



Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

**Título:
"PREVALENCIA DE METASTASIS GANGLIONAR PELVICA
ENCONTRADA DURANTE LA CIRUGIA ETAPIFICADORA DE
CANCER DE ENDOMETRIO."**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

**MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA
(ADULTOS)**

P R E S E N T A

Dr. LUIS CRUZ BENITEZ

**Asesor Clínico:
Dra. Beatriz Arcelia Ortega Meza**

**Asesor Metodológico:
Dr. Juan Alberto Tenorio Torres**

México, Distrito Federal. 2011

REGISTRO 243.2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“PREVALENCIA DE METASTASIS GANGLIONAR PELVICA
ENCONTRADA DURANTE LA CIRUGIA ETAPIFICADORA DE
CANCER DE ENDOMETRIO.”**

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Jorge A. Ramírez Heredía
Jefe de Servicio Cirugía Oncológica y Profesor Titular del Curso

Dra. Beatriz Arcelia Ortega Meza
Asesor Clínico de Tesis

Dr. Juan Alberto Tenorio Torres
Asesor Metodológico de Tesis

Dr. Luis Cruz Benítez
Presentador de Tesis

CONTENIDO

1. Resumen.....	4
2. Marco Teórico.....	7
3. Planteamiento del Problema.....	14
4. Justificación.....	14
5. Hipótesis.....	14
6. Objetivos.....	14
6.1. Objetivo General	
6.2. Objetivos Específicos	
7. Diseño del Estudio.....	15
8. Metodología.....	15
8.1. Universo y Muestra	
8.2. Unidades de Observación	
8.3. Criterios de Selección	
8.4. Variables	
8.5. Método de recolección de la información	
9. Análisis Estadístico.....	16
10. Consideraciones Éticas.....	17
11. Recursos.....	17
12. Resultados.....	18
12. Discusión.....	25
13. Conclusiones.....	25
14. Bibliografía.....	26

1. RESUMEN

“PREVALENCIA DE METASTASIS GANGLIONAR PELVICA ENCONTRADA DURANTE LA CIRUGIA ETAPIFICADORA DE CANCER DE ENDOMETRIO.”

Introducción: El Adenocarcinoma de endometrio, aunque es uno de los tumores malignos ginecológicos frecuentes, es una de las causas menos comunes de mortalidad por cáncer. La relativa baja tasa de mortalidad está relacionada con el hecho de que aproximadamente el 80% de los adenocarcinomas se encuentran localizados en el útero al momento del diagnóstico. El objetivo del presente estudio es describir la experiencia obtenida en el manejo de este tipo de pacientes.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo, observacional, se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico de Cáncer de endometrio que fueron tratadas en el servicio de oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en un periodo de 10 años, comprendido del 30 de junio del 2001 al 30 de junio del 2011. Se realizó análisis de correlación de Pearson, de frecuencias, gráficas de Kaplan-Meier y prevalencia.

Resultados: Fueron 39 pacientes con una edad media de 57.8 años (36-83 años). Un promedio de estancia intrahospitalaria de 5.2 días (2-50 días). La estirpe histológica más frecuente fue la endometriode con 33 pacientes (84.6%). La invasión superficial al miometrio fue del 59%. El grado tumoral bien diferenciado fue el más común con 18 pacientes (46.2%). Solo 4 pacientes (10.3%) tuvieron metástasis ganglionar pélvica. El estadio clínico más común fue el IB con 19 pacientes (48.7%). El 48.7 % de las pacientes no necesitaron radioterapia adyuvante. Solo 2 pacientes (5.1%) fallecieron, 31 pacientes (79.5%) continúan vivas sin actividad tumoral y el restante 15.4% están vivas con actividad. Las variables con impacto en la recurrencia tumoral y con significancia estadística fueron el grado de invasión tumoral, grado de diferenciación, estadio clínico y metástasis ganglionar pélvica. La supervivencia global fue de 42.5 meses, con una mortalidad de 5.12%.

Conclusiones. Por lo que concluimos que con respecto tanto a la determinación de factores pronósticos adversos de recurrencia, como en el manejo oncológico de este tipo de pacientes; no hay ninguna diferencia con respecto a lo que se realiza en otros países. Así mismo la prevalencia de metástasis ganglionar pélvica es similar a lo reportado en la bibliografía oncológica.

ABSTRACT.

“PREVALENCE OF PELVIC NODE METASTASIS FOUND DURING STAGING SURGERY FOR ENDOMETRIAL CANCER.”

Introduction: Adenocarcinoma of the endometrium, although one of the common gynecological malignancy, is one of the less common causes of cancer mortality. The relatively low mortality rate is related to the fact that approximately 80% of adenocarcinomas are located in the uterus at the time of diagnosis. The aim of this study is to describe the experience gained in managing these patients.

Material and Methods: A retrospective, retrospective, descriptive, observational study included all patients diagnosed with endometrial cancer who were treated in the surgical oncology service at National Medical Center "20 de Noviembre " in a period of 10 years, including of June 30, 2001 to June 30, 2011. We performed Pearson correlation analysis, frequency, Kaplan-Meier graphs and prevalence.

Results: There were 39 patients with a mean age of 57.8 years (36-83 years). An average hospital stays of 5.2 days (2-50 days). The race was the most frequent histology endometriode 33 patients (84.6%). The superficial myometrial invasion was 59%. The well-differentiated tumor grade was the most common with 18 patients (46.2%). Only 4 patients (10.3%) had pelvic node metastases. The most common clinical stage was IB in 19 patients (48.7%). 48.7% of patients did not need adjuvant radiotherapy. Only 2 patients (5.1%) died, 31 patients (79.5%) remain alive without tumor activity and the remaining 15.4% are alive with activity. Variables with impact on tumor recurrence and a statistically significant were the extent of tumor invasion, differentiation grade, clinical stage and pelvic node metastases. Overall survival was 42.5 months, with a mortality of 5.12%.

Conclusions: As we conclude that with respect to both the determination of prognostic factors for recurrence, as in the oncological management of such patients, there is no difference to what is done in other countries. Likewise, the prevalence of pelvic lymph node metastases is similar to that reported in the literature oncology.

2. MARCO TEORICO.

El Adenocarcinoma de endometrio, aunque es uno de los tumores malignos ginecológicos frecuentes, es una de las causas menos frecuentes de mortalidad por cáncer. La relativa baja tasa de mortalidad está relacionada con el hecho de que aproximadamente el 80% de los adenocarcinomas se encuentran localizados en el útero al momento del diagnóstico. La incidencia del cáncer de endometrio aumento en los EUA a principios de 1970, lo cual se atribuyo al aumento en el tratamiento estrogénico sustitutivo para los síntomas menopáusicos. Desde ese momento las tasas han disminuido como consecuencia probable de una disminución de la administración exógena de estrógenos a partir de 1976.¹ Según cifras de la Sociedad Americana de Cancer, en el 2005, 40,800 mujeres en EUA, desarrollaron cáncer de endometrio llegando a ser la cuarta causa más frecuente de cáncer.² En lo que respecta a México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2003; el cáncer de endometrio se ubica en el sexto lugar por frecuencia entre las mujeres, con un total de 1431 casos notificados, representando el 2.5% de la totalidad de las neoplasias malignas en el mismo grupo. Presenta una tasa de mortalidad de 0.7 por cada 100 000 habitantes y una mortalidad global por cáncer endometrial del 16%.³

La edad media de presentación es de aproximadamente 60 años. El 75% de los adenocarcinomas se producen durante el periodo posmenopáusico, principalmente durante la sexta y séptima década de la vida. Del 25% de mujeres que son premenopáusicas, el 5% son menores de 40 años en el momento del diagnóstico.¹

El cáncer de endometrio es el resultado de la acumulación de mutaciones que conducen a la transformación neoplásica. La evidencia epidemiológica apunta hacia la exposición a estrógenos como un elemento importante en la carcinogénesis, ya que la mayoría de los factores de riesgo se relaciona con la exposición endógena o exógena del endometrio a estrógenos: terapia hormonal de reemplazo, ciclos anovulatorios y tumores secretores de estrógenos. Por el contrario, los factores que disminuyen la exposición a estrógenos o incrementan los valores de progesterona tienden a ser protectores, como el uso de anticonceptivos orales y el tabaquismo. Otros factores de riesgo son: obesidad, nuliparidad, menopausia tardía, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, antecedentes familiares, dieta rica en grasas animales y antecedentes de irradiación pélvica.^{3,5,6}

