



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D. "DR. EDUARDO LICEAGA"

**"CORRELACIÓN RADIOLÓGICA CON REPORTE HISTOPATOLÓGICO
DEFINITIVO EN CÁNCER DE ENDOMETRIO"**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA.

PRESENTA

Dra. Claudia Arango Cruz

ASESOR DE TESIS

**Dr. Juan Carlos Oliva Posada
JEFE DEL SERVICIO DE TUMORES GINECOLÓGICOS**

México, Ciudad de México. Julio de 2016.



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.

**“Correlación radiológica con reporte histopatológico definitivo en
cáncer de endometrio”**

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES (Edmundo F. Arango Vásquez / Paz F. Cruz Audelo): Que con su amor, paciencia, dedicación y apoyo; siempre encaminaron este sueño a hacerse realidad y creyeron en mí. Por darme alas y dejarme volar.

A MIS HERMANOS (Jaqueline / Eduardo): Gracias por compañía, apoyo y buenos deseos; que me dieron fuerza para seguir adelante; a su familia, mis sobrinos hermosos (Fernanda, Judith, Ximena, Axel) que dentro de su inocencia me dieron ánimos y las ganas para seguir adelante.

A R.T.T.: Sin tu apoyo y dedicación, esto no hubiera sido realidad.

A MIS MAESTROS: Gracias por su guía y amistad. En especial al Dr. Juan Carlos Oliva Posada, por creer en mi desde el primer momento.

A DIOS: Por darme siempre luz en mi camino.

INDICE

TEMA	No PAGINA
1. Resumen.....	5
2. Marco teórico.....	6
3. Planteamiento del problema.....	24
4. Justificaciones.....	25
5. Hipótesis.....	26
6. Objetivos.....	27
a. Objetivo General.....	27
b. Objetivos Específicos.....	27
7. Metodología.....	28
a. Diseño del estudio.....	28
b. Metodología de investigación.....	28
c. Universo y tamaño de la muestra.....	28
d. Criterios de inclusión.....	29
e. Criterios de exclusión.....	29
f. Criterios de eliminación.....	29
g. Variables.....	30
8. Instrumento de investigación.....	33
a. Desarrollo del proyecto.....	33
b. Límite de tiempo y espacio.....	33
c. Cronograma.....	34
d. Diseño del estudio.....	35
e. Implicaciones éticas.....	35
9. Resultados.....	36
10. Discusión.....	45
11. Conclusiones.....	46
12. Bibliografía.....	47

RESUMEN

OBJETIVO. Evaluar la correlación del eco endometrial medido por ultrasonido pélvico con los factores pronósticos reportados en el resultado de histopatología en pacientes con cáncer de endometrio atendidas en la unidad de oncología del Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODO. Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional; que incluyó a 89 casos con cáncer de endometrio atendidas en la unidad de oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el período comprendido de Enero de 2012 a Abril de 2016; que contaran con ultrasonido pélvico previo a manejo quirúrgico. Se evaluó la correlación que tiene el grosor del eco endometrial con los factores pronósticos en cáncer de endometrio, reportados en el resultado de histopatología definitivo. Con el análisis estadístico en el programa SPSS.

RESULTADOS. Se obtuvo un total de 89 casos que cumplieron los criterios de inclusión, tratadas en el Hospital General de México en un período de 52 meses. La edad promedio fue de 58 ± 10.8 años. El 82% de las pacientes se encontraban en estado posmenopáusico. Del total de casos el 58.42% (52) contaban con ultrasonido realizado vía transvaginal y el 41.57% (37) fue vía abdominopélvica. El grosor del eco endometrial medio encontrado fue de 19.5 ± 10.65 mm. Existiendo 9 casos (9.18%) en los que no fue posible evaluarlo por la presencia de miomas, pólipos o hematómetra. La invasión miometrial fue reportada en el 1.1%, misma frecuencia observada en la enfermedad con invasión extrauterina, donde se reportó afección a nivel anexial (1.1%). Con una sensibilidad encontrada del 33.33 %, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 97.72% para la detección de actividad tumoral a nivel anexial. En el análisis estadístico, no se encontró asociación entre el grosor del eco endometrial medido por ultrasonido pélvico con la invasión miometrial, afección al estroma cervical, invasión linfovascular y metástasis en ganglios linfáticos. Se encontró una correlación entre el grosor del eco endometrial detectado por ecografía y el tamaño tumoral. Al aplicar el coeficiente de correlación de Spearman, con valor de 0.243, con una p de 0.043. Como hallazgo adicional se evaluó la correlación con el marcador tumoral CA-125 y los factores pronóstico del cáncer de endometrio, se encontraron valores de CA125 promedio de 179.28 ± 1252.9 (con una desviación estándar). Sin encontrarse asociación del Ca 125 con la invasión miometrial, invasión al estroma cervical, metástasis a ganglios linfáticos y grado de diferenciación. Se identificó una relación significativa estadísticamente con el valor de Ca 125 y el tamaño tumoral con una P de 0.014.

CONCLUSIÓN. Con los resultados obtenidos en el presente estudio, al analizar las correlaciones entre el grosor del eco-endometrial y los factores pronósticos (invasión miometrial, invasión al estroma cervical, metástasis a ganglios linfáticos, grado tumoral e invasión al espacio linfovascular) del resultado histopatológico de la pieza quirúrgica no se encontraron valores estadísticamente significativos. Sin embargo fue posible determinar una asociación positiva y significativa entre el tamaño del tumor y la determinación del grosor determinado por ecografía.

De forma adicional identificamos una correlación significativa entre el tamaño tumoral y los valores preoperatorios de Ca 125. Información que requerirá más estudio e interpretación en estudios ulteriores.

MARCO TEÓRICO

El carcinoma de endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial.(1) Presenta una incidencia diversa entre la población rural y urbana, así como entre los países en relación a su desarrollo socioeconómico; siendo el primer lugar en frecuencia de los tumores del tracto genital en los países desarrollados. Lo anterior es asociado al incremento en la expectativa de vida en la población femenina, al uso de tamoxifeno y al surgimiento de la obesidad como problema de salud. Lo que indica que el estilo de vida tiene un efecto importante.(1,2,3)

En Estados Unidos se estima que 54,870 nuevos casos de cáncer de endometrio se diagnosticaron en 2015, con 10,170 muertes a causa de la enfermedad. El número de casos identificados en Europa fue de casi 100,000 en 2012, con una incidencia estandarizada de 13.6 por cada 100,000 mujeres. El riesgo acumulado para un diagnóstico de cáncer de endometrio fue de 1.71%. (2,4,5)

Más de 90% de los casos de cáncer de endometrio ocurren en mujeres mayores de 50 años de edad, en mujeres posmenopáusicas, con una edad media al diagnóstico de 63 años. Sin embargo, el 4% de las mujeres con cáncer de endometrio son menores de 40 años de edad, muchas de las cuales todavía desean conservar su fertilidad. (3,5,6)

La mayoría de los cánceres del endometrio son diagnosticados tempranamente (80% en etapa I), con tasas de supervivencia a cinco años de más del 95%. Sin embargo, las tasas de supervivencia a cinco años son mucho más bajas si hay diseminación regional o existe enfermedad a distancia (68% y 17%, respectivamente).(5,7) Desafortunadamente, en los últimos 30 años el avance en el tratamiento de esta neoplasia ha sido muy limitado, por un lado debido al escaso número de estudios clínicos realizados y por otro, al poco conocimiento de su patología molecular.(1)

Los factores de riesgo para cáncer de endometrio incluyen el incremento en los niveles de estrógenos (la síntesis periférica causada por obesidad, diabetes y

dieta rica en grasas), menarca temprana, nuliparidad, menopausia tardía, síndrome de Lynch, edad avanzada (>55 años), y uso de tamoxifeno. La obesidad sola se estima como causa de aproximadamente 50% de los cánceres de endometrio en Europa y Estados Unidos. Siendo la incidencia de cáncer de endometrio cada vez mayor debido al aumento de la esperanza de vida y la obesidad.(2,8) (3)

El diagnóstico se realiza mediante biopsia endometrial, la cual se decide con base al cuadro clínico, los factores de riesgo y espesor endometrial evaluado mediante ultrasonido pélvico ya sea transabdominal o transvaginal. El procedimiento puede realizarse en el consultorio empleando una cánula de Novak o Pipelle, puede ser tomada bajo visión directa mediante histeroscopia, dilatación-curetaje o realizando legrado fraccionado, cuya sensibilidad para realizar el diagnóstico es de 78% y especificidad de 95.8%.(1,9)

Si bien no hay un acuerdo sobre cuál es el espesor endometrial considerado como sospechoso de malignidad, se acepta que a partir de un grosor de 5 mm, se recomienda realizar una biopsia. Los estudios realizados Langer y Gull reportaron un valor predictivo negativo de 99 y 100%, respectivamente, con un espesor del endometrio menor de 5 mm y 4 mm en mujeres posmenopáusicas.(1)

Aunque la mayoría de los casos de cáncer endometrial son diagnosticados en etapa temprana, las diferencias en las características del paciente y las características histopatológicas de la enfermedad impactan tanto en el pronóstico del paciente como en el enfoque del tratamiento recomendado.(10)

La Información de patología preoperatoria es crucial para establecer el plan quirúrgico. En primer lugar, se debe evitar procedimientos en los que se realice morcelación uterina, ya que plantea un riesgo de propagación de células neoplásicas insospechada más allá del útero y pueden hacer que la evaluación patológica de la invasión del miometrio sea extremadamente difícil; así como prevenir el descubrimiento de una neoplasia inesperada después de una cirugía inadecuada oncológicamente (histerectomía subtotal y/o conservación de los ovarios en una paciente después de la menopausia, con la estadificación

incompleta). En segundo lugar, como la clasificación del cáncer de endometrio tiene un importante impacto y varios subtipos histológicos pronósticos de cáncer de endometrio albergan diferentes historias naturales,(11) la estrategia terapéutica primaria debe ser adaptada a la información proporcionada por un examen patológico previo a la cirugía, a pesar del hecho de que existen discrepancias entre la evaluación patológica pre-operatoria y el reporte de patología definitivo de la pieza operatoria.(12)

El pronóstico para mujeres con cáncer de endometrio es generalmente bueno. Esto es porque la enfermedad es diagnosticada frecuentemente en etapas tempranas, EC I, alcanzando tasas de supervivencia a 5 años de 88%.(3) Debido al diagnóstico precoz, ya que el sangrado posmenopáusico orilla a la paciente a buscar atención médica oportuna; con mejores respuestas a los tratamientos implementados. El pronóstico es, sin embargo, más pobre en mujeres con cáncer de endometrio de alto riesgo. Estas pacientes pueden beneficiarse de cirugías más extensas, incluyendo disección de ganglios linfáticos pélvicos y para-aorticos. Siendo importante, la identificación correcta de mujeres con cáncer de alto riesgo antes de la cirugía; mejorando así la tasa de supervivencia.(3) Adicionalmente puede lograrse un impacto positivo en la sobrevida a través de una mejor evaluación pre-tratamiento de los factores pronósticos, lo que permitiría la elección óptima de tratamiento primario. Por ejemplo, si un paciente se somete a una histerectomía simple, pero los resultados quirúrgicos-histológicos revelan invasión miometrial profunda o invasión cervical, la paciente debe ser referida a un ginecólogo oncólogo y necesitara una segunda cirugía para disección de ganglios linfáticos y adecuada estadificación.(13)

CLASIFICACIÓN E HISTOLOGÍA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.

