



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

Título: Concordancia entre biopsia de endometrio y reporte histopatológico de histerectomía en pacientes con cáncer de endometrio en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

T E S I S

Que para optar por el Título de:

MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)

P R E S E N T A

Dra. Adriana Paulina Castillo Ortega

Asesor de Tesis:

Dra. Beatriz Arcelia Ortega Meza

Ciudad de México, Marzo 2020

Registro: 375.2019





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.

Concordancia entre biopsia de endometrio y reporte histopatológico de histerectomía en pacientes con cáncer de endometrio en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Autorizaciones

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Paul Mondragón Terán
Jefe de Investigación

Dr. Jorge Antonio Atenogenes Ramírez Heredia
Jefe de Servicio de Cirugía Oncológica
Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica

Dra. Beatriz Arcelia Ortega Meza
Asesor de Tesis

Dra. Adriana Paulina Castillo Ortega
Presentador de Tesis

Registro: 375.2019

“Siento una enorme gratitud por aquellos que me dijeron que no, gracias a ellos lo hice yo mismo”. A. Einstein

Gracias a todos los que estuvieron presentes en el camino para la conclusión de esta etapa.

Especialmente gracias a Beatriz por guiarme para seguir sus pasos y por siempre estar conmigo y apoyarme todo el camino cuando más he querido desistir. A mi mamá por nunca perder la confianza en mí. A mi familia y a mis amigos por siempre estar ahí y por impulsarme a seguir adelante .

CONTENIDO

1. Resumen	5
Abstract	6
2. Marco Teórico	7
3. Planteamiento del Problema	13
4. Justificación	14
5. Hipótesis	14
5.1 Hipotesis alterna	
5.2 Hipótesis nula	
6. Objetivos	15
6.1. Objetivo General	
6.2. Objetivos Específicos	
7. Diseño del Estudio	15
8. Metodología	15
8.1. Unidades de Observación	
8.2. Criterios de Selección	
8.3. Tipo de muestreo	
8.4. Variables	
8.5. Método de recolección de la información	
9. Procesamiento y Análisis Estadístico	21
10. Consideraciones Éticas	21
11. Recursos	21
11.1 Recursos Humanos	
11.2 Recursos Materiales	
12. Resultados	23
13. Discusión	30
14. Conclusiones	33
15. Referencias	34

1. RESUMEN

Concordancia entre biopsia de endometrio y reporte histopatológico de histerectomía en pacientes con cáncer de endometrio en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Introducción:

En México, el cáncer de endometrio ocupa el octavo lugar en incidencia y el décimo octavo lugar en mortalidad.

A partir de 1989, el tratamiento se define mediante una etapificación quirúrgica. Ya que muchos tumores de bajo grado pudieran ser tratados únicamente con histerectomía simple, existe la controversia respecto a la extensión de la etapificación. En múltiples instituciones la decisión de realizar la linfadenectomía se basa únicamente en biopsias preoperatorias.

Se considera que la biopsia endometrial preoperatoria debería concordar con el reporte histopatológico final, con el objetivo de evitar sobretratar a las pacientes.

El presente estudio, busca evaluar la Concordancia entre la biopsia preoperatoria y el reporte histopatológico final de la Histerectomía en pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre mediante la revisión de expedientes clínicos.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal en el cual se realizó revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio operadas de cirugía etapificadora de endometrio en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo de 2013 a 2018 registrando las siguientes variables: edad, histología y grado en biopsia preoperatoria, lugar de toma de biopsia, tipo de cirugía, histología y grado definitivo, etapa FIGO, número de ganglios resecados.

Resultados: Se revisaron 58 expedientes de pacientes a quienes se les realizó cirugía por cáncer de endometrio, con una media de 61.24 años, de las cuales la mayoría de las biopsias fueron realizadas en consultorio (71%). La histología preoperatoria más común fue el adenocarcinoma endometrioide en 93% (54 pacientes) con un grado de diferenciación 2 en el 64% (37 pacientes), grado 1 en 13 pacientes (22%) y grado 3 en 8 pacientes. Respecto al tipo de cirugía realizada, en el 64% se realizó cirugía etapificadora abierta y en 29% cirugía etapificadora asistida por robot. En el reporte histopatológico definitivo la histología predominante fue adenocarcinoma endometrioide en 84% (49 pacientes), adenocarcinoma endometrioide villoglandular en 2 pacientes, adenocarcinoma endometrioide y mucinoso en 1 paciente, adenocarcinoma papilar seroso en 3 pacientes, células claras en 1 paciente, neoplasia de células pequeñas en 1 paciente y en una de ellas no se encontró neoplasia residual. En 60% de las pacientes hubo concordancia en el grado histológico y en el 90% de las mismas hubo concordancia en la histología.

Conclusiones: En el Centro Médico Nacional la concordancia respecto al grado histológico es sólo del 60% por lo cual se sugiere contar con un patólogo especializado así como estudios de imagen más específicos así como estudios de inmunohistoquímica con lo cual se podría evitar el sobretratamiento de las pacientes.

ABSTRACT

Agreement between endometrial biopsy and hysterectomy report in patients with endometrial cancer in Centro Medico Nacional 20 de Noviembre.

Introduction: In Mexico, endometrial cancer is the 8th most common cancer and the 10th cause of mortality.

Since 1989, treatment is defined by surgical staging. As many low grade tumors could be treated only by simple hysterectomy, there is a controversy in the extent of staging. In many institutions, the decision to make lymphadenectomy relies in the preoperative biopsy.

In order to avoid overtreating patients, there should be agreement between endometrial biopsy and hysterectomy.

In this study, the agreement between endometrial biopsy and hysterectomy of the patients who had hysterectomy in Centro Medico Nacional 20 de Noviembre will be evaluated.

Methodology: Descriptive, retrospective, observational and transversal study in which the clinical files of patients with endometrial cancer who went to surgical staging in Centro Medico Nacional from 2013 to 2018 were reviewed. The following variables were recorded: age, preoperative grade and histology, site of biopsy, surgery type, hysterectomy histology and grade, FIGO stage, number of dissected lymph nodes.

Results: 58 files of patients with endometrial cancer who underwent surgery were reviewed. The mean age was 61.24 years. Most of the biopsies were performed as outpatients (71%). The most common preoperative histology was endometrial adenocarcinoma in 93% (54 patients) with grade 2 in 64%, grade 1 in 13 patients and grade 3 in 8 patients. In 64% open surgical staging was performed and in 29% robot assisted surgery was performed. In the final hysterectomy report, the final histology was endometrioid adenocarcinoma in 84% of the patients, villoglandular endometrioid adenocarcinoma in 2 patients, endometrioid and mucinous adenocarcinoma in one patient, papillary serous adenocarcinoma in 3 patients, clear cell carcinoma in 1 patient, small cell neoplasia in one patient and in one there was no residual neoplasia. In 60% of patients there was agreement between histological grade and in 90% of the patients there was agreement in the histology.

