

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Residencia de Ginecología Oncológica

CÁNCER DE ENDOMETRIO EN PACIENTES CON BIOPSIA
PREOPERATORIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL EN EL
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. HERIBERTO PIETER,
2015 – MAYO, 2020



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

Sustentante:
Ariel Ramírez

Asesores:
Dr. Tomas Ventura (Clínico)
Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante.

Distrito Nacional: 2021

CONTENIDO

Agradecimiento

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	8
I.1. Antecedentes	8
I.2. Justificación	9
II. Planteamiento del problema	11
III. Objetivos	12
III.1. General	12
III.2. Específicos	12
IV. Marco teórico	13
IV.1. Cáncer de endometrio	13
IV.1.1. Anatomía	13
IV.1.2. Fisiología del endometrio	15
IV.1.3. Epidemiología	18
IV.1.4. Factores de riesgo	21
IV.1.5. Factores de protección	26
IV.1.6. Prevención y detección temprana	27
IV.1.7. Lesiones precursoras	28
IV.1.7.1. Hiperplasia endometrial	28
IV.1.8. Patología y clasificación histológica	30
IV.1.8.1. Adenocarcinoma endometriode	32
IV.1.8.2. Adenocarcinoma no endometriode	35
IV.1.9. Características biológicas y vías moleculares	38
IV.1.10. Estadaje y factores pronósticos	41
IV.1.11. Manifestaciones clínicas	44
IV.1.12. Diagnóstico	45
IV.1.12.1. Estadificación preoperatoria	47

IV.1.13. Tratamiento	48
IV.1.14. Seguimiento	54
V. Hipótesis	55
VI. Operacionalización de las variables	56
VII. Material y métodos	58
VII.1. Tipo de estudio	58
VII.2. Área de estudio	58
VII.3. Universo	58
VII.4. Muestra	59
VII.5. Criterio	59
VII.5.1. De inclusión	59
VII.5.2. De exclusión	59
VII. 6. Instrumento de recolección de datos	59
VII. 7. Procedimiento	59
VII.8. Tabulación	60
VII.9. Análisis	60
VII.10. Consideraciones éticas	60
VIII. Resultados	62
IX. Discusión	70
X. Conclusión	73
XI. Recomendaciones	74
XII. Referencias	75
XIII. Anexos	85
XIII.1. Cronograma	85
XIII.2. Instrumento de recolección de datos	86
XIII.3. Costos y recursos	87
XIII.4. Evaluación	88

AGRADECIMIENTO

A Dios:

Gracias, porque siempre me acompañaste, me dirigiste y me guiaste en todo el camino. Gracias, porque sin ti no hubiese podido llegar hasta aquí.

A mis padres:

Muchas gracias por su apoyo, desde el momento en que escogí esta carrera, durante todo el camino y todavía lo hacen. Este logro también es de ustedes.

Al Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter:

Por el aporte que me hizo y la preparación brindada.

A todos los profesores:

Por sus conocimientos, aliento y directrices que me llevaron hasta donde estoy hoy, por enseñarme que las metas se alcanzan con trabajo, esfuerzo y dedicación.

Al asesor metodológico Rubén Darío Pimentel:

Gracias por todo el conocimiento y la experiencia dada para poder culminar este trabajo.

Al asesor clínico Dr. Tomas Ventura:

Gracias por todo el conocimiento y la experiencia brindada. Gracias por sus orientaciones tan valiosas, por el tiempo que me brindó y por sus aportes que fueron de gran utilidad.

A todas las personas que de alguna forma intervinieron para que este trabajo se realizara y a todas aquellas que me tuvieron siempre en oraciones para que todo culminara de la mejor manera posible, mil gracias a ustedes.

El Sustentante.

DEDICATORIA

A Dios por haberme permitido llegar hasta aquí, por darme fuerza y salud para llevar a cabo mis metas y objetivos. Quiero darle las gracias por su amor infinito.

A mi madre Nuvia Oliver por haberme apoyado en cada uno de mis pasos y enseñarme buenos valores, por la motivación constante que permitieron que hoy en día sea la persona que soy y por tu amor incondicional. Por ser mi motor, apoyarme en cada paso, por tus consejos y la educación que me has brindado.

A mis hermanos por ser mi fuerza y alentarme a seguir.

A mi esposa por su apoyo incondicional y verdadero, porque a pesar de las dificultades me apoya en mis sueños y metas.

A ustedes dos, porque sin ustedes esto no se hubiera hecho realidad.

A toda mi familia por el apoyo incondicional, por siempre impulsarme a ser mejor y lograr con éxito mi carrera.

A todos los que aportaron un granito de arena en este trabajo, fueron muchas las manos amigas encontradas en este proceso. Este logro también es de ustedes.

Ariel Joel Ramírez Oliver

RESUMEN

Con el objetivo de determinar el cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020, se realizó un estudio retrospectivo, donde se observó que de 23 pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por cáncer de endometrio con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial, el 95.7 por ciento de los casos las pacientes eran mayores de 40 años, siendo el intervalo de edad más afectado el mayor a 60 años con 8 pacientes (34.9 por ciento). Solo hubo 1 paciente menor a 40 años (4.3 por ciento). La edad media fue de 55.1 años. En las características reproductivas de las pacientes, el 43.5 por ciento de las pacientes (10 pacientes) eran posmenopáusicas, nulíparas 3 pacientes (13.0%), 1 paciente presento una menarquia temprana para un 4.3 por ciento. El uso de terapia estrogénica se identificó en 6 pacientes para un 26.1 por ciento de los casos. El tamoxifeno fue utilizado en el 8.7 por ciento de los casos (2 pacientes). La hipertensión fue la comorbilidad predominante con un 69.6 por ciento de los casos (16 pacientes), la diabetes mellitus se presentó en 7 pacientes (30.4 por ciento) y la obesidad en 5 pacientes (21,7 por ciento). La hiperplasia compleja con atipia e hiperplasia simple sin atipia fueron las variantes histológicas prequirúrgicas más frecuentes con un 57.8 y 39.1 por ciento respectivamente. La histerectomía total abdominal más salpingooforectomia bilateral fue el procedimiento quirúrgico más realizado con un 56.5 por ciento de los casos (13 pacientes) y solo a 6 pacientes (26.1) se le realizo cirugía radical de endometrio. En el 87 por ciento de los casos (20 pacientes) el diagnostico histopatológico posquirúrgico fue el adenocarcinoma endometrioide.

Palabras clave: Cáncer de endometrio, hiperplasia endometrial, biopsia preoperatoria, procedimiento quirúrgico.

ABSTRACT

In order to determine endometrial cancer in patients with preoperative biopsy of endometrial hyperplasia at the Dr. Heriberto Pieter Institute of Oncology, 2015 – May, 2020, a retrospective, where it was observed that 23 In patients who underwent a surgical procedure for endometrial cancer with a preoperative biopsy of endometrial hyperplasia, 95.7 percent of the cases were patients older than 40 years, with the age interval most affected being greater than 60 years with 8 patients (34.9 percent). There was only 1 communal patient aged less than 40 years (4.3%). The mean age was 55.1 years. In the reproductive characteristics of the patients, 43.5 of the patients (10 patients) were postmenopausal, 3 patients were nulliparous (13.0 percent), 1 patient presented an early menarche for 4.3 percent. The use of estrogen therapy was identified in 6 patients for 26.1 percent of the cases. Tamoxifen was used in 8.7 percent of the cases (2 patients). Hypertension was the predominant comorbidity with 69.6% of the cases (16 patients), diabetes mellitus was present in 7 patients (30.4%) and obesity in 5 patients (21.7%). Complex hyperplasia with atypia and simple hyperplasia without atypia were the most frequent pre-surgical histological variants with 57.8 and 39.1% respectively. Total abdominal hysterectomy plus bilateral salpingo-oophorectomy was the most performed surgical procedure with 56.5% of cases (13 patients) and only 6 patients (26.1) underwent radical endometrial surgery. In 87% of the cases (20 patients) the postsurgical histopathological diagnosis was endometrioid adenocarcinoma.

Key words: Endometrial cancer, endometrial hyperplasia, preoperative biopsy, surgical procedure.