El Adenocarcinoma endometroide frecuentemente surge a través de una proliferación uterina anormal o hiperplasia endometrial. Se define como hiperplasia endometrial a la proliferación de glándulas de tamaño y forma irregular con un incremento en el radio glándula/estroma comparado con el endometrio proliferativo; este proceso es generalmente difuso pero también puede ser focal. Esta se divide en hiperplasia simple y compleja de acuerdo a la extensión de la complejidad glandular; esta a su vez se divide en hiperplasia sin atipia y con atipia citológica. Se ha visto en estudios prospectivos grandes que las pacientes con hiperplasia endometrial compleja atípica tienen un alto riesgo hasta del 29% de desarrollar carcinoma endometrial; y en menor frecuencia los demás tipos de hiperplasia tal como se muestra en la Tabla 1. Por lo tanto es ampliamente aceptado que la hiperplasia endometrial representa una lesión precursora para cáncer endometrial.⁷

Tabla 1. *Riesgo de progresión de la hiperplasia endometrial a carcinoma.*

Tipo de Hiperplasia	% de progresión a carcinoma
Simple	(1%)
Compleja	(3%)
Simple atípica	(8%)
Compleja atípica	(29%)

Por otra parte se ha asociado al cáncer de endometrio en una pequeña proporción a factores genéticos específicos, sobre todo lo que se refiere a defectos en 3 principales vías: activación de oncogenes, inactivación de genes reparadores de ADN e inactivación de genes supresores de tumor. La mayoría de estas alteraciones genéticas son somáticas, originándose de células cancerosas o sus precursores.⁷

El mejor entendimiento se vería en la forma de cáncer endometrial en el contexto del cáncer colorrectal hereditario no poliposico (Síndrome de Lynch); en el cual las mutaciones de los genes responsables de reparar el ADN incrementa asimismo tanto el riesgo de padecer cáncer de colon como de otro tipo de canceres como: endometrial, ovárico, del tracto urinario y del intestino delgado. Siendo el cáncer endometrial la neoplasia maligna extracolónica más común en este desorden. Las mujeres con este tipo de mutaciones tienen un riesgo del 40% de padecer cáncer de endometrio. Dentro de los genes mutados involucrados en este síndrome se encuentran: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.^{8,9}

Además el gen supresor PTEN es frecuentemente mutado tanto en lesiones pre malignas como en cáncer endometrial esporádicos. Respecto al gen supresor P53, este se ha detectado en una frecuencia que varía dependiendo el tipo histológico: en la histología endometrioide en un 10-30 % y en la histología papilar serosa hasta un 70%. En cuanto a la mutación del gen K-RAS, este se ha detectado en un 10-30% de los canceres uterinos, siendo el tipo endometrioide la estirpe histológica donde más se ha observado.⁷

En cuanto a la obesidad; se ha visto que el cáncer endometrial se asocia fuertemente a esta. En mujeres obesas pre y postmenopáusicas se incrementa la producción de insulina y hay disminución de andrógenos llevando a una desregulación y mayor biodisponibilidad de estrógenos. Ya que la androstendiona es convertida a estrona mediante aromatización en el tejido adiposo y por consiguiente hay mayor cantidad de estrógenos circulantes en este tipo de pacientes.¹ Esto aunado a una leve respuesta inflamatoria encontrada en los pacientes obesos tales como proteína C reactiva, Interleucina 6 (IL-6) y receptor antagonista de IL-1; las cuales son sustancias que promueven la carcinogénesis endometrial. En varios estudios de cohorte y de casos y controles se ha observado que la obesidad se asocia a un aumento de 2-3 veces en el riesgo de padecer cáncer endometrial y en un 40% en la incidencia de este tipo de canceres. A su vez dependiendo del grado de sobrepeso existente será a sí mismo el riesgo relativo que presente este tipo de pacientes: un sobrepeso de 4-8 kg conlleva un riesgo relativo de 2, un aumento de 8-15 kg un riesgo de 3 y un sobrepeso mayor a 15 kg un riesgo de 10.^{10, 11, 12}

En ciertos estudios retrospectivos se ha observado cierta asociación con el uso de talco perineal y cáncer de endometrio, tal y como se ha visto también en cáncer de ovario; sin embargo son necesarios estudios prospectivos para determinar una mejor asociación.¹³

En cuanto a la administración de tratamiento estrogénico de sustitución para los síntomas menopáusicos, se ha visto un aumento en el riesgo de cáncer endometrial. Esto en función del tiempo de exposición siendo de 5.6 veces cuando hay una exposición de 1-5 años y de 13.9 veces para 7 o más años; persistiendo el riesgo después de la interrupción de estrógenos hasta por 5 años. Por otra parte, el uso de anticonceptivos orales secuenciales compuestos solo por estrógenos, se observa cierto aumento en la incidencia en mujeres mayores de 40 años. No obstante el uso de anticonceptivos orales combinados ha producido una reducción de 0.3 a 0.5 en el riesgo de desarrollar cáncer endometrial.¹

La diabetes ha sido considerada un factor que aumenta el riesgo hasta de 2 veces para desarrollar cáncer endometrial; aunque no existen estudios prospectivos que avalen dicho factor de riesgo. En cuanto a la nuliparidad, el aumento del riesgo en mujeres sin hijos es secundario a la anovulación con el estímulo estrogénico no contrabalanceado resultante y no por la nuliparidad en sí.¹

En ciertos estudios se ha visto que la menarca antes de los 12 años se asocia con un riesgo relativo de 1.6- 2.4 de desarrollar cáncer endometrial. Respecto a la menopausia cuando se presenta después de los 52 años; esta se asocia a un aumento en el riesgo de 2.4 veces para el desarrollo de cáncer de endometrio.¹

La enfermedad de ovarios poliquísticos es un síndrome que consta de obesidad, anovulación, hemorragia anormal o amenorrea, hirsutismo y ovarios poliquísticos, que predisponen a las mujeres jóvenes a un riesgo aumentado hasta de 30% de desarrollo de carcinoma de endometrio a través del mecanismo de la anovulación.¹

El uso y la consiguiente dosis acumulativa de tamoxifeno, confiere un riesgo relativo de 3-7 de desarrollar cáncer endometrial. La hipertensión arterial, junto con las enfermedades tiroideas o la litiasis vesicular; confieren cierto riesgo de desarrollo de cáncer endometrial, aunque no existen pruebas contundentes que afirmen tal suposición. En cuanto a los factores dietéticos, existen estudios de casos y controles que sugieren el aumento del riesgo de cáncer endometrial a medida que aumenta la ingesta de grasas; mientras que la mayor ingesta de frutas y verduras, así como alimentos integrales ofrecen cierta protección contra la enfermedad.¹

En cuanto al uso del tabaco, la tasa de incidencia de cáncer endometrial esta disminuida significativamente en las mujeres fumadoras comparadas con las no fumadoras. Se cree que el efecto del consumo del tabaco sobre el riesgo de cáncer endometrial puede estar relacionado con su efecto sobre los andrógenos y en cierta medida con un aumento del metabolismo de los estrógenos; con la consiguiente disminución de la circulación de estos. Confiriendo una reducción del riesgo de 0.7-0.9 en el desarrollo de cáncer de endometrio.¹

El tumor endometrioide, relacionado a la estimulación de estrógenos, con una histología similar al endometrio normal y una arquitectura compleja, con atipia citológica e invasión estromal; se denominan carcinoma endometrial tipo I.⁷

Este tipo de tumores son más frecuentes en mujeres jóvenes, a menudo de bajo grado (bien diferenciado), confinados al útero y que por lo general tienen buen pronóstico. Está asociado por consiguiente a un endometrio hiperplásico con atipia compleja en la mayoría de los casos. ^{14,15,16}

El carcinoma endometrial tipo II, tiene una menor frecuencia, generalmente tienen peor pronóstico, aparentemente no relacionados a la estimulación de estrógenos, son de alto grado y se detectan comúnmente en mujeres añosas y en estadios avanzados. ⁷ La mayoría de estos son clasificados histológicamente como carcinomas serosos; mostrando una fuerte atipia nuclear y una arquitectura glandular o papilar. Estos aparecen en un endometrio atrófico y no todos tienen histología de papilar seroso, ya que también se han visto las variantes de células claras y mucinosos. ^{14,16}

Con respecto al cuadro clínico, hasta un 90% de las mujeres posmenopáusicas con cáncer endometrial se presenta con un episodio de sangrado o descarga vaginal anormal. En ocasiones se presenta dolor y masa pélvica, pérdida de peso, astenia y adinamia; sobre todo en estadios avanzados. ²

En cuanto al diagnóstico; es necesario una historia clínica completa que incluya la historia del sangrado menstrual, además de indagar sobre si ha existido pérdida o ganancia de peso, uso de medicación con estrógenos, desórdenes de alimentación, si la paciente padece Hipertensión Arterial o Diabetes Mellitus; todo encaminado a determinar el origen del sangrado anormal. Así como también se debe realizar una exploración física completa que incluya un examen pélvico y un tacto vaginal. Además de los estudios de laboratorio de rutina tales como biometría hemática y química sanguínea para valorar el estado bioquímico y hematológico de la paciente. ⁷

