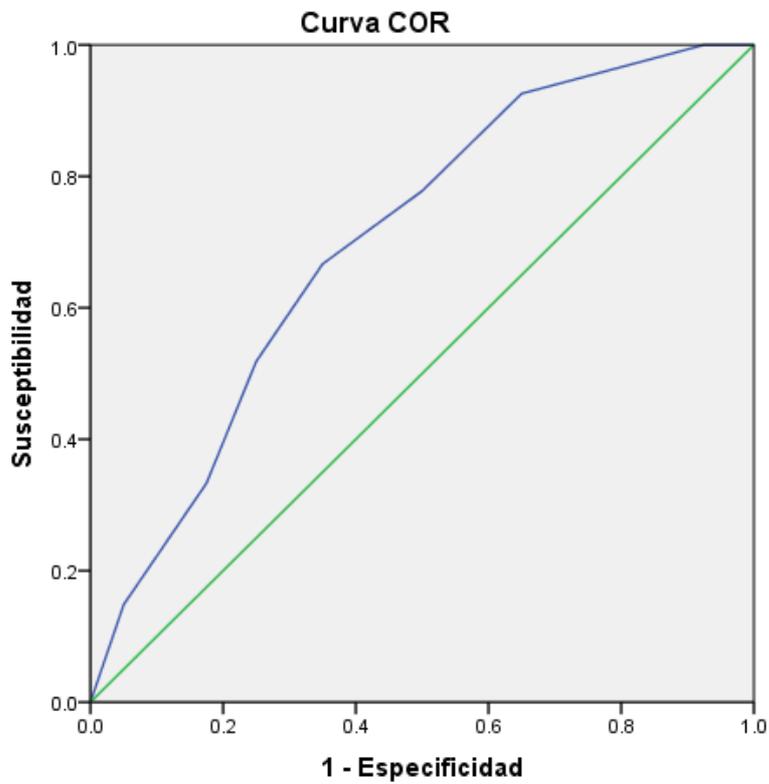
Variable	Mediana	DE o Rango
Edad	54	± 15.25
IMC	37.9	± 7.49
Línea endometrial	16	± 30.4
Sistema de puntuación	6.0	± 24.41

Se encontró una prevalencia de cáncer de endometrio oculto de 40.3%. Como muestra la figura 1, al evaluar el sistema de puntaje de Gungorduk en nuestras pacientes el área bajo la curva (AUC) fue de 0.701 (IC 95% 0.576, 0.826; p= 0.006), el mejor punto de corte de 6.5 en la escala de Gungorduk con sensibilidad 66.7%, especificidad 66.0%, VPN 74.2%, VPP 56.2%, EP 65.6%. (Tabla 3).

Tabla 3. Desempeño diagnóstico de la prueba

			Ca de endometrio		Total
			Ausente	Presente	
Punto de corte 6.5	Valor < 6.5	Recuento % dentro de Punto de corte 6.5	26 74.3%	9 25.7%	35 100.0%
	Valor > 6.5	Recuento % dentro de Punto de corte 6.5	14 43.8%	18 56.2%	32 100.0%
Total		Recuento % dentro de Punto de corte 6.5	40 59.7%	27 40.3%	67 100.0%

Figura 1. Curva ROC



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva				
Área Bajo la Curva	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.701	.064	.006	.576	.826
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

Otro de los puntos que fue importante tomar en cuenta es el número de pacientes que ameritó un tratamiento oncológico complementario posterior al primer evento quirúrgico, ya que de las 28 pacientes con diagnóstico definitivo de cáncer de endometrio 18 (26.4%) de ellas requirieron algún tipo de tratamiento complementario de las cuales: 12 (17.64%) fueron sometidas a laparotomía complementario y radioterapia pélvica adyuvante, 2 (2.94%) a laparotomía complementaria solamente, 2 (2.94%) a radioterapia adyuvante sola y 2 más (2.94%) a radioterapia y quimioterapia concomitante (tabla 4).

Estamos hablando que más del 50% tuvieron que ser sometidas a un segundo procedimiento quirúrgico con fines de etapificación, y hubo quienes requirieron además de radioterapia pélvica, que sabemos no son procedimientos inocuos, sino todo lo contrario, incrementando la morbilidad en estas pacientes, que de por si tienen una calidad de vida deteriorada.