I. INTRODUCCIÓN

El endometrio es la mucosa que reviste la cavidad uterina, está regulado hormonalmente y sufre cambios periódicos que son la base del ciclo menstrual. Este puede sufrir alteraciones patológicas como la hiperplasia endometrial que se define como la proliferación de glándulas de tamaño irregular con incremento en la proporción glándula-estroma comparado con el endometrio proliferativo y es precursora del cáncer de endometrio.¹

El cáncer de endometrio es una neoplasia epitelial maligna que se origina de las células que componen la capa interna del útero. Es la neoplasia ginecológica maligna más frecuente en países desarrollados y la segunda neoplasia ginecológica más frecuente en países en vías de desarrollo, en donde el cáncer cervicouterino ocupa el primer lugar. Este comprende un grupo heterogéneo de tumores con distintos factores de riesgo, presentación clínica, características histopatológicas y moleculares.²

El cáncer endometrial se ha dividido en dos principales categorías clínico-patológica. El carcinoma endometriode (tipo I) comprende el 75 por ciento de todos los casos de cáncer endometrial; dependiente de estrógeno, son de bajo grado, provienen de lesiones endometriales precancerosas como la hiperplasia endometrial atípica y suelen ocurrir en mujeres pre y perimenopausicas. En cambio, los carcinomas no endometrioides (tipo II) casi siempre tienen rasgos histológicos serosos o de células claras, no existe lesión precursora, tienen una evolución clínica más agresiva y suelen ocurrir en mujeres mayores.³

I.1. Antecedentes

En el estudio retrospectivo realizado por Zeferino-Toquero M, Bañuelos-Flores J, Maytorena-Córdova G, Reyna-Amaya H, Acevedo-Vega MF; sobre Incidencia de cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial. Ginecología y Obstetricia de México 2013. Encontraron 86 pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia a quienes se realizó histerectomía, de ellas 70 con confirmación de hiperplasia (grupo A) y 16 con cáncer de endometrio endometriode (grupo B). El cáncer se fundamentó en 2 de 61 pacientes con

hiperplasia simple sin atipias (3.2%). En ninguna de las seis pacientes con hiperplasia simple con atipias se encontró cáncer (0%) y de 19 pacientes con hiperplasia compleja con atipias se documentó cáncer de endometrio en 14 (73.7%). Las pacientes del grupo B eran de mayor edad (51.3 vs 44.4 años), menor número de embarazos (2.6 vs 3.1) y mayor índice de masa corporal (34.71 vs 29.05) que las del grupo A.¹

En el estudio realizado por Tamayo Lien TG, Couret Cabrera MP. Epidemiología del cáncer de endometrio. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2015. Se analizaron 47 informes de biopsia correspondientes a cada paciente afectada de cáncer de endometrio. El (72.34%) de las pacientes tenían color de piel blanca. El (46.80%) estaba en el grupo de edad entre los 60-75 años. La hipertensión se presentó en (74,4%), seguida de la obesidad y la diabetes con (63.83 y 42.55%) respectivamente. El (74,47%) presentó carcinoma endometriode. El (86%) de las lesiones bien diferenciadas estaban en estadio I. El grupo de edad de 60 a 75 años muestra los mayores porcentajes de presentación independientemente del color de la piel. Más de la mitad de las pacientes tenían 2 o 3 factores de riesgo.⁴

I.2. Justificación

El carcinoma de endometrio constituye uno de los tumores ginecológicos más comunes, se asocia con un pronóstico relativamente favorable, con tasas de supervivencia de 80% debido a que la mayoría de las pacientes se diagnostican en una etapa temprana de la enfermedad siendo el adenocarcinoma endometriode la histología más común y asociándose esta última con la hiperplasia endometrial. La edad al momento del diagnóstico, estado menopáusico, así como factores uterinos y no uterinos son de vital importancia para el pronóstico.⁵

En series de pacientes con hiperplasia endometrial vigiladas con biopsias y que no recibieron tratamiento se encontró progresión a carcinoma de endometrio en 1 por ciento de las que tenían hiperplasia simple, en 3 por ciento de las pacientes con hiperplasia simple con atipia, en 8 por ciento de las que padecían

hiperplasia compleja y en 29 por ciento de las que tenían hiperplasia compleja con atipias.¹

El estudio de la patología endometrial es una de las situaciones más frecuentes que se encuentra en la consulta ginecológica, y el relacionarse con una patología maligna como el carcinoma endometrial motiva a realizar investigaciones, publicaciones y revisiones al respecto.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El endometrio es uno de los tejidos más dinámicos en el cuerpo humano. Se caracteriza por presentar procesos cíclicos de proliferación celular, diferenciación y muerte en respuesta a los esteroides sexuales elaborados en el ovario. La comprensión de las variedades en el aspecto morfológico normal del endometrio proporciona un fondo esencial para la evaluación de la patología endometrial.

La patología endometrial, incluidas la hiperplasia y el cáncer de endometrio, pueden aparecer a cualquier edad, aunque su mayor incidencia ocurre a partir de los 45 años y especialmente durante la menopausia.

El hecho de que la patología endometrial sea una de las consultas más frecuentes en el área de ginecología motiva a realizar investigaciones sobre la misma, ya que esta se ha relacionado con el cáncer endometrial. Además de que no siempre se correlaciona el resultado histopatológico pre y posquirúrgico de las pacientes histerectomizadas por patología endometrial.

Es por esto que surge el interés de responder a la siguiente interrogante:

¿Cuáles pacientes sometidas a procedimiento quirúrgico presentaron cáncer de endometrio con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar el cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.

III.2. Específicos:

Determinar el cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020, según:

1. Carcinoma de Endometrio (biopsia posoperatoria)
2. Hiperplasia Endometrial (biopsia prequirúrgica)
3. Edad
4. Características reproductivas
5. Terapia de estrógeno
6. Uso de tamoxifeno
7. Enfermedades asociadas
8. Tratamiento quirúrgico

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Cáncer de endometrio

El carcinoma endometrial es una neoplasia epitelial maligna que deriva del epitelio que reviste la cavidad del útero por encima del límite superior del istmo uterino. Es el cáncer ginecológico más frecuente en los países desarrollados y representa la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres en Estados Unidos, después del cáncer de mama, pulmón y colon.^{1,2}

IV.1.1. Anatomía

El útero es un órgano muscular de paredes gruesas con forma triangular invertida, ubicado entre la vejiga y la pared anterior del recto, relativamente móvil. Se comunica por encima y a cada lado con las trompas uterinas y por debajo con la vagina. Su tamaño y forma varían en condiciones normales, dependiendo de la edad, los diferentes estados fisiológicos (menstrual, embarazo) y la historia reproductiva. En mujeres nulíparas su tamaño de aproximadamente 7 - 8 cm de largo, 4 – 5 cm de ancho y un espesor de 2 – 2,5 cm. En las mujeres multíparas el tamaño del útero es mayor con un aumento de 2 – 3 cm en las dimensiones anteriores. Con relación al peso, en una mujer nulípara pesa aproximadamente 40-50 gr y el de una mujer multípara es de 20 – 30 gr más pesado.^{3,4,5}

El útero se divide anatómicamente en 2 partes: el cuerpo y el cuello uterino. El cuerpo está formado por: el fondo uterino, que es la parte superior convexa situada entre las trompas de Falopio; la parte principal central del cuerpo; el istmo, que es la parte estrecha del útero que separa el cuerpo del cérvix. La cavidad del cérvix tiene una forma cilíndrica de 3-4 cm de longitud y 2 cm de diámetro, que se comunica con la vagina en la parte inferior, presenta unos pliegues longitudinales o surcos y se extiende desde el interior al orificio cervical externo.⁵

El útero tiene tres componentes principales: parametrio, miometrio y endometrio. El parametrio o túnica serosa es una parte del peritoneo visceral que recubre el fondo y el cuerpo del útero, lateralmente forma dos anchos pliegues que constituyen los ligamentos anchos uterinos, anteriormente cubre la vejiga

urinaria y posteriormente el recto. El miometrio o túnica muscular es la capa intermedia más voluminosa, ya que tiene un espesor que oscila entre 1-2 cm, está constituido por fibras muscularis lisas y tejido conjuntivo y está formada por tres capas de fibras musculares que se extienden en todas direcciones y le confieren al útero la fuerza muscular necesaria durante las contracciones del parto. El endometrio es una mucosa especializada que recubre la cavidad uterina, para la implantación y el apoyo del embarazo. El endometrio está conformado por el estroma, que es una capa de tejido conectivo que soporta un epitelio de tipo columnar, contiene glándulas que se componen en gran parte de células columnares secretoras de glicoproteínas y glucógeno. Antes del inicio de la pubertad el epitelio es de tipo ciliado y cúbico, después de la pubertad, la estructura del endometrio varía según la etapa del ciclo menstrual, sus glándulas son tubulares, perpendiculares a la superficie luminal y penetran hasta la capa miometrial.⁶⁻⁹

El endometrio presenta una capa continua de células epiteliales que van desde la superficie del estroma y lo penetran en su totalidad con profundas invaginaciones hasta la interface miometrio-endometrio. Todo el espesor del endometrio es atravesado por las arterias espirales y sus capilares, las cuales se originan de las arterias radiales, ramas de las arterias arqueadas que surgen de las arterias uterinas.⁸

El endometrio se compone de dos capas:¹⁰

- ✓ Capa functionalis. Es una capa superficial, cuyo espesor varía entre 1-7mm, dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Está compuesta por epitelio columnar, contiene glándulas secretoras. Durante la menstruación se descama y pierde su espesor
- ✓ Capa basal. Es una capa profunda, con un espesor aproximado de 1mm. Está formada por los pliegues glandulares más profundos y altamente vascularizada. Su espesor permanece constante y es la base para regenerar cíclicamente el endometrio tras la menstruación.