Históricamente, el carcinoma de endometrio se ha clasificado en dos tipos principales clínico-patológicos y moleculares: Tipo 1 es el adenocarcinoma endometriode, mucho más común (80 - 90%), y el Tipo 2 que comprende los subtipos no-endometrioides tales como el carcinoma seroso o serosopapilar, de células claras e indiferenciados, así como carcinosarcoma (tumor mixto Mulleriano

maligno) menos frecuentes (10 - 20%).(5,8,14) Los datos moleculares que apoyan esta clasificación dicotómica se han convertido en un componente integral de la evaluación patológica; como los carcinomas tipo 1 son preferentemente asociados con alteraciones genéticas en el gen PTEN, KRAS, CTNNB1 y PIK3CA y MLH1; mientras que los carcinomas serosos se asocian a mutaciones en TP53. Sin embargo, este modelo dualista tiene limitaciones por la heterogeneidad molecular existente; por ejemplo, 25% de los carcinomas endometrioides de alto grado expresan TP53 mutado y se comportan como carcinomas serosos. (5,8,15)

Carcinomas endometriales tipo 1 están asociados con el exceso de estrógenos y la obesidad. Frecuentemente surgen de hiperplasia atípica endometrial, en el periodo posmenopáusico temprano, son de bajo grado y se diagnostican en etapa temprana. Cáncer endometrial tipo 2 no tiene ninguna asociación con el exceso de estrógenos o hiperplasia atípica, y es un tumor de alto grado. El diagnóstico se hace a menudo en etapas avanzadas, y el pronóstico es pobre. (8,3) Las tasas de mortalidad a 5 años es de 51% para el carcinoma de células claras y de 21% para el carcinoma seroso papilar, son peores que la tasa de mortalidad a 5 años 6% de los adenocarcinomas más comunes.(13,16) El peor resultado de estos tipos histológicos también se correlaciona con una mayor incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos y la invasión del miometrio (por ejemplo, hasta el 50% de los pacientes con estadio clínico I de los carcinomas papilar seroso tienen invasión profunda del miometrio).(13,17)

Los tumores no endometrioides y los tumores endometrioides grado 3 se clasifican como tumores de alto grado, tienen un comportamiento biológico más agresivo con un mayor riesgo de enfermedad localmente avanzada en el momento del diagnóstico que los tumores de bajo grado (adenocarcinomas endometrioides grado de diferenciación 1 y 2). Sobre la base del tipo histológico y la extensión local de la enfermedad, el cáncer de endometrio puede ser clasificado como de alto riesgo (alto grado o \geq EC IB) y de bajo riesgo (bajo grado y EC IA). (8,3)

INVASIÓN AL ESTROMA CERVICAL. La invasión del estroma cervical y de los ganglios linfáticos son factores pronósticos adversos bien conocidos que

están fuertemente correlacionados con la invasión del miometrio y el grado de diferenciación. Sin embargo, el diagnóstico de la invasión cervical mediante curetaje endocervical es poco fiables debido a las tasas de falsos positivos de hasta el 25% y tasas de falsos negativos de hasta un 10%.(13,18)

GRADO DE DIFERENCIACIÓN. El cáncer de endometrio se subdivide de acuerdo al grado histológico o grado de diferenciación, donde se considera dos factores: el porcentaje de áreas sólidas y el grado nuclear; así tenemos que el grado 1 son bien diferenciados, tiene menos de 5% de áreas sólidas; el grado 2 moderadamente diferenciado, tiene de 5 a 50% de áreas sólidas; y el grado 3 pobremente diferenciados o indiferenciados, tiene más de 50% de áreas sólidas. En presencia de atipia citológica marcada el grado aumenta, por ejemplo un tumor con menos de 5% de áreas sólidas, pero con atipia citológica marcada se clasifica como grado 2.(1,19)

El grado de diferenciación del tumor es el factor más común que puede ser evaluado antes de la cirugía.(20) Este factor histológico se ha relacionado con la profundidad de invasión del miometrio, extensión endocervical y metástasis a ganglios linfáticos.

Un grado histológico alto se correlaciona con tasas de supervivencia más bajas y mayores tasas de invasión del miometrio (por ejemplo la incidencia de invasión miometrial profunda es cerca del 7% para tumores grado 1 contrario al 46% para tumores grado 3). Para tumores grado 2 con invasión miometrial profunda y para tumores grado 3, la tasa de invasión de ganglios linfáticos es cercana al 31% para ganglios linfáticos pélvicos y 23% para ganglios linfáticos para-aórticos.(13,21)

Debido a que las tasas de incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos y para aórticos son 4% y 2%, respectivamente para el grado 1, y del 30% y 17% para el grado 3, pacientes con cáncer de endometrio grado 2 y grado 3 deben someterse a una cirugía extensa, mientras que en pacientes con cáncer de endometrio con invasión superficial grado 1, la linfadenectomía pueden ser evitada. El problema es que el grado de diferenciación del tumor encontrado en la

biopsia diagnóstica, no siempre corresponde al observado en el examen histológico final. En algunas series se informan tasas de concordancia entre la biopsia y el resultado del examen histológico final del 63%. Otras tasas de concordancia reportadas en la literatura varían entre 56% y 85%.(20) Oakley y Nabbas encontraron un 28% de discordancia en el grado histológico, entre el legrado preoperatorio y el examen histológico final. En las lesiones biopsiadas en consultorio 41% fueron infragraduadas.(22)

INVASIÓN MIOMETRIAL. Invasión miometrial es uno de los factores más importantes asociados con metástasis a ganglios linfáticos. Muchos autores recomiendan evaluación macroscópica o de cortes congelados para invasión miometrial en etapa clínica I, para ayudar a la decisión de si se deba realizar linfadenectomía o no.(24,25) Evaluación de cortes congelados ha mostrado alta precisión en determinar la invasión miometrial (94%).(26) Sin embargo, consume tiempo y no se realiza en todos los hospitales. Por el contrario, la evaluación macroscópica ha demostrado ser mucho menos exacta.(27,28)

Conforme el grado histológico aumenta, la precisión de la evaluación intraoperatoria de la invasión miometrial disminuye (es decir, la valoración del examen macroscópico en el tejido fresco). En un estudio, la profundidad de invasión se determinó con precisión mediante el examen macroscópico en el 87.3% de las lesiones de grado 1, el 64.9% de las lesiones grado 2, y el 30.8% de lesiones grado 3. (29)

Por lo tanto, un método que pudiera evaluar de forma fiable la invasión del miometrio antes de la cirugía sería aconsejable para proporcionar el enfoque individual adecuado en el abordaje quirúrgico.(23)

METÁSTASIS A GANGLIOS LINFATICOS. Como se comento previamente, la tasa de metástasis de ganglios linfáticos se relaciona principalmente con el grado de diferenciación y la profundidad de invasión del tumor en el miometrio, que oscila entre el 1% en los tumores bien diferenciados limitados al endometrio a 36%

para la neoplasia pobremente diferenciada en la que la invasión es mayor al 50% del miometrio.(20,30,31)

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El sistema de estadificación de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) es el más utilizado comúnmente para estadificar el cáncer uterino. Los criterios originales de 1970 para la estadificación del cáncer de endometrio sólo utilizaba la información obtenida de la evaluación pre-quirúrgica (incluyendo examen físico y diagnóstico del curetaje-biopsia fraccionada). En ese momento, muchos pacientes no fueron tratados con cirugía primaria debido a la obesidad o varios otros problemas médicos. Por lo tanto, el sistema de estadificación de 1970 rara vez se utiliza hoy en día (por ejemplo, cuando el paciente no es candidato a cirugía).(2) Varios estudios demostraron que la estadificación clínica era inexacta y no reflejaba medida real de la enfermedad en 15% a 20% de los pacientes.(13,32,33) Este reporte de infraestadiaje y, más importantemente, la capacidad de identificar factores pronósticos múltiples con una revisión patológica completa, está siendo posible gracias a la clasificación quirúrgica, lo que motivo un cambio en la estadificación. Por lo tanto, en 1988, la FIGO modificó su sistema de estadificación para enfatizar a fondo la evaluación quirúrgico-patológica de los datos, como el grado histológico, la invasión del miometrio, la extensión y propagación extrauterina (incluyendo metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales).(34) La FIGO y AJCC (American Joint Committee on Cancer) actualizaron y perfeccionaron los criterios de estadificación quirúrgica/patológica de los tumores uterinos en 2009.(2,35,36,37)

Esta estadificación sigue siendo quirúrgica ya que el tratamiento inicial sigue siendo de este tipo. Debe ser realizada por un equipo con experiencia en imágenes, patología y cirugía. El procedimiento quirúrgico implica la toma de muestra para citología peritoneal, histerectomía total abdominal con salpingo-ooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y para-aórtica.(2,3,8,23,30)