Durante la evaluación de una hemorragia uterina anormal, la realización de una biopsia endometrial es exacta hasta en un 90% de los casos en la detección de carcinoma endometrial. Para pacientes en que no es posible realizar una biopsia endometrial debido a estenosis cervical, a molestias en la paciente o en quienes persisten con sangrado a pesar de una biopsia endometrial normal; está indicado hacer un legrado fraccionado bajo anestesia. Las citologías cervicales y vaginales mediante la técnica de Papanicolaou son negativas en el 80% de los casos de carcinoma endometrial y no pueden ser utilizadas para evaluar una hemorragia normal. ¹

Otros estudios diagnósticos auxiliares son la ecografía endovaginal, la cual ha mostrado tener una sensibilidad y especificidad de 96% y 49.6 % respectivamente, así como un valor predictivo positivo del 87%. Además de que se ha visto en diversos estudios que un endometrio engrosado mayor de 5 mm, es indicativo de biopsia endometrial. ¹⁷ La histeroscopia es también útil ya que permite la visualización de las lesiones endometriales, ver las características macroscópicas y hacerlas susceptibles de biopsias; tiene un valor predictivo positivo de 71.8 % y un valor predictivo negativo de 99.4%. ¹⁸ La sonohisterografía es una modalidad que consiste en la infusión de 10-20 ml de solución salina dentro del endometrio con la finalidad de hacer más aparentes las lesiones sospechosas y susceptibles a biopsias. Se ha observado una mayor precisión diagnóstica en comparación con la biopsia endometrial sola. ¹⁹

Otros estudios de extensión comprenden la Teleradiografía de tórax, la Tomografía Axial Computada de abdomen y pelvis así como la realización de una colonoscopia o una cistoscopia en caso de que la paciente presente sintomatología rectal o urinaria. ²

La clasificación histológica del cáncer de endometrio está basada en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos (SIPG). La Tabla 2 muestra dicha clasificación.⁷

Tabla 2. <i>Clasificación del Carcinoma Endometrial.</i> ^a
I. Adenocarcinoma Endometriode
a) Villoglandular o Papilar.
b) Secretor.
c) Células ciliadas.
d) Adenocarcinoma Endometriode con diferenciación escamosa.
II. Carcinoma Seroso.
III. Carcinoma de células claras.
IV. Carcinoma Mucinoso.
V. Carcinoma de células escamosas.
VI. Carcinoma de tipo Mixto.
VII. Carcinoma Indiferenciado

^a Clasificación modificada de la OMS y la SIPG.

El tipo endometriode es la estirpe histológica más frecuente; con un 80-85 % de los casos. Está compuesto de 4 variantes: papilar, secretor, células ciliadas y con diferenciación escamosa (incluyendo el adenoacantoma). Es común en mujeres de la sexta década de la vida. El carcinoma seroso (tipo II) se presenta en un 1-10 % de los casos; es histológicamente similar al Adenocarcinoma seroso papilar de ovario, asociado a diseminación intraabdominal superior, es muy agresivo, provoca invasión linfática y vascular y conlleva un peor pronóstico. El carcinoma tipo células claras (1-5%), es raro, muy agresivo. La estirpe de células escamosas; es muy raro, tiene un componente Epidermoide, con un mayor índice de metástasis pélvicas y para aórticas, para el diagnóstico de esta estirpe hay que tener en cuenta: a) que no coexiste con un Adenocarcinoma, b) que no hay conexión entre el tumor y el epitelio escamoso del cérvix y c) que no hay afectación del cérvix. El carcinoma mixto engloba más de una de las variantes descritas anteriormente; teniendo como característica que el segundo tipo debe formar parte al menos del 10% del volumen total del tumor. Por último el carcinoma indiferenciado es un tipo histológico infrecuente que puede mostrar diferentes patrones tales como el de células pequeñas o el tipo de células gigantes o células fusiformes.¹

Así mismo los casos de carcinoma endometrial se agrupan de acuerdo al grado de diferenciación tal como sigue; Grado 1 (G1): 5 % o menos de patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular. Grado 2 (G2): 6-50% de patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular. Y grado 3 (G3): cuando el patrón de crecimiento sólido es de más del 50%.²

Con respecto a la estadificación; se utiliza la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la cual a partir del año 2010 presentó ciertas modificaciones en los estadios clínicos; las cuales se observan en las tablas 3 y 4.^{20,21}

Tabla 3. <i>Clasificación quirúrgica previa de cáncer de endometrio.</i>
IA. Tumor limitado al endometrio.
IB. Tumor que invade menos de la mitad del miometrio.
IC. Tumor que invade más de la mitad del miometrio.
IIA. Afección de las glándulas endocervicales solamente.
IIB. Invasión del estroma cervical.
IIIA. Tumor que involucra la serosa y/o anexos y/o citología peritoneal positiva.
IIIB. Metástasis vaginales.
IIIC. Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos o paraórticos.
IVA. Tumor que invade mucosa vesical y/o mucosa rectal.
IVB. Metástasis Distantes (incluye metástasis intraabdominal o ganglios linfáticos inguinales).

Fuente: FIGO 1988.

Tabla 4. <i>Clasificación quirúrgica actual de cáncer de endometrio.</i>
I. Tumor confinado al cuerpo uterino. (se incluye afección glandular endocervical)
IA. Tumor limitado al endometrio o invade menos de la mitad del miometrio.
IB. Tumor que invade la mitad o más del miometrio.
II. Tumor que invade el tejido conectivo estromal del cérvix pero sin extenderse más allá del útero.
IIIA. Tumor que involucra la serosa y/o anexos (extensión directa o metástasis).
IIIB. Afección Vaginal (extensión directa o metástasis) o invasión parametrial.
IIIC1. Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos regionales.
IIIC2. Metástasis a ganglios linfáticos paraórticos, con o sin ganglios linfáticos pélvicos positivos.
IVA. Tumor que invade mucosa vesical y/o mucosa rectal.
IVB. Metástasis Distantes (incluye metástasis a ganglios linfáticos inguinales, enfermedad intraperitoneal o pulmonar, hepática u ósea).

Fuente: FIGO 2010.

La distribución del carcinoma endometrial por estadios es la siguiente: Estadio I: 73%, Estadio II: 12%, Estadio III: 12% y Estadio IV: 3%.²

La metástasis a ganglios linfáticos regionales; son un factor de mal pronóstico en cáncer de endometrio. En pacientes con estadio clínico I, se ha documentado una afección ganglionar pélvica del 10% en promedio. Siendo la afección ganglionar pélvica y para aórtica por subdivisión del estadio I la siguiente: Ia: 1% y 1%, Ib: 5% y 3%, Ic: 25% y 17% respectivamente. Cuando hay una diferenciación G1 se observa afección ganglionar pélvica del 3%; en G2 y G3 es de 9% y 18% respectivamente. Cuando hay infiltración tumoral al estroma cervical; hay un riesgo de 46% de tener metástasis ganglionar. La afección ganglionar peri aórtica de acuerdo al grado de diferenciación es la siguiente: G1: 2%, G2: 5% y G3: 11%. Respecto a la profundidad de invasión tumoral; cuando solo es endometrial hay un riesgo de infiltración ganglionar pélvica del 1%, cuando es miometrial superficial del 5% y del 25% cuando es profunda.²

La estadificación quirúrgica debe ser utilizada en todas las pacientes con cáncer de endometrio sometido a cirugía etapificadora; esta consiste en histerectomía total abdominal con salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y para aórtica, lavado peritoneal para toma de citología, así como también en algunos casos biopsias de nódulos sospechosos de abdomen y pelvis.²

La evolución en el tratamiento del cáncer endometrial es continua, dado el mejor entendimiento respecto a la diseminación ganglionar, peritoneal, riesgo de recurrencia y la terapia de combinación. Para pacientes con enfermedad confinada al útero la estadificación quirúrgica a través de la realización de histerectomía total con salpingooforectomía bilateral, toma de citología peritoneal y muestreo ganglionar pélvico y para aórtico; se mantiene como el tratamiento inicial y curativo. La evaluación quirúrgica de la diseminación ganglionar es importante en todos los estadios. Para pacientes con enfermedad avanzada, la detumorización también mejora la sobrevida libre de progresión, pero no la sobrevida global.⁴

Aquellas pacientes con enfermedad con riesgo intermedio de recurrencia y confinada al útero, la radioterapia incrementa el control local, pero no mejora la sobrevida. Para pacientes con factores de alto riesgo de recurrencia con invasión miometrial profunda, alto grado histológico o estadio II B; la radioterapia a dosis de 45- 50 Gy con técnica de caja a pelvis y en casos de afección paraaórtica con extensión a esta región y ya sea Braquiterapia o Sobredosis a 20 Gy mejora el control locoregional y probablemente mejore la sobrevida. En lo que respecta a la recurrencia tumoral; el 50% de las recaídas a pelvis están limitadas a la vagina, siendo la radioterapia de salvamento en caso de no haber recibido previamente el tratamiento de elección. Esta ofrece un control local de 65-75 %. Por otra parte la cirugía de rescate en caso de recurrencia y de que las pacientes no sean candidatas por haber recibido radioterapia previa; mediante realización de Excenteración pélvica en pacientes seleccionadas, es también otra opción terapéutica que ha dado buenos resultados.⁴