Por otro lado, durante el embarazo la decidua constituye el endometrio altamente modificado y especializado. Desde esta perspectiva gestacional, el endometrio humano es altamente desarrollado para acomodar el tipo de placentación hemocorioendotelial, que requiere la presencia de las arterias espirales. El trofoblasto del blastocisto invade las arterias espirales durante la implantación y placentación mientras se establecen los vasos útero-placentarios.⁸

IV.1.2. Fisiología del endometrio

Al mismo tiempo que tiene lugar el ciclo menstrual, (Figura N°1) en el endometrio tienen lugar una serie de cambios que conducen, ya sea a la implantación del embrión o al final de la vida reproductiva en la mujer y permiten la diferenciación de los diferentes tipos de endometrio.¹⁰

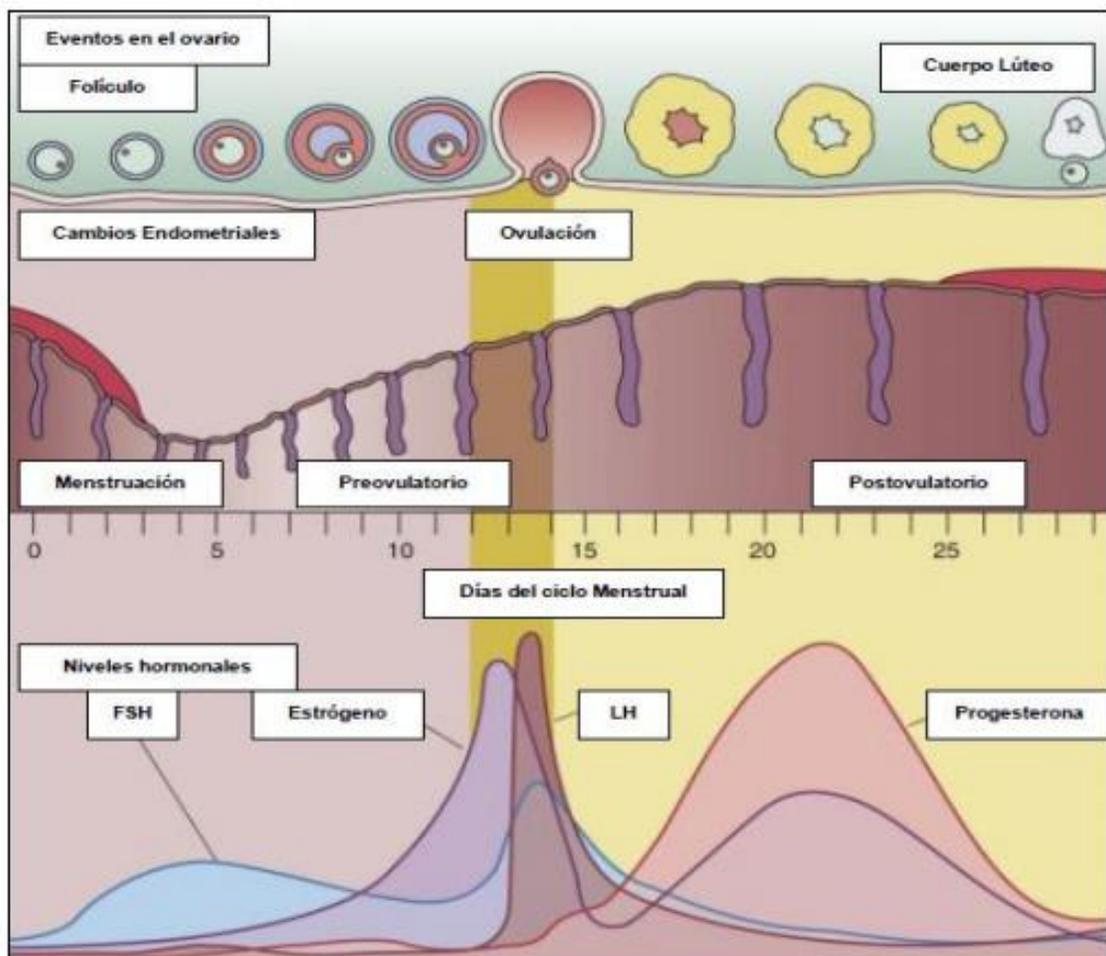


Figura 1. Diagrama de los eventos del desarrollo folicular, ovulación, interrelaciones hormonales, y ciclo menstrual. Fuente: Gartner LP. Female Reproductive System. In Gartner LP. Textbook of Histology. 4a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2017. p. 529-558.

✓ Endometrio proliferativo. Se trata del tejido endometrial durante la fase proliferativa del ciclo menstrual, justo antes de la ovulación (fase folicular), ocurre del día 5 al 14. Se caracteriza por una proliferación celular de la capa epitelial y un aumento de grosor como resultado de la estimulación estrogénica. La concentración de receptores de estrógenos es máxima. El endometrio está constituido por glándulas endometriales rectilíneas delimitadas por células que presentan una marcada pseudoestratificación nuclear y una actividad mitótica evidente. El estroma es denso con células con escaso citoplasma. ¹¹

✓ Endometrio secretor. Tejido endometrial presente durante la fase de secreción del ciclo menstrual, posterior a la ovulación (fase lútea, del día 14 al 28). Estimulado por la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo incrementa las secreciones luminales de las glándulas. El estroma se vuelve adenomatoso y puede incrementar su grosor hasta llegar a 8 mm. En esta fase tiene lugar la denominada “ventana de implantación”, del día 20 al 24 del ciclo, en la que la receptividad del endometrio es máxima. La actividad mitótica en las células epiteliales y en el estroma se presenta en los 3 días siguientes después de la ovulación. Una red de fibras de colágeno tipo I y III se establece en el estroma endometrial, generando un edema estromal que contribuye al engrosamiento del endometrio en ese momento. Otro rasgo característico de este tipo de endometrio es el desarrollo de las arterias espirales. Estos vasos se enrollan cada vez más a medida que el endometrio aumenta su espesor. Las glándulas endometriales son tortuosas y alcanzan su actividad secretora máxima aproximadamente 6 días después de la ovulación, reflejándose esto en la pérdida de vacuolas del citoplasma de las células epiteliales. ¹¹

✓ Endometrio menstrual o en fase descamativa. Tejido endometrial durante la fase menstrual (del día 1 al 5). Se forma cuando el oocito no ha sido fecundado. Tiene lugar una descamación no uniforme con desintegración de las glándulas y estroma endometrial, infiltración leucocitaria y extravasación de células rojas del útero. En su segunda fase, como consecuencia del estímulo hormonal, comienza su regeneración a partir del endometrio basal. Este endometrio menstrual es causado por la retirada de la progesterona y los estrógenos, lo cual marca un

fracaso para lograr un embarazo y la necesidad de verter el revestimiento especializado del útero que resulta de la decidualización espontánea. Lo especial del proceso anterior se manifiesta por el hecho de que, a pesar de los niveles circulantes de progesterona y estrógenos, estos disminuyen con la regresión del cuerpo lúteo hacia ciclos no fértiles.¹¹

✓ Endometrio gestacional. Tejido endometrial que se da cuando el blastocito se ha implantado. Cuando esto ocurre el cuerpo lúteo no involuciona y persiste la secreción de progesterona, el endometrio incrementa las secreciones y se hipertrofia, tanto a nivel glandular como estromal. Las glándulas endometriales, en ese momento son ricas en glicógeno y las células estromales aumentan de tamaño.⁸

✓ Endometrio atrófico. Se presenta en la etapa de la menopausia. Histológicamente, el tejido epitelial queda reducido a monocapa, se pierde la distinción entre la capa basal y la funcional. Las glándulas endometriales pierden la morfología ramificada organizándose de forma esférica y pierden su capacidad de secreción y proliferación debido a la privación de progesterona al no tener lugar la ovulación. Las células poseen una escasa actividad mitótica con un núcleo reducido. El componente estromal es más abundante y presenta una morfología densa y fibrosa, con células finas y alargadas y una coloración blanca característica. La estimulación por estrógenos, sin embargo, continúa ya que los andrógenos secretados por los ovarios y corteza suprarrenal durante la menopausia pueden transformarse en estrógenos gracias a la acción de la aromatasas del tejido adiposo. Niveles elevados de estrógenos, especialmente de estradiol, se unen a sus receptores y el endometrio atrófico abandona su estado inerte, con proliferaciones locales de las glándulas endometriales. En estas condiciones, el endometrio desarrolla atipias arquitecturales y citológicas, principal causa de hiperplasia endometrial, a partir de la cual se puede desarrollar un carcinoma endometrial. Teniendo en cuenta lo anterior, para llegar a un endometrio atrófico este es expuesto a un período de los años reproductivos finales caracterizado por la transición de la etapa reproductiva a no reproductiva, denominado climaterio. En este período la anovulación se produce con mayor

frecuencia, lo que genera una producción sostenida de estrógenos por los folículos ováricos. Este ambiente conlleva a una proliferación endometrial permanente sin la presencia de una fase secretora posterior. Este endometrio que se ha generado se somete luego al colapso y descomposición del estroma, ocasionando un sangrado uterino irregular y anormal. De esta manera, con el agotamiento folicular del ovario en los años reproductivos y los cambios que sufre el endometrio, clínicamente la mujer llega a la menopausia con su último período menstrual, cuando no ha habido algún sangrado vaginal en un período mínimo de 6 meses. Cuando se establece la menopausia el endometrio carece de su actividad proliferativa, secretora y se evidencia delgado, atrófico e inactivo.^{8,11,12}

IV.1.3. Epidemiología

La mayoría de los datos relativos a la incidencia y la prevalencia son para el cáncer uterino en general, no sólo para el carcinoma de endometrio, siendo este el sitio y el tipo de cáncer de útero más común.¹³

Con relación a la base de datos Nacional del Cáncer en Estados Unidos (SEER), la incidencia de cáncer de útero fue de 27.5 por 100,000 mujeres por año. El número de muertes fue de 4.7 por 100,000 mujeres por año. Estas tasas están ajustadas por edad y se basan en casos y muertes de 2012-2016. Aproximadamente el 3.1 por ciento de las mujeres serán diagnosticadas con cáncer uterino en algún momento durante su vida, según los datos de 2014-2016. En 2016, se estimaba que 772,245 mujeres vivían con cáncer uterino en los Estados Unidos (Figura N°2).¹⁴



Figura N.2 Base de datos Nacional del Cáncer en Estados Unidos (SEER) 2012-2016.