En la práctica, no más de 50% de los casos son estadificados quirúrgicamente por una variedad de razones: pacientes son a menudo obesas y

de edad avanzada, con problemas médicos generales. Una consideración adicional es la conciencia de que en determinadas pacientes, la cirugía agresiva podría ser innecesaria debido al bajo riesgo de diseminación tumoral. En adición, la linfadenectomía no está exenta de riesgos y puede dar lugar a graves complicaciones, como son linfoquistes, sangrado, lesión vascular o ureteral. Lagasse y cols. reportaron una tasa de complicaciones gastrointestinales y urogenitales de 1.6% intraoperatoriamente y 2.9% postoperatoriamente con linfadenectomía para-aortica.(20)

Por todo esto, la estadificación completa de rutina ha sido objeto de críticas en los casos en los que el riesgo de compromiso de los ganglios linfáticos es bajo. Además, se ha demostrado que la linfadenectomía se puede evitar de forma segura en casos seleccionados.(23,30)

La recomendación para la realización de la linfadenectomía pélvica y para-aórtica sistemática se basa en estudios no aleatorizados que sugieren un beneficio en la supervivencia.(39-42) En una revisión reciente de Cochrane, que incluye dos ensayos controlados aleatorizados de Europa(43,44) sobre linfadenectomía pélvica, se encontró que no proporciona ningún beneficio en la supervivencia global o libre de recurrencia en mujeres con cáncer de endometrio temprano. Los investigadores concluyeron que la linfadenectomía pélvica puede no ser recomendada como un procedimiento de rutina para fines terapéuticos en mujeres con cáncer de endometrio en estadio I fuera de un ensayo clínico, ya que puede estar asociada con una morbilidad innecesaria. Basado en estos estudios, varios centros hospitalarios sugieren linfadenectomía sistemática solo para cáncer de endometrio de alto riesgo, permitiendo a los casos de bajo riesgo de ser tratados con histerectomía simple y salpingo-ooforectomía bilateral en hospitales regionales. Esto ofrecería la posibilidad de referirse únicamente casos de alto riesgo a los centros terciarios de ginecología para una cirugía más radical con una estadificación adecuada. Una identificación preoperatoria de confianza de pacientes de alto riesgo es siempre importante. El identificar técnicas de diagnóstico preoperatorias, para identificar este grupo de pacientes, es favorable

para que los recursos de salud puedan ser optimizados, diseñando la cirugía acorde al tipo de paciente y evitar morbilidad innecesaria.(3,8,30,38)

La decisión acerca de si realizarse linfadenectomía, y que tan extensa deba ser (por ejemplo, sólo los ganglios pélvicos o ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos), se pueden hacer sobre la base de los hallazgos preoperatorios e intraoperatorios. Se han sugerido criterios como un indicador de bajo riesgo de metástasis ganglionares: 1) menos del 50% de invasión miometrial; 2) tumor menor de 2 cm; y 3) histología de bien o moderadamente diferenciados.(30,45,46) Sin embargo, esto puede ser difícil de determinar con precisión antes de tener disponibles los resultados finales de patología.(2) Siendo hasta el momento el estudio transoperatorio con cortes de congelación o el estudio macroscópico de la invasión miometrial durante la cirugía el criterio principal que se utiliza para decidir este enfoque.(3)

Esta evaluación preoperatoria precisa de la invasión miometrial sería útil en algunas situaciones clínicas en las que la cirugía prolongada podría estar contraindicada, por ejemplo en pacientes con obesidad, trastornos cardiovasculares o edad avanzada; teniéndose evidencia que muestra que los estudios de imagen puede mejorar la identificación de mujeres con cáncer de alto riesgo; que permitiría la planificación de la cirugía y la terapia de manera individual.(23) Por lo tanto, obtener conocimiento mediante estudios de imagen de los factores pronósticos morfológicos del cáncer y de su inclusión en la planificación del tratamiento podría ser un paso importante en la mejora del pronóstico de estas pacientes.(13)

Los factores pronósticos que influyen en la elección del tratamiento, son los factores del paciente (edad, comorbilidades), extensión del tumor (tamaño tumoral, profundidad de invasión del miometrio, invasión cervical e invasión a ganglios linfáticos), y factores histológicos (grado de diferenciación, tipo histológico e invasión al espacio linfovascular).(3,13)

El tratamiento primario debe brindar la mejor oportunidad para la curación, por lo que el conocimiento preoperatorio de la extensión locoregional del tumor en forma indirecta puede tener efecto en la sobrevida del paciente.(13)

EL PAPEL DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN EN LA VALORACIÓN PREOPERATORIA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO. Los estudios de imagen tienen varias funciones potenciales, como la estadificación del tumor, planeación del tratamiento, evaluación de la respuesta al tratamiento y sus complicaciones, así como la detección de enfermedad recurrente.(3)

De acuerdo con las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), sólo la radiografía de tórax es obligatoria. La resonancia magnética se sugiere en los casos con sospecha de compromiso cervical macroscópico. La tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada o resonancia magnética se recomienda sólo cuando se sospeche la propagación extrauterina. (2)

No se ha logrado un consenso o recomendación para el uso de estudios de imagen para evaluar la extensión local de la enfermedad para identificar casos de alto riesgo, y las rutinas clínicas varían entre países y hospitales. Algunos centros solamente utilizan el grado de diferenciación preoperatorio para su estadificación del riesgo. Sobre la base de esta estrategia, el 70-75% será de bajo riesgo en base a solo el grado de diferenciación; sin embargo, alrededor de 40-45% de estas mujeres se considera de alto riesgo de acuerdo con la estadificación quirúrgica,(47) y por lo tanto, estas pacientes necesitarán ser re-estadificadas con disección sistemática de los ganglios linfáticos o necesitaran terapia adyuvante con radioterapia y posiblemente quimioterapia. Hay un potencial beneficio para identificar el cáncer de endometrio de alto riesgo antes de la cirugía mediante estudios de imagen, ya que también es ventajoso para reconocer la invasión del estroma cervical antes de la cirugía, ya que estas mujeres deben ser sometidas a histerectomía radical (o radioterapia de haberse realizado histerectomía simple. Además, en la enfermedad en estadio IV, los estudios de imagen pueden ser útiles para describir la extensión local de la enfermedad, para determinar si el tumor es resecable, y si es necesario manejo adicional a nivel colorrectal y urológico.(3,38)

De acuerdo a la ESMO (European Society for Medical Oncology), los estudios de imagen preoperatorios, son considerados de acuerdo a la situación clínica. La tomografía computarizada y/o tomografía por emisión de positrones son

opciones en cáncer de endometrio clínicamente avanzado. En cáncer de endometrio EC I, la resonancia magnética puede ser útil para completar información referente a la invasión miometrial. Sin embargo, esta se aplica solo en instituciones donde la indicación para disección de ganglios linfáticos es adaptada de acuerdo a la estadificación en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo.

En este marco, el ultrasonido especializado y/o examen de patología intraoperatorio del útero se debe considerar.(48) Por ejemplo, en pacientes con etapa clínica I, grado 1 y 2: al menos uno de las 3 herramientas siguientes puede ser utilizada para evaluar la invasión miometrial si la disección de ganglios linfáticos es considerada: ultrasonido especializado, resonancia magnética o examen de patología intraoperatorio.(5)

Tanto la ecografía transvaginal (38,49,50) y la resonancia magnética son modalidades de imagen que pueden ser utilizados para identificar a las mujeres con cáncer de alto riesgo. Por lo tanto, permite elegir a las mujeres con cáncer de endometrio que requieran una cirugía más radical si se consideran como de alto riesgo, evitando de este modo un tratamiento excesivo en los casos de bajo riesgo.(3)

Desde la introducción de la estadificación quirúrgica en 1988, la tecnología para el diagnóstico radiológico ha avanzando notablemente con la mejora de la resolución espacial de la tomografía computada, con el desarrollo del ultrasonido transvaginal de alta calidad y la imagen por resonancia magnética.(13) Estas técnicas de imagen han sido evaluadas para determinar su rendimiento diagnóstico en la predicción de la invasión del miometrio en pacientes con cáncer de endometrio. La tomografía computarizada no se ha demostrado que sea útil. La resonancia magnética ha demostrado ser altamente precisa, con una sensibilidad que oscila desde 56 hasta 91%. El ultrasonido transvaginal ha demostrado ser exacto, con una sensibilidad que oscila desde 78 hasta 93%. Algunos estudios han demostrado que el ultrasonido transvaginal es tan preciso como la resonancia magnética, reportándose resultados similares para ambas técnicas.(8,23)

El examen pélvico y la ecografía pélvica, son componente importantes para la estadificación clínica del cáncer de endometrio con el fin de establecer una

estadificación tentativa de la FIGO antes de la clasificación patológica definitiva. El ultrasonido pélvico es una modalidad ampliamente difundida, al ser la primera técnica de imagen utilizada para evaluar sangrado uterino anormal, adicionalmente ofrece la posibilidad de evaluar el tamaño del tumor, descartar enfermedad ovárica, y la evaluación de invasión miometrial e involucro del estroma del cérvix.(3,5) Ha demostrado predecir la infiltración del miometrio con un grado aceptable de exactitud, con la introducción de la ecografía transvaginal esto ha mejorado aún más.

El ultrasonido también es importante para evaluar las regiones anexiales, pudiendo excluir la posibilidad de un tumor de ovario productor de hormonas, como es tumor de células de la granulosa, o la presencia de extensión del tumor fuera del útero. En casos de enfermedad avanzada con lesiones anexiales concurrentes, este es importante para establecer el tumor primario (por ejemplo cáncer de ovario con extensión a útero o cáncer de endometrio primario con metástasis a ovario), y así poder dirigir el tratamiento.(3)

El examen ecográfico se debe realizar antes de la biopsia endometrial, ya que puede afectar a algunas características del endometrio. Van den Bosch y cols mostraron que la medición del grosor del endometrio fue alterado por la biopsia con cánula de Pipelle cuando el ultrasonido transvaginal fue realizado inmediatamente después de la biopsia.(51) Por esta razón, se recomienda realizar el ultrasonido 3 semanas después de la biopsia con cánula de Pipelle para permitir la regeneración del endometrio.(20)

PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL ULTRASONIDO.