La quimioterapia juega un papel primordial en el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente y probablemente promisorio como tratamiento adyuvante. El papel de la hormonoterapia se mantiene como una opción importante en enfermedad avanzada; además de la implementación en un futuro de nuevas clases de agentes con acción en las vías moleculares de señalización oncológicas.^{4,6}

Se ha visto que la realización de disección ganglionar regional impacta en el mejoramiento de la sobrevida global. Así mismo se observa una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad cuando hay resección ganglionar macroscópica completa comparada cuando se deja enfermedad residual en ganglios linfáticos remanentes de aproximadamente 37.5 vs 8.8 meses ($p= 0.006$).² Por lo tanto, si se comprueba quirúrgicamente la diseminación linfática; se observa una sobrevida a 5 años del 67%. Pacientes con diseminación a ganglios peri aórticos con o sin diseminación linfática pélvica confirmados quirúrgicamente; tienen una sobrevida a 5 años del 47% y 43% respectivamente.²

Dentro de los factores pronósticos más importantes se encuentran el estadio clínico, el subtipo histológico, la profundidad de invasión miometrial, el grado histológico y la presencia de afección ganglionar.² En cuanto al tamaño del tumor como factor predictor de recurrencia; este se correlaciona con la presencia de enfermedad extrauterina, sin embargo no se ha visto que sea un predictor independiente de recurrencia. Además de que el riesgo de metástasis ganglionares permanece aun con tumores muy pequeños.²²

Nos hemos planteado la necesidad de conocer la experiencia adquirida en los últimos 10 años en el diagnóstico y manejo del cáncer de endometrio en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” mediante un estudio retrospectivo de todas las pacientes con este diagnóstico atendidas en dicho periodo.

3. Planteamiento del Problema.

¿Cuál es la prevalencia de metástasis ganglionar pélvica encontrada durante la cirugía etapificadora de cáncer de endometrio realizada en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

4. Justificación

Con la información obtenida en este estudio se conocerán las características demográficas de las pacientes con diagnóstico de Cáncer endometrial, el tipo y eficacia del tratamiento implementado en nuestro hospital, el pronóstico y los resultados de acuerdo a la experiencia en los últimos 10 años, lo que podrá servir de base para el desarrollo de protocolos de manejo y proponer modificaciones a los lineamientos establecidos en relación a esta patología ya sea a corto o mediano plazo en nuestra unidad hospitalaria. Así mismo nos servirá para tener un registro estadístico y compararlo con otros reportes realizados en otras instituciones.

5. Hipótesis

La incidencia, diagnóstico, tratamiento y pronóstico del Cáncer endometrial en nuestra institución son similares a los reportados en la literatura.

6. Objetivos

6.1. Objetivo General: Conocer la prevalencia de metástasis ganglionar pélvica en cáncer de endometrio encontrada durante la cirugía etapificadora de endometrio en las pacientes manejadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” durante un periodo de investigación de 10 años.

6.2. Objetivos Específicos:

- a) Conocer los diferentes estadios del cáncer de endometrio de las pacientes atendidas en el servicio de Oncología Quirúrgica.
- b) Conocer las edades más frecuentes de las pacientes con cáncer de endometrio atendidas en el servicio de Oncología Quirúrgica.
- c) Conocer qué tipo de complicaciones quirúrgicas se presentan con más frecuencia en las pacientes con cáncer sometidas a cirugía etapificadora de endometrio.
- d) Conocer qué tipo de tratamiento adyuvante se otorga a las pacientes con cáncer sometidas a cirugía etapificadora de endometrio.
- e) Determinar la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de endometrio atendidas en el servicio de Oncología Quirúrgica.
- f) Determinar la prevalencia de metástasis ganglionar pélvica en pacientes con cáncer de endometrio de acuerdo a etapa clínica.
- g) Conocer el pronóstico de estos pacientes en nuestro medio.

7. Diseño del Estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, retrolectivo.

8. Metodología

a. Universo y Muestra:

Se incluyen todas las pacientes con Cáncer de endometrio que fueron tratadas en el servicio de oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE en el periodo del 30 de junio del 2001 al 30 de junio del 2011.

b. Unidades de observación:

Revisión del expediente clínico de las pacientes atendidas en el servicio de oncología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE en quienes se integro el diagnostico de Cáncer endometrial en el periodo comprendido del 30 de junio del 2001 al 30 de junio del 2011.

c. Criterios de Selección

i. Criterios de Inclusión:

Toda paciente de cualquier edad, con Expediente clínico completo a quien se le haya realizado biopsia endometrial e integrado el diagnostico de Cáncer de endometrio y haya sido sometida a cirugía etapificadora en el periodo comprendido del 30 de junio del 2001 al 30 de junio del 2011.

ii. Criterios de Exclusión:

- a) Pacientes con comorbilidad que contraindique cirugía de etapificación.
- b) Paciente en quien el diagnostico de Cáncer endometrial fue realizado fuera de la unidad.
- c) Paciente con Cáncer endometrial y que haya recibido tratamiento previo fuera de la unidad.

iii. Criterios de Eliminación:

- a) Pacientes con expediente clinico y electrónico incompleto.

d. Variables:

- a) Edad: Periodo de tiempo de vida en años.
- b) Comorbilidades: presencia de enfermedades cronicodegenerativas.
- c) Estado funcional del paciente: de acuerdo a la escala ECOG.
- a) Diagnostico histopatológico: definido por patología de este centro médico.
- b) Profundidad de invasion tumoral: definido por patología en este centro médico.
- c) Grado de diferenciación: determinados por patología en este centro médico.
- d) Extensión tumoral o metástasis a otros órganos: determinados por estudios auxiliares de gabinete y estudio histopatologico.
- e) Metástasis ganglionar pélvica o para aortica: determinada en el servicio de patología de la unidad.
- f) Etapa clínica: tomada de la clasificación de la FIGO.
- g) Tratamiento Quirúrgico: Intervención quirúrgica realizada.
- h) Tratamiento médico: si fue adyuvante, paliativo o no se administro y el tiempo de administración
- i) Estudio diagnostico: Estudios de gabinete realizados para diagnostico.
- j) Estancia intrahospitalaria: Días posteriores al evento quirúrgico.
- k) Seguimiento: Tiempo y desenlace, intervalo libre de enfermedad y sobrevida global.

e. Método de Recolección de la Información:

La recolección de datos de las pacientes con diagnostico Cáncer endometrial requirió la revisión de: Libreta de pre consulta de oncología y Libreta de Cirugías realizadas del servicio de oncología quirúrgica.

Una vez identificadas las pacientes con probable diagnostico de Cáncer endometrial se realizo Revisión del expediente clínico electrónico.

En aquellas pacientes en quienes se confirmo el diagnostico de Cáncer endometrial por patología se procedió al llenado de cédula de recolección de datos.

9. Análisis Estadístico:

Análisis estadístico mediante el programa SPSS versión 16.0 para Windows. Para el análisis de sobrevida global e intervalo libre de enfermedad utilizaremos curvas de Kaplan-Meier. Consideraremos significancia estadística con una $p < 0.05$.

10. Consideraciones Éticas:

El estudio se ajusto a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y por el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en materia de investigación clínica y del manejo de información del expediente clínico. En relación al riesgo para el sujeto de estudio de acuerdo a la Ley General de Salud esta se trata de una Investigación sin riesgo para el sujeto de estudio. No se realizaron maniobras, procedimientos de riesgo para el sujeto de estudio.

11. Recursos

HUMANOS

Dr. Luis Cruz Benítez. Médico residente de oncología quirúrgica. Responsable de la recolección y vaciamiento de los datos y elaboración del reporte final.

Dr. Juan Alberto Tenorio Torres. Jefe de la división de padecimientos Neoplásicos y Mieloproliferativos. Asesor de metodología y análisis de información.

Dra. Beatriz Arcelia Ortega Meza. Médico adscrito de tumores ginecológicos de oncología quirúrgica. Asesor clínico de Tesis.