Fuente: SEER 21 2012-2016
 Disponible: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>

La mayoría de los casos de cáncer de endometrio se diagnostican en mujeres de 45 a 74 años con una media de 63 años. Las tasas de incidencia más altas son en las mujeres de raza blanca (28.1 por 100,000 mujeres/año) en comparación con las mujeres de raza negra (27.4 por 100,000 mujeres/año) y las mujeres no hispanas (27.9 por 100,000 mujeres año), en comparación con las hispanas (24.1 por 100,000 mujeres año), que en datos anteriores ocupaban el primer lugar. Sin embargo, la mortalidad fue casi dos veces mayor en las mujeres de raza negra que en las mujeres blancas (7.1 frente a 3.9 por 100,000 mujeres/año), posiblemente debido a una mayor incidencia de los subtipos de cáncer agresivo, así como los problemas de acceso y calidad de los servicios de salud.^{14,15}

El número de casos nuevos que se diagnosticaron en Europa en el año 2012 fue aproximadamente 100,000, con una incidencia estandarizada por edad de 13.6 por cada 100,000 mujeres, con un riesgo acumulado para su diagnóstico del 1.71 por ciento. Más del 90 por ciento de los casos diagnosticados de cáncer de endometrio se presenta en mujeres mayores de 50 años, con una edad media al diagnóstico de 63 años. Aunque, el 4 por ciento de las mujeres con cáncer endometrial son menores de 40 años y muchas de ellas desean preservar su fertilidad.¹⁶

La mayoría de los casos de cáncer endometrial se diagnostican en etapas tempranas, con un 67 por ciento del diagnóstico en etapa I y una tasa de supervivencia a 5 años de 95 por ciento. Por el contrario, las tasas de supervivencia a 5 años son más bajas en etapas avanzadas; si hay enfermedad regional que se presenta en un 21 por ciento de los pacientes con cáncer uterino será del 69 por ciento y si la diseminación es a órganos distantes que se ve en el 9 por ciento de los casos será del 16.8 por ciento.¹⁴

Aproximadamente el 80 por ciento de los nuevos casos de cáncer endometrial diagnosticados en el mundo occidental son de tipo endometriode (Tipo I). El promedio de edad de las pacientes con cáncer endometriode es de 63 años y el 70 por ciento están limitados al cuerpo del útero en el momento del diagnóstico, con una supervivencia a 5 años del 83 por ciento. Estos tumores suelen tener un

pronóstico favorable, son estrógenos sensibles y pueden ir precedidos de una neoplasia intraepitelial atípica y/o hiperplasia endometrial compleja. Por el contrario, el promedio de edad de las pacientes con cáncer no endometriode (Tipo II) es de 67 años y representan el 10 – 20 por ciento de los carcinomas endometriales. Al menos la mitad de estas pacientes ya presentan propagación fuera del cuerpo uterino en el momento del diagnóstico. Su supervivencia a 5 años es de aproximadamente 62 por ciento para el carcinoma de células claras y 53 por ciento para el carcinoma papilar seroso. Estos tumores suelen ser de alto grado, tienen un mal pronóstico, no están claramente asociados con una estimulación estrogénica y en raras ocasiones se debe a una lesión precursora.¹⁷

En comparación con otros tipos de cáncer, el cáncer uterino es bastante frecuente. En los Estados Unidos (US), el cáncer uterino es la neoplasia ginecológica más común y tiene una incidencia superior a la media de los países desarrollados (Figura 3). Esto puede ser atribuible a un aumento de la obesidad u otros factores de riesgo en la población estadounidense. Hay más de 50,000 casos y casi 8,600 muertes por la enfermedad cada año. En 2019, se estima que habrá 61,880 nuevos casos de cáncer uterino y se estima que 12,160 personas morirán de esta enfermedad.^{13,14}

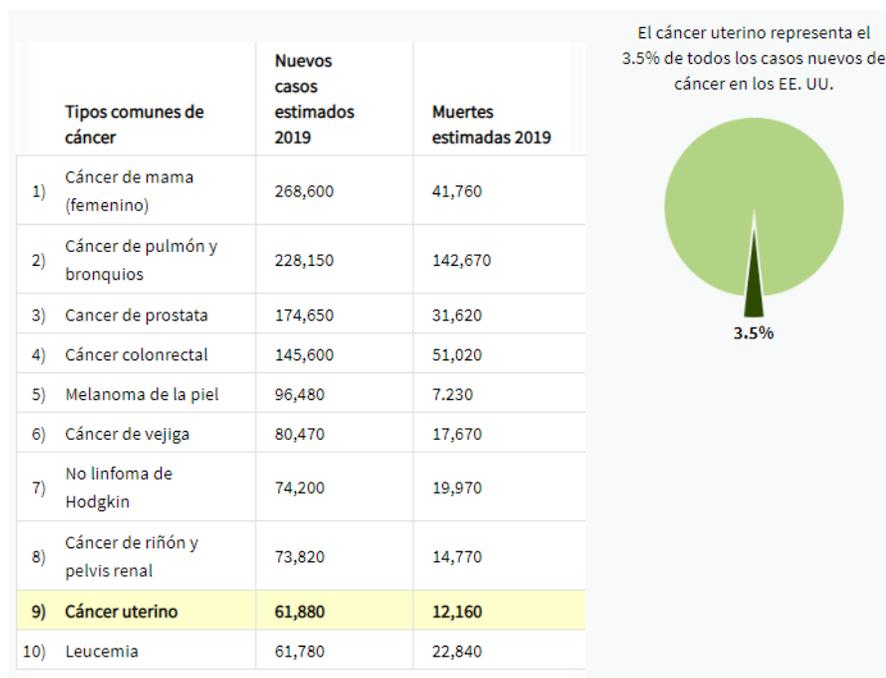


Figura N.3 Base de datos Nacional del Cáncer en Estados Unidos (SEER) 2012-2016. Fuente: SEER 21 2012-2016 Disponible: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>

Cabe destacar que la mayoría de los datos relativos a la incidencia aquí expuestos son para el cáncer uterino en general y no sólo el carcinoma de endometrio, aunque el adenocarcinoma de endometrio es el sitio más común y el tipo de cáncer de útero más frecuente.¹⁵

Los datos reportados en GLOBOCAN 2012 por la Agencia Internacional para la Investigación en el Cáncer (IARC) señalan para E.E.U.U. una incidencia y mortalidad anual ajustadas por edad de 19.5 y 2.2 por cada 100,000 mujeres/año respectivamente. Para el Reino Unido los datos reportados muestran una incidencia menor ajustada por edad de 13.9 por 100,000 mujeres/año y una mortalidad similar de 2.1 por 100,000 mujeres/año. Según estos reportes, el cáncer ginecológico más frecuente es el uterino.¹⁸

En Sur América según lo reportado en GLOBOCAN 2012, el cáncer de útero ocupa el tercer lugar con relación a los otros tipos de cáncer ginecológico. Se presentaron 12,247 casos nuevos en el año (ASR: 5.5 por 100,000 mujeres/año), con 3,670 muertes (ASR: 1.6 por 100,000 mujeres/año) y una prevalencia a 5 años de 43,564 casos (ASR: 28.7 por 100,000 mujeres/año), en relación a los diferentes tipos de cáncer en general. Para Latinoamérica, la incidencia es del 3.5 por ciento (ASR: 6.1 por 100,000 mujeres/año) y la mortalidad del 2 por ciento (ASR: 1.7)¹⁸

IV.1.4. Factores de riesgo

Los tumores de histología endometrioide (tipo I) comprenden el 80 por ciento de los carcinomas de endometrio. El carcinoma endometrial endometrioide es estrógeno sensible y el principal factor de riesgo para esta enfermedad es la exposición a largo plazo a un exceso endógeno o exógeno de estrógenos sin oposición adecuada con una progestina. Otros factores de riesgo son la obesidad, la nuliparidad, la diabetes mellitus y la hipertensión. Los factores de riesgo se presentan en la Tabla N°1.¹⁹

FACTOR DE RIESGO	RIESGO RELATIVO (RR)
Aumento de la edad.	Prevalencia 1,4% en mujeres 50-70 años. RR 2-3.
Terapia de estrógenos sin oposición.	10-20
Terapia con tamoxifeno.	2-3
Menarquia temprana.	1,5-2
Menopausia tardía (> 55 años).	2-3
Síndrome de ovarios poliquísticos, historia de infertilidad, irregularidad menstrual	2-3
Obesidad.	2-5
Diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad tiroidea.	2-4
Tumores secretores de estrógenos.	>5
Síndrome de Lynch	Riesgo de por vida 22%-50%. RR 6-20
Síndrome de Cowden.	Riesgo de por vida 13%-19%

Tabla 1. Factores de riesgo para cáncer de endometrio. Burke WM, Gold MA. Practice Bulletin Endometrial Cancer. Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2015 [citado 2 marzo 2016]; 125(4): p. 1006-1026.