EVALUACIÓN SUBJETIVA. Examinación con ultrasonido transvaginal ofrece la posibilidad de evaluación de la extensión de infiltración miometrial y la presencia de invasión al estroma cervical. No se ha logrado un consenso sobre la mejor manera de evaluar la invasión del miometrio por la evaluación subjetiva o por mediciones objetivas. Varios estudios han publicado sobre la precisión de la evaluación subjetiva en la detección de la profundidad de invasión del miometrio, con rangos de sensibilidad de 68-100% y rangos de especificidad de 71-90%.

Fallando en detectar la profundidad de infiltración tumoral en 27% de los casos. Una posible explicación es que la posición del útero, miomas, o adenomiosis hizo la imagen ecográfica de la invasión miometrial menos exacta. (3, 20) Muchos estudios también han reportado sobre la exactitud de la invasión estromal del cérvix, con rangos de sensibilidad de 19-100% y rangos de especificidad de 86-99%.(3,8,30) No existe suficientes estudios que correlacionen la medición del grosor endometrial con los factores pronósticos del cáncer endometrial, siendo dicha medida la más frecuentemente informada en nuestro medio.

VENTAJAS Y DEFECTOS DEL ULTRASONIDO.

Las ventajas de la ecografía son su amplia disponibilidad, bajo costo, el tiempo breve al realizar el examen, ninguna radiación ionizante, y sin necesidad de contraste intravenoso. Como con todas las otras técnicas de imagen, el examen depende del examinador, el paciente, y el equipo. En primer lugar, la habilidad y experiencia del examinador es importante. Por ejemplo, un cáncer endometrial polipoide grande puede observarse como un abultamiento en la cavidad uterina y extenderse al miometrio circundante, puede ser mal interpretado como un cáncer con infiltración miometrial profunda. Un útero pequeño con un endometrio supuestamente delgado o “difícil de ver” puede ser un tumor infiltrante difuso a todo el miometrio. Sólo un examinador experimentado tendría la oportunidad de detectar esto. Otro factor que puede afectar una evaluación adecuada mediante ultrasonido, es que muchas mujeres con cáncer de endometrio son obesas o tienen sobrepeso, ya que la presencia de abundante tejido celular subcutáneo a veces afecta la calidad de la imagen, sobre todo en la ecografía realizada vía abdominopélvica. La reproducibilidad de la medición del espesor endometrial por ultrasonido transvaginal es alta en mujeres con sangrado posmenopáusico; sin embargo, la variación inter-observador, se ha visto es mayor para los examinadores con menos experiencia.(3)

En un estudio se determinó que los errores en la estadificación en la evaluación subjetiva con ultrasonido, no estaba relacionado con el índice de masa corporal (IMC), la posición del útero en la pelvis o la calidad de imagen. La

invasión del cérvix y el miometrio se subestimó con más frecuencia en los cánceres de endometrio bien diferenciados que eran más pequeños en tamaño, con el miometrio libre de tumor y grosor endometrial mínimo y perfusión baja, y más a menudo sobreestimado en cánceres de endometrio moderadamente y pobremente diferenciados que eran más grandes en tamaño, con un miometrio libre de tumor mínimo y perfusión más alta. Por lo tanto se consideró que la evaluación subjetiva de la invasión del miometrio y el cérvix por ultrasonido se ve significativamente influenciada por el tamaño del tumor, la densidad de la vascularización del tumor, la arquitectura de los vasos tumorales y el grado histológico.(30)

En un estudio realizado por Sawicki W. y cols., donde se evaluó el valor de la ecografía en la evaluación preoperatoria de los factores pronósticos seleccionados en el cáncer de endometrio. Se realizó ultrasonido transabdominal y transvaginal 2D a 90 mujeres para clasificar la invasión miometrial, compromiso cervical, de ganglios linfáticos pélvicos y metástasis anexiales en el cáncer de endometrio. El cáncer de endometrio se diagnosticó mediante biopsia de endometrio. El grado de invasión se evaluó antes de la operación. Los hallazgos ecográficos se compararon con la clasificación quirúrgica y el reporte de histopatología de la pieza quirúrgica. Se identificaron 13 pacientes tipo E (invasión que implicaba el endometrio), 41 de tipo S (invasión superficial, de menos de 50% de la infiltración del miometrio), 36 tipo D (infiltración profunda, mayor de 50% de invasión miometrial) y 22 con infiltración cervical. Había 15 casos Grado 1, 60 casos Grado 2 y 15 casos Grado 3.

Encontrando que el espesor medido del endometrio fue de 19,5 +/- 9,6 (intervalo de 7 a 54 mm). En el tipo E el espesor promedio fue de 11,76 +/- 4,2, en el tipo S 17,3 +/- 7,6, en el tipo D 24,8 +/- 9,8 y en los casos con afectación cervical 23,2 +/- 11 mm. La invasión del miometrio evaluado por ultrasonido transvaginal era preciso en 76 de 90 casos (84,4% de exactitud). En el tipo E la sensibilidad fue del 92,3%, una especificidad del 87%, valor predictivo positivo y negativo de 63,1% y 98,6% respectivamente. En el tipo S estos valores fueron respectivamente: 78,0%, 93,9%, 91,4%, 80,0% y en el tipo D del 88,9%, 92,6%, 88,9% y 100,0%. La extensión del tumor en el cérvix se evaluó correctamente en

19 de 22 mujeres en la que estaba presente (sensibilidad 86,4%, especificidad del 85,3%, valor predictivo positivo del 85,5%, valor predictivo negativo del 95,1%). Metástasis a los anexos se diagnostica correctamente en 8 de los 11 casos en los que estaba presente (sensibilidad 72,7%, especificidad del 97,5%, valor predictivo positivo del 80%, valor predictivo negativo del 96,3%), y la metástasis de los ganglios linfáticos en sólo 5 de 15 casos (sensibilidad 33,3%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100%, un valor predictivo negativo del 88,2%). Estos resultados sugieren que el ultrasonido transabdominal y transvaginal 2D son métodos fiables para la evaluación preoperatoria de los factores pronósticos seleccionados (invasión miometrial, infiltración cervical y metástasis anexiales). Sin embargo, en la evaluación de las metástasis de ganglios linfáticos, el ultrasonido transvaginal con su baja sensibilidad, no proporcionó información adicional. La ecografía preoperatoria debe especularse como una herramienta importante en el establecimiento de diferentes opciones quirúrgicas, que se puede hacer después de la identificación correcta de factores pronósticos pretratamiento.(52)

TÉCNICA DEL EXAMEN Y EL USO DE DIFERENTES MODALIDADES DE ULTRASONIDO EN LA EVALUACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO. Para evaluar adecuadamente todos los aspectos relacionados con la evaluación de tumores en mujeres con cáncer de endometrio, se debe utilizar un sistema de ultrasonido de alta resolución preferentemente, con un transductor transvaginal bidimensional o tridimensional de 3-5 a 9- 10 MHz. En algunas mujeres con cáncer de endometrio, la calidad de la imagen no es buena para cualquier evaluación, aunque sea por un examinador experto utilizando un equipo de ultrasonido de alto poder. Como se mencionó la mala calidad de imagen es a menudo relacionada con la obesidad, el cual es un hallazgo frecuente en las mujeres con cáncer de endometrio. El examen preferentemente debe llevarse a cabo transvaginal complementándose con un examen transabdominal en el caso de un útero aumentado de tamaño, cuando se sospecha enfermedad extrauterina, o ambos. En los casos de estenosis vaginal, la ecografía transrectal ofrece una

alternativa atractiva, ya que la calidad de imagen es similar a la vía transvaginal. Las mujeres deben ser examinadas en posición de litotomía con la vejiga vacía. La sonda transvaginal se introduce lentamente en el plano sagital, primero se centra la evaluación en el cuello del útero para evaluar subjetivamente la presencia o ausencia de la invasión del estroma cervical. La extensión del tumor en relación con el orificio cervical interno debe ser establecida. En los casos en los que el tumor se observa en el orificio interno, se puede utilizar suavemente la sonda para empujar el cuello del útero para ver si el tumor pasa a través del canal cervical, o si está verdaderamente invadiendo (no deslizante) en el estroma cervical. También se puede buscar vasos que entran en el tumor en la región del orificio cervical interno, lo que sugiere un crecimiento invasivo. En los casos de invasión cervical macroscópica, también hay que buscar la invasión del parametrio. En los tumores con mayores dimensiones en la región del Istmo, puede ser difícil determinar si el tumor primario es el cuello del útero o del endometrio. Después de evaluar el cuello del útero, la sonda se introduce más profundamente en la vagina para visualizar todo el cuerpo uterino. La imagen se amplía, hasta que el cuerpo del útero ocupa al menos dos terceras partes de la pantalla. El cuerpo uterino se escanea lentamente en el plano sagital de cuerno a cuerno, y en el plano transversal del cérvix hasta el fondo, para evaluar subjetivamente si el tumor invade profundamente (>50%) en el miometrio en cualquier punto. A veces es difícil para delinear el tumor, especialmente cuando la infiltración es difusa. La ecografía con infusión de solución salina se puede utilizar en casos seleccionados para visualizar mejor el tumor y para evaluar la extensión del tumor. Sin embargo, no se recomienda como un procedimiento estándar, ya que no se ha demostrado que mejore significativamente la evaluación de la invasión miometrial, y todavía sigue siendo discutible si la infusión de solución salina puede propagar células malignas a través de las trompas de Falopio. A pesar de que la infusión de solución salina en la histeroscopia o hidrosonografía puede aumentar el número de mujeres con citología peritoneal positiva, no parece verse afectado el pronóstico. Además, la presencia de la citología positiva ya no se considera mediante el nuevo sistema de clasificación FIGO.

