



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

**IMPACTO DE LA HISTEROSCOPIA
DIAGNOSTICA EN LA CITOLOGIA PERITONEAL
Y PRONOSTICO DE PACIENTES CON CANCER
DE ENDOMETRIO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. CINTHIA YURIDIA MACIEL VALENTIN

DR. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS



CD.MX.

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Impacto de la histeroscopia diagnóstica en la citología peritoneal y pronóstico de pacientes con cáncer de endometrio.

Antecedentes.

A nivel mundial, el carcinoma endometrio ocupa el 6to lugar en incidencia y 4to en mortalidad de todas las neoplasias malignas entre las mujeres. (Globocan 2018) La forma más frecuente de presentación es el sangrado uterino anormal, reportándose una frecuencia de 91%.¹ El riesgo de carcinoma de endometrio en las mujeres con sangrado presuntamente por enfermedad benigna en una edad postmenopáusicas es de 9% y en pacientes premenopáusicas de 4.9%.²

Actualmente, el uso de la histeroscopia diagnóstica para el estudio del sangrado uterino anormal va en aumento; de 26% en 1996 a 40.9 en 2006.³ Debido a que brinda información adicional sobre la cavidad uterina; siendo muy útil en la toma de decisión para la toma de biopsia en padecimientos benignos y lesiones precursoras del cáncer de endometrio.⁴ En cuanto a enfermedades malignas, la histeroscopia tiene una sensibilidad de 65.5% y la especificidad 99.9%.⁵ La sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de endometrio reportada es de 82.6 % [IC 95 % (66.9–91.7 %)] y una especificidad de 99.7 % [IC 95 % (98.1–99.9 %)].⁶ Se ha reportado una concordancia del 97.1%⁷

Debido al uso de medios de distensión y aumento de la presión intrauterina, existe la teoría de que la histeroscopia puede facilitar la diseminación de las células malignas a la cavidad abdominal. Varios estudios han demostrado que la frecuencia de la citología peritoneal positiva aumenta en pacientes a quien se realizó histeroscopia demostrándose mejor este efecto en pacientes carcinoma de endometrio con etapas I y II, sin tener impacto en la recurrencia, en la supervivencia global o en la supervivencia libre de enfermedad.^{8 9} Por otro lado, existen otros estudios donde no se ha demostrado esta relación entre la realización de histeroscopia y la presencia citología peritoneal positiva^{10 11, 9}.

A partir del 2009 la FIGO eliminó la citología positiva como criterio necesario para la estadificación. En una revisión sistemática realizada en 2009 se demostró que el pronóstico de pacientes con citología positiva variaba con respecto a otros factores, sobre todo cuando se asociaba a factores de bajo riesgo presentando una menor tasa de recurrencia.^{12 13} Sin embargo, hay estudios que han demostrado que la citología peritoneal positiva puede ser un factor independiente de mortalidad en pacientes con estadio clínico temprano.^{14, 15 16 17 18}

Pregunta de investigación.

¿La histeroscopia diagnostica aumenta la frecuencia de citología peritoneal positiva y empeora el pronóstico de las pacientes con cáncer de endometrio?

Planteamiento del problema.

Actualmente el estado de la citología peritoneal no se considera un aspecto para la estadificación del cáncer de endometrio, sin embargo, existen estudios que demuestran el peor pronóstico de la enfermedad en paciente con citología peritoneal positiva.

La histeroscopia Diagnóstica es usada cada vez más por ginecólogos para valoración del sangrado uterino anormal; siendo este el principal síntoma en pacientes con cáncer de endometrio. Estudios in vitro han demostrado el paso de solución y de células a la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio, no se ha demostrado que esto afecte la frecuencia de citología peritoneal positiva y el pronóstico de las pacientes con cáncer de endometrio.

Objetivo.

Determinar si las pacientes con histeroscopia diagnóstica y cáncer de endometrio tienen mayor frecuencia de citología peritoneal positiva que las pacientes sin histeroscopia diagnóstica.

Material y Métodos

Entre el año 2005 y 2018 se identificaron pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con carcinoma de endometrio que se les realizó histeroscopia diagnóstica previa con presuntamente enfermedad benigna en el Hospital General Gea González. Dichas pacientes se identificaron como el grupo de casos (con histeroscopia diagnóstica previa) y cada caso se pareó con una relación 1:2 por etapa e histología para crear el grupo control (sin histeroscopia diagnóstica previa). Se excluyeron pacientes que tuvieran dobles primarios o expedientes incompletos. Se identificaron las variables clínicas, patológicas, quirúrgicas y de tratamiento adyuvante de las pacientes. Se definió como supervivencia global al periodo entre el diagnóstico y la muerte o última cita. Se definió supervivencia libre de enfermedad al periodo entre la cirugía y la recurrencia o última cita.

Se realizó un análisis de medida de tendencia central con medianas y rangos intercuantiles (RIC) para las variables continuas; y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para realizar el análisis comparativo entre ambos grupos se usó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher dependiendo el tipo de variable. Se usó regresión logística para obtener las razones de momios (OR) y establecer los factores asociados con la presencia de una citología peritoneal con células malignas. Se hicieron curvas de supervivencia con método de Kaplan Meier y se compararon con prueba de log-rank. Se realizó un análisis univariado con prueba de Cox para supervivencia global y supervivencia libre

de enfermedad. Se definió una diferencia significativa cuando el valor de p fuera < 0.05 . Se utilizó el programa estadístico STATA versión 13.0. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología (Referencia INCAN/Of. CEI 051/16).