Conclusions: The agreement between histological grade of endometrial biopsy and hysterectomy is only 60% in Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, so we suggest there should be a specialized pathologist and more specific preoperative studies, as immunohistochemistry essays which could help patients to avoid being overtreated.

2. MARCO TEÓRICO

A nivel mundial, en el 2018 el cáncer de cuerpo uterino ocupó el lugar 16 en incidencia y el lugar 21 en mortalidad (1). Considerando únicamente tumores en mujeres, ocupó el sexto lugar de incidencia (1). En México, la incidencia de tumores del cuerpo uterino en el año 2018 fue de 10.6/100,000 habitantes con una mortalidad de 1.6/100,000 habitantes (1). Así mismo, ocupa el lugar 8 en incidencia y 18 de mortalidad (1).

En los últimos 30 años se ha visto un aumento en el número de pacientes diagnosticadas con cáncer de endometrio. Esto indica un aumento en la incidencia en proporción de 1% anual, lo que se asocia a una mayor mortalidad provocada por esta enfermedad. Dentro de los factores de riesgo se encuentran principalmente la mayor edad de las pacientes y la obesidad. Sólo el 4% de las pacientes cuentan con menos de 40 años al diagnóstico (2). Hasta un 40% de los casos se diagnostican en mayores de 65 años y estas pacientes presentan con mayor frecuencia obesidad, diabetes o hipertensión arterial (2). La alta tasa de curación en estadios iniciales y supervivencia global a 5 años (alrededor del 80 al 85%) ha creado la falsa creencia de que el cáncer de endometrio es de una enfermedad de bajo riesgo.

La clasificación para cáncer de endometrio de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia fue revisada en 2009 e incluye la verificación histológica del grado y la extensión tumoral (3).

Hasta un 80% de las pacientes presentan cáncer de endometrio de bajo grado (tipo I) en el cual se incluye histología endometriode y grado de diferenciación de acuerdo a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 1 y 2 (2). Este tipo de tumores se generan de hiperplasia compleja atípica y se asocian a un exceso de estimulación estrogénica. Al presentarse en etapas tempranas, generalmente tienen buen pronóstico (3).

Por otro lado, el cáncer de endometrio tipo 2, o de alto grado, corresponde a tumores endometrioides grado 3 y a histologías como serosa y células claras (3). Estos se presentan en únicamente 10 a 20% de los casos; sin embargo, son responsables de la mayoría de defunciones por cáncer de endometrio (4). Este

tipo de tumores se desarrollan en endometrio atrófico y tienen baja sensibilidad hormonal (3).

El grado de diferenciación del adenocarcinoma es una base para la clasificación del carcinoma de endometrio. El grado 1, o bien diferenciado, se define como menos del 5% de patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular (3). El grado 2, moderadamente diferenciado, definido como 6 a 50% de patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular, y el grado 3, poco diferenciado o no diferenciado, como un patrón de crecimiento sólido no escamoso o no morular mayor del 50% (3).

La atipia nuclear marcada (pleomorfismo y nucléolos prominentes) que no corresponde al grado de diferenciación, aumenta el grado por uno (3). En general, se considera que los carcinomas serosos y de células claras son tumores de alto grado por definición (3). Respecto a los adenocarcinomas con diferenciación escamosa, el grado se determina mediante el grado nuclear del componente glandular (3).

La etapificación se realiza de la siguiente manera:

Etapas	Definición
I	Tumor confinado al cuerpo uterino
IA	Invasión de menos de la mitad del miometrio
IB	Invasión a más de la mitad del miometrio
II	Tumor que invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero
III	Diseminación local o regional del tumor
IIIA	Tumor invade la serosa del cuerpo uterino y/o los anexos
IIIB	Involucro vaginal y/o parametrial
IIIC	Metástasis a ganglios pélvicos o paraaórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
IV	Tumor invade la mucosa vesical o rectal y/o metástasis a distancia
IVA	Invasión de la mucosa vesical o rectal
IVB	Metástasis a distancia

(3).

A partir de 1989, el tratamiento se define mediante una etapificación quirúrgica

—la cual incluye histerectomía extrafascial (tipo 1), salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y paraaórtica— con lo que se determinará la extensión de la enfermedad, pronóstico y necesidad de tratamiento adyuvante (4). Debido a que muchos tumores de bajo grado pueden ser tratados únicamente con histerectomía extrafascial, existe controversia respecto a la extensión de la etapificación (4). Algunos grupos proponen que se pudiera evitar la radioterapia adyuvante y disminuir la morbilidad cuando la linfadenectomía no muestre indicación de enfermedad ganglionar (5). La conclusión del estudio ASTEC es que no existe beneficio real para realizar una linfadenectomía sistemática en términos de sobrevida global, sobrevida específica y periodo libre de enfermedad (5).

Los factores histológicos que tienen impacto sobre la diseminación linfática son invasión linfovascular, invasión miometrial y cervical, citología peritoneal u otros sitios de diseminación peritoneal, los cuales no pueden ser determinadas en el estudio preoperatorio (6). Algunos otros factores, como el tamaño tumoral y la localización, pueden ser valorados tanto en el preoperatorio mediante estudios de imagen, o con el estudio transoperatorio mediante observación macroscópica (6). El subtipo histológico y grado tumoral pueden ser evaluados con biopsia preoperatoria (4).

La profundidad de la invasión miometrial se asocia con progresión extrauterina y metástasis ganglionares, por lo cual la determinación efectiva de la misma influye en la extensión del abordaje quirúrgico. La invasión miometrial es un factor de riesgo para el pronóstico, por lo que es importante determinar la profundidad de invasión para realizar disección de ganglios paraaórticos. Dentro los estudios de imagen preoperatorios para determinar la invasión miometrial, se encuentran la resonancia magnética, tomografía computada y ultrasonido transvaginal. No obstante, al no estar disponibles en todos los centros, el estudio transoperatorio macroscópico de la pieza puede ser útil para determinar la misma (7).

Las lesiones de alto grado requieren una cirugía estadificadora completa, no obstante, en el caso de las lesiones de bajo grado con bajo potencial de metástasis, una linfadenectomía completa (pélvica y paraaórtica) no ofrece beneficio en la sobrevida y puede agregar morbilidad al procedimiento (6). Dentro de las complicaciones más comunes en la linfadenectomía se encuentran daño vascular y nervioso, linfoquistes y linfedema (8). En estudios retrospectivos se ha encontrado que, de las pacientes con lesiones de bajo grado, sólo 1.8% presentan metástasis linfáticas (8).