Después de evaluar la invasión cervical y del miometrio, el tamaño del tumor se debe medir, y se debe describir su morfología. El grupo IETA (International Endometrial Tumor Analysis) propuso un sistema de clasificación para la evaluación de la escala de grises de endometrio y la morfología vascular. Se ha demostrado que la apariencia sonomorfologica de la escala de grises y vascular del cáncer de endometrio se asoció significativamente con el estadio, grado y tamaño del tumor endometrial. El cáncer endometrial de alto riesgo, frecuentemente tiene una ecogenicidad mixta o hipoecoica, una flujo vascular más alto, y múltiples vasos con origen multifocal; mientras que los tumores menos avanzados son más a menudo hiperecoico, no tienen o tienen flujo vascular bajo al Doppler, y uno o varios vasos con una origen focal. Es, por lo tanto, de importancia clínica describir la ecogenicidad en escala de grises del tumor (por ejemplo hiperecoico, isoecoico, hiperecoico o mixto), la morfología vascular (por ejemplo, un solo vaso, múltiples vasos de origen focal, múltiples vasos de origen multifocal o vasos dispersos), y calificar la escala de flujo Doppler (por ejemplo, no, poca, moderada o abundante flujo vascular). El tamaño y la extensión del tumor también se pueden expresar mediante la medición del tumor. Esto puede ser expresado como el tamaño del tumor en tres dimensiones, la relación de diámetro anteroposterior uterino-tumor, y el margen libre mínimo tumoral. En el plano sagital, el espesor endometrial se mide en el punto del espesor máximo, y la relación del diámetro anteroposterior uterino-tumor se miden en el punto donde se encuentra la invasión miometrial más profunda. En los casos en los que no se sospecha invasión miometrial, la relación diámetro anteroposterior uterino-tumor se calcula midiendo el grosor endometrial y dividiéndolo por el diámetro anteroposterior uterino. El margen libre de tumor mínimo se mide en cualquier plano en el que se observa la distancia más pequeña desde el tumor a la serosa. Esto se puede lograr con el uso de ultrasonido tanto bidimensional o tridimensional. También es posible medir el volumen del tumor y el volumen tridimensional tumor-uterino en tres dimensiones, pero no parece conferir alguna ventaja sobre las mediciones bidimensionales o sobre la evaluación subjetiva del ultrasonido.(3,53)

A pesar de la falta de consenso, el ultrasonido se utiliza cada vez más para la identificación preoperatoria de las mujeres con cáncer de endometrio con alto riesgo, por lo que la cirugía se puede adaptar de forma individual, y los recursos sanitarios utilizar de manera óptima. La evaluación final de la extensión del tumor es mediante la evaluación histológica de la pieza de quirúrgica. Varios estudios han demostrado que el ultrasonido puede evaluar la probabilidad de invasión del estroma profundo y la presencia de invasión cervical con una precisión aceptable.

El doble de mujeres con cáncer de endometrio de alto riesgo serán detectados antes de la cirugía si el ultrasonido se combina con el grado histológico, en comparación con solo el grado histológico. La evaluación subjetiva por ultrasonidos de la invasión del miometrio y el cuello uterino se ha demostrado que funciona mejor, o al menos igual que cualquier técnica de medición objetiva. La mejor técnica de medición objetiva es la relación anteroposterior-tumor uterino; sin embargo, el valor clínico y los valores de corte óptimos deben establecerse en estudios clínicos más amplios.(3) Así como el reporte de solamente la medición del eco endometrial puede establecer una evaluación subjetiva amplia, con correlación buena con el reporte de patología final de los factores de riesgo morfológicos.

La estrategia terapéutica final debe ser adaptada de acuerdo con la información disponible antes de la cirugía, teniendo en cuenta la evaluación por imagen, la etapa preliminar (etapa I aparente o etapa más avanzada), grado de diferenciación (de los tumores endometrioides; grado 1 a 3) e histotipos (endometrioide vs tumor no endometrioide).(5)

El objetivo principal de este estudio es presentar el papel de la ecografía para evaluar el grosor del eco endometrial que pueda tener significado para elegir pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo, con la correlación de los factores pronóstico previo a la cirugía; para identificar pacientes que puedan ameritar cirugía más radical, y tener un plan quirúrgico apropiado, así como diferir cirugías extensas en pacientes de bajo riesgo y/o con comorbilidades.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma de endometrio es el tumor maligno más frecuente del tracto genital femenino en países desarrollados. El método diagnóstico no invasivo más importante es el ultrasonido, mediante el cual es posible evaluar el grosor del endometrio. El cual es de gran utilidad para estimar en forma preoperatoria la extensión loco-regional indirectamente.

El tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de endometrio, da la mejor oportunidad para la curación. Debido a esto, el conocimiento preoperatorio de la correlación del eco endometrial medido mediante ultrasonido, con los factores pronósticos conocidos para cáncer de endometrio, como son tamaño tumoral, profundidad de invasión miometrial, invasión al estroma cervical, metástasis a ganglios linfáticos, grado histológico, invasión al espacio linfovascular; es importante para la planificación quirúrgica.

La extensión de la cirugía depende de la estimación preoperatoria del estadio del tumor que es particularmente importante para los pacientes mayores o con factores de riesgo para mayor morbilidad. Dicho conocimiento preoperatorio podría indirectamente afectar la supervivencia del paciente.

El ultrasonido pélvico transvaginal y/o transabdominal es una herramienta útil, el cual es de bajo costo, fácil de realizar y la técnica reproducible, en comparación con otros métodos de imagen.

Por lo que la utilidad de la medición del eco endometrial mediante ultrasonido pélvico transvaginal y/o transabdominal, puede proporcionar datos indirectos suficientes para la correlación con los factores pronósticos morfológicos del cáncer de endometrio reportados en el resultado de patología definitiva, y podría incluirse en la planificación del tratamiento, y por lo tanto mejorar el pronóstico de las pacientes.

Por ello se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿EL GROSOR DEL ECO ENDOMETRIAL MEDIDO POR ULTRASONIDO ENDOVAGINAL Y/O PÉLVICO, ES PREDICTOR DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO EN EL REPORTE DE PATOLOGÍA DEFINITIVO?

* FACTORES DE MAL PRONÓSTICO: (TAMAÑO TUMORAL, PROFUNDIDAD DE INVASIÓN MIOMETRIAL, INVASIÓN AL ESTROMA CERVICAL, METÁSTASIS A GANGLIOS LINFÁTICOS, GRADO TUMORAL, INVASIÓN AL ESPACIO LINFOVASCULAR)

JUSTIFICACIÓN.

No existen disponibles estudios que evalúen si existe una correlación confiable entre los hallazgos por ultrasonografía pélvica ya sean transvaginal ó transabdominal con los resultados de patología en piezas quirúrgicas definitivas. En especial la correlación de la medida del grosor endometrial con los factores de mal pronóstico en cáncer endometrial.

El ultrasonido pélvico es el estudio de imagen disponible de forma constante en pacientes con cáncer endometrial en nuestro medio. Lo que hace importante identificar su utilidad como factor predictor de estadio clínico preoperatoriamente.

HIPÓTESIS

H0. El grosor endometrial medido por ultrasonido endovaginal y/o pélvico no es predictor de los factores pronósticos del cáncer de endometrio en el reporte de patología definitivo.

Hi. El grosor endometrial medido por ultrasonido endovaginal y/o pélvico es predictor de los factores pronósticos del cáncer de endometrio en el reporte de patología definitivo

OBJETIVOS

GENERAL

- Identificar si existe correlación entre el grosor endometrial y la profundidad de invasión miometrial informada en el estudio de patología definitivo de pacientes con cáncer de endometrio.

ESPECÍFICOS

- Determinar la relación del grosor del eco endometrial medido por ultrasonido con el tamaño tumoral reportado en el estudio de patología definitivo, en pacientes con cáncer de endometrio.
- Determinar la relación del grosor del eco endometrial medido por ultrasonido con la invasión al estroma cervical reportada en el estudio de patología definitivo, en pacientes con cáncer de endometrio.
- Determinar la relación del grosor del eco endometrial medido por ultrasonido con el grado histológico reportado en el estudio de patología definitivo, en pacientes con cáncer de endometrio.
- Determinar la relación del grosor del eco endometrial medido por ultrasonido con la invasión linfovascular reportada en el estudio de patología definitivo, en pacientes con cáncer de endometrio.
- Determinar la relación del grosor del eco endometrial medido por ultrasonido con las metástasis a ganglios linfáticos reportado en el estudio de patología definitivo, en pacientes con cáncer de endometrio.
- Establecer si existe correlación positiva entre grosor del eco endometrial y la etapa quirúrgica-patológica.
- Determinar el valor de corte del grosor endometrial que se asocia con datos histológicos de mal pronóstico.
- Evaluar la correlación de otros hallazgos ultrasonográficos (pólipos, miomas, líquido libre en cavidad endometrial) con factores pronósticos reportados en el estudio de patología definitivo.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional.

METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

Se realizó la búsqueda de pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio en las cuales se realizó ultrasonido transvaginal y/o pélvico previo a manejo quirúrgico, y que cuenten con reporte de patología de la pieza quirúrgica. Tratadas en el período comprendido enero de 2012 a abril de 2016, en la unidad de oncología del Hospital General de México –“ Dr. Eduardo Liceaga”.

UNIVERSO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por conveniencia se incluyeron todas las pacientes con cáncer de endometrio atendidas en la unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de enero de 2012 a abril de 2016

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Haber recibido atención médica en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de enero de 2012 a abril de 2016.
- Diagnóstico de cáncer de endometrio por biopsia de endometrio preoperatoria.
- Contar con ultrasonido transvaginal y/o pélvico previo a manejo quirúrgico.
- Haberse realizado cirugía estadificadora en la unidad de oncología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.
- Tener hallazgos quirúrgicos para la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio.
- Contar con reporte de patología definitivo posterior a cirugía.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con cirugías por cáncer de endometrio realizadas previo a su atención en el hospital.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Pacientes con resultado de patología incompletos.
- Pacientes con reporte de ultrasonido incompleto.