Criterios de inclusión.

Expediente de pacientes con cáncer de endometrio del instituto Nacional de Cancerología que se les realizó Histeroscopia Diagnostica previa, por presunta enfermedad benigna en el Hospital Gea González; las cuales corresponderán al grupo de casos.

Expedientes de pacientes con cáncer de endometrio del Instituto Nacional de Cancerología sin histeroscopia diagnostica previa (grupo control).

Criterios de exclusión.

Pacientes con expedientes incompletos.

Variables para incluir.

Edad

Estado Menopáusico

índice de masa corporal

Grado histológico

Tipo histológico

Etapas

Tamaño tumoral

Permeación linfovascular

Profundidad > 50%

Afección Cervical

Afección Anexial

Afección Parametrial

Afección Ganglionar

Afección Peritoneal

Citología positiva

Quimioterapia

Radioterapia

Recurrencia

Supervivencia global

Supervivencia libre de enfermedad

Resultados.

Se identificaron 23 pacientes del grupo de casos (con histeroscopia diagnóstica previa) los cuales fueron pareados 1:2 con el grupo control (sin histeroscopia diagnóstica previa); sin embargo, no fue posible encontrar un control para el subtipo histológico endometroide etapa 3, y 2 controles para el subtipo carcinosarcoma en etapa 3. En total se analizaron 66 pacientes.

La mediana de edad fue 50 (rango intercuartilar [RIC] 55-68) años. La mediana de peso fue de 67 (RIC 60-81) kg, con una mediana de índice de masa corporal de 30 (RIC 26-35). Para el tipo histológico, 50 (75.8%) fueron tipo endometroide, 6 (9.1%) seroso papilar, 6 (9.1%) células claras y 4 (6.1%) carcinosarcoma. En cuanto a las etapas, 33 (50%) fueron etapas I, 3 (4.6%) etapa II, 24 (36.4%) etapa III y 6 (9.1%) etapa IV. Un total de 6 (9.1%) pacientes tuvieron citología peritoneal con células malignas, 24 (36.4%) recibieron quimioterapia, 40 (60.4%) radioterapia y 21 (31.8%) presentaron recurrencia (tabla 1). En el análisis comparativo entre los casos y controles, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las características demográficas, patológicas, de tratamiento ni recurrencia. Así mismo, con respecto a la presencia de citología peritoneal con células malignas no se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (grupo casos con 3[13%] contra grupo control con 3 [7%]; $p=0.414$) (tabla 1).

Tabla 1. Características generales y análisis comparativo entre el grupo de casos (con histeroscopia) contra el grupo control (sin histeroscopia) en las pacientes carcinoma de endometrio (n=66).

	Total	Casos	Control	p
	66 (100)	23 (34.9)	43 (65.2)	
Edad ^ψ	60.5 (55-68)	64 (55-70)	60 (53-66)	0.306
Menopausia ^Ω	53 (80.3)	19 (82.6)	34 (79.1)	0.731
IMC ^ψ	30 (26-35)	28 (26-34)	31 (25-36)	0.496
Grado ^Ω				
1	4 (6.1)	1 (4.4)	3 (7.0)	0.974
2	36 (54.6)	13 (56.5)	23 (53.5)	
3	11 (16.7)	3 (13.0)	7 (16.3)	
HMP	15 (22.7)	6 (26.1)	10 (23.3)	
Histología ^Ω				

Endometroide	50 (75.8)	17 (73.9)	33 (76.7)	0.933
Células claras	6 (9.1)	2 (8.7)	4 (9.3)	
Seroso papilar	6 (9.1)	2 (8.7)	4 (9.3)	
Carcinosarcoma	4 (6.1)	2 (8.7)	2 (4.7)	
Etapa ^Ω				
I	33 (50.0)	11 (47.8)	22 (51.2)	0.990
II	3 (4.6)	1 (4.4)	2 (4.7)	
III	24 (36.4)	9 (39.1)	15 (34.9)	
IV	6 (9.1)	2 (8.7)	4 (9.3)	
TT en mm ^Ψ	40 (30-65.5)	45 (30-66)	40 (25-60)	0.597
PLV ^Ω	32 (48.5)	12 (52.2)	20 (46.5)	0.661
Profundidad > 50% ^Ω	38 (57.6)	14 (60.9)	24 (55.8)	0.692
Af. cervical ^Ω	14 (21.2)	5 (21.7)	9 (20.9)	0.939
Af. anexial ^Ω	12 (18.2)	4 (17.4)	8 (18.6)	0.903
Af. parametrial ^Ω	6 (9.1)	3 (13.0)	3 (7.0)	0.414
Af. ganglionar ^Ω	17 (25.8)	6 (26.1)	11 (25.6)	0.964
Af. peritoneal ^Ω	10 (15.4)	4 (17.4)	6 (14.3)	0.740
Citología positiva ^Ω	6 (9.1)	3 (13.0)	3 (7.0)	0.414
Quimioterapia ^Ω	24 (36.4)	11 (47.8)	13 (30.2)	0.157
Radioterapia ^Ω	40 (60.6)	15 (65.22)	25 (58.1)	0.579
Recurrencia ^Ω	21 (31.8)	7 (30.4)	14 (32.6)	0.860

^Ψ Mediana (rango intercuartilar)

^Ω Valor absoluto (porcentaje)

Abreviaturas: HSC: histeroscopia, IMC: índice de masa corporal, HMP: histología de mal pronóstico, TT: tamaño tumoral, PLV: permeación linfovascular, Af: afección.