Actualmente se considera que las técnicas mínimamente invasivas para valorar el estado ganglionar presentan mayor beneficio que la linfadenectomía completa o sistémica en tumores de endometrio, mientras se minimiza la morbilidad propia de la misma (9). Dentro de las técnicas para realizar este procedimiento se encuentra la inyección intracervical de verde de indocianina (9). De igual forma existen estudios donde se ha validado la inyección de nanopartículas de carbón durante la cirugía laparoscópica donde se ha demostrado ser considerado una alternativa segura y eficaz (9). Finalmente hay estudios que concluyen que en caso de encontrar un tumor con invasión miometrial menor del 50% y con biopsia de ganglio centinela negativa, la linfadenectomía puede ser omitida (9). En el estudio FIRES se demostró que sólo 3% de las pacientes con metástasis ganglionares no fueron reconocidos por la biopsia de ganglio centinela (10). Aún así se considera la linfadenectomía por si misma no es terapéutica, por lo que no se completa de rutina en aquellas pacientes en quienes se encuentran ganglios positivos en el reporte histopatológico definitivo (10).

En múltiples instituciones la decisión de realizar linfadenectomía únicamente se basa en el resultado de las biopsias endometriales preoperatorias, y se realiza como rutina en aquellas pacientes con tumores grado 3 (y en algunos casos en tumores grado 2) sin tomar en consideración la profundidad de invasión miometrial (11). Se considera entonces que la biopsia endometrial preoperatoria debería ser acertada congruente con el reporte histopatológico final con el objetivo de evitar el sobretratamiento de las pacientes. No obstante, existen múltiples estudios en donde se encuentran diferentes rangos

de concordancia (4). De acuerdo a diversas publicaciones, hasta un 24% de las pacientes con diagnóstico preoperatorio de FIGO grado I, presentarán un grado mayor en el reporte histopatológico final (12). Actualmente existen varios modelos que se proponen para predecir las metástasis ganglionares tomando en cuenta los parámetros de la biopsia preoperatoria(13).

En la clínica Mayo, a partir de 2004 se inició el paradigma para el tratamiento quirúrgico, conocido como el algoritmo Mayo (14). En el mismo se define que aquellas pacientes con características de bajo grado, tales como histología endometrioide, grado 1 y 2 de la FIGO, invasión miometrial <50% y diámetro del tumor primario <2 cm, no ameritan la realización de linfadenectomía de rutina (14). De igual forma existen otros algoritmos que evalúan la necesidad de realización de linfadenectomía en pacientes con cáncer de endometrio y engloban a las pacientes en bajo y alto riesgo (14):

Criterios	Bajo Grado	Alto Grado
Criterios de Mayo	<ul style="list-style-type: none"> ● Grado 1 o 2, Invasión miometrial ≤50% y diámetro del tumor primario <2 cm ● No invasión miometrial (independientemente del grado y tamaño tumoral). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Grado 1 o 2, invasión miometrial ≤50% y diámetro del tumor primario >2 cm ● Grado 3. ● Invasión miometrial >50%, cualquier grado o diámetro de tumor primario.
Criterios de Mayo Modificados	<ul style="list-style-type: none"> ● Grado 1 o 2, Invasión miometrial ≤50%, sin importar diámetro de tumor primario. ● Tumores grado 2 con diámetro de tumor <3 cm e invasión miometrial <50% ● Grado 3 sin invasión miometrial. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Grado 2, Invasión miometrial ≤3 cm y diámetro tumoral >3 cm ● Grado 3, Invasión miometrial ≤50% ● Invasión miometrial >50%, cualquier grado, cualquier tamaño.

<p>Criterios de GOG-99</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Grado 1 o 2, Cáncer endometrial confinado al endometrio, etapa IA. ● Edad ≤ 50 años + ≤ 2 factores de riesgo patológicos. ● Edad 50-69 años + ≤ 1 factor de riesgo patológico. ● Edad ≥ 70 años + sin factores de riesgo patológicos. ● Factores de riesgo: 1) Histología grado 2 o 3 2) Invasión linfovascular 3) Invasión miometrial del tercio externo. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cualquier edad y ≥ 3 factores de riesgo patológicos. ● Edad 50-69 y ≥ 2 factores de riesgo patológicos. ● Edad ≥ 70 y ≥ 1 factor de riesgo patológico.
<p>Criterios de ESMO Modificados</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Etapa IA (grado 1 y 2) con tipo endometriode, invasión linfovascular negativa. ● Etapa IB (grado 1 y 2) con tipo endometriode, invasión linfovascular negativa. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Etapa IA, grado 3, sin importar invasión linfovascular. ● Etapa I, grado 1 o 2, invasión linfovascular positiva, (sin importar invasión linfovascular). ● Etapa IB, grado 3, tipo endometriode, sin importar invasión linfovascular.

(14)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de endometrio es una neoplasia muy frecuente en la mujer, ocupando el octavo lugar en incidencia y décimo octavo lugar en mortalidad. El tratamiento principal del cáncer de endometrio es quirúrgico y se compone de histerectomía extrafascial, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y paraaórtica. No obstante, existen algunas pacientes con etapas tempranas y tumores bien diferenciados, que pudieran beneficiarse únicamente de una histerectomía extrafascial. Para distinguir qué pacientes pueden tratarse de forma segura con buenos resultados oncológicos y menor morbilidad, es indispensable contar un un adecuado reporte de patología de la biopsia preoperatoria. Sin embargo, aún no se conoce la concordancia y los valores como prueba diagnóstica en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en las pacientes con cáncer de endometrio tratadas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Por estas razones, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la concordancia entre biopsia preoperatoria y reporte histopatológico final de histerectomía en las pacientes con cáncer de endometrio en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

4. JUSTIFICACIÓN

Dado que el cáncer de endometrio en nuestro país ocupa uno de los primeros 10 lugares en mortalidad relacionada con neoplasias, es importante tener la certeza preoperatoria del grado tumoral y de la estirpe histopatológica. De igual forma se debe conocer si estos resultados se correlacionan positivamente con el reporte histopatológico definitivo de la pieza de histerectomía con el objetivo final de evitar sobretratar a las pacientes y ofrecer un tratamiento menos mórbido, con lo que finalmente disminuye el número de días de estancia intrahospitalaria y los costos de atención.

En nuestro medio no se cuenta con estadística alguna respecto a la concordancia entre la biopsia preoperatoria y el reporte histológico definitivo, por lo que al ser un Centro Médico Nacional y centro de referencia, se buscará conocer la concordancia de estos estudios con el fin de tomar decisiones de acuerdo al grado y estirpe histológicas.

En el presente proyecto se realizará un estudio retrospectivo de 5 años de las pacientes operadas con cáncer de endometrio en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se evaluará la concordancia entre la biopsia endometrial preoperatoria y el reporte histopatológico final de pieza de histerectomía.