VARIABLES

INDEPENDIENTES

- Grosor del eco endometrial medido por ultrasonido.
- Hallazgos de pólipos endometriales por ultrasonido.
- Hallazgos de miomas uterinos por ultrasonido.
- Hallazgos de líquido libre en cavidad endometrial por ultrasonido.

DEPENDIENTES

- Profundidad de invasión miometrial
- Tamaño tumoral
- Invasión al estroma cervical
- Metástasis a ganglios linfáticos
- Grado histológico
- Invasión al espacio linfovascular

VARIABLES DEL ESTUDIO			
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Eco endometrial	GROSOR ENDOMETRIAL MEDIDO POR US	MILIMETROS	ORDINAL CONTINUA
Otros hallazgos encontrados por US	DESCRIPCIÓN DE HALLAZGO ADICIONALES	<ul style="list-style-type: none"> • MIOMAS • POLIPOS • LIQUIDO LIBRE EN CAVIDAD ENDOMETRIAL 	NOMINAL POLITÓMICA
Tipo de cirugía realizada	DIVERSAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS	<ul style="list-style-type: none"> • HISTERECTOMÍA + SOB • HISTERECTOMIA + SOB + LPB • RUTINA DE ENDOMETRIO 	NOMINAL POLITÓNICA
RHP: Tamaño tumoral	MEDICIÓN PATOLOGICA	CENTIMETROS	ORDINAL CONTINUA
RHP: Invasión miometrial	MEDICIÓN PATOLOGICA	<ul style="list-style-type: none"> • INVASIÓN MENOR DEL 50% DEL MIOMETRIO • INVASIÓN MAYOR DEL 50% DE MIOMETRIO 	NOMINAL DICOTÓMICA
RHP: Invasión al estroma cervical	PRESENCIA DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS AL ESTROMA MIOMETRIAL	PRESENCIA O AUSENCIA	NOMINAL DICOTÓMICA
RHP: Grado	EL PORCENTAJE	GRADO HISTOLÓGICO	NOMINAL

de diferenciación	DE ÁREAS SÓLIDAS Y EL GRADO NUCLEAR.	G1- BIEN DIFERENCIADO: MENOS DE 5% DE ÁREAS SÓLIDAS. G2- MODERADAMENTE DIFERENCIADO: 5-50% DE ÁREAS SÓLIDAS. G3- INDIFERENCIADO: MÁS DE 50% DE ÁREAS SÓLIDAS.	TRICOTÓMICO A
RHP: Invasión linfovascular	CÉLULAS NEOPLÁSICAS EN ESPACIO EN VASOS LINFÁTICOS Y VENOSOS	PRESENCIA O AUSENCIA	NOMINAL DICOTÓMICA
RHP: Metástasis a ganglios pélvicos	INFILTRACIÓN TUMORAL DE GANGLIOS PÉLVICO	PRESENCIA O AUSENCIA	NOMINAL DICOTÓMICA
RHP: Metástasis a ganglios paraaórticos.	INFILTRACIÓN TUMORAL A GANGLIOS PARA AÓRTICOS	PRESENCIA O AUSENCIA	NOMINAL CONTINUA
Estadificación	ESCALA DESCRITA POR LA FIGO	EC IA EC IB EC II EC IIIA EC IIIB EC IIIC1 EC IIIC2 EC IVA EC IVB	NOMINAL ORDINAL

INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

Se utilizaron tablas de Excel y programa estadístico SPSS.

DESARROLLO DEL PROYECTO

Se realizó la identificación de todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio, atendidas en el servicio de oncología del Hospital General de México en el periodo de enero de 2012 a abril de 2016.

Se buscaron los expedientes en el archivo correspondiente a la unidad de oncología del Hospital General de México, donde se identificaron las variables a estudiar y se realizó la captura de datos en tablas de Excel de las variables dependientes e independientes.

Al contarse con la base de datos, se procedió a la operacionalización de las variables, categorizarlas y en base a lo anterior se determinó la prueba estadística adecuada para cada una de ellas según su tipo, con énfasis en el cálculo de las correlaciones de interés del proyecto.

Se analizaron e interpretaron clínicamente los resultados de los cálculos estadísticos mencionados, obteniéndose las conclusiones del estudio, que más adelante se presentan.

LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO

Se realizó la recolección de datos de los expedientes de pacientes con cáncer de endometrio atendidas en la unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido de enero de 2012 a abril de 2016.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	JULIO 2015	AGOSTO 2015	SEPTIEMBRE 2015	OCTUBRE 2015	NOVIEMBRE 2015	DICIEMBRE 2015	ENERO 2016	FEBRERO 2016	MARZO 2016	ABRIL 2016	MAYO 2016
ELECCION DEL TEMA E IDENTIFICACION DEL PROBLEMA											
REVISION DE LA LITERATURA											
ELABORACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION											
DESARROLLO DEL PROTOCOLO											
ANALISIS DE LOS DATOS E INTERPRETACION											
CONCLUSIONES Y TERMINACION DE LA TESIS											

DISEÑO DE ANÁLISIS

Se realizó un análisis descriptivo, además de las correlaciones con programa estadístico SPSS.

IMPLICACIONES ÉTICAS

No hay afectación ni involucro de cuestiones éticas por las características del estudio (Transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional)

RESULTADOS

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, integraron una muestra de 89 pacientes, con una edad promedio de 58 ± 10.8 años. El 82% de las pacientes se encontraban en estado posmenopáusico.

El 100 % (n = 89) de las pacientes contaban con ultrasonido pélvico preoperatorio; de los cuales fue vía abdominopélvica en un 41.57% (37) de los casos y endovaginal en el restante 58.42% (52) de los casos.

El eco endometrial detectó un grosor endometrial medido de 19.5 ± 10.65 milímetros.

En el 9.18% (9) de las pacientes el eco endometrial no fue valorable por la presencia de miomas, pólipos o hematómetra.

Se identificaron como hallazgos adicionales leiomiomas uterinos en el 43.82% (39), en menor proporción pólipos en cavidad endometrial en el 10.11% (9) y líquido libre en la cavidad endometrial (hematometra) en el 11.23%(10).

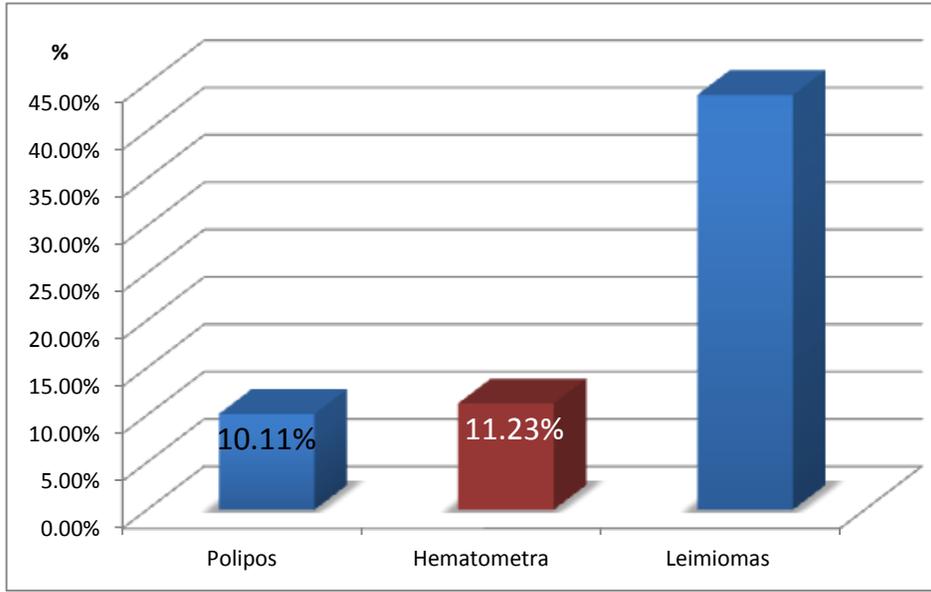


Grafico No.1 Distribución de la frecuencia de pólipos, hematometra y miomas en pacientes estudiadas.

La dimensión del útero promedio fue de 8.5 ± 2.32 cm tomando el eje mayor informado.

La invasión miometrial fue reportada en el 1.1% de los casos, misma frecuencia observada en la enfermedad con invasión extrauterina (1.1%).

US	AFECCIÓN ANEXIAL	NO AFECCIÓN ANEXIAL	
POSITIVO	1	0	1
NEGATIVO	2	86	88
	3	86	89

Cuadro No. 1. Cuadro para cálculo de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la determinación de la afección anexial por ultrasonido pélvico.

La sensibilidad encontrada es del 33.33 %, con especificidad del 100 %, valor predictivo positivo del 100 % y valor predictivo negativo del 97.72 % para la detección de actividad tumoral a nivel anexial.

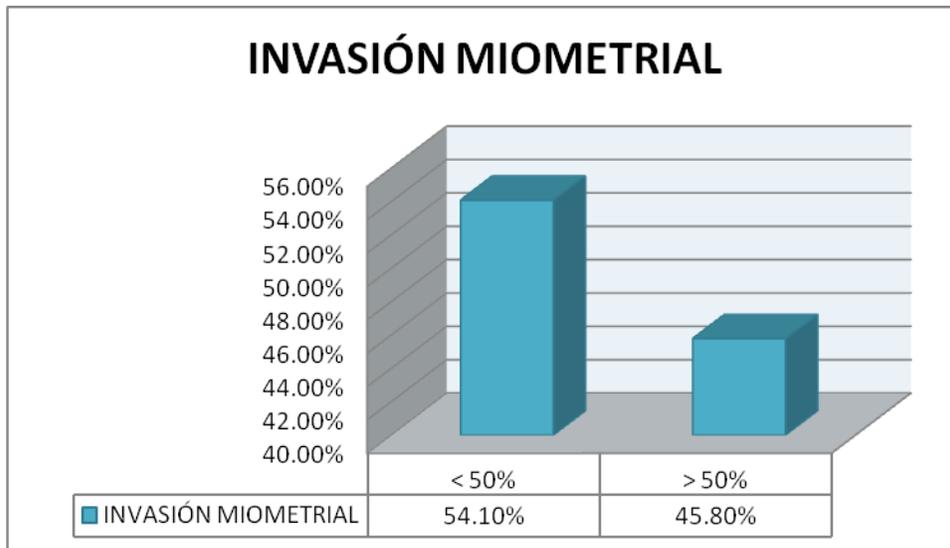
Solo el 62.9% de los casos contaron con reporte de patología transoperatorio, en las pacientes incluidas en el estudio.