Terapia con estrógenos sin oposición. La exposición prolongada a estrógenos sin oposición ya sea endógeno o exógeno, se asocia con la mayoría de los casos de cáncer de endometrio tipo I. La exposición al estrógeno endógeno sin oposición se produce en la anovulación crónica (por ejemplo, el síndrome de ovario poliquístico), en tumores productores de estrógenos y con la conversión periférica excesiva de andrógenos en estrógeno en el tejido adiposo.

La mayoría de los pacientes con cáncer de endometrio tiene una fuente identificable de exceso de estrógenos y por lo general muestran un perfil clínico característico que comprende un alto índice de masa corporal (IMC) que se

considera como: sobrepeso (IMC= 25-30) o son obesos (IMC= 30), a menudo asociado a otros componentes de síndrome metabólico (por ejemplo, hipertensión, diabetes). La obesidad está asociada con una mayor incidencia de cáncer de endometrio. Estudios de casos y controles han demostrado un aumento de 200-400 por ciento en el riesgo lineal para cáncer de endometrio en las mujeres con índice de masa corporal con valores superiores a 25. El aumento del riesgo de carcinoma endometrial asociado con el aumento del IMC se debe a los niveles más altos de estrógeno endógeno, debido a que, la conversión de androstenediona en estrona y la aromatización de los andrógenos a estradiol se producen en el tejido adiposo periférico. Las mujeres severamente obesas presentan una mayor probabilidad de tener un tipo histológico menos agresivo, con una enfermedad en estadio I.^{19,20}

Un meta-análisis evaluó a las mujeres que tomaban la terapia hormonal (TH) y mostró que el IMC está fuertemente asociado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio, con la asociación cada vez más fuerte cuando el IMC tenía valores superiores a 27 y siendo de manera particular más fuerte en aquellas mujeres que nunca han estado expuestas a la terapia hormonal (41). Un IMC alto se correlaciona con características de buen pronóstico en el cáncer de endometrio, incluyendo tumores de bajo grado, histología endometriode y la presentación del cuadro en una etapa temprana, en comparación con un pequeño subgrupo de pacientes, donde la patogénesis está relacionada con anomalías en la reparación de genes y el Síndrome de Lynch (SL), los cuales parecen ser distintos, en relación con un peor pronóstico, factores de riesgo y mal resultado clínico.²¹

La hipertrigliceridemia tiene una asociación menor pero significativa (RR 1.17; $p < 0,001$). La diabetes mellitus, en especial el tipo II, ha sido considerada durante mucho tiempo como un factor de riesgo independiente para el cáncer de endometrio (OR 2.1; IC 95% 1.40-3.41) (45). Aunque, el hecho de que las personas con diabetes mellitus tipo II (DM2) tengan obesidad es un factor de confusión. Un reciente estudio en los Estados Unidos cuestionó el papel independiente de la DM2 como un factor de riesgo para el cáncer de endometrio.^{22,23,24}

Por otro lado, la terapia de estrógenos sin oposición sistémica con una progestina incrementa el riesgo de cáncer de endometrio hasta en 20 veces, el cual se correlaciona con la duración de su uso, por el contrario, la administración concomitante de una progestina mitiga este riesgo. Cuando los progestágenos se administran de forma continua e intermitente (10 días c/mes), o a través de un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, el riesgo se reduce por debajo de la de las mujeres que no recibieron TH.¹⁹

Sin embargo, el uso de estrógeno junto con un curso de progestina de 10-14 días una vez cada 3 meses se asoció significativamente con un riesgo elevado de desarrollar carcinoma endometrial para exposiciones de 5 años o más (odds ratio (OR); 1.63; IC del 95%; 1.12- 2.38).¹⁹

De igual forma los tumores productores de estrógeno que se producen en las células de la teca o de la granulosa ovárica, tienen un mayor riesgo de cáncer endometrial, donde se ha informado que hasta un 20 por ciento de las mujeres con estos tumores tienen un cáncer endometrial de manera simultánea.¹⁶

Existe un número disponible de moduladores selectivos de receptores estrogénicos y estos varían en el grado en que actúan como agonistas de estrógenos en el tejido endometrial. Sin embargo, el uso de tamoxifeno reduce de forma significativa el riesgo de cáncer de mama y su recurrencia, pero está asociado con un incremento en la incidencia del cáncer endometrial. Aunque, el riesgo del uso de tamoxifeno para inducir malignidad endometrial y otras condiciones histopatológicas varía en función del estado menopáusico. El nivel de riesgo de cáncer endometrial asociado con el uso de tamoxifeno también va a depender de la dosis y el tiempo de uso. Por otra parte, el raloxifeno, que también se utiliza para reducir el riesgo de cáncer de mama y su recurrencia, no aumenta el riesgo de cáncer de endometrio o sangrado uterino.^{19,25}

La edad también representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer de endometrio. La mayoría de las mujeres son diagnosticadas después de la menopausia, con sólo el 15 por ciento diagnosticado antes de los 50 años y sólo el 5 por ciento antes de los 40 años de edad. Las mujeres más jóvenes que desarrollan cáncer de endometrio tienden a ser obesas y nulíparas, con una

histología endometriode y una enfermedad en estadio menor. Los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de cáncer de endometrio en mujeres jóvenes son: un aumento del IMC, la nuliparidad y los ciclos menstruales irregulares. El riesgo de cáncer de endometrio se puede incrementar hasta 22 veces, en las mujeres mayores de 45 años con un IMC mayor a 35. El cáncer de endometrio tipo II es más frecuente en mujeres mayores, multíparas, de raza no blanca y fumadoras actuales.²⁵

Las características reproductivas están asociadas con un mayor riesgo de cáncer de endometrio incluyen nuliparidad, la infertilidad, la menarquia temprana, y la menopausia tardía. Entre las causas de la infertilidad, el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) parece ser la más importante, con un aumento de casi tres veces en el riesgo. A su vez la menarquia temprana y la menopausia tardía se asocian con un aumento de 2 veces en el riesgo de cáncer endometrial. El RR es de 2.4 para las mujeres con una menarquia antes de los 12 años cuando se compara con aquellas que la presentan a los 15 o más años y es de 1.8 cuando la menopausia se presenta a los 55 o más años de edad versus antes de los 50 años.^{16,26}

El tabaquismo se ha asociado con un menor riesgo de cáncer de endometrio tipo I, especialmente en las mujeres posmenopáusicas. No obstante, el fumar se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio tipo II.¹⁹

El cáncer de endometrio es poco común en las mujeres premenopáusicas y los factores genéticos representan sólo el 1 por ciento de los casos recién diagnosticados. Las mujeres que presentan síndrome de Lynch (conocido anteriormente como cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP)), tendrán un mayor riesgo de desarrollar; cáncer de colon, ovario y de endometrio tipo I, con un riesgo relativo de 1.5 para este último antes de la menopausia. El síndrome Lynch, es un trastorno hereditario autosómico dominante que se caracteriza por una mutación de la línea germinal en uno de los genes reparadores del ADN, típicamente MLH1, MSH2, PMS2 o MSH6; las mujeres que presentan una de estas mutaciones tienen un riesgo de por vida del 40 – 60 por ciento de desarrollar tanto cáncer endometrial como colorrectal y un riesgo de por

vida del 9 – 12 por ciento de presentar cáncer de ovario. Es así, que el riesgo acumulado estimado de desarrollar cáncer endometrial a la edad de 70 años varía del 16 – 61 por ciento dependiendo de la mutación genética individual. Aproximadamente el 10% de las mujeres a las que se le diagnostica el cáncer de endometrio antes de los 50 años, tienen un diagnóstico subyacente de síndrome de Lynch.²⁷

La enfermedad de Cowden, un síndrome de susceptibilidad al cáncer familiar autosómica dominante rara caracterizada por mutaciones de la línea germinal PTEN, se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama, cáncer de tiroides, y cáncer de endometrio (riesgo de por vida del 13-28%).²⁵

Con relación a la asociación entre las mutaciones de la línea germinal de los genes BRCA y el riesgo de cáncer de endometrio es controvertido, ya que los resultados de algunos estudios han sugerido, que el aumento del riesgo para cáncer endometrial en portadoras de mutaciones en los genes BRCA puede no deberse a la mutación, sino más bien a la profilaxis o el tratamiento con tamoxifeno. Por lo tanto, para las mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2 que toman tamoxifeno, la histerectomía podría ser considerada para reducir el riesgo de cáncer de endometrio.²⁵

Factores como enfermedades sistémicas y el estilo de vida influyen en el riesgo de cáncer endometrial. Enfermedades como la hipertensión, la diabetes y la obesidad aumentan el riesgo de todo.²⁸

IV.1.5. Factores de protección

Factores protectores conocidos contra el cáncer de endometrio incluyen el embarazo a término, la multiparidad, la menarquia a una edad mayor y el uso de anticonceptivos orales. El uso de anticonceptivos orales durante un máximo de 5 años se asocia con un riesgo relativo de 0.2 y su uso durante al menos 1 año reduce el riesgo de cáncer endometrial en aproximadamente un 45 por ciento. De manera curiosa, el tabaquismo disminuye el riesgo de cáncer de endometrio; sin embargo, los efectos nocivos asociados a fumar superan cualquier beneficio potencial con respecto al cáncer endometrial.¹⁶