5. HIPÓTESIS

5.1 Hipótesis alterna: Existe una concordancia fuerte o mayor al 70% del grado de diferenciación histológica entre la biopsia preoperatoria y el estudio histopatológico definitivo en las pacientes con cáncer de endometrio operadas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

5.2 Hipótesis nula: La concordancia es menor al 70% del grado de diferenciación histológica entre la biopsia preoperatoria y el estudio histopatológico definitivo en las pacientes con cáncer de endometrio operadas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo General: Conocer la concordancia respecto al grado de diferenciación histológica entre biopsia endometrial preoperatoria y reporte histopatológico definitivo de pieza de histerectomía en las pacientes con cáncer de endometrio operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica en el Centro Médico Nacional.

6.2. Objetivos Específicos:

6.2.1 Conocer el número de pacientes operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Centro Médico Nacional entre enero 2013 y diciembre 2018 con diagnóstico de cáncer de endometrio.

6.2.2 Determinar el grado histológico más frecuente encontrado en las pacientes previamente referidas en la biopsia preoperatoria.

6.2.3 Conocer si el resultado histopatológico definitivo de la pieza de histerectomía de las pacientes referidas concuerda con la biopsia preoperatoria.

6.2.4 Establecer si la edad, subtipo histológico, tipo de biopsia (curetaje, histeroscopia o biopsia endometrial) y grado histológico preoperatorio influyen en la concordancia con reporte histopatológico definitivo.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal.

8. METODOLOGÍA

Se revisaron los expedientes clínicos de todas las cirugías etapificadoras de endometrio realizadas en el periodo de enero 2013 a diciembre de 2018 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

8.1. Unidades de observación:

Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio operadas de cirugía etapificadora de endometrio en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo de 2013 a 2018.

8.2. Criterios de Selección

No aplica.

8.2.1. Criterios de Inclusión:

Pacientes mayores de 18 años con expediente completo, con biopsia preoperatoria y reporte histopatológico definitivo, con diagnóstico de cáncer de endometrio operadas con cirugía etapificadora de endometrio en el Centro Médico Nacional en el periodo comprendido entre enero 2013 y diciembre 2018.

8.2.2. Criterios de Exclusión:

- Pacientes en quienes no se haya realizado cirugía.
- Pacientes operadas inicialmente fuera de la unidad.

8.2.3. Criterios de Eliminación:

- Pacientes con expediente electrónico incompleto.
- Pacientes que no cuenten con reporte histopatológico de biopsia o reporte definitivo de cirugía.

8.3. TIPO DE MUESTREO

8.3.1. Muestreo no probabilístico

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

8.3.2. Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

Se utilizó la siguiente fórmula para cálculo de muestra en poblaciones finitas:

$$n = \frac{4Npq}{E^2 (N-1) + 4pq}$$

En donde,

N: Es la población de casos de cáncer de endometrio atendidas en el servicio de Gineco-oncología del CMN 20 de Noviembre.

p: Es la probabilidad de encontrar el resultado obtenido, en éste caso es la concordancia que arrojó dicho estudio.

q: Es la proporción complementaria a **p**.

E: Es el error máximo permitido.

Por tanto:

$$n = \frac{4(180)(93)(7)}{E^2 (180-1) + 4(93)(7)}$$

$$= 106 \text{ pacientes.}$$

8.4. Variables:

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Años cumplidos que se refieran en el expediente clínico al momento del estudio	Cuantitativa	Número de Años
Histología en biopsia preoperatoria	Se incluyen los subtipos histológicos según la clasificación de la OMS	Estudio histopatológico o realizado en el CMN 20 de noviembre	Categórica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Endometrioide 2. Adenocarcinoma 3. Variaciones de adenocarcinoma (Diferenciación escamosa, variante secretora, variante velloglandular, variante de células ciliadas) 4. Adenocarcinoma mucinoso 5. Adenocarcinoma seroso 6. Adenocarcinoma de células claras 7. Carcinoma poco diferenciado 8. Tumores neuroendócrinos 9. Carcinoma mixto 10. Otras
Grado Histológico en biopsia preoperatoria	Grado Histológico de acuerdo a la OMS	Estudio Histopatológico o realizado en el CMN 20 de Noviembre	Categórica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Poco diferenciado
Lugar de toma de biopsia	Sitio de toma de biopsia	Lugar	Categórica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consultorio 2. Consultorio o tococirugía fuera del CMN 20 de Noviembre 3. Quirófano

Tipo de biopsia	Biopsia tomada con fines diagnósticos	Tipo de biopsia	Categoría	0: Dilatación y curetaje 1: Biopsia endometrial 2: Biopsia por histeroscopia
Cirugía	Evento quirúrgico realizado con fines terapéuticos	Tipo de procedimiento realizado	Categoría	1. Histerectomía simple 2. Histerectomía simple por mínima invasión 3. Cirugía etapificadora de endometrio abierta 4. Cirugía etapificadora de endometrio por mínima invasión
Histología en reporte Histopatológico o definitivo de histerectomía	Se incluyen los subtipos histológicos según la clasificación de la OMS	Estudio histopatológico o realizado en el CMN 20 de noviembre	Categoría	1. Endometrioide 2. Adenocarcinoma 3. Variaciones de adenocarcinoma (Diferenciación escamosa, variante secretora, variante velloglandular, variante de células ciliadas) 4. Adenocarcinoma mucinoso 5. Adenocarcinoma seroso 6. Adenocarcinoma de células claras 7. Carcinoma poco diferenciado 8. Tumores neuroendócrinos 9. Carcinoma mixto 10. Otras
Grado Histológico en reporte histopatológico o definitivo de histerectomía	Grado Histológico de acuerdo a la OMS	Estudio Histopatológico o realizado en el CMN 20 de Noviembre	Categoría	1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Poco diferenciado

Etapa FIGO	Etapa de acuerdo a la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia	Estudio histopatológico o realizado en el CMN 20 de Noviembre	Categórica	1. IA 2. IB 3. II 4. IIIA 5. IIIB 6. IIIC1 7. IIIC2 8. IVA 9. IVB
Número de ganglios obtenidos en linfadenectomía	Número de ganglios obtenidos	Estudio histopatológico o realizado en el CMN 20 de Noviembre	Cuantitativa	Número
Ganglios con metástasis	Número de ganglios con metástasis	Estudio histopatológico o realizado en el CMN 20 de Noviembre	Cuantitativa	Numero
Años de experiencia del patólogo	Número de años de experiencia del patólogo al momento del diagnóstico	Número de años desde titulación	Cuantitativa	Número

8.5. Método de Recolección de la Información:

- 1) Se realizará revisión del Sistema de Expediente electrónico (SIAH) en el rubro de programación quirúrgica y se llevará a cabo búsqueda en el diagnóstico pre y postoperatorio, así como en cirugía programada del periodo del 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2018.
- 2) Posteriormente, a través del mismo sistema y del Programa TESI se revisarán los expedientes de cada una de las pacientes para determinar si cumplen con los criterios de selección.
- 3) Se llevará a cabo llenado de la hoja de recolección de datos en formato electrónico Excel y posteriormente se transformará al Programa S.P.S.S. versión 23.
- 4) No se revisarán muestras, ni bloques de patología, únicamente se revisará el reporte de la biopsia preoperatoria y el reporte definitivo de la pieza quirúrgica para determinar la concordancia entre una y otra.

9. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- Se utilizará SPSS en su versión 23 para el procesamiento y análisis de datos.
- Se utilizará el coeficiente de Kappa con intervalo de confianza del 95% para medir la concordancia entre la biopsia preoperatoria y el reporte histopatológico final de la pieza de histerectomía.
- Se realizará una prueba Chi Cuadrada para muestras no paramétricas y una t de student para comparar los resultados de la biopsia preoperatoria y el reporte histopatológico definitivo.
- Las variables continuas serán resumidas en medianas (rango intercuantil) y las variables categóricas como frecuencia (porcentaje).

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El estudio a realizar es descriptivo y se hará sin incurrir en violaciones al Código de Ética Internacional delineado en la declaración de Helsinki, revisado por la 58a Asamblea de la Asociación Médica Mundial en Edimburgo, Escocia, en octubre de 2000.

Debido a que esta investigación es considerada sin riesgos, en acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, y por ser un estudio retrospectivo descriptivo, se considera un estudio sin riesgos para los pacientes.

Se someterá para aprobación a los Comités de Ética e Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre previo a su realización.

11. RECURSOS

El servicio de Oncología Quirúrgica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre cuenta con todos los recursos para la realización de este estudio que se describen en los siguientes apartados.

11.1 Recursos Humanos

- DRA. BEATRIZ ARCELIA ORTEGA MEZA. Médico adscrito al servicio de Cirugía Oncológica. Jefe de sección de tumores ginecológicos. Revisará metodología, marco teórico y resultados para posterior redacción del protocolo de tesis.

- DRA. ADRIANA PAULINA CASTILLO ORTEGA. Médico residente de tercer año de la especialidad de Cirugía Oncológica. Revisará expedientes clínicos, realizará recolección de datos y posteriormente realizará análisis de la información. Realizará marco teórico y redactará el protocolo de tesis.

- DRA. REGINA CANADE HERNANDEZ HERNANDEZ. Médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica. Revisará metodología, marco teórico y resultados para posterior redacción del protocolo de tesis.

- DR. JUAN ALBERTO TENORIO TORRES. Médico adscrito al servicio de Cirugía Oncológica. Revisará metodología, marco teórico y resultados. Contribuirá al análisis estadístico de la información recolectada.

- MTRA. LILIAN G. DELGADO ESPEJEL. Coordinadora de Planeación y Calidad del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Revisará metodología, marco teórico y resultados. Contribuirá al análisis estadístico de la información recolectada.

11.2 Recursos Materiales

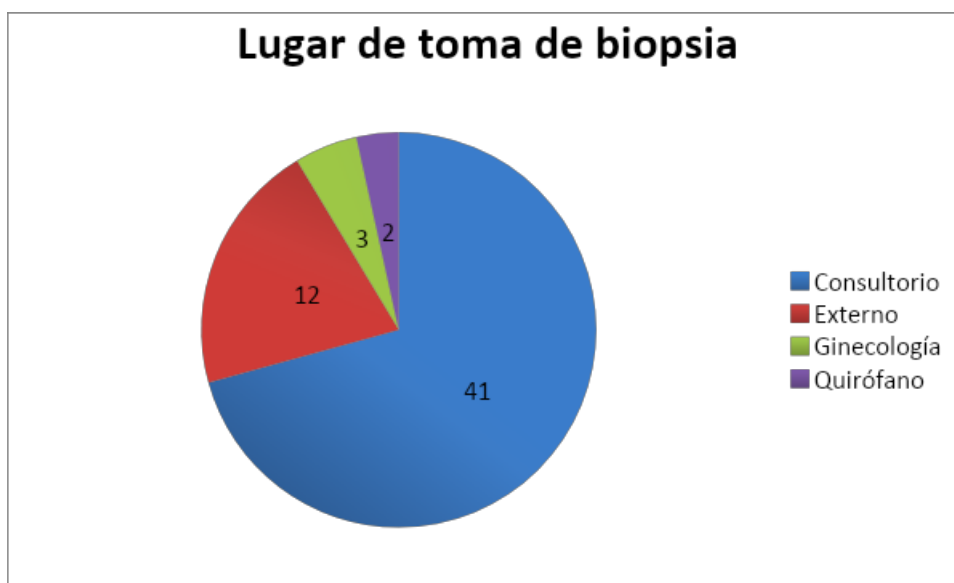
Expediente clínico y material de oficina, computadora personal con paquetería Office (Word, Excel, PowerPoint) y con Programa S.P.S.S. versión 23. Computadora con acceso a SIAH.

12. RESULTADOS

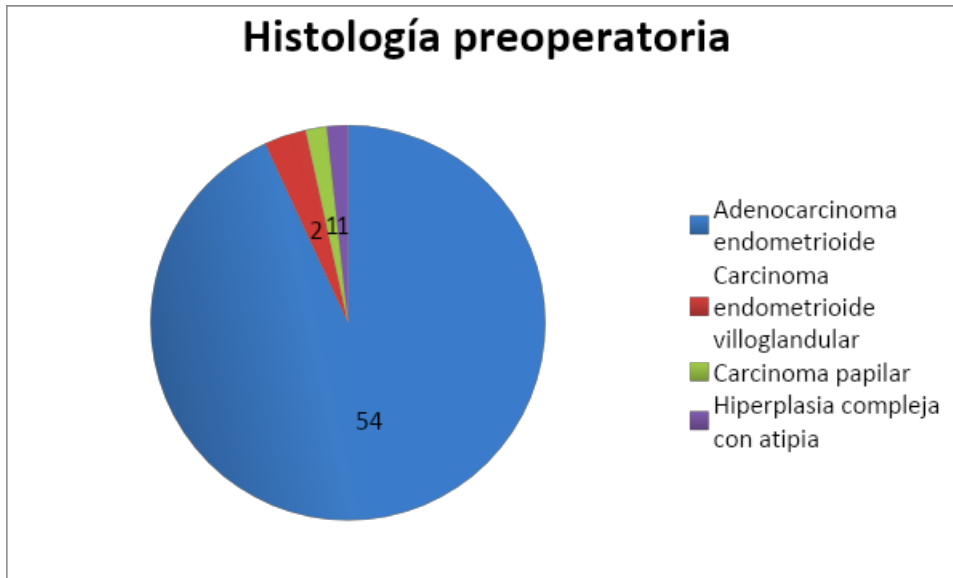
Se realizó una búsqueda en SIAH de las cirugías realizadas entre enero 2013 y diciembre de 2018 por los médicos adscritos del servicio de Cirugía Oncológica, posteriormente seleccionando únicamente aquellas con diagnóstico de cáncer de endometrio en las cuales se hubiera programado cirugía etapificadora de endometrio encontrando 60 pacientes que cumplieron con este criterio. Se eliminaron dos pacientes al no contar con expediente clínico completo, por lo cual únicamente se evaluaron 58 pacientes.