Al analizar las variables dependientes obtenidas del resultado de patología definitivo, se identificó la siguiente distribución.

De acuerdo al reporte de patología definitivo se encontraron los siguientes datos respecto a los factores pronósticos estudiados. En 3 pacientes el reporte de histopatología definitivo fue negativo a células neoplásicas, sin embargo se contaba con reporte de biopsia endometrial positiva a carcinoma endometrial previo a cirugía, por lo que se considero dentro de la estadificación como una etapa temprana IA. Con motivos de descripción de los factores pronósticos estas tres pacientes no se consideraron dentro de la evaluación de estos reportes, teniéndose un total de 86 pacientes con reporte de histopatología definitivo positivo. Se excluyo en algunas variables estudiadas, una paciente operada de laparotomía no terapéutica por datos de carcinomatosis, al no contarse con pieza quirúrgica completa para el análisis de todos los factores pronósticos estudiados.

INVASIÓN MIOMETRIAL. De las 89 pacientes estudiadas, se consideraron 85 pacientes para la valoración de la invasión miometrial, al excluirse 3 pacientes que no contaban con reporte histopatológico definitivo positivo a células neoplásicas, y 1 paciente en la cual no se realizó histerectomía por laparotomía no terapéutica.

Se presentó una invasión miometrial menor al 50% en el 54.1%(46), una invasión mayor al 50% en el 45.8% (39) de los casos, el 4.4%(4) de los casos no se realizó la evaluación de la invasión miometrial.

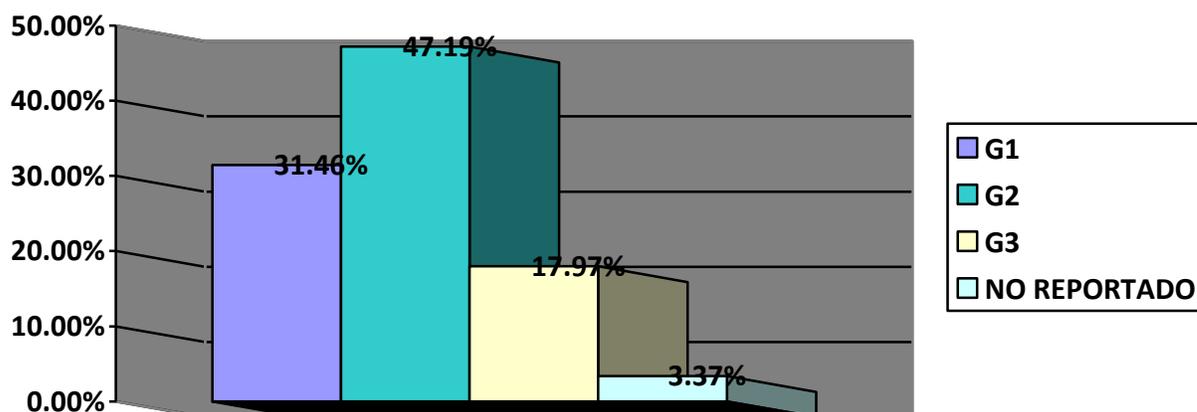


TAMAÑO TUMORAL.

El tamaño tumoral que presentaron las neoplasias fue de 4.7 ± 2.21 cm. Reportado en el 77.64% (66) el tamaño tumoral, no siendo especificado este en el 22.35%(22).

GRADO DE DIFERENCIACIÓN.

En relación al grado de diferenciación (histológico) la distribución es la siguiente, siendo los más frecuentes los tumores moderadamente diferenciados G2 con 47.19% (42), seguido de tumores bien diferenciados G1 31.46% (28), y tumores pobremente diferenciados G3 17.97% (16), el restante de los casos 3.37%(3) no se reporto el grado histológico.



En cuanto a la invasión cervical esta se presentó en el 13.6% y la invasión linfovascular en el 32.9% de los casos.

Se informo la evaluación de ganglios pélvicos en el 79.7%(71) de los casos, de estos se reportaron ganglios pélvicos positivos en el 16.85%(15) de los reportes y 62.9%(56) como ganglios pélvicos negativos. En el 20.22%(18) de los casos no se reporto evaluación de ganglios linfáticos pélvicos.

En el 15.73%(14) de los casos se evaluó ganglios paraaorticos, de estos el 50%(7) se reportaron positivos a enfermedad metastásica; y en la misma proporción se reportaron ganglios paraaorticos negativos 50%(7). En el 84.26% (75) de los casos no se realizó la evaluación de ganglios paraaorticos.

La actividad tumoral extrauterina se documentó en el 19.1% de los casos. En la siguiente tabla se presentan los sitios de metástasis reportados.

SITIO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
OVARIO Y TROMPAS DE FALOPIO	5	
OVARIO Y FONDO DE SACO	1	
PARAMETRIOS	3	
APENDICE + OVARIO	1	
SIGMOIDES	1	
MESENTERIO DEL RECTO	1	
EPIPLON	3	
APENDICE+CORREDERAS PARIETOCOLICAS+OMENTO	1	
ADENOPATIAS INGUINALES	1	

En cuanto a la distribución por etapa clínica de la FIGO, la más frecuente fue la EC IA con el 44.87% (40), seguida de la EC I con 21.22%(19) y la EC IIIC1 con 11.22%(10). En cuanto a la distribución del grado de diferenciación se encontró más frecuente los tumores moderadamente diferenciados (Grado 2) en el 47.12%(42), seguido de los grado 1 con 31.39% (28) y grado 3 con 17.96% (16). En la evaluación en conjunto de la etapa clínica con el grado de diferenciación se encontró la siguiente frecuencia: EC IAG1 en el 21.3% (19), IAG2 en el 20.2%(18), IB G2 en el 12.3% (11), el 46.2% restante se presentaron en menor proporción, como se describe en la tabla siguiente. En 3 pacientes no se reporto el grado de diferenciación con las etapas siguientes: IB, IIIC1 y IVB.

Etapa	G1	G2	G3	SIN REPORTE	TOTAL (EC)
IA	21.3%(19)	20.2%(18)	3.37%(3)		44.87%(40)
IB	3.37%(3)	12.35%(11)	4.49%(4)	1.12% (1)	21.22%(19)
II	1.12%(1)	2.24%(2)	0		3.36%(3)
IIIA	2.24%(2)	0	1.12%(1)		3.36%(3)
IIIB	0	2.24%(2)	1.12%(1)		3.36%(3)
IIIC1	1.12%(1)	5.61%(5)	3.37%(3)	1.12% (1)	11.22%(10)
IIIC2	1.12%(1)	2.24%(2)	1.12%(1)		4.48%(4)
IVB	1.12%(1)	2.24%(2)	3.37%(3)	1.12% (1)	7.85%(7)
TOTAL (GRADO)	31.39%(28)	47.12%(42)	17.96%(16)	3.36%(3)	

Cuadro No.2 Distribución de la etapa clínica y grado de diferenciación en las pacientes analizadas.

Los valores de CA 125 fueron en promedio de 179.28 ± 1252.9 (una desviación estándar). Además con respecto al marcador tumoral Ca 125 no se observaron asociaciones como lo muestra la tabla siguiente.

Variable	Prueba	Valor	P
Invasión miometrial	Chi ²	1.1	0.93
Invasión estroma cervical	Chi ²	-0.37	0.70
Ganglios paraaorticos	Chi ²	-0.27	0.78
Ganglios pélvicos	Chi ²	-0.41	0.66
Invasión >50%	Chi ²	-0.79	0.42
ENDOVAGINAL			
Invasión >50%	Chi ²	-0.949	0.34
Invasión estroma cervical	Chi ²	-1.90	0.063
Ganglios pélvicos	Chi ²	-0.34	0.73

Cuadro No. 3. Correlaciones entre las variables con la cifra de Ca-125.

No fue encontrada asociación entre la invasión miometrial y entre la ecografía endometrial, afección al estroma cervical, adenopatías; tanto valoradas por vía abdominal y/o vaginal.

Variable	Prueba	Valor	P
Tamaño tumoral	R Spearman	0.3	0.014
Grado tumoral	R Spearman	0.12	0.34

Cuadro No. 4. Correlación entre los valores de Ca 125 con grado y tamaño tumoral.

Sin embargo se identificó una relación entre el valor de Ca 125 y el tamaño tumoral.

Variable	Prueba	Valor	P
Invasión miometrial	Chi ²	7	0.99
Invasión estroma cervical	Chi ²	8.4	0.48
Ganglios para-aórticos	Chi ²	-0.38	0.70
Ganglios pélvicos	Chi ²	1.06	0.28
Invasión >50%	Chi ²	1.19	0.23
ENDOVAGINAL			
Invasión >50%	Chi ²	0.699	0.48
Invasión estroma cervical	Chi ²	0.12	0.93
Ganglios pélvicos	Chi ²	1.26	0.21

Cuadro No.5. Prueba de hipótesis para invasión miometrial, estroma cervical, afección ganglionar, profundidad de la invasión de miometrio; y tamaño del endometrio por ecografía pélvica.

Se encontró una correlación entre el grosor del endometrio detectado por ecografía y el tamaño tumoral. Al aplicar el coeficiente de correlación de Spearman, con valor de 0.243, con una p de 0.043.

Variable	Prueba	Valor	P
----------	--------	-------	---

Tamaño tumoral	R Spearman	0.243	0.043
Grado tumoral	R Spearman	0.036	0.75
ENDOVAGINAL			
Tamaño tumoral	R Spearman	0.036	0.75

Cuadro No.6. Prueba de correlación para el tamaño tumoral y grado tumoral con tamaño del endometrio por ecografía.

DISCUSIÓN

Las pacientes incluidos en el estudio presentaron una edad promedio de 58 años, más del 80 % en estado postmenopáusico, dicho hallazgo es concordante con lo informado en la literatura internacional.