IV.1.6. Prevención y detección temprana

No se han identificado medidas que pueden contribuir a la prevención del cáncer de endometrio fuera de evitar el uso de estrógenos solos y la obesidad. La histerectomía profiláctica se recomienda en pacientes con hiperplasia endometrial con atipia y se aconseja la histerectomía y la salpingo-ooforectomía bilateral (SOB) profiláctica en aquellas pacientes portadoras del gen alterado para el síndrome de Lynch, para las cuales el riesgo de cáncer endometrial concomitante es sustancial.²⁹

La detección de cáncer de endometrio no se realiza de forma rutinaria en la población general. Los primeros síntomas y el pronóstico favorable de esta enfermedad se oponen a la eficacia del cribado de la población. Los estudios de la ultrasonografía transvaginal han demostrado que este examen por sí solo no ha sido eficaz para fines de selección. El análisis oportuno de todas las pacientes postmenopáusicas o con sangrado vaginal anormal, está indicada la ultrasonografía transvaginal y una biopsia endometrial. Al seleccionar las pacientes que toman tamoxifeno, se ha encontrado que la hipertrofia endometrial característica en la ecografía conduce a altas tasas de falsos positivos y a la realización de procedimientos diagnósticos invasivos innecesarios.^{29, 30}

Los programas de detección de pacientes portadoras de la mutación del gen para el síndrome de Lynch no deben elegir la cirugía profiláctica, por el contrario, se ha demostrado una mayor eficacia cuando se utiliza la biopsia endometrial anual y la ultrasonografía transvaginal.³¹

La mayoría de los casos de cáncer de endometrio no se pueden prevenir, pero la reducción de los factores de riesgo y la introducción de factores de protección en el estilo de vida siempre que sea posible, pueden disminuir el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Por lo tanto, a todas las mujeres se les debe informar sobre los riesgos y síntomas del cáncer endometrial y se les debe recomendar participar en una actividad física regular, adoptando un estilo de vida activo que ayude a alcanzar y mantener un peso saludable, reduciendo así la presencia de otros factores de riesgo para el cáncer endometrial como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.¹⁶

IV.1.7. Lesiones precursoras

El carcinoma endometrial es un tipo de carcinoma con una tumorigénesis compleja ya que puede originarse a partir de un endometrio normal, de un endometrio atrófico o de un endometrio con hiperplasia (lesión premaligna). De forma general, puede considerarse que la hiperplasia atípica de endometrio es la lesión precursora del carcinoma endometrial endometriode (Tipo I), mientras que el carcinoma endometrial no endometriode (Tipo II) suele desarrollarse a partir de pólipos endometriales.

IV.1.7.1. Hiperplasia endometrial

La hiperplasia endometrial es una proliferación anormal de las glándulas endometriales y cuenta con continuos cambios morfológicos que van desde la hiperplasia simple a carcinoma invasor. La Sociedad Internacional de Ginecología Patológica y el comité de tumores endometriales de la OMS en el año 1992 deciden adoptar la clasificación de la hiperplasia endometrial como: simple o compleja con o sin atipia.^{29,32,33}

La hiperplasia simple sin atipia es el tipo más común y se caracteriza por un engrosamiento benigno, difuso del endometrio. Histológicamente, se caracteriza por aumento en tamaño y dilatación de las glándulas endometriales, pero el hacinamiento o complejidad glandular es mínima. La progresión de la hiperplasia simple sin atipia a carcinoma endometrial es rara (mayor a 2%).^{29,32,33}

La hiperplasia compleja, presenta anormalidades arquitectónicas marcadas que se caracterizan por un aumento del grosor endometrial debido al aumento el número y el hacinamiento de las glándulas endometriales. Las glándulas tienen contornos irregulares y espacios en el estroma marcadamente disminuidos. La hiperplasia compleja sin atipia se asocia con una tasa del 3% de transformación maligna. De esta manera tanto la hiperplasia simple como la compleja sin atipia tienden a presentar una regresión con el tratamiento.^{29,32,33}

La hiperplasia atípica se distingue por un incremento en el número de atipias celulares, la morfología de las glándulas endometriales puede ser simple o compleja e incorpora un aumento en el tamaño del núcleo, ampliación de la

relación núcleo-citoplasma, hiper cromatismo nuclear, nucléolos prominentes y la falta de orientación normal de las células epiteliales. Si la atipia celular está presente, el riesgo de un adenocarcinoma endometrial posterior a la histerectomía es del 14-57 por ciento, con alta probabilidad de invasión del miometrio y el 20 por ciento de los casos será grado II o III.^{29,32,33}

No todos los Carcinomas endometriales se generan en un ambiente de hiperplasia atípica. Los de tipo no endometriode, en particular los subtipos serosos exhiben una transformación maligna en un endometrio atrófico hasta en el 90 por ciento de los casos.^{29,32,33}

En la Tabla N°2 se presenta el porcentaje de aquellas pacientes que progresan desde un diagnóstico de hiperplasia endometrial a carcinoma de endometrio, de acuerdo al tipo histológico.³²

Histología	Progresado con Carcinoma (%)
Hiperplasia simple	1
Hiperplasia Complejo	3
Hiperplasia simple con atipia	8
Hiperplasia compleja con atipia	29

Tabla 2. Progresión de la hiperplasia endometrial a cancer.
Fuente: Boggess JF, Kilgore JE. Uterine Cancer. In Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al editores. Abeloff's Clinical Oncology. 5a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2014. p. 1575-1591.

Sin embargo, la clasificación de la hiperplasia endometrial ha sufrido una serie de cambios durante varios años, para conservar la regularidad de los nuevos conocimientos sobre esta patología, como se mencionó anteriormente, el sistema más utilizado ha dividido la hiperplasia endometrial en 4 categorías. Por lo tanto, el sistema de clasificación más actual que recomienda la OMS agrupa las 4 categorías en 2 categorías principales: hiperplasia no atípica y la hiperplasia atípica (conocida como neoplasia intraepitelial endometrial), las cuales difieren en su aspecto y en la propensión a progresar a carcinoma.³⁴

En la hiperplasia no atípica, su característica esencial es el incremento de la proporción de la glándula del estroma, hay variedad en la forma, el tamaño glandular y pueden estar dilatadas. Estas lesiones se deben a una estimulación

estrogénica persistente en el endometrio y solo progresan a carcinoma endometrial aproximadamente del 1 – 3 por ciento de estas lesiones.³⁴

La hiperplasia atípica (Neoplasia endometrial intraepitelial), presenta patrones complejos de proliferación glandular con atipia nuclear. Las glándulas se disponen usualmente espalda con espalda, presentan contornos complejos debido a la presencia de estructuras ramificadas. Las células de manera individual pierden su orientación perpendicular con relación a la membrana basal. Aproximadamente del 23 al 48 de las mujeres a las cuales se les hace el diagnóstico de hiperplasia endometrial atípica, presentan un carcinoma cuando se les realiza una histerectomía.³⁴

IV.1.8. Patología y clasificación histológica

El cáncer uterino se clasifica según lo propuesto por la Sociedad Internacional de Ginecología Patológica (SIGP) y aceptado por la OMS en el 2003 en: Sarcomas uterinos (tumores mesenquimales), carcinomas endometriales, tumores mixtos y la enfermedad trofoblástica gestacional. Esta clasificación se basa en la diferenciación de los tipos histológicos en función a la clase de células presentes en el sitio tumoral. Los carcinomas endometriales se derivan de elementos epiteliales del útero (endometrio), por lo tanto, la mayoría de los tumores epiteliales uterinos son adenocarcinomas. La SIGP y la OMS han descrito varios subtipos. El tipo más común de adenocarcinoma de endometrio es el tipo endometrioide, que representa el 75 por ciento de los casos. Otros tipos histológicos no endometrioide incluyen: el carcinoma seroso papilar (5% a 10%), mucinoso (1% a 3%), y de células claras (1% a 5%). En la Tabla N°3 se presenta la clasificación del carcinoma de endometrio propuesta por la SIGP y aceptada por la OMS en el año 2003.^{12,29,32}

Clasificación histológica del carcinoma endometrial

Adenocarcinoma Endometriode, variantes:
1. Villoglandular.
2. Secretor.
3. Células ciliadas.
4. Variante con diferenciación escamosa.
Adenocarcinoma mucinoso.
Adenocarcinoma seroso.
Adenocarcinoma de células claras.
Adenocarcinoma de células mixtas.
Carcinoma de células escamosas.
Carcinoma de células de transición.
Carcinoma de células pequeñas.
Carcinoma indiferenciado.

Tabla 3. Clasificación Histológica del Cáncer Endometrial

Fuente: Boggess JF, Kilgore JE. Uterine Cancer. In Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al editores. Abeloff's Clinical Oncology. 5a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2014. p. 1575-1591.