MATERIALES

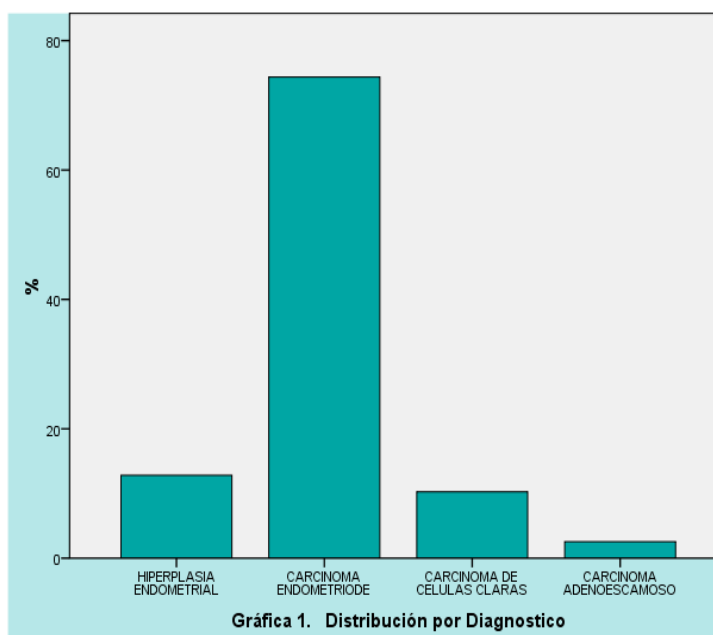
- Hoja de recolección de datos.
- Computadora.
- Libreta de pre consulta oncología.
- Libreta de cirugías realizadas del servicio de oncología quirúrgica.
- Expediente clínico electrónico.
- Expediente Físico.
- Hoja de recolección de datos.

12. Resultados:

Se incluyeron 39 pacientes, con una media de edad de 57.8, y desviación estándar de 12.2 (mínimo de 36 y un máximo de 83 años).

Se realizó análisis No paramétrico de Kolmogorov – Smirnov el cual demostró que la mayoría de las variables tenían distribución normal, excepto el ECOG y días de estancia intrahospitalaria las cuales fueron anormales.

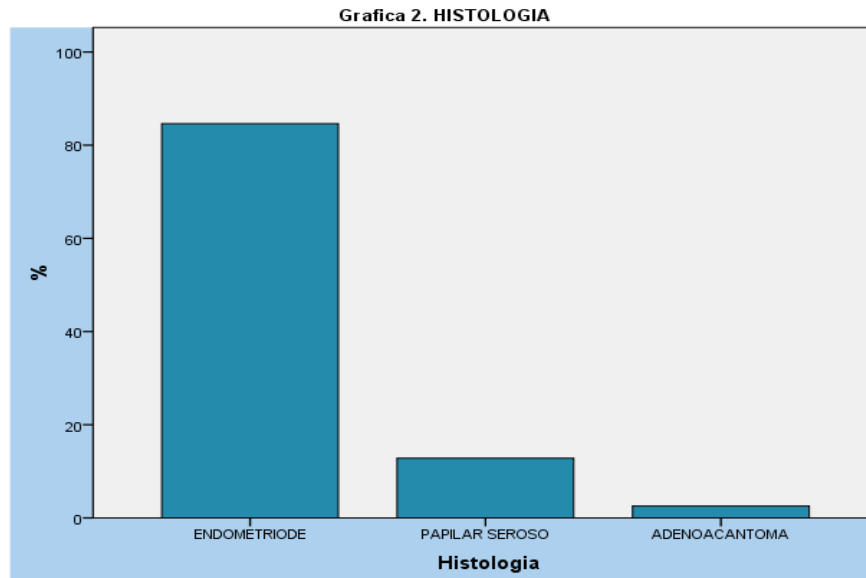
La distribución por diagnóstico fue la siguiente: Carcinoma endometriode 29 pacientes (74.4%), hiperplasia endometrial 5 pacientes (12.8%), carcinoma de células claras 4 pacientes (10.3%) y carcinoma adenoescamoso 1 paciente (2.6%). (**Grafica 1**).



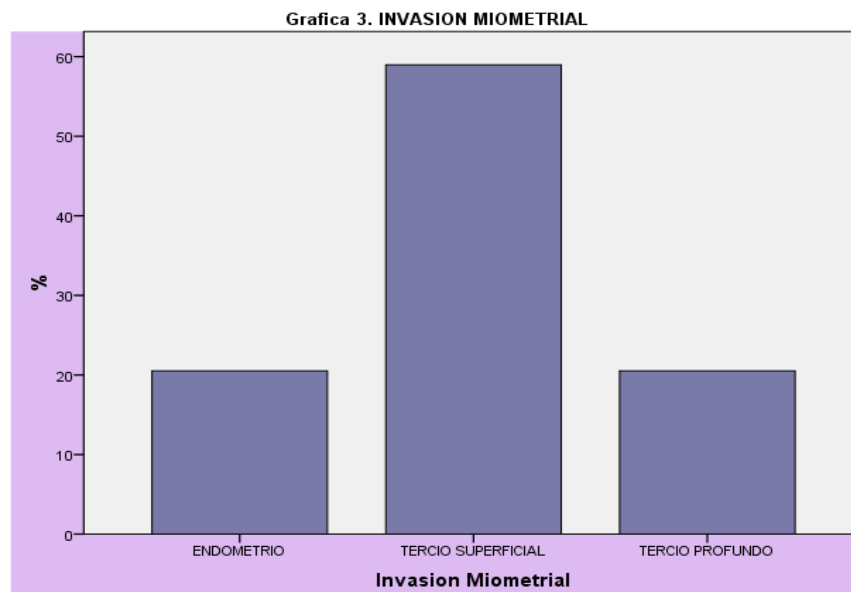
En 29 pacientes (74.4%) no se encontró ningún tipo de hallazgo radiológico, en 6 pacientes (15.4%) se observaron hallazgos en el ultrasonido pélvico y en 4 pacientes (10.3%) se encontraron hallazgos en la tomografía de abdomen y pelvis.

La cirugía realizada a todas estas pacientes fue la etapificadora de endometrio la cual consiste en histerectomía total abdominal con salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y para aórtica, lavado peritoneal para toma de citología, así como también en algunos casos biopsias de nódulos sospechosos de abdomen y pelvis y solo a una se le realizó además hemicolectomía derecha debido a infiltración del tumor al colon.

La histología encontrada con mayor frecuencia en las piezas quirúrgicas estudiadas fueron: endometriode 33 pac. (84.6%), papilar seroso pac. (12.8%) y adenoacantoma 1 pac. (2.6%). (**Grafica 2**).



El grado de invasión tumoral encontrado en las piezas quirúrgicas fue el siguiente: endometrio 8 pacientes (20.5%), tercio superficial del miometrio 23 pacientes (59 %) y tercio profundo del endometrio 8 pacientes (20.5%). (**Grafica 3**).

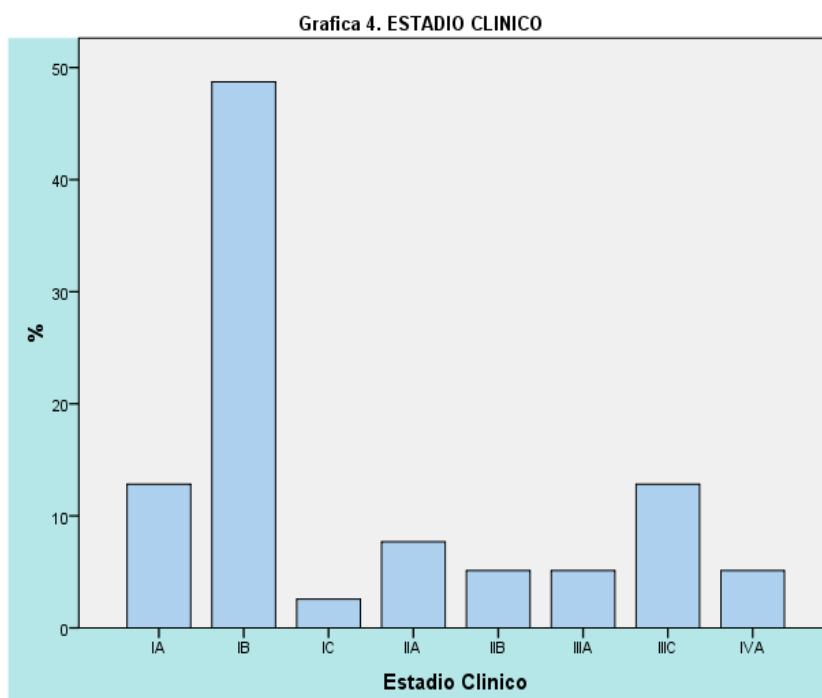


La extensión tumoral fuera del órgano de origen fue la siguiente: en 28 pacientes (71.8%) no hubo ningún tipo de extensión, 4 pacientes (10.3%) tuvieron extensión a endocervix 4 pacientes (10.3%), al estroma cervical 2 pacientes (5.1%), a los anexos 2 pacientes (5.1%), parametrios 2 pacientes (5.1%) y colon 1 pacientes (2.6%).