Los factores asociados a un resultado de citología peritoneal con células malignas positiva fueron el tipo histológico carcinosarcoma (OR 49, IC 95% 3.03-794.5; p=0.006), el tipo histológico células claras (OR 24.5, IC 95% 1.81-332; p=0.016), la afección peritoneal macroscópica (OR 7.43; IC 95% 1.24-44.2) y el grado histológico 3 e histologías de mal pronóstico (OR 3.6, IC 95% 1.22-10.9; p=0.02) (tabla 2).

Tabla 2. Factores clinico-patológicos asociados con un resultado de una citología peritoneal positiva.

	OR	IC 95%	p
Edad	1.03	0.94-1.12	0.540
Menopausia	1.01	0.86 – 1.18	0.914
IMC	0.88	0.75 – 1.04	0.143
Grado 1-2 versus 3-HMP	3.66	1.22 – 10.95	0.02
Histología			
Endometroide	1		
Células claras	24.5	1.81 – 332.47	0.016
Seroso papilar	9.8	0.52 – 181.8	126
Carcinosarcoma	49.0	3.02 – 794.5	0.006
Etapa I-II versus III-IV	1.29	0.61 – 2.73	0.508
TT	1.01	0.97 – 1.05	0.658
PLV	6.11	0.67 – 55.51	0.108
Profundidad			
≤ 50%	1		
> 50%	0.71	0.13 – 3.83	0.695
Af. cervical	2.0	0.32 – 12.24	0.453
Af. anexial	5.66	0.98 – 32.61	0.052
Af. parametrial	2.20	0.21 – 22.70	0.508
Af. ganglionar	3.28	0.59 – 18.13	0.172
Af. peritoneal	7.43	1.24 – 44.24	0.028

Histeroscopia previa	2.0	0.37 – 10.82	0.421
Abreviaturas: OR: odd ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, HMP: histologías de mal pronóstico, TT: tamaño tumoral, PLV: permeación linfovascular, Af: afección.			

La mediana de seguimiento fue de 42.37 meses (RIC 23.67–67.23). Se encontró una supervivencia global a 5 años para ambos grupos de 79.8% (IC 95% 66.1-66.4). En el grupo de casos (con histeroscopia diagnóstica) la supervivencia global a 5 años fue de 83.2% (IC 95% 56.1-94.3) y en el grupo control (sin histeroscopia diagnóstica) fue de 77.9 (IC 95% 60.2-88.5), sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.611$). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años para ambos grupos fue de 65.9% (IC 95% 51.5-76.9). En el grupo de casos (con histeroscopia diagnóstica) la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 63.9% (IC 95% 37.9-81.4) y en el grupo control (sin histeroscopia diagnóstica) fue de 66.6 (IC 95% 48.5-79.6), sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.972$). (Figura 1)

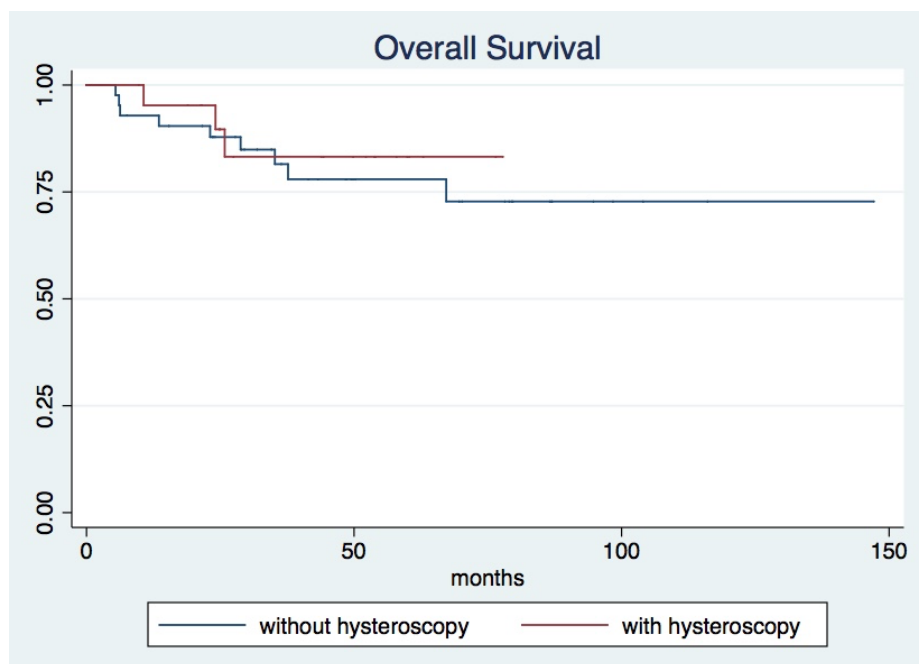


Figura 1. Comparación de la supervivencia global en pacientes con carcinoma de endometrio del grupo de casos (con histeroscopia diagnóstica) contra el grupo control (sin histeroscopia diagnóstica) ($p=0.611$)