Los tumores uterinos de origen mesenquimal y los tumores mixtos, generalmente llamados sarcomas uterinos, incluyen: Leiomiomas, sarcoma del estroma endometrial y carcinosarcoma. El carcinosarcoma es el tipo más común de tumores mesenquimales uterinos y mixtos (45%), seguido del leiomioma (40%) y sarcoma del estroma endometrial (10% a 15%). Los carcinosarcomas se componen de componentes epiteliales y estromales malignos y los datos clínicos apoyan que se deben considerar como carcinomas de alto riesgo, sobre todo porque el componente epitelial suele ser de alto grado.^{29,32}

Los tipos histológicos no endometrioides tienen un peor pronóstico. Los carcinomas de células serosas y claras se identifican de manera uniforme en este

subtipo. El adenocarcinoma seroso previamente llamado carcinoma uterino seroso papilar, el cual es histológicamente similar a su contraparte en el ovario; se diagnostica con frecuencia en una etapa tardía con relación a los adenocarcinomas endometrioides. El carcinoma de células claras también se ha informado que tienen un mal pronóstico, con una enfermedad más avanzada al momento del diagnóstico. En etapa temprana los carcinomas de células serosas y claras tienen resultados similares a los carcinomas grado 3 de tipo endometrioide, aunque las tasas de recurrencia para los cánceres serosos son más altas. El carcinoma adenoescamoso también es considerado un subtipo histológico de mal pronóstico.^{29,32}

IV.1.8.1. Adenocarcinoma endometrioide y sus variantes

El adenocarcinoma endometrioide es el tipo más común de cáncer endometrial, se presenta en el 75 por ciento de los casos. Este tumor deriva del patrón glandular predominante del tumor, lo cual se asemeja al endometrio en fase proliferativa, es decir un endometrio hipertrófico o asociado con hiperplasia atípica. Aunque, sus variantes histológicas pueden tener un patrón de menor importancia o inclusive predominante (28, 52, 56). El carcinoma se reconoce dentro del compartimento endometrial por presentar al menos una de las siguientes características histológicas: lúmenes interconectados constituidos por hojas plegadas de epitelio neoplásico, bordes glandulares angulados con un adelgazamiento irregular, un modelo cribiforme de las glándulas o un área sólida de epitelio glandular.^{12,29,34,36}

Para este subtipo histológico la edad media del diagnóstico es de 65 años. Las variaciones incluyen villoglandular, secretora, las células ciliadas, adenocarcinoma con diferenciación escamosa, y no especificado (NOS). Además de sus variantes, los adenocarcinomas de endometrio se clasifican además por la profundidad de la invasión y el grado tumoral. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), emplea una mezcla de criterios arquitectónicos y características nucleares para la clasificación del grado histológico de los tumores.^{12,29,36}

Las lesiones grado I son bien diferenciadas, a menudo están relacionadas con el exceso de estrógenos, se asemejan mucho a la hiperplasia endometrial y por lo general se asocian con un pronóstico favorable. En esta categoría \leq al 5 por ciento tiene características de crecimiento sólido. Los tumores de grado II son moderadamente diferenciados y tienen un pronóstico intermedio. El crecimiento sólido del tumor. Del 6-50 por ciento tiene características de crecimiento sólido. Las lesiones grado III son pobremente diferenciadas, no se parecen endometrio normal y con frecuencia tienen un peor pronóstico. En este grado tumoral \geq 50 por ciento de las células neoplásicas están dispuestas masas sólidas. Las regiones de diferenciación escamosa están excluidas de esta evaluación. Por convención, los tumores serosos y de células claras son considerados tumores grado III.³⁷

Los tumores de alto grado (Grado III), se asocian con una mayor incidencia de metástasis a los ganglios linfáticos, la invasión del miometrio y un pronóstico desfavorable. La profundidad de la invasión se determina midiendo el porcentaje de extensión del cáncer en la pared uterina, o miometrio. Para los fines de estadificación, la FIGO clasifica la profundidad de la invasión como: menor del 50 por ciento del miometrio o mayor del 50 por ciento del miometrio. Las variantes del carcinoma endometrioide son las siguientes:^{29,32,36}

✓ Carcinoma endometrioide con diferenciación escamosa

Representa una cuarta parte. Presentan una diferenciación escamosa focal, con mutaciones β -catenina en los elementos escamosos y glandulares. Los elementos escamosos presentan baja actividad mitótica, aparecen en forma de tiras, pero cuando están presentes como nidos ovalados dentro del lumen de las glándulas se conoce como mórulas. Este subtipo de tumores está compuesto por glándulas y nidos de células escamosas con predominio del componente glandular. Pueden verse puentes intercelulares y depósitos de queratina. Los núcleos son uniformes, y carecen de nucleolos prominentes, las mitosis son raras. En los tumores grado 2 o 3 se observa, atipia nuclear y no se limitan a los lúmenes de las glándulas. Perlas de queratina se observan con frecuencia.³⁶

✓ Carcinoma secretor

Es una variante poco frecuente compuesta por glándulas bien diferenciadas que se parecen a las del endometrio en la fase secretora temprana. Representa el 1-2 por ciento. Los cambios más frecuentes son a nivel subnuclear y / o supranuclear con vacuolización de las células columnares con núcleos grado 1 y la forma de aparición puede ser focal o difusa. Existen 2 tipos de carcinoma secretor: aquellos en los que el cambio de secreción es inducido por las progestinas circulantes y aquellos en los que la diferenciación secretora es una característica intrínseca de la neoplasia independiente de los antecedentes del estado hormonal. La presencia o ausencia de cambios en el estroma inducidos por progestinas y el estado menopáusico de la paciente, permite distinguir ambos tipos. Ambos están asociados a un buen pronóstico.³⁶

✓ Carcinoma ciliado

Es un subtipo raro. Las células ciliadas son poco frecuentes en los adenocarcinomas, pero en ocasiones las células ciliadas individuales se pueden encontrar con la búsqueda minuciosa. El diagnóstico de carcinoma de células ciliadas debe hacerse con precaución. En algunas ocasiones sólo la presencia de la invasión al miometrio o compromiso linfático establece el diagnóstico. El carcinoma ciliado tiene una asociación con el tratamiento con estrógenos exógenos. Los tumores son bien diferenciados y tienen un buen pronóstico.³⁶

✓ Carcinoma villoglandular

Se caracteriza por presentar núcleos fibrovasculares, vellosidades papilares largas y delgadas. Las características histológicas son las mismas que la del carcinoma endometriode típico y la invasión al miometrio por lo general es superficial.³⁶

✓ Carcinoma de células escamosas

Este tipo de carcinoma puro en el endometrio es raro. El diagnóstico se hace sólo si no hay hallazgos de adenocarcinomas coexistentes y si la revisión detallada del cérvix excluye un tumor primario en dicho órgano. Cuando el carcinoma de células escamosas está presente de manera sincrónica, tanto en el cuerpo del útero y el cérvix, la hipótesis ha sido que el tumor se generó en el

cuello del útero y se extendió hacia el cuerpo. El pronóstico del carcinoma de células escamosas del endometrio es muy pobre, con una supervivencia del 26% a 9 meses después del diagnóstico. El tratamiento considerado en este tipo de pacientes es quirúrgico. La radioterapia adyuvante no mejora la supervivencia, pero la quimioterapia con cisplatino añadida a la radioterapia podría mejorar la supervivencia en algunos pacientes.³⁶

✓ Carcinoma mucinoso

Es una variante poco frecuente, constituye del 1-9 por ciento, presenta células que contienen mucina intracitoplasmática prominente. Se presenta entre 47 - 89 años, la mayoría se presentan con la enfermedad en estadio I y se han reportado en pacientes que reciben tamoxifeno y progestágenos sintéticos. Este subtipo de tumores muestra un patrón de arquitectura glandular con una configuración villoglandular. Las células epiteliales que recubren las glándulas y las papilas son altas con núcleos basales prominentes, mucina intracitoplasmática y una estratificación mínima. La atipia nuclear es leve a moderada y la actividad mitótica no es marcada.³⁶

V.1.8.2. Adenocarcinoma no endometriode

✓ Carcinoma seroso

Es una forma agresiva de cáncer endometrial que exhibe una arquitectura predominantemente papilar compuesto de células con marcada atipia nuclear. Esta atipia nuclear severa es la que lo distingue de otros tipos de carcinoma endometrial. Representa el 1-10 por ciento de todos los carcinomas de endometrio. La edad es 4 – 10 años mayor que las mujeres con carcinoma de tipo endometriode, rara vez han recibido tratamiento con estrógenos exógenos y no están precedidos de una neoplasia endometrial intraepitelial o una hiperplasia atípica. La mayoría de las mujeres han parido en el 90 por ciento de los casos, 10 por ciento son obesas o tienen diabetes y sus niveles de estrógeno en suero son normales.^{32,36}

La histología de este tipo de tumor presenta: papilas gruesas con núcleos grandes, fibrovasculares. Las papilas están cubiertas por un epitelio estratificado, con grupos de células separadas se extiende libremente entre las papilas. El carcinoma seroso también puede mostrar un patrón glandular o sólido, pero a diferencia del adenocarcinoma endometriode, las estructuras glandulares son de forma irregular y en su mayoría revestido por células poligonales en lugar de columnares. Los núcleos son generalmente grandes (macronúcleos), de alto grado, con marcado pleomorfismo e hiper cromáticos. Las mitosis son numerosas y anormales. Los cuerpos de psamoma se encuentran en aproximadamente el 25 por ciento de los casos. Un gran porcentaje de los casos presentan una invasión linfovascular e invasión profunda del miometrio. El carcinoma de endometrio seroso también presenta con frecuencia afectación del segmento uterino inferior y el cérvix. El endometrio no involucrado adyacente al carcinoma seroso es atrófico en el 76 por ciento de los casos e hiperplásico sólo en el 5 por ciento.^{32,36}