Tabla 4. Porcentaje de pacientes que ameritaron tratamiento oncológico adicional

Tratamiento adicional con diagnóstico de malignidad	N (27)	%
Si ameritó	18	66.6 %
Laparotomía complementaria	2	7.4 %
Laparotomía complementaria / RT / BT	12	44.4 %
RT/BT	2	7.4 %
RT/BT/QT	2	7.4 %

(BT braquiterapia, RT radioterapia, QT quimioterapia)

DISCUSION

La hiperplasia endometrial compleja con atipias (HCA) es un precursor conocido de cáncer de endometrio, siendo asociado con la progresión a CE en el 29% de todos los casos. En contraste a nuestra población de estudio donde se encontró una incidencia del 40%, sin embargo solo consideramos paciente con hiperplasia con atipias. El tratamiento quirúrgico habitual para la HCA es la histerectomía simple con o sin salpingo-oforectomía, esto dependiendo las condiciones y deseos reproductivos de las pacientes, siendo este manejo el ideal en pacientes que no desean conservación de la fertilidad.

Las guías actuales del American College of Obstetricians and Gynecologists recomiendan la estadificación quirúrgica, que incluye histerectomía con salpingo-oforectomía bilateral y linfadenectomía retroperitoneal, para el tratamiento del CE. Sin embargo, si no se diagnóstica CE por toma de biopsia endometrial, la HCA con alta posibilidad de CE se tratará de manera inadecuada, lo que requerirá una segunda operación o manejos oncológicos adicionales. En este estudio el total de las pacientes fueron sometidas a cirugía por el Servicio de Ginecología, quienes no llevan a cabo cirugía etapificadora. Por lo tanto, la diferenciación de HCA (solo) de HCA con CE oculto es esencial, debido a la posible necesidad de etapificar en un solo evento quirúrgico de la paciente sometida a histerectomía.

Histológicamente también puede ser difícil diferenciar HCA de CE porque las condiciones que son morfológicamente similares y los criterios de diagnósticos de la organización mundial de la salud de 1994 para ACH son altamente subjetivos. Para fines de este estudio, el total de las muestras fueron analizadas por el grupo de patólogos de este hospital, así como también se llevo a cabo una revisión de laminillas para confirmar diagnóstico de hiperplasia endometrial. La evaluación intraoperatoria de la pieza quirúrgica puede detectar CE e invasión miometrial en pacientes con hiperplasia endometrial atípica, lo que puede ayudar al ginecólogo a tomar decisiones terapéuticas durante el transquirúrgico, disminuyendo en gran medida los tratamientos incompletos en este tipo de pacientes.

La presencia de CE en pacientes con hiperplasia de endometrio que se han sometido a histerectomías se ha encontrado que es 17-60%, siendo una variación muy amplia teniendo en cuenta que existen factores de riesgo que podrían orientar a un diagnóstico de Cáncer endometrial oculto; sin embargo, no existe hasta el momento

alguna herramienta clínica o paraclínica que de fuerza diagnóstica. En nuestro estudio la prevalencia de cáncer de endometrio oculto fue del 40.3%. Acorde a nuestros resultados, el promedio de edad de las pacientes de nuestro estudio es superior a los 50 años, lo cual es concordante con lo que se ha descrito. Ya que a mayor edad se considera como un factor de riesgo para el desarrollo de hiperplasia endometrial con atipias (29). Esto a consecuencia de los cambios en los niveles de producción de estrógeno debido a la menopausia, lo cual favorece el desarrollo de la hiperplasia endometrial. Por ende, el periodo post-menopaúsico se considera uno de los factores de riesgo más importantes para la hiperplasia (30,31).

Con la especificidad observada del sistema de Puntaje de Gungorduck de 66.0% y sensibilidad de 66.7%; VPN 74.2%, VPP 56.2% podemos decir, que la sensibilidad y especificidad de este sistema es menor en la población de mujeres que acuden al servicio de Ginecología en contraste con los resultados reportados por *Gungorduk et al* (6). Lo cual puede ser resultado de haber contado con una "n" tan reducida, sin embargo fue el número de muestra esperado de acuerdo a las estadísticas de la consulta externa de pacientes con diagnóstico de hiperplasia con atipias que se calculó de 16 al año. Además que se tuvieron que eliminar 15 pacientes por no contar con el resultado de la biopsia de endometrio , el reporte postquirúrgico definitivo, tanto en expediente físico como en el electrónico, y 2 casos que ya no se presentaron a seguimiento posterior a la toma de la biopsia de endometrio. Además también nos encontramos que la mayoría de las pacientes con diagnóstico por biopsia de endometrio de hiperplasia simple con atipias, como primera opción terapéutica se prefirió manejo conservador con hormonales orales y seguimiento a los 6 meses con biopsia endometrial, sobre todo en aquellas pacientes en edad fértil, con deseos de preservar útero. Lo cual está justificado por el menor porcentaje de progresión de cáncer de endometrio. Sin embargo, se deberá contemplar para futuros estudios tomar en cuenta toda la población de pacientes con algún diagnóstico de hiperplasia, ya que no fueron tomadas en cuenta para fines de este estudio las pacientes que presentaron hiperplasia sin atipias.