Los factores asociados a la supervivencia global fueron el grado histológico 2 (HR 18.33, IC 95% 2.2-152; $p \leq 0.001$), grado histológico 3 (HR 11.0; $p < 0.001$), las histologías de mal pronóstico (HR 65.5, IC 95% 7.5-569.0; $p < 0.001$), etapa III (HR 6.21, IC 95% 1.24-30.91; $p = 0.026$), etapa IV (HR 14.26, IC 95% 2.31-87.88; $p = 0.004$), el subtipo seroso papilar (HR 7.58, IC 95% 1.9-30.29; $p = 0.004$), la afección anexial (HR 5.81, IC 95% 1.73-19.41; $p = 0.004$), la afección parametrial (HR 8.35, IC 95% 1.97-35.53; $p = 0.004$), la afección ganglionar (HR 3.74, IC 95% 1.17-12.03, $p = 0.027$), afección peritoneal macroscópica (HR 4.17, IC 95% 1.21-14.4; $p = 0.024$) y la recurrencia (HR 8.4, IC 95% 2.22-31.77; $p = 0.002$) (tabla 3). Los factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad fueron grado histológico 2 (HR 14 IC 95% 3.9-49.6; $p < 0.001$), grado histológico 3 (HR 14.9; $p < 0.001$), histología de mal pronóstico (HR 29.3, IC 95% 7.23-119; $p < 0.001$), etapa III (HR 4.55, IC 95% 0.54-13.37; $p = 0.006$), etapa IV (HR 14.25, IC 95% 4.9-67.99; $p = 0.001$), afección anexial (HR 4.37, IC 95% 1.68-11.32; $p = 0.002$), afección parametrial (HR 4.89, IC 95% 1.37-17.43; $p = 0.014$), afección ganglionar (HR 4.47, IC 95% 1.85-10.85; $p = 0.001$), afección peritoneal macroscópica (HR 6.08, IC 95% 2.3-16.07; $p \leq 0.001$), la quimioterapia (HR 3.15, 1.30-7.63; $p = 0.011$) (tabla 3).

Tabla 3. Factores clínico-patológicos asociados al pronóstico de pacientes con carcinoma de endometrio.

	Supervivencia global			Supervivencia libre de enfermedad		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Edad	0.99	0.94 – 1.05	0.851	1.01	0.96 – 1.05	0.819
Menopausia	1.28	0.28 – 5.88	0.744	2.69	0.62 – 11.58	0.183
IMC	1.04	0.96 – 1.11	0.343	0.98	0.92 – 1.05	0.613
Grado						
1	1			1		
2	18.33	2.2 – 152.0	< 0.001	14.0	3.9 – 49.6	< 0.001
3	11.0	NA	< 0.001	14.9	NA	< 0.001
HMP	65.5	7.5 – 569.0	< 0.001	29.3	7.23 – 119.0	< 0.001
Histología						
Endometroide	1			1		
Células claras	1.75	0.21 – 14.4	0.601	1.48	0.33 – 6.65	0.604

Seroso papilar	7.58	1.9 – 30.29	0.004	3.91	1.09 – 13.98	0.034
Carcinosarcoma	4.83	0.56 – 41.45	0.151	5.63	1.20 – 26.28	0.028
Etapa						
I	1			1		
II	6.40	0.58 – 70.71	0.130	21.91	0.34 – 25.1	0.331
III	6.21	1.24 – 30.91	0.026	4.55	1.54 – 13.37	0.006
IV	14.26	2.31 – 87.88	0.004	14.25	4.9 – 67.99	< 0.001
TT	1.01	0.98 – 1.04	0.278	1.01	0.99 – 1.03	0.165
PLV	1.24	0.40 – 3.84	0.711	2.17	0.89 – 5.25	0.085
Profundidad > 50%	0.93	0.29 – 2.93	0.898	0.83	0.35 – 1.97	0.677
Af. cervical	2.27	0.68 – 7.61	0.181	2.01	0.77 – 5.18	0.152
Af. anexial	5.81	1.73 – 19.41	0.004	4.37	1.68 – 11.32	0.002
Af. parametrial	8.35	1.97 – 35.53	0.004	4.89	1.37 – 17.43	0.014
Af. ganglionar	3.74	1.17 – 12.03	0.027	4.47	1.85 – 10.83	0.001
Af. peritoneal	4.17	1.21 – 14.44	0.024	6.08	2.3 – 16.07	< 0.001
Histeroscopia previa	0.71	0.19 – 2.66	0.613	1.01	0.40 – 2.56	0.972
Citología positiva	1.17	0.15 – 9.08	0.883	2.15	0.63 – 7.37	0.220
Quimioterapia	2.55	0.81 – 8.04	0.111	3.15	1.30 – 7.63	0.011
Radioterapia	1.17	0.35 – 3.84	0.794	2.58	0.98 – 6.72	0.053
Recurrencia	8.40	2.22 – 31.77	0.002	NA	NA	NA

Abreviaturas: HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, HMP: histología de mal pronóstico, TT: tamaño tumoral, PLV: permeación linfocelular, AF: afección, NA: no aplica.