Tomando en cuenta el grado de diferenciación: 18 pacientes (46.2%) tuvieron un Grado 1, 14 pacientes (35.9%) un Grado 2 y 7 pacientes (17.9%) un Grado 3.

En cuanto a la presencia de ganglios pélvicos encontrados en la cirugía etapificadora de endometrio: 35 pacientes (89.7%) tuvieron ganglios negativos y 4 pacientes (10.3 %) ganglios positivos.

La distribución de las pacientes de acuerdo al estadio clinico fue la siguiente: IA: 5 pacientes (12.8%), IB: 19 pacientes (48.7%), IC: 1 paciente (2.6%), IIA: 3 pacientes (7.7%), IIB: 2 pacientes (5.1%), IIIA: 2 pacientes (5.1%), IIIC: 5 pacientes (12.8%) y IVA: 2 pacientes (5.1%). (**Grafica 4**).



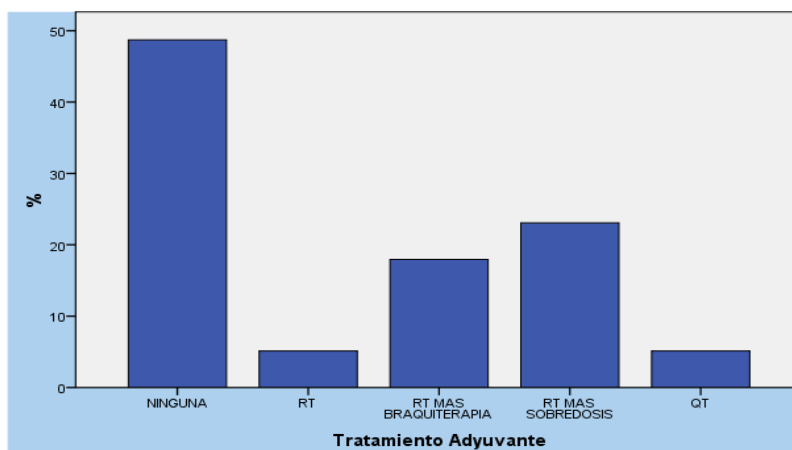
El estado funcional tomando en cuenta la escala ECOG; se observo en 5 pacientes (12.8%) un ECOG 0, 28 pacientes (71.8%) ECOG 1 y 6 pacientes (15.4%) ECOG 2.

Con respecto a la estancia hospitalaria; esta tuvo una media de 5.2 días, con una mínima de 2 días y una máxima de 50 días, con una desviación estándar de 8.49.

En cuanto a las complicaciones postquirúrgicas, 2 pacientes (5.1%) tuvieron oclusión intestinal y varios pacientes presentaron seroma de herida, dehiscencia de herida, evisceración, fistula vesicovaginal y dehiscencia de pared en un 2.6% cada uno.

El tipo de tratamiento adyuvante administrado en este tipo de pacientes fue la siguiente: 2 pacientes (5.1%) recibieron radioterapia, 7 pacientes (17.9%) radioterapia mas Braquiterapia, 9 pacientes (23.1%) radioterapia mas una sobredosis y solo 2 pacientes (5.1%) recibieron quimioterapia, el resto de pacientes 19 (48.7%) no recibieron ningún tipo de tratamiento. (**Grafica 5**).

Grafica 5. TRATAMIENTO ADYUVANTE

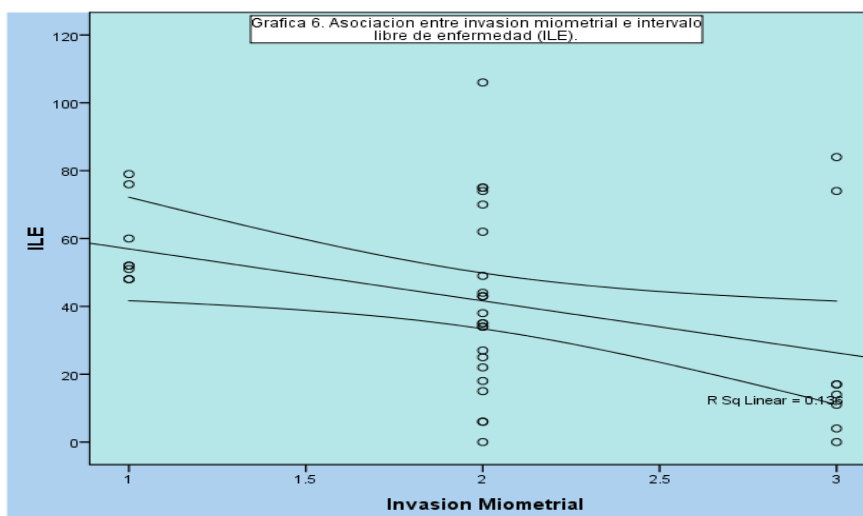


Por otra parte, el desenlace en estas pacientes fue el siguiente: 2 pacientes (5.1%) fallecieron, 31 pacientes (79.5%) continúan vivos sin actividad tumoral y 6 pacientes (15.4%) continúan vivos con actividad tumoral.

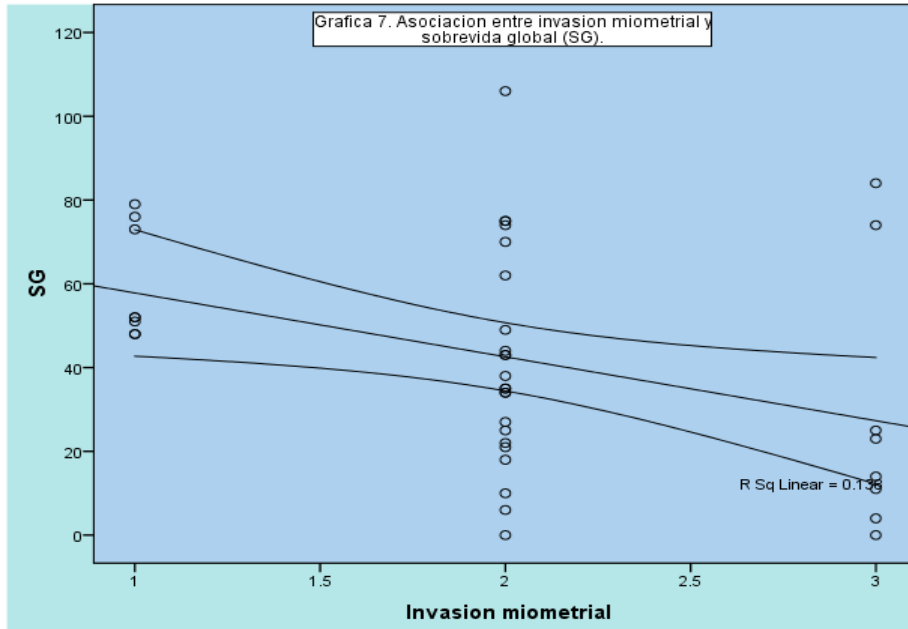
Las comorbilidades que presentaron este tipo de pacientes fueron las siguientes: Hipertensión Arterial 12 pacientes (30.8%), Diabetes Mellitus tipo 2 fue 1 paciente (2.6%), 7 pacientes (17.9%) tenían tanto Hipertensión Arterial como Diabetes Mellitus 2, Obesidad mórbida en 5 pacientes (12.8%) y 1 paciente (2.6%) tenían obesidad, Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus 2.

Se realiza análisis de correlación bivariada de asociación de Pearson entre grado de diferenciación y presencia de ganglios pélvicos estableciendo una asociación leve .353 y un valor p a 2 colas de .028 siendo estadísticamente significativa, estableciendo la tendencia de que a mayor grado de diferenciación, mayor afección ganglionar.

Así también existe una asociación leve entre invasión miometrial e intervalo libre de enfermedad (Pearson 0.369 y un valor p a 2 colas de .021) siendo estadísticamente significativa, estableciendo que a mayor invasión miometrial, menor intervalo libre de enfermedad (**Grafica 6**).