Se encontró una edad media de 61.24 años con una edad máxima de 85 años y una mínima de 35 años.

Dentro del lugar de toma de biopsia, en 41 pacientes (71%) fue realizada en el consultorio, en 12 pacientes (21%) fuera del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en 3 pacientes (5%) el procedimiento fue realizado por el servicio de Ginecología y en 2 pacientes (3%) se llevó a cabo en quirófano.



Respecto a la biopsia preoperatoria, en el 93% de los casos la histología fue adenocarcinoma endometrioide, 2 casos con carcinoma endometrioide villoglandular, un caso con carcinoma papilar y uno con hiperplasia compleja con atipia.



El grado preoperatorio predominante fue el grado 2 con 37 pacientes (64%), seguido por grado 1 22% (13 pacientes) y finalmente 8 pacientes (14%) presentaron grado 3.



Los patólogos que revisaron los casos presentaban un promedio de experiencia de 10.64 años, con un máximo de 20 años y un mínimo de 1 año al momento de la revisión de las biopsias preoperatorias.

Dentro de los estudios de extensión realizados prequirúrgicamente, el estudio más común realizado fue el ultrasonido ya sea transvaginal o pélvico con un

número de 24 casos correspondiendo al 41%, seguido por Tomografía abdominopélvica en 11 casos (19%), sólo en un caso se realizó resonancia magnética de pelvis, al igual que en un caso se realizó ultrasonido e histeroscopia y en uno más ultrasonido mas tomografía. En 19 pacientes (32%) no se realizó ningún estudio de extensión dentro del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

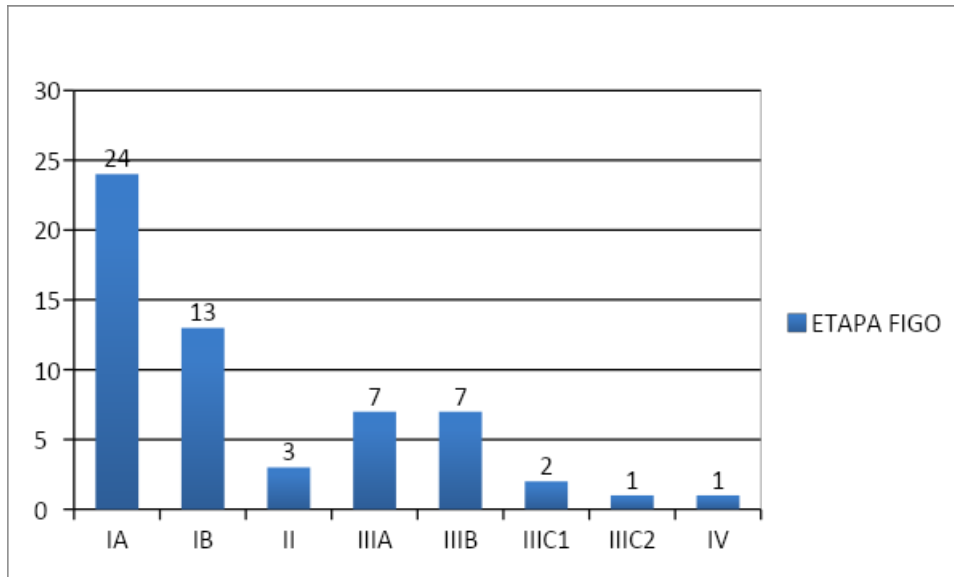
Posteriormente para el tratamiento quirúrgico definitivo en 37 pacientes (63%) se llevó a cabo una cirugía etapificadora de endometrio abierta, mientras que en el 29% (17 pacientes) la cirugía realizada fue cirugía etapificadora asistida por robot. El resto de las pacientes fueron llevadas a cirugía etapificadora laparoscópica, histerectomía simple, histerectomía laparoscópica e histerectomía convertida con un caso en cada rubro.

Respecto a la histología definitiva, el 84% de las pacientes presentaron adenocarcinoma endometriode (49 pacientes), en tres de ellas se encontró adenocarcinoma papilar seroso, en dos adenocarcinoma endometriode villoglandular, en una paciente adenocarcinoma endometriode y mucinoso, una más con adenocarcinoma de células claras, una paciente con neoplasia de células pequeñas y en una paciente no se encontró neoplasia primaria residual ya que la paciente había sido llevada a tratamiento previo con quimioterapia y radioterapia.

El grado histológico definitivo, en 33 pacientes fue 2 (moderadamente diferenciado) correspondiendo al 57%, 13 pacientes presentaron grado 1 (22%), 11 pacientes grado 3 (19%) y en una paciente no se encontró neoplasia residual (2%).



La etapa de acuerdo a la FIGO correspondió a una etapa IA en 24 pacientes (41%), IB en 13 pacientes (22%), II en 3 pacientes (6%), IIIA y IIIB en 7 pacientes respectivamente, IIIC1 en 2 pacientes, IIIC2 en 1 paciente, y 1 paciente etapa IV por metástasis a epiplón.



El promedio de ganglios disecados fue de 12.47 con un mínimo de 1 y un máximo de 35 ganglios, de los cuales se encontró 1 ganglio positivo en dos casos y 5 ganglios positivos en un caso.

Respecto a la concordancia, en 35 pacientes el grado de diferenciación fue el mismo (60%), de los casos restantes en 12 pacientes el grado aumentó respecto a la biopsia preoperatoria (21%) y en 11 pacientes el grado disminuyó. Hubo concordancia de grado preoperatorio 1 en el 46.15% de las pacientes, en el 67.56% de grado 2 y grado 3 del 50%.

Grado preoperatorio \ Grado definitivo	1	2	3	Sin tumor
1	6	5	2	
2	6	25	5	1
3	1	3	4	

La histología definitiva correspondió a la histología determinada en el preoperatorio en un 90% de los casos (52 pacientes).

Respecto a la experiencia del patólogo en el estudio histopatológico definitivo, el promedio es de 10.15 años con un mínimo de 0 años (patólogo recién egresado) y máximo de 20 años .

Histología preoperatoria

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a Experiencia_1	.097	.087	1.237	1	.266	1.102
Constante	1.481	.818	3.275	1	.070	4.398

a. Variables especificadas en el paso 1: Experiencia_1.