Tanto la histeroscopia como la citología no tuvieron impacto en la supervivencia global (HR 0.71, IC 95% 0.19-2.66; $p=0.613$ y HR 1.17, IC 95% 0.15-9.08; $p= 0.883$, respectivamente), ni en la supervivencia libre de enfermedad (HR 1.01, IC 95% 0.40-2.56; $p= 0.972$ y HR 2.15, IC 95% 0.63-7.37; $p= 0.220$, respectivamente). Figura 2.

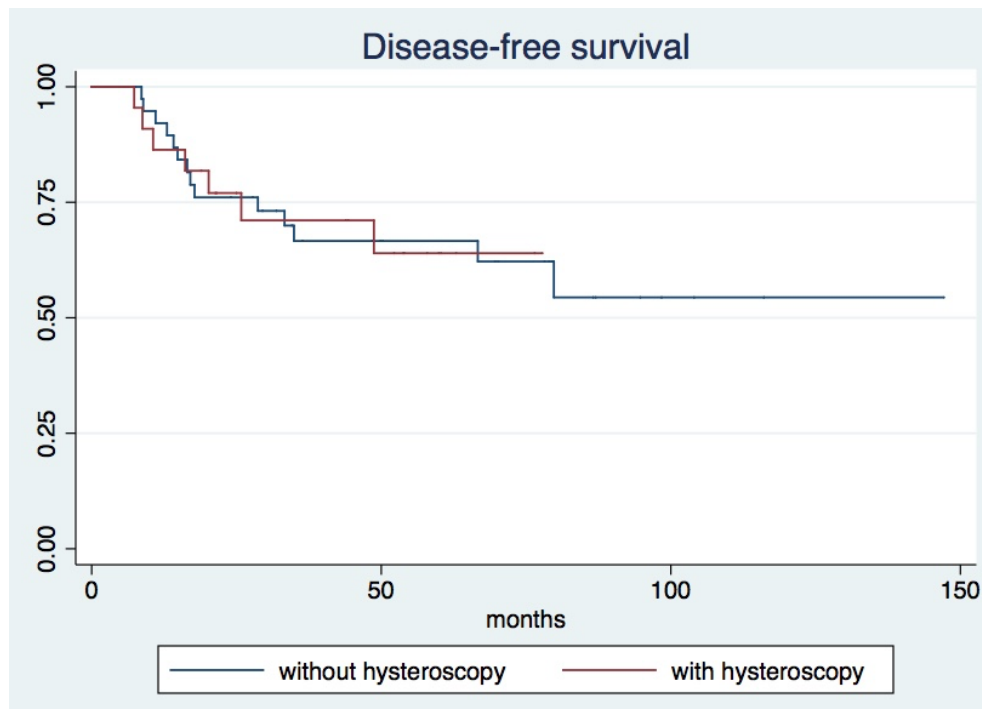


Figura 2. Comparación de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma de endometrio del grupo de casos (con histeroscopia diagnóstica) contra el grupo control (sin histeroscopia diagnóstica) ($P=0.972$).

Discusión

El paso de células malignas a través de las trompas de Falopio durante la histeroscopia en pacientes con cáncer de endometrio asociado a citología peritoneal positiva es controversial y lo es más el impacto en el pronóstico de la enfermedad. Nuestros resultados indican que la histeroscopia diagnóstica en pacientes con cáncer de endometrio no está asociado a la presencia de citología peritoneal positiva, ni tiene impacto en la supervivencia ni periodo libre de enfermedad. Varios estudios han encontrado resultados similares. Paul y cols; en una serie de 29 pacientes en las que se realizó el diagnóstico de cáncer de endometrio con histeroscopia; el 96.5% presentaron citología peritoneal negativa, solo una paciente presentó citología peritoneal

positiva, sin presentar datos de peor pronóstico o de invasión extrauterina.⁷ Similares resultados se han encontrado en otros estudios.^{19,20} Biewenga y cols no detectaron citología peritoneal positiva en 43 paciente con Estadio I de la FIGO 2009, que habían sido diagnosticadas con histeroscopia reportaron una supervivencia libre de recurrencia a los 5 años de 91.8% y supervivencia específica de la enfermedad de 85.4%.¹⁰ Resultado que amerita especial atención debido a que las pacientes presentaban características de bajo riesgo (30 pacientes eran estadio clínico I-II, 42 no tenían afección linfovascular, 28 tenían menos de 50% de afección de la pared uterina), demostrando que la histeroscopia no es un factor independiente para citología peritoneal positiva ni para empeorar el pronóstico de la enfermedad. Soucie y Cols, trataron de demostrar que la realización de histeroscopia en pacientes con cáncer de endometrio tenía efecto en el estadiaje y pronóstico de la enfermedad, incrementando la incidencia de estadio III, sin embargo no pudieron comprobar esta relación ni tampoco observaron aumento en la tasa de mortalidad entre aquellas a quienes se les realizó y no histeroscopia 13.2% Vs 15.2% (RR=0.87; 95% CI, 0.69–1.10; p=.25).³

Al comparar la histeroscopia con dilatación y legrado también existe información contradictoria; Kudela y cols, demostró que la histeroscopia no incrementa el riesgo de citología peritoneal positiva al compararla con dilatación y legrado;²¹ por otra parte Dovník reporto una diferencia estadística en la frecuencia de citología peritoneal positiva entre la histeroscopia y la dilatación y legrado (12.8% Vs 3.4% respectivamente $\chi^2= 0.062$; $p = 0.803$), específicamente en pacientes con Estadio FIGO I.⁹