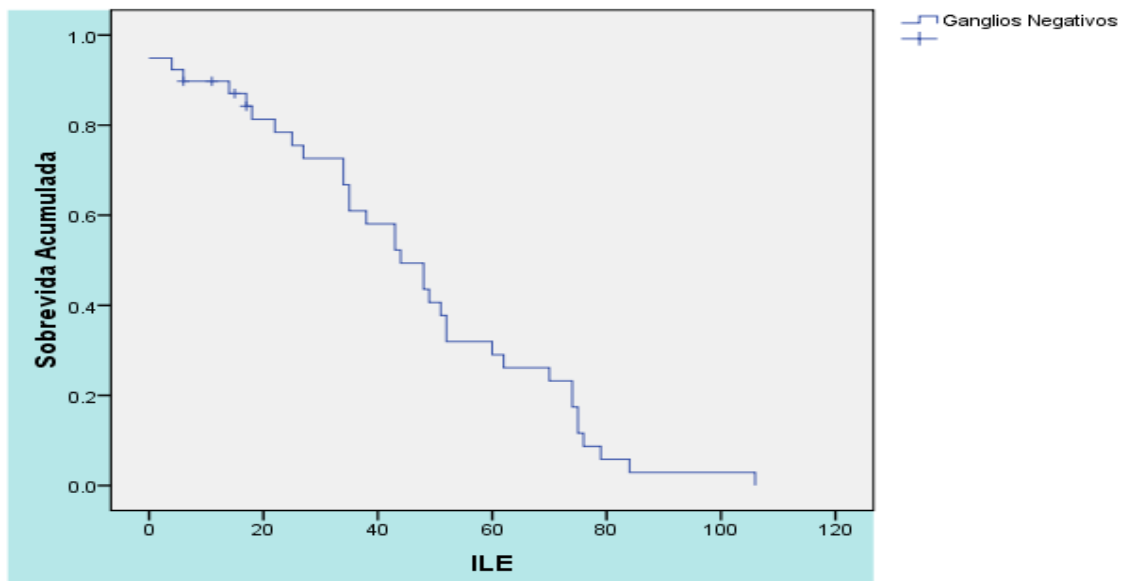
Así también se asoció en forma leve invasión miometrial y sobrevida global (Pearson 0.371 y p .020), estableciendo la tendencia de que a mayor invasión miometrial, menor sobrevida global. (**GRAFICA 7**).



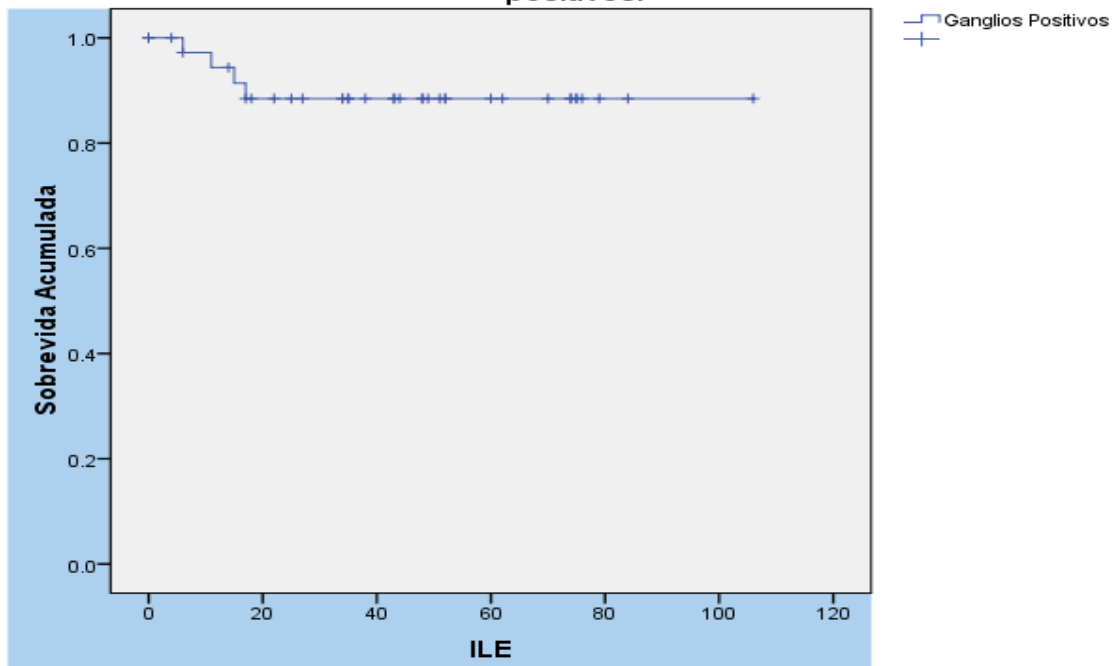
Se encontró asociación significativa entre Estadio Clínico y ganglios pélvicos (Pearson 0.625 y p .0001), entre Estadio Clínico e intervalo libre de enfermedad (Pearson 0.378 y p .018), entre Estadio Clínico y sobrevida global (Pearson 0.34 y p .031). Existe además asociación leve significativa entre extensión tumoral y afección ganglionar pélvica (Pearson .462 y p .003).

La sobrevida global media fue de 42.5 meses, con una desviación estándar de 26.66, un mínimo de 0 y un máximo de 106. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para intervalo libre de enfermedad comparado con subgrupos de ganglios pélvicos negativos (**Figura 8**) y ganglios pélvicos positivos (**Figura 9**).

Grafica 8. Kaplan-Meier Intervalo libre de enfermedad con ganglios pelvicos negativos.

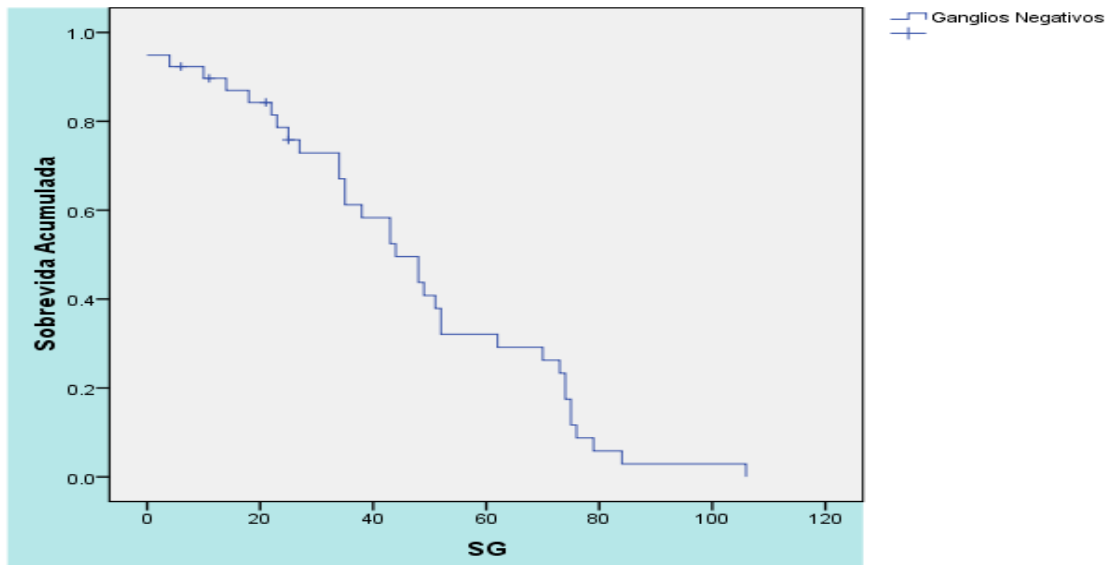


Grafica 9. Kaplan-Meier Intervalo libre de enfermedad con ganglios pelvicos positivos.

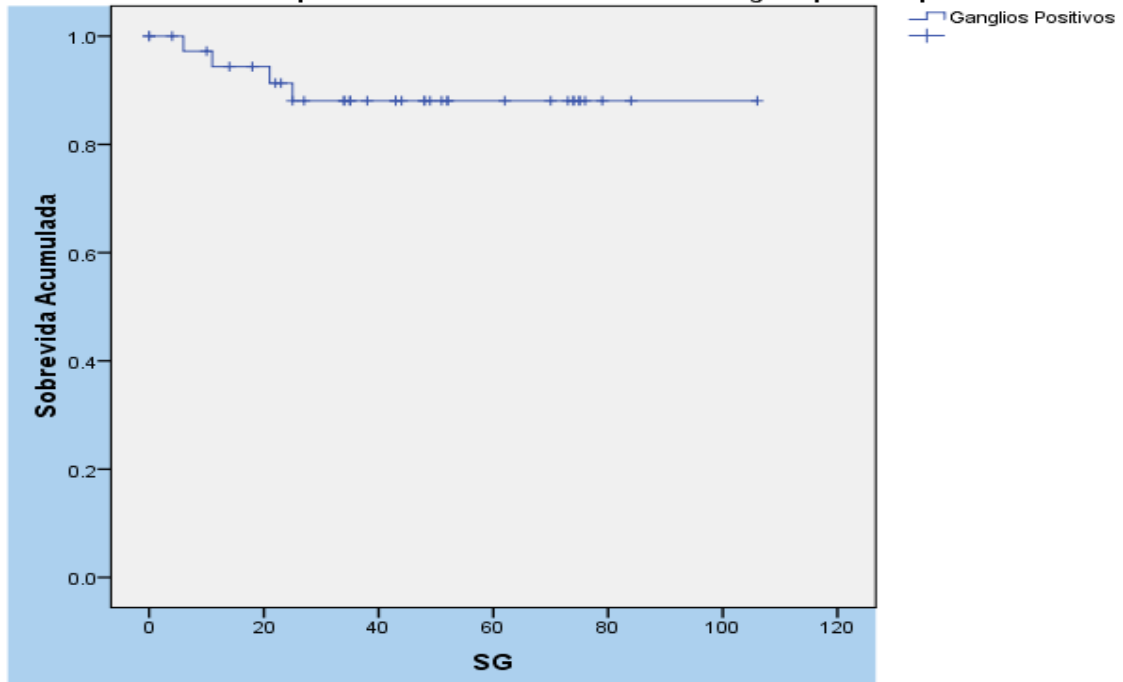


Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global comparado con subgrupos de ganglios pélvicos negativos (**Figura 10**) y ganglios pélvicos positivos (**Figura 11**).