Se realizó un análisis de correlación logarítmica para saber qué grado de predicción tienen los años de experiencia del patólogo en la concordancia. Según la tabla de resultados los años de experiencia predicen en un 9.7% la concordancia; sin embargo, estos resultados se deben tomar con cautela y/o ampliar la muestra ya que no se encontró significancia estadística ($p=.266$).



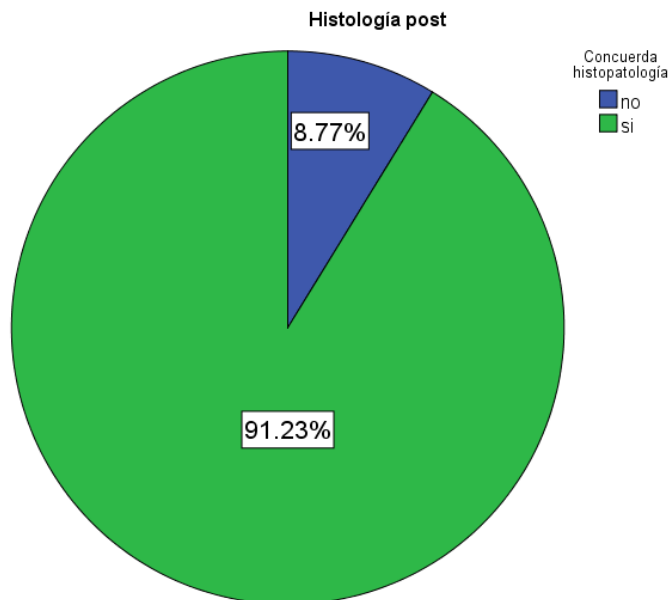
Histología Postoperatoria

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a Experiencia_2	.097	.087	1.237	1	.266	1.102
Constante	1.481	.818	3.275	1	.070	4.398

a. Variables especificadas en el paso 1: Experiencia_2.

En cuanto a la experiencia del patólogo post intervención quirúrgica, el análisis de correlación logística indica que la predicción es del 9.7% con la misma cautela ($p=.266$)



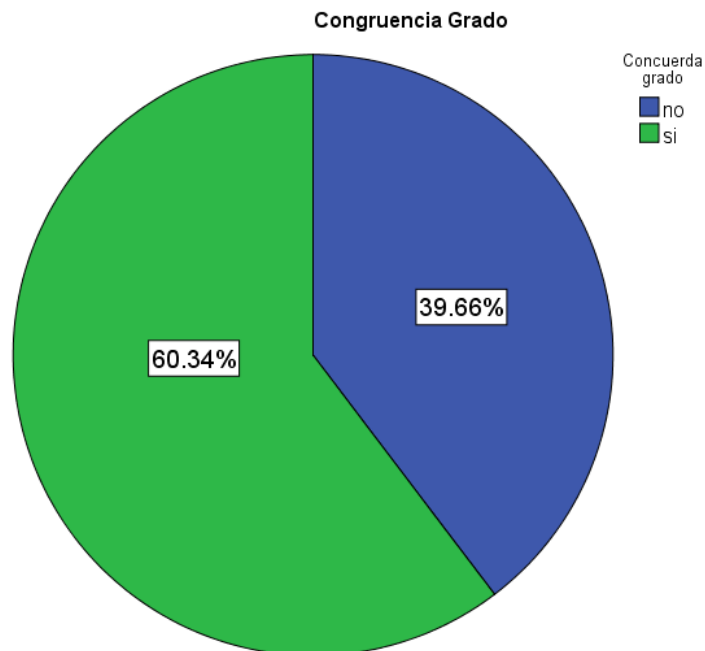
Grado de diferenciación

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a Experiencia_2	-.024	.048	.250	1	.617	.976
Constante	.667	.566	1.388	1	.239	1.948

a. Variables especificadas en el paso 1: Experiencia_2.

La mayor diferencia de concordancia ocurrió en la observación del grado. Como se muestra en la gráfica circular, el 39.66% no tuvo concordancia. En el análisis de correlación lineal muestra incluso que existió una correlación inversa; es decir, a mayor número de años, menor número de observaciones en concordancia.



13. DISCUSIÓN

El tratamiento estándar para el cáncer de endometrio es una histerectomía extrafascial más salpingooforectomía bilateral, así como la realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica (13). La realización de la linfadenectomía conlleva a una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias principalmente por los factores propios de la paciente como edad avanzada y obesidad, por lo cual es necesario valorar cada caso para determinar la necesidad de la realización de este procedimiento (13).

El estudio ASTEC no demostró beneficio de la realización de linfadenectomía en pacientes con cáncer de endometrio etapas tempranas quienes presentan un bajo riesgo para presentar metástasis ganglionares (5). Por otro lado aquellas pacientes con un riesgo intermedio o alto de recurrencia quienes no fueron llevadas a linfadenectomía, ameritaron tratamiento con radioterapia lo cual influye en la sobrevida y segundas neoplasias especialmente en pacientes con una esperanza de vida alta (13).

Ya que generalmente las decisiones quirúrgicas se basan en la biopsia preoperatoria, el valorar la misma como predictor del reporte histopatológico definitivo resulta importante (13).

No existen definiciones universales de tumores bajo riesgo no obstante los criterios de Mayo incluyen invasión miometrial <50%, diámetro <2 cm y grado 1 o 2 (14). Aquellas pacientes quienes cumplían con estos criterios presentaron únicamente 1.8% de metástasis a ganglios linfáticos en un estudio retrospectivo (8).

Dentro de los estudios que ayudan a establecer el grado de invasión miometrial está la resonancia magnética, la cual presenta una sensibilidad de 84% y sensibilidad para determinar enfermedad ganglionar de no más del 50% no obstante en nuestro medio no existe la disponibilidad suficiente para realizar el mismo, lo cual apoyaría el realizar la linfadenectomía (15). Respecto a la tomografía por emisión de positrones, la efectividad para determinar enfermedad ganglionar va del 60 al 87% (15).

La sensibilidad de la inspección visual es baja para determinar la profundidad de invasión miometrial, por lo que se ha adoptado el corte por congelación transoperatorio para valorar el riesgo (8). A pesar de que no puede ser posible la valoración del espacio linfovascular y el involucro del estroma cervical por este método, el riesgo de presentar metástasis ganglionares puede ser estimado mediante otras características del tumor primario, específicamente en centros de alto volumen con patólogos especializados (8).

Una opción para determinar la presencia de metástasis ganglionares es la realización del ganglio centinela, no obstante existe controversia respecto al sitio de aplicación del colorante o radioisótopo en el cérvix o en el tumor mediante histeroscopia, no obstante en el estudio FIRES se evidenció mayor frecuencia de detección de ganglio centinela al ser aplicado en el cérvix (10). Actualmente no es un método universalmente aceptado y se requiere de un patólogo experto para el estudio transoperatorio del ganglio centinela. En el estudio FIRES se reporta una sensibilidad de 97.2% para la presencia de metástasis ganglionares.