Por otro lado; existe evidencia que ha demostrado la relación entre histeroscopia y citología peritoneal positiva. Un meta análisis reporto un mayor riesgo de citología peritoneal positiva en pacientes con histeroscopia (OR 1.78; IC 95% 1.13-2.79; $p =0.013$).²² La incidencia de citología peritoneal positiva en pacientes con histeroscopia previa reportada en la literatura va de 4-22 %;^{23, 24,12} en nuestro estudio la frecuencia de citología peritoneal positiva fue de (13%), similar a lo que se ha reportado en la literatura, sin tener un aumento debido al uso de solución salina como medio de distensión, reportada en la literatura (14.0% Vs1.4%; OR11.2;IC 95% 1.3–94.5; $p= 0.009$).²³ Las variables técnicas reportadas en la literatura relacionadas con una citología peritoneal positiva son: Medio de distensión ya que al comparar la solución salina con CO₂, se ha demostrado que la citología peritoneal positiva es más frecuente al usar solución salina 14.0% Vs 1.4%, respectivamente (OR=11.2; IC 95% 1.3– 94.5; $P=0.009$).²³ Otro factor estudiado es la presión durante el procedimiento. Mediante un estudio in vivo realizado en 72 pacientes divididas en dos grupos de acuerdo al diagnóstico o no de cáncer de endometrio, se realizó un lavado peritoneal antes y después de la histeroscopia, siendo esta última realizada con baja presión de CO₂, en ambos grupos no se demostró la presencia de células endometriales o tumorales.²⁵ Las presiones menores a 50 mmHg, no están relacionado con aumento en la frecuencia de citología peritoneal positiva.²⁶ Desafortunadamente en nuestro estudio no contamos con la información de la presión utilizada.

En un estudio in vitro se demostró la migración tubárica de células durante la histeroscopia realizada posterior a la hysterectomía de paciente con cáncer de endometrio Estadio FIGO I y II; la histeroscopia se realizó a una presión de 100 mmHg, con un volumen infundido de 150 ml durante 3 minutos, el fluido expulsado a través de las trompas de Falopio fue recolectado, obteniendo el 90% de células viables las cuales fueron transferidas a una placa de cloruro de polivinilo y cultivadas. 24 horas después se intentó el retiro del medio de cultivo de la placa, las células adheridas a la placa; consideradas como funcionales, fueron retiradas y mezcladas con un medio de cultivo, finalmente se realizó una citología, la cual fue considerada positiva si se observaban células tumorales. La diseminación transtubarica de células durante la histeroscopia fue observada en 83%, de estas el 71% fueron células tumorales y en 42% de ellas se concluyó que eran funcionales.²⁷ Sin embargo no se ha podido demostrar que el aumento de la frecuencia de citología peritoneal positiva tenga impacto en el pronóstico del cáncer de endometrio. Un estudio descriptivo de paciente con cáncer de endometrio FIGO II reporto una mayor incidencia de citología peritoneal positiva en las pacientes con histeroscopia en comparación con a quienes se les había realizado legrado biopsia, presentando diferencia estadística en los estadios I y II; sin embargo, esta diferencia estadística no impacto en el pronóstico de la enfermedad. Reportando una supervivencia específica de la enfermedad en pacientes con histeroscopia y legrado biopsia de 60 Vs 71 meses; respectivamente ($p=0.92$). La supervivencia libre de progresión reportada para la histeroscopia fue de 60 meses y de 68 meses para el legrado biopsia ($p=0.99$). La tasa de recurrencia reportada fue de 33% Vs 32% en la histeroscopia y legrado biopsia respectivamente ($p=0.92$).⁸ Se entiende que la migración de las células malignas durante la histeroscopia es posible, pero es evidente que hacen falta estudios que expliquen desde el punto de vista biológico la diseminación, migración, adhesión y los mecanismos de metástasis de estas células, así como los factores técnicos propios de la histeroscopia que pudieran participar en la migración de células malignas. Debido a que varios estudios han demostrado la presencia de aumento de incidencia de células tumorales^{24 28}, sin embargo hasta el momento la evidencia actual no ha demostrado que la histeroscopia tenga relación con el pronóstico de la enfermedad,^{28, 3}.

Los factores que encontramos asociados a una citología peritoneal positiva fueron los tipos histológicos de alto grado, carcinosarcomas, células claras y el grado histológico G3; conocidos como factores de alto riesgo, coincidiendo de manera parcial con Zerbe y cols. Quien reporto mayor frecuencia de alto grado histologico (33.3% vs 19.4%; $p= 0.05$), afectación del espacio linfovascular (66.7% vs 82.1%, $p=0.005$) y afección anexial (19.1% vs 5.5%, $p=0.04$).²⁹ Contrario a lo que demostró Obermair y Cols al comparar la histeroscopia y el legrado biopsia, reportando que la citología peritoneal positiva se asociaba solo a histeroscopia ($p=0.04$) pero no con otros factores patológicos como invasión miometrial ($p=0.57$), subtipo histológico ($p=1.00$) o grado histológico ($p=0.10$).²⁴