El ultrasonido pélvico (tanto vía vaginal y abdominal) realizado detecto un grosor endometrial de 19.5 ± 10.65 milímetros, lo cual es anormal para la edad de las pacientes, sin embargo es muy similar a lo informado por Sawicki W. (19.5 ± 9.6) en pacientes con cáncer de endometrio.

Los miomas y pólipos se presentaron frecuentemente en las pacientes, en paciente con presencia de miomatosis uterina en el reporte de ultrasonido, 14 pacientes presentaron invasión miometrial mayor al 50%, en pacientes con reporte de pólipos, presentaron invasión mayor al 50% en 3 casos.

La invasión a distancia (en este caso a nivel de anexo) se encontró en un caso. Lo que refleja la limitada utilidad de la prueba para evaluar enfermedad extra-uterina con sensibilidad del 33.33 %, especificidad del 100 %, valor predictivo positivo del 100 %, valor predictivo negativo del 97.72 %. Lo cual es discrepante con la sensibilidad informada del 77 %, sin embargo los otros rubros son similares o incluso superiores (E 97.5 %, VPP 80 %, VPN 96.3 %). Sin embargo solo fueron tres pacientes con EC IIIA en nuestro grupo.

El diagnóstico de nuestras pacientes en etapa clínica temprana (EC I) con un 63.3 %, lo cual es menor en relación a la literatura internación (80 %).

Al analizar las correlaciones entre el grosor del eco-endometrial y los factores pronósticos del resultado histopatológico de la pieza quirúrgica no se encontraron valores estadísticamente significativos. Sin embargo fue posible determinar una asociación positiva y significativa entre el tamaño del tumor y la determinación del grosor determinado por Ecografía.

De forma adicional identificamos una correlación significativa entre el tamaño tumoral y los valores preoperatorios de Ca 125. Información que requerirá más estudio e interpretación en estudios ulteriores.

CONCLUSIONES

Existe una asociación entre el grosor endometrial y el tamaño tumoral en las pacientes analizadas, por lo que podemos rechazar la hipótesis nula ya que si hay asociación entre el eco endometrial detectado por ultrasonido y el tamaño tumoral reportado en el resultado de patología de la pieza quirúrgica.

No se encontró ninguna correlación entre el grosor del eco endometrial con la invasión miometrial, invasión al estroma cervical, metástasis a ganglios linfáticos, grado tumoral e invasión al espacio linfovascular, ya que estadísticamente fue no significativo.

En todos los reportes de ultrasonido evaluados, solo en un caso se reporto invasión miometrial, contrario a los reportes internacionales donde se hace la exploración dirigida con ultrasonido, a evaluar este factor pronostico; es necesario poner énfasis en contar con la mejora y capacitación del personal encargado de realizar estudios ultrasonográficos para poder descartar o corroborar invasión miometrial, ya que es un hallazgo de gran utilidad para el manejo de la pacientes con cáncer de endometrio.

Además podemos concluir también una correlación significativa existente entre los valores de Ca 125 y el tamaño tumoral.

Se aceptan las hipótesis de nulidad para el resto de las variables independientes en cuanto a su correlación con los valores de la ultrasonografía y Ca 125.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruvalcaba-Limón E. y cols. Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México "GICOM". Primer Consenso Mexicano de Cáncer de endometrio. Rev Invest Clin 2010; 62 (6). 585- 605.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Endometrial Carcinoma. Guidelines Version 2.2016.
3. Elisabeth Epstein, MD, PhD, Associate Professor, Lennart Blomqvist, MD, PhD, Professor. Imaging in endometrial cancer. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 28 (2014) 721–739.
4. WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012; http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
5. Nicoletta Colombo, Carien Creutzberg, Frederic Amant, Tjalling Bosse, Antonio Gonzalez-Martín, Jonathan Ledermann, Christian Marth, Remi Nout, Denis Querleu, Mansoor Raza Mirza, Cristiana Sessa, and the ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference of Endometrial Cancer. Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int J Gynecol Cancer 2016;26:2-30.
6. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. Obstet Gynecol. 2007;109:655-662.
7. National Cancer Institute. Endometrial cancer treatment Physician Data Query (PDQ). 2015; <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional>.
8. Silvana C Faria, Tara Sagebiel, Aparna Balachandran, Catherine Devine, Chandana Lal, Priya R Bhosale. Imaging in endometrial carcinoma. Indian Journal of Radiology and Imaging. 2015;25(2).
9. Gerber B, Krause A, Müller H, Reamer T, Külz T, Kundt G, et al. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. Eur J Cancer 2001; 37(1): 64-71.
10. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24(6): 33-38.
11. Scholten AN, Smit VT, Beerman H, et al. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. Cancer. 2004;100:764-772.

12. Helpman L, Kupets R, Covens A, et al. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014;110:609-615.
13. Karen Kinkel, MD, Yasushi Kaji, MD, Kyle K. Yu, MD, Mark R. Segal, PhD Ying Lu, PhD C. Bethan Powell, MD Headvig Hricak, MD, PhD. Radiologic Staging in Patients with Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711-718.
14. ACOG. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106:413-425.
15. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497:67-73.
16. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* 1983; 51:1705-1709.
17. Hendrickson M, Ross J, Eifel PJ, Cox RS, Martínez A, Kempson R. Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus-pathology review and analysis of prognostic variables. *Gynecol Oncol* 1982; 13:373-392.
18. Chen SS, Lee I. Reappraisal of endocervical curettage in predicting cervical involvement by endometrial carcinoma. *J Reprod Med* 1986; 31:50-52.
19. Crum CP, Duska LR, Lee KR, Mutter GL. Adenocarcinoma, carcinosarcoma and other epithelial tumors of endometrium. *Diagnostic Gynecologic and obstetric pathology*. 1st Ed. Philadelphia USA: Elsevier Saunders; 2006; 545-610.
20. Roberto Berretta, MD, Carla Merisio, MD, Giovanni Piantelli, MD, Martino Rolla, MD, Giovanna Giordano, MD, Mauro Melpignano, MD, Giovanni Battista Nardelli, MD. Preoperative Transvaginal Ultrasonography and Intraoperative Gross Examination for Assessing Myometrial Invasion by Endometrial Cancer. *J Ultrasound Med* 2008; 27:349–355.
21. Morrow CP, Curtin JP, Townsend DG. Tumors of the endometrium. *Synopsis of gynecologic oncology*. 5th ed. New York, NY:Churchill Livingstone, 1998; 151-185.
22. Oakley G, Nabbas WA. Endometrial adenocarcinoma: therapeutic impact of preoperative histopathologic examination endometrial tissue. *Eur J Gynaecol Oncol* 1989; 10:255–260.

23. J. L. Alcázar, M. Jurado and G. López-García. Comparative study of transvaginal ultrasonography and CA 125 in the preoperative evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:210–214.
24. Berman ML, Berek JS. Uterine corpus. In Haskell CM, ed. *Cancer Treatment*, 3rd edn. Philadelphia: Saunders, 1990:338–351.
25. Rose PG. Endometrial cancer. *N Engl J Med* 1996;335:640–649.
26. Noumoff JS, Menzin A, Mikuta J, Lusk EJ, Morgan M, LiVolsi VA. The ability to evaluate prognostic variables on frozen section in hysterectomies performed for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1991;42:202–208.
27. Doering DL, Barnhill DR, Weiser EB, Burke TW, Woodward JE, Park RC. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1989;74:930–933.
28. Teefey SA, Stahl JA, Middleton WD, Huettner PC, Bernhard LM, Brown JJ, Hildebolt CF, Mutch DG. Local staging of endometrial carcinoma: comparison of transvaginal and intraoperative sonography with gross visual inspection. *Am J Roentgenol* 1996;166:547–552.
29. Goff BA, Rice LW. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 38:46-48.
30. D. Fischerova, F. Frühauf, M. Zikan, I. Pinkavova, R. Kocián, P. Dundr, K. Nemejcova, L. Duek and D. Cibula. Factors affecting sonographic preoperative local staging of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43:575–585.
31. Masciullo V, Amadio G, Lo Russo D, Raimondo I, Giordano A, Scambia G. Controversies in the management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010:638165.
32. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63:825-832.
33. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035-2041.
34. Benedet JL, Bender H, Jones H, 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; 70:209-262.

35. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:110-111.
36. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103-104.
37. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition. New York: Springer; 2010.
38. Gitte ørtoft, Margit Dueholm, Ole Mathiesen, Estrid S. Hansen, Erik Lundorf, Charlotte Møller, Edvard Marinovskij & Lone K. Petersen. Preoperative staging of endometrial cancer using TVS, MRI, and hysteroscopy. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* ^a 2013 Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology 92 (2013) 536–545.
39. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823–1830.
40. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:689–695.
41. Kilgore LC, Patridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56:29-33.
42. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375:1165-1172.
43. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–1716.
44. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–136.
45. Milan MR, Java J, Walker JL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 119:286-292.
46. Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:8146649.
47. Van Holsbeke C, Ameye L, Testa AC, et al. Development and external validation of (new) ultrasound based mathematical models for preoperative

prediction of high-risk endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014 May;43(5):586–595.

48. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133:499-505.
49. Fishman A, Altaras M, Bernheim J, Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high and low grade endometrial cancer and in comparison to frozen section in grade 1 disease. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000; 21(2):128-130.
50. Mascilini F, Testa AC, Van Holsbeke C, et al. Evaluating myometrial and cervical invasion in women with endometrial cancer: comparing subjective assessment with objective measurement techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:353–358.
51. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound examination of the endometrium before and after Pipelle endometrial sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:283–286.
52. Sawicki W, Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Cendrowski K. The value of ultrasonography in preoperative assessment of selected prognostic factors in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003; 24(3-4):293-298.
53. F. P. G. Leone, D. Timmerman, T. Bourne, L. Valentin, E. Epstein, S. R. Goldstein, H. Marret, A. K. Parsons, B. Gull, O. Istre, W. Sepulveda, E. Ferrazzi and T. Van Den Bosch. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:103–112.