Grafica 10. Kaplan- Meier Sobrevida global con Ganglios pelvicos negativos.



Grafica 11. Kaplan-Meier Sobrevida Global con Ganglios pelvicos positivos.



El estudio consto de 39 pacientes, de los cuales 4 tenían ganglios pélvicos positivos. La prevalencia encontrada en la población estudiada fue de 0.10 (10%); cabe mencionar que se incluyeron todos los estadios clínicos incluyendo un estadio IVA. De estos pacientes con ganglios positivos; 3 tenían un EC IIIC y un paciente un EC IVA.

13. DISCUSIÓN.

El cáncer de endometrio, aunque es uno de los tumores malignos ginecológicos frecuentes, es una de las causas menos comunes de mortalidad por cáncer; ya que la mayoría de estos se presenta en etapa temprana de la enfermedad. Durante el periodo de estudio se detectaron 39 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión; las cuales tenían una edad media de 57.8 años con una sobrevida de 42.5 meses; concordando con los datos reportados en la literatura mundial.^{1,3} La mortalidad global fue de 5.12 %, la cual es más baja que la reportada por otros autores del 16%.³ Así mismo el tratamiento de elección es la cirugía etapificadora de endometrio bien realizada, y en pacientes con alto riesgo de recurrencia con factores de mal pronóstico como grado de diferenciación, invasión miometrial, permeación linfovascular, estirpe histológica y presencia de metástasis ganglionar, estas son candidatas a recibir radioterapia adyuvante. Con respecto a la prevalencia de metástasis ganglionar pélvica, esta se encontró en 4 casos correspondiendo al 10% del global incluyendo todos los estadios clínicos; la cual es similar a la reportada por la bibliografía.²

Se encontró además significancia estadística entre diversos factores pronósticos de recurrencia como: a) grado de diferenciación y presencia de ganglios pélvicos con una p 0.028 lo cual traduce que a mayor grado de diferenciación, mayor probabilidad de metástasis a ganglios pélvicos, b) invasión miometrial e intervalo libre de enfermedad con una p 0.021 lo cual determina que a mayor grado de invasión miometrial, menor intervalo libre de enfermedad, c) invasión miometrial y sobrevida global con p 0.020 significando que un mayor grado de invasión miometrial conlleva una menor sobrevida global, d) estadio clínico con ganglios pélvicos e intervalo libre de enfermedad con valores de p 0.0001 y p 0.018 respectivamente; traduciendo que a mayor estadio clínico, mayor presencia de metástasis ganglionar y menor intervalo libre de enfermedad.

14. CONCLUSIONES.

La finalidad de este estudio fue la determinación de la prevalencia de la metástasis ganglionar pélvica, la cual se encontró en el 10 % de los casos, acorde a la literatura mundial. Además de que se encontró significancia estadística entre las variables más importantes predictoras de recurrencia tumoral como el grado de diferenciación, invasión miometrial, estadio clínico y metástasis ganglionar pélvica. La estirpe histológica no tuvo significancia estadística. La sobrevida global, el intervalo libre de enfermedad y la mortalidad están acorde a lo documentado en la literatura mundial.

Aunque no era el objetivo del estudio, se encontraron pocas complicaciones posteriores al tratamiento adyuvante con radioterapia; reportándose 5 casos de proctitis y un caso de fístula recto vaginal, correspondiendo al 15 % del total de pacientes. Además de que la hipertensión arterial se encontró como una comorbilidad frecuente en el 30.8 % de las pacientes. A pesar de ser un periodo de revisión de 10 años, se encontró significancia estadística en las variables más importantes, aunque nuestro estudio puede no estar exento de errores al analizar los resultados, ya que una muestra más grande puede influir en los valores de significancia estadística. Se recomienda además continuar con estudios prospectivos enfocados en el análisis de los factores predictores de recurrencia de enfermedad con la finalidad de implementar nuevas modalidades de tratamiento o mejorar los ya existentes.

15. BIBLIOGRAFIA.

1. Baker TR. Carcinoma endometrial. En Piver M.S. Oncología Ginecologica. Edit. Marban; 2000. pp. 153-172.
2. Creasman WT. Adenocarcinoma of the Uterus. En Disaia, Creasman. Clinical Gynecologic Oncology. 7th edition. Edit. Mosby Elsevier; 2007. Pp. 147-184.
3. González EA, López GC, Gómez PD. Carcinoma de endometrio. En Herrera GA, Granados GM. Manual de Oncología. Procedimientos Médico-Quirúrgicos. 3ra. Edición. 2010. Edit. McGraw-Hill. Interamericana. Pp. 759-768.
4. Ramondetta LM, Burke TW, Broaddus R. Treatment of endometrial cancer. En Aman UB, Ralph SF. Gynecologic Cancer. M.D. Anderson. Cancer Care Series. Edit. Springer. 2006; pp. 148-174.
5. Zaino RJ. Introduction to Endometrial Cancer. En Giordano A, Bovicelli A, Kurman RJ. Molecular Pathology of Gynecologic Cancer. Edit. Humana Press; 2007. Pp. 51-100.
6. McMeekin DS, Alektiar KM, Sabbatini PJ, Zaino RJ. Corpus: Epithelial Tumors. En Barakat RR, Markman M, Randall ME. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th Edition. 2009. Edit. Lippincott Williams & Wilkins. Pp. 685-732.
7. Goodfellow PJ. Molecular Genetics of Uterine Malignancies. Coukos G, Rubin SC. Cancer of the Uterus. Edit. Marcel Dekker; 2005. Pp.1-33.
8. Parc YR, Halling KC, Burgart LJ, et al. *Microsatellite instability and hMLH1/hMSH2 expression in young endometrial carcinoma patients: association with family history and histopathology.* Inter J Cancer 2000;60–66.
9. Fishel R. *The selection for mismatch repair defects in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: revising the mutator hypothesis.* Cancer Res 2001; 61: 7369–7374.
10. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H. *Obesity and Women's Health: An Evidence-Based Review.* JABFM; 2011; 24(1): 75-85.
11. Dossus L, Rinaldi S, Becker S, Lukanova A, Olsen A. *Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study.* Endocrine-Related Cancer (2010); 17: 1007–1019.
12. Charneco E, Ortiz AP, Venegas-Ríos HL, Romaguera J, Umpierre S. *Clinic-based case-control study of the association between body mass index and endometrial cancer in Puerto Rican women.* P R Health Sci J. 2010; 29(3): 272–278.
13. Karageorgi S, Gates MA, Hankinson SE. *Perineal use of talcum powder and endometrial cancer risk.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19(5): 1269–1275.
14. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R. *Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer.* Cancer Causes Control. 2010; 21(11): 1851–1856.
15. Lacey JV, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA. *Absolute Risk of Endometrial Carcinoma During 20-Year Follow-Up Among Women With Endometrial Hyperplasia.* J Clin Oncol. 2010; 28:788-792.
16. Buchanan EM, Carson WL, Hillson C. *Endometrial Cancer.* Am Fam Physician. 2009;15; 80(10):1075-80.

17. Gupta JK, Chen PFW, Voit D, Clark J. *Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002; 81; 799-816.
18. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C. *Accuracy of Hysteroscopy in the Diagnosis of Endometrial Cancer and Hyperplasia. A Systematic Quantitative Review*. JAMA. 2002; 288 ;(13): 1610-1621.
19. Moschos E, Ashfaq R, McIntire DD. *Saline-Infusion Sonography Endometrial Sampling Compared With Endometrial Biopsy in Diagnosing Endometrial Pathology*. Obstetrics & Gynecology.2009; 113; 4.
20. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP. *AJCC Cancer Staging Atlas*. American Joint Committee on Cancer. Springer. 2006; 260-263.
21. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP. *AJCC Cancer Staging Atlas*. American Joint Committee on Cancer. Springer. 2010. 36-1 a 36-4.
22. Shah C, Johnson EB, Everett E. *Does size matter? Tumor size and morphology as predictor of nodal status and recurrence in endometrial cancer*. Gynecol Oncol (2005); 99; 564 – 570.