A partir de 2009 la citología peritoneal positiva ya no está incluida en los criterios de estadificación del cáncer de endometrio.³⁰ La participación de la citología peritoneal positiva en el pronóstico del cáncer de endometrio ha sido extensamente estudiada; un metaanálisis enfocado en estadio 1 y 2 encontró una mayor incidencia de grado 3, afección de pared uterina

mayor al 50% y disminución de la supervivencia en pacientes con citología peritoneal positiva.³¹ Brandon reporto aumento en la frecuencia de un mayor estadio clínico, histología de mal pronóstico, peor diferenciación, infiltración linfovascular y mayor tamaño tumoral ($p=0.01$), así como disminución de la supervivencia en un 10% a 4 años (HR 1.85; IC 95% 1.54-2.21; $p=0.001$) en pacientes con citología peritoneal positiva.³² Varios estudios han reportado a la citología peritoneal positiva como factor pronostico independiente que impacta en la supervivencia libre de enfermedad y en la recurrencia.^{33 32 34 14} En nuestro estudio se observó que los factores asociados a una citología peritoneal positiva fueron los subtipos histológicos de pobre pronóstico, la afección peritoneal y el grado histológico G3, pero no encontramos asociación entre la citología peritoneal positiva y el pronóstico de la enfermedad.

Los factores que observamos que si se asocian a disminución de la supervivencia global y a la supervivencia libre de enfermedad en nuestro estudio fueron: los grados histológicos G2, G3, las histologías de mal pronóstico, la afección anexial, peritoneal y los estadios clínicos III y IV; estos coinciden con los factores de alto riesgo de recurrencia; reportados en la literatura.^{35,36} La supervivencia global en pacientes con estadio clínico III y IV reportada es de 61.9 y 21%, en comparación con 89.6% en el estadio I. Respecto al grado histológicos la supervivencia disminuye de 92 en G1 a 78 en G3, el grado histológico G3.³⁷ Cuando el grado histológico G3 se combina con otros factores de mal pronóstico como estadio FIGO 1989 IC presenta una mayor tasa de recurrencia a distancia, reflejándose en una disminución de la supervivencia de hasta 58%.³⁸ El subtipo histológico células claras se ha identificado como factor pronóstico de alto riesgo y aunque solo representa el 10% de la totalidad de cáncer de endometrio representa el 50% de las tasas de recurrencia y mortalidad.³⁹ Reportando una tasa de supervivencia de 29-46% a 5 años, la cual no estaba asociado con citología peritoneal positiva.⁴⁰

Nuestros datos aportan información que apoya la seguridad de la histeroscopia como estudio diagnóstico del cáncer de endometrio. A pesar de ser un estudio retrospectivo es un estudio de casos y controles donde se logró parear 1:2, aunque no fue posible encontrar un control para el subtipo endometroide y dos para el carcinosarcoma. Por lo cual el subtipo histológico carcinosarcoma no se incluyo en el análisis. Es el primer estudio en México que compara una población de pacientes a las que se les realizó histeroscopia en el abordaje diagnostico con pacientes que no se les realizó. Desafortunadamente variables del proceso de la histeroscopia como tiempo de duración y presión del medio de distención son variables desconocidas en nuestro estudio y que se han demostrado podría influir en la citología peritoneal positiva. Hacén falta estudios prospectivos aleatorizados que comparen las dos poblaciones para poder responder con mayor precisión si la histeroscopia es segura en el abordaje diagnostico de las pacientes con sangrado uterino anormal en quienes se confirma el diagnostico de cáncer de endometrio.

Conclusión.

La histeroscopia diagnostica no incrementa el riesgo de citología peritoneal positiva ni afecta el pronóstico de las pacientes con cáncer de endometrio.

Referencias

1. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1201-1208. doi:10.1001/jamainternmed.2018.2820
2. Giannella L, Paganelli S. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women and the role of body mass index. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):533. doi:10.1016/j.ajog.2016.12.012
3. Soucie JE, Chu PA, Ross S, Snodgrass T, Wood SL. The risk of diagnostic hysteroscopy in women with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(1):71.e1-71.e5. doi:10.1016/j.ajog.2012.04.026
4. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(3 PART 1):489-492. doi:10.1016/0002-9378(88)90011-7
5. Paul F, Mol BWJ, Brlmann HAM, Peter M Heintz A. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: A meta-analysis. *Cancer.* 2000;89(8):1765-1772. doi:10.1002/1097-0142(20001015)89:8<1765::AID-CNCR17>3.0.CO;2-F
6. Gkrozou F, Dimakopoulos G, Vrekoussis T. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding : a meta-analysis on four major endometrial pathologies. *Arch Gynecol Obstet.* 2015:1347-1354. doi:10.1007/s00404-014-3585-x
7. Aumiphin J, Crochet P, Knight S, et al. Outcome and Follow-up of Patients with Endometrial Hysteroscopic Resection Specimens. 2016;4346:4341-4345.
8. Chen J, Clark LH, Kong WM, et al. Does hysteroscopy worsen prognosis in women with type II endometrial carcinoma? *PLoS One.* 2017;12(3). doi:10.1371/journal.pone.0174226
9. Dovnik A, Crnobrnja B, Zegura B, Takac I, Pakiz M. Incidence of positive peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma after hysteroscopy vs . dilatation and curettage. 2017. doi:10.1515/raon-2016-0035
10. Biewenga P, De Blok S, Birnie E. Does diagnostic hysteroscopy in patients with stage I endometrial carcinoma cause positive peritoneal washings? *Gynecol Oncol.* 2004;93(1):194-198. doi:10.1016/j.ygyno.2004.01.005
11. Journal I, Bo P, Charkviani T, et al. *Gynaecological Oncology.* Vol XXXVIII.; 2017.
12. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol.* 2009;115(1):18-25. doi:10.1016/j.ygyno.2009.06.019