El Atlas del Genoma del Cáncer clasificó los carcinomas endometriales en cuatro subtipos moleculares POLE ultramutado, hipermutado con inestabilidad microsatelital (MSI) número de copias bajo y número de copias altas (16). Posteriormente se hicieron tests genéticos para poder evaluar estos subtipos moleculares con lo cual se espera poder tomar decisiones tempranas con mayor seguridad (16). Actualmente se pueden tomar decisiones con respecto a los subtipos moleculares: en el caso de aquellas pacientes con POLE se les ofrece inmunoterapia, mientras que aquellos con p53 wild type van a tener menor riesgo de enfermedad metastásica por lo que pueden ser tratadas únicamente con histerectomía y salpingooforectomía bilateral, mientras que las pacientes con anomalías en p53 tendrán un curso más agresivo y requerirán tratamiento adyuvante (17). Aquellas pacientes con inestabilidad microsatelital deben ser enviadas a valoración de cáncer hereditario (17).

En la literatura se reporta concordancia respecto al grado de diferenciación de entre 63 y 71% por ciento, mientras que en el estudio realizado se encontró del 60% discretamente por debajo de lo reportado en la literatura, siendo que

reportan mayor concordancia en grado histológico 3, en nuestro estudio encontrándolo en el grado 2 (4). Respecto a la concordancia del tipo histológico se reporta en la literatura una concordancia del 90 al 94 %, siendo que en nuestro estudio se encontró dentro de los límites reportados (90%) (18). Se comenta que una de las posibles causas de la falta de concordancia es el criterio para diferenciar los grados específicamente 1 o 2, ya que es arbitrario el punto de cohorte de las áreas de crecimiento sólido, así como la falta de criterios rigurosos tanto cuantitativos como cualitativos de atipias nucleares (4).

Se muestra en la tabla estudios donde se evaluó la concordancia por grado tumoral

Concordancia por grado tumoral (%) (4).				
	1	2	3	Total
Helpman et al	78	59	68	71
Larson et al	69	48	79	63
Mitchard et al	45	60	74	64
Petersen et al	60	71	84	69
Matsuo et al	75	59	-	-
Ortega et al	46	67	50	60

A pesar de encontrarse resultados similares a los reportados en la literatura, no se puede utilizar únicamente la biopsia preoperatoria para tomar la decisión de realizar la linfadenectomía en las pacientes con cáncer de endometrio en nuestra unidad. De igual forma se requiere unificar criterios patológicos y que el patólogo sea especialista, ya que como se vio en los resultados un patólogo con mayor experiencia no necesariamente garantiza que existirá mayor concordancia.

14. CONCLUSIONES

Dentro de los factores que influyen sobre el reporte histopatológico en la biopsia preoperatoria se encuentra la calidad de la muestra obtenida, que en muchas ocasiones se obtiene tejido escaso con la imposibilidad de establecer grado de diferenciación, el método de toma de biopsia como cánula de Novak o biopsia dirigida por histeroscopia con toma selectiva de lesiones sospechosas, la experiencia del patólogo y la falta de recursos de inmunohistoquímica que pudiera apoyar a establecer la histología.

En el Centro Médico Nacional la concordancia respecto al grado histológico es sólo del 60% por lo cual se sugiere contar con un patólogo especializado así como estudios de imagen más específicos así como estudios de inmunohistoquímica con lo cual se podría evitar el sobretratamiento de las pacientes.

15. REFERENCIAS

1. Global Cancer Observatory [Internet]. Gco.iarc.fr. 2019 [cited 9 July 2019]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
2. Colombo N. Creutzberg C. Amant F. Bosse T. Gonzalez-Martin A. Et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 0: 1–26, 2015. doi:10.1093/annonc/mdv484
3. Amant F. Raza M. Koskas M. Creutzberg C. FIGO CANCER REPORT 2018. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Supl. 2): 37-50
4. Garcia TS. Appel M. Rivero R. Kliemann L. Osorio-Wender MC. Agreement Between Preoperative Endometrial Sampling and Surgical Specimen Findings in Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Mar;27(3):473-478.
5. ASTEC study group, Kitchener H. Swart AM. Qian Q. Amos C. Et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):125-36. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3. Epub 2008 Dec 16.
6. Helpman L. Kupets R. Covens A. Saad RS. Khalifa MA. et al. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014 Feb 4;110(3):609-15.
7. Kisu I. Bang K. Lin LY. Ueno A. Abe T. Et al. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer: comparison of magnetic resonance imaging and frozen sections. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 May;92(5):525-35. Epub 2013 Feb 9.
8. Tuomi T. Pasanen A. Luomaranta A. Leminen A. Butzow R. Et al. Risk-stratification of endometrial carcinomas revisited: a combined preoperative and intraoperative scoring system for a reliable prediction of an advanced disease. *Gynecol Oncol*. 2015 Apr;137(1):23-7
9. Abdelazim I. Abu-Faza M. Zhurabekova G. Shikanova S. Karimova B. Sarsembayev M. Starchenko . Mukhambetalyeva G. Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Cancer Update 2018. *Gynecol Minim Invasive*

- Ther. 2019 Aug 29;8(3):94-100.
10. Rossi, EC. Kowalski LD. Scalici J. Cantrell L. Schuler K. Hanna RK. Boggess JF. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2017 18(3), 384–392.
 11. Stephan JM. Hansen J. Samuelson M. McDonald M. Chin, Y. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;133(3):499-505
 12. Leitao M. Kehoe S. Barakat R. Alektiar K. Gattoc L. Et al. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology* 111 (2008) 244–248.
 13. Batista TP. Cavalcanti CLC. Tejo AAG. Bezerra ALR. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Sep;42(9):1367-71.
 14. Korkmaz V. Mutlu M. Yalçın I. Ekran M. Sahin H. Et al. Comparison of three different risk-stratification models or predicting lymph node involvement in endometrioid endometrial cancer clinically confined to the uterus. *J Gynecol Oncol*, 2017 Nov; 28 (6):e78
 15. Francis JA. Weir MM. Ettler HC. Qiu F. Kwon JS. Should preoperative pathology be used to select patients for surgical staging in endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Apr;19(3):380-4.
 16. Abdulfatah E. Wakeling E. Sakr S. Al-Obaidy K. Bandyopadhyay S. Morris R et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: Towards early personalized patient management. *Gynecologic Oncology* 154 (2019) 467–474
 17. Talhouk A. McAlpine J. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecologic Oncology Research and Practice* (2016) 3:14
 18. Celik C. Ozdemir S. Esen H. Balci O. Yimaz O. The clinical value of preoperative and intraoperative assessments in the management of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Apr;20(3):358-62.