La cifra tan alta de coexistencia de hiperplasia compleja con atipias y cáncer de endometrio en nuestro estudio muestra la baja sensibilidad de la biopsia preoperatoria para predecir cáncer endometrial. A este respecto, en la bibliografía se señala la dificultad que implica establecer el diagnóstico de hiperplasia endometrial en un espécimen de biopsia debido al parecido morfológico entre la hiperplasia compleja con

atipias y el carcinoma endometroide bien diferenciado, lo que con frecuencia da lugar a sub o sobrediagnóstico en la histología de las hiperplasias, es por ello que se recomienda que estos especímenes sean valorados por patólogos expertos en patología ginecológica o que trabajen en centros de oncología ginecológica.

El cáncer oculto de endometrio tiene una prevalencia elevada en nuestra unidad, debe tenerse en cuenta que a menudo se requerirá una estadificación quirúrgica. Se recomienda la derivación de estos pacientes al servicio de oncología ginecológica en quienes presenten factores de riesgo que menciona el puntaje de Gungorduck. E idealmente se debe realizar estudio transoperatorio por patólogos expertos en patología ginecológica, con la finalidad de permitir una estadificación quirúrgica óptima y evitar una segunda re-intervención, o una estadificación quirúrgica inadecuada. En nuestro estudio 18 pacientes (66.6%) ameritaron un manejo oncológico complementario 12 de pacientes (44.4%) fueron sometidas a una laparotomía complementaria con el objetivo de lograr una adecuada etapificación, requiriendo en todas radioterapia y braquiterapia adyuvantes, lo que pudiera estar relacionado con la asociación de cáncer endometrial oculto de alto riesgo en paciente con Hiperplasia compleja con atipias, se requerirán a futuro mayor número de casos para tener resultados más contundentes y generar mejoras en el manejo de estas pacientes.

CONCLUSIONES

El sistema de Puntaje de Gungorduck para la detección de Cáncer endometrial oculto en la Hiperplasia Endometrial con Atipias en nuestra población tuvo un porcentaje bajo de sensibilidad y especificidad.

Sin embargo, la prevalencia de Cáncer endometrial oculto en pacientes sometidas a histerectomía por Hiperplasia endometrial con atipias es elevado. Consideramos que es imperativo que se realice estudio transoperatorio de la pieza quirúrgica como parte del protocolo quirúrgico, debido a la estrecha relación entre la hiperplasia con atipias y el cáncer de endometrio.

Esta escala de puntuación podría ser una herramienta clínica, rápida y fácil de realizar en la consulta externa, como primer estudio en explorar la estratificación de riesgo en pacientes con hiperplasia con atipias, en un esfuerzo por identificar aquellas pacientes con mayor riesgo y derivarlas al servicio de oncología quirúrgica. Esto con el objetivo de que la paciente tenga una etapificación y manejo óptimo sin necesidad de una segunda re-intervención o manejo adicionales oncológicos. Sin embargo se requieren realizar más estudios para determinar la viabilidad del sistema. Este es el primero que se realiza a nivel nacional y la muestra fue reducida, por lo que será necesario ampliar la muestra y seguir investigando.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cáncer statistics. CA Cancer J Clin 2015; 65:87.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 66:70.
3. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.
4. Kemal Gungorduk. a novel preoperative scoring system for predicting endometrial cancer in patients with complex atypical endometrial hyperplasia and accuracy of frozen section pathological examination in this context: a multicenter study. Gynecologic and Obstetric Investigation 2015;79:50–56.
5. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. Cancer Causes Control 2010; 21:1851.
6. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 15: 7-10
7. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2009; :CD000402.
8. Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol 2003; 90:150.

9. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high-energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104:669.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107:147.
11. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society directrices para la detección temprana de cáncer: Actualización de las directrices de detección temprana para cáncer de próstata, colorrectal y endometrio. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:38
12. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209.
13. Mavromatis ID, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, et al. Validity of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91:779.
14. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer a randomised study. *Lancet* 2009; 373:125.
15. Mahdi H, Kumar S, Al-Wahab Z, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *BJOG* 2013; 120:384.

16. Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed;Ed Springer, New York 2010;360-361.
17. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75:135.
18. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76:287.
19. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403.
20. Sofie Leisby Antonsen. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecologic Oncology* 2012; 125:124–128
21. Rakha E, Wong SC, Soomro I, et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1683.
22. Moisés Zeferino – Toquero, Joel Bañuelos-Flores, et al. incidencia de cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial: *Ginecología y Obstetrica de México* 2013;81:519-524.
23. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106:112.

24. Matteo Morotti. Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Gynecologic Oncology* 2012; 125:536–540.
25. Real Academia Española. 2.^a edición. Madrid: Santillana. Ed cartoné. 2011;
26. Guías de práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en el adulto mayor. Instituto Mexicano del Seguro Social 2009.
27. Organización Mundial de la Salud, Editor. Clasificación. Obesidad y sobrepeso. Organización Mundial de la Salud;2016.Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre>.
28. Síseles Néstor, de Melo Nilson, Gutiérrez Pamela, et al. Etapas reproductivas de la mujer; Manual de climaterio y menopausia FLASOG. Ed. Nieto editores. 2016; 1-10.
29. Touboul C, Piel B, Koskas M, Gonthier C, Ballester M, Cortez A, et al. Factors predictive of endometrial carcinoma in patients with atypical endometrial hyperplasia on preoperative histology. *Anticancer Res.* 2014;34(10):5671-6.
30. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(5):368-78.
31. Topcu HO, Erkaya S, Guzel AI, Kokanali MK, Sarikaya E, Muftuoglu KH, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia concomitant endometrial polyps in pre- and post-menopausal women. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(13):5423-5.
32. Gonthier C, Walker F, Luton D, Yazbeck C, Madelenat P, Koskas M. Impact of obesity on the results of fertility-sparing management for atypical hyperplasia and grade 1 endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133(1):33-7
33. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012;120(2 Pt 1):383-97.

ANEXO 1.

_INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“UTILIDAD DEL SISTEMA DE PUNTAJE DE GUNGORDUK EN CÁNCER DE ENDOMETRIO OCULTO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA ENDOMETRIAL CON ATIPIAS.”

FOLIO: _____

Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____
IMC: _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

Crónico degenerativos:
DM si _____ no _____
Grado de obesidad: _____

ANTECEDENTES GINECO OBSTETRICOS

FUM _____
Estado menopáusico: pre menopausia ____ - menopausia _____

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

USG pélvico:
Grosor endometrial _____

Biopsia endometrio:
Hiperplasia simple con atipia _____ hiperplasia compleja con atipia

Reporte histopatológico definitivo:

ANEXO 2.

“UTILIDAD DEL SISTEMA DE PUNTAJE DE GUNGORDUK EN CÁNCER DE ENDOMETRIO OCULTO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA ENDOMETRIAL CON ATIPIAS.”

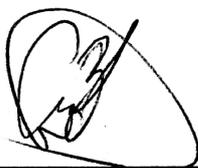
Ciudad de México. a 8 de Febrero del 2018

FORMATO CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

El C. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano (Investigador responsable) del proyecto titulado **“UTILIDAD DEL SISTEMA DE PUNTAJE DE GUNGORDUK EN CÁNCER DE ENDOMETRIO OCULTO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA ENDOMETRIAL CON ATIPIAS”** con domicilio ubicado en Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F, C.P 02980, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador adjunto, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador adjunto.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto



Nombre y Firma



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3504** con número de registro **17 CI 09 002 136** ante
COFEPRIS

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **13/11/2017**

DRA. ZARELA LIZBETH CHINOLLA ARELLANO

P R E S E N T E

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

**UTILIDAD DEL SISTEMA DE PUNTAJE DE GUNGORDUK EN CÁNCER DE ENDOMETRIO
OCULTO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA ENDOMETRIAL CON ATIPIAS**

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-2017-3504-9

ATENTAMENTE

DR.(A). ROSA MARÍA ARCE HERRERA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