13. Scott SA, Zanden C Van Der, Cai E, Mcgahan CE, Kwon JS. Gynecologic Oncology Prognostic significance of peritoneal cytology in low-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;1-7. doi:10.1016/j.ygyno.2017.03.011
14. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. In: *Gynecologic Oncology.* Vol 128. ; 2013:77-82. doi:10.1016/j.ygyno.2012.09.026
15. Lee B, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB. Influence of positive peritoneal cytology on prognostic factors and survival in early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. 2016:1-7. doi:10.1093/jjco/hyw063
16. Tanaka K, Kobayashi Y, Sugiyama J, Yamazaki T, Dozono K, Watanabe M. Histologic grade and peritoneal cytology as prognostic factors in type 1 endometrial cancer. *Int J Clin Oncol.* 2017. doi:10.1007/s10147-016-1079-5
17. Seagle BL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol.* 2017:1-15. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.601
18. Ghanem AI, Modh A, Burmeister C, Munkarah AR, Elshaikh MA. Does Age-Adjusted Charlson Comorbidity Score Impact Survival Endpoints in Women with Federation of Gynecology and Obstetrics-Stage III Endometrial Cancer? *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(3):290-298. doi:10.1159/000487047
19. Angel J, Crespo E, Sa R, Jose J. Does fluid hysteroscopy increase the stage or worsen the prognosis in patients with endometrial cancer? A randomized controlled trial. 2004;115:211-215. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.01.029
20. Impact of hysteroscopy on disease-free survival in clinically stage I endometrial cancer patient.
21. Is there a real risk in patients with endometrial carcinoma undergoing diagnostic hysteroscopy (HSC).
22. Polyzos NP, Mauri PD, Tsioras PS, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intraoperative Dissemination of Endometrial Cancer Cells After Hysteroscopy A Systematic Review and Meta-Analysis. 2010;20(2):261-267. doi:10.1111/IGC.0b013e3181ca2290
23. Lo KWK, Cheung TH, Yim SF, Chung TKH. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: A retrospective study. *Gynecol Oncol.* 2002;84(3):394-398. doi:10.1006/gyno.2001.6534
24. Obermair A, Geramou M, Kainz C, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D and C) versus hysteroscopy and D and C. *Cancer.* 2000;88(1):139-143. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(20000101)88:13.0.CO;2-U

25. Guedes R, Lopes C, Serapi E, Lippi UG, Borges E. Evaluation of the Risk of Spreading Endometrial Cell by Hysteroscopy : A Prospective Longitudinal Study Rievani de Sousa Dami ~. 2009;2009. doi:10.1155/2009/397079
26. Solima E, Brusati V, Ditto A, Kusamura S, Martinelli F. Hysteroscopy in endometrial cancer : new methods to evaluate transtubal leakage of saline distension medium. 2008;(February). doi:10.1016/j.ajog.2007.07.035
27. Arikan G, Reich O, Weiss U, et al. Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable? *Gynecol Oncol*. 2001;83(2):221-226. doi:10.1006/gyno.2001.6380
28. Chang YN, Zhang Y, Wang YJ, Wang LP, Duan H. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: A meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;96(4):957-961.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.07.1146
29. Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE, Grumbine FC, Abularach S, Montz FJ. Retrograde Seeding of Malignant Cells during Hysteroscopy in Presumed Early Endometrial Cancer 1. 2000;58:55-58. doi:10.1006/gyno.2000.5892
30. Pecorelli S. FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105(2):103-104. doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.012
31. Lee B, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB. Influence of positive peritoneal cytology on prognostic factors and survival in early-stage endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(8):711-717. doi:10.1093/jjco/hyw063
32. Seagle BLL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):329.e1-329.e15. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.601
33. Tanaka K, Kobayashi Y, Sugiyama J, et al. Histologic grade and peritoneal cytology as prognostic factors in type 1 endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(3):533-540. doi:10.1007/s10147-016-1079-5
34. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):77-82. doi:10.1016/j.ygyno.2012.09.026
35. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*. 2015;117(3):559-581. doi:10.1016/j.radonc.2015.11.013
36. SALVATORE CA, MEDINA J. Carcinoma of the corpus uteri. *An Bras Ginecol*. 1960;50:65-84. doi:10.1097/00006254-194806000-00043
37. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment of gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet*.

2001;26:2001-2001. doi:10.1016/S0020-7292(03)90116-0

38. Creutzberg CL, Van Putten WLJ, Wárláin-Rodenhtiis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: The postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1234-1241. doi:10.1200/JCO.2004.08.159
39. 00000478-198203000-00002.Pdf.
40. Black C, Feng A, Bittinger S, et al. Uterine Papillary Serous Carcinoma A Single-Institution Review of 62 Cases. 2016;26(1):133-140. doi:10.1097/IGC.0000000000000569