✓ Carcinoma de células claras

Se representan del 1-6 por ciento de los carcinomas de endometrio y se producen a una edad avanzada (edad media de 65-69 años). Las mujeres por lo general son menos obesas, menor frecuencia de diabetes, menos consumo de terapia de reemplazo hormonal y el sangrado vaginal es la manifestación clínica inicial más común. Histológicamente, puede presentar un patrón papilar, sólido y tubuloquistico. Las células epiteliales que revisten los quistes en las áreas túbuloquisticas han descargado glucógeno y tienen poco citoplasma; por lo tanto, muestran núcleos grandes y pleomórficos que parecen sobresalir en los lúmenes. Los espacios quísticos a menudo son revestidos por células aplanadas. Por lo tanto, la característica más llamativa del tumor es el citoplasma claro en muchas células. Nada en el citoplasma se tiñe con hematoxilina y eosina (H & E). La mucina está presente y se encuentra sólo en los lúmenes de las glándulas y no en el citoplasma de la célula. La atipia nuclear es marcada con un alto grado nuclear, con nucleolos prominentes. Estos tumores son considerados de alto grado por definición.^{32,36}

✓ Carcinoma de células mixtas

Un carcinoma endometrial puede mostrar una mezcla de dos o más tipos histológicos dentro de una lesión endometrial única. El término "carcinoma de células mixtas" se refiere a la convivencia de los patrones, que se diferencian de forma individual en su historia natural o resultado, por ejemplo: el carcinoma endometriode y el carcinoma seroso o diferentes subtipos de histología no endometriode (carcinoma de células claras y seroso). Se ha elegido de manera arbitraria, que el componente menor de uno de los patrones del carcinoma sea el 10 por ciento, para ser fácilmente reconocido y así poder designarlo como mixto. Debido a que varios componentes del carcinoma mixto no se distribuyen de forma uniforme, su diagnóstico esta tendiente a errores durante una biopsia y la posible revisión de la disponibilidad de la pieza de histerectomía.³⁶

✓ Carcinoma indiferenciado

Este concepto se aplica a aquellas neoplasias que son epiteliales en su esencia, pero no diferenciadas de otra manera. Menos de 2 por ciento de los tumores de endometrio se clasifican como carcinomas indiferenciados. Algunos de estos tumores presentan células grandes y pueden mostrar algún intento de formar glándulas. Los carcinomas de endometrio no diferenciados pueden presentar focos de adenocarcinoma endometriode o ser moderadamente diferenciados. En este tipo de tumores, los componentes glandulares están diferenciados de manera superficial, mientras que las regiones no diferenciadas son más profundas en el endometri0 y se separaron claramente de la parte diferenciada del tumor.³⁶

✓ Carcinoma de endometrio sincrónico con carcinoma de ovario

Un problema que desconcierta muy frecuentemente es determinar si un tumor que compromete el endometrio y uno o ambos ovarios se ha generado en un órgano y es metastásico en el otro o si los tumores son sincrónicos primarios en cada órgano. El distinguir esto puede resultar problemático cuando los hallazgos histológicos son similares o el tumor en el segundo órgano se presentó en un tiempo posterior. Sin embargo, el lograr diferenciar esto tiene una gran importancia clínica, debido a que existe un mejor pronóstico en aquellas

pacientes con tumores primarios sincrónicos. Hasta el 12 por ciento de los pacientes que se presentan con adenocarcinoma de ovario tiene un carcinoma de endometrio. Las distinciones moleculares e inmunohistoquímicas entre el carcinoma de ovario y de endometrio se pueden detectar, pero estas pruebas no están comúnmente disponibles. Cuando el tumor en ambos lugares es de bajo grado, con una histología endometriode y los tumores se limitan al útero y a uno o ambos ovarios, con una evolución clínica excelente; probablemente representa tumores primarios independientes (sincrónicos). En la mayoría de los casos, los carcinomas endometriales muestran una mínima invasión al miometrio y la endometriosis es a menudo vista en el ovario. De lo contrario, los resultados que favorecen para pensar en metástasis en el ovario incluyen: histología de alto grado, patrón de crecimiento bilateral o multinodular en los ovarios, participación de la superficie del ovario, invasión profunda y / o linfovascular en el útero y ausencia de endometriosis ovárica.^{32,38}

IV.1.9. Características biológicas y vías moleculares

Hay dos tipos diferentes de carcinoma de endometrio, los cuales fueron identificados y descritos inicialmente por Bokhman en 1983. Los tumores tipo I se presentan en el 80 por ciento de los casos, son dependientes a estrógenos, están precedidos por la hiperplasia endometrial atípica y en su gran mayoría son de bajo grado (grado 1) con histología endometriode. Usualmente se presentan en un ambiente rico en estrógenos (obesidad, premenopáusia y perimenopáusia) y presentan un buen pronóstico. Los tumores tipo II no están vinculados con los estrógenos, se presentan en un endometrio atrófico, probablemente antecedido por el carcinoma intraepitelial del endometrio y son de histología no endometriode en su mayoría los carcinomas de células claras y serosos. Las pacientes que presentan tumores tipo II, tienen una edad avanzada, son postmenopáusicas, los tumores son de alto grado (grado 2 y 3), invaden de profundamente el miometrio y presentan un pronóstico desfavorable.^{29,32}

Los carcinomas endometriales tipo I y tipo II, presentan vías moleculares únicas. Los tumores tipo I se cree que son el resultado de una alteración

hormonal y genética. La expresión de genes en el endometrio está estrechamente regulada por los cambios hormonales sistémicos. Por lo tanto, los genes expresados en los carcinomas tipo I se parecen a los del endometrio proliferativo, consistente en un endometrio estrogénico y marcada proliferación endometrial. La pérdida de la función tetranitrato de pentaeritritol (PTEN) se cree que ocurre de forma temprana durante la carcinogénesis, a través de una mutación o delección. Hasta 83% de los carcinomas endometrioides presentan la pérdida de la función PTEN. La inestabilidad de microsatélites, K-ras, y β -catenina también están asociadas con los carcinomas endometriales tipo I.^{39,40,41}

Aproximadamente el 20 por ciento de los casos esporádicos de cáncer endometrial tipo endometriode en todos los grados demuestran un fenotipo molecular que se refiere a la inestabilidad de microsatélites (MSI). Los microsatélites son segmentos cortos de bases de ADN repetitivas que se encuentran dispersos por todo el genoma; que se encuentran predominantemente en el ADN no codificante. MSI es la propensión a desarrollar cambios en el número de elementos de repetición, en comparación con el tejido normal debido a errores de reparación del ADN hechas durante la replicación. MSI es rara (<5 por ciento) en los tumores de endometrio no-endometriode, en el que el defecto genético primario es en el gen p53, y la inestabilidad genética se manifiesta a nivel cromosómico, en lugar de los microsatélites.⁴⁰

Tanto las mutaciones PTEN como la inestabilidad de microsatélites se han observado en lesiones precursoras (hiperplasia endometrial atípica compleja/neoplasia endometrial intraepitelial) y es un evento temprano en la carcinogénesis debido a la inactivación de las proteínas intranucleares del sistema de reparación del ADN (MSH-2, MLH-1 y MSH-6). Este defecto también se observa en los pacientes síndrome de Lynch.⁴⁰

Como se mencionó los tumores endometriales tipo II están frecuentemente asociados con la mutación en el gen p53, sobreexpresión de los receptores HER2/neu y la inactivación de la proteína p16. Hasta 90 por ciento de los carcinomas serosos están asociados con mutaciones en el gen supresor de tumores p53. La identificación de mutaciones genéticas ha llevado al desarrollo y

estudio de la terapia dirigida para el cáncer de endometrio. El pronóstico se ha correlacionado con varios marcadores biológicos. La sobreexpresión del gen p53, la diploidía del ADN anormal, aumento de la metilación y la expresión de la proteína p21 del ADN se ha asociado con un peor pronóstico. ^{41,42}

En la Tabla N°4 se presenta las características predominantes de los tumores endometriales tipo I y II.

Características de los tumores de endometrio tipo I y II

Característica	Tipo I	Tipo II
Características clínico-patológicas		
Relación a estrógenos	Sí	No
Lesión precursora	Hiperplasia	Carcinoma intraepitelial
Años	Joven	Mayor
Tipo histológico	Endometriode	No-endometriode
Grado	1 o 2	3
Estadio	1	Más avanzado
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Características genéticas		
Ploidía	Diploides	Aneuploides
Mutación TP53	10% -20% (al final del evento)	60% -90% (inicio temprano)
Inactivación PTEN	35%-50%	5%-10%
Sobreexpresión de la proteína ErbB2	10%-15%	20% -25% (serosos: 60%)
Sobreexpresión de EGFR	10%-30%	60%-80%
Mutación KRAS	15%-30%	0%-5%
La inestabilidad de microsatélites	20%-30%	0%-5%

Tabla 4. Características de los tumores de endometrio tipo I y II. Burke WM, Gold MA. Practice Bulletin Endometrial Cancer. Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2015 [citado 2 Marzo 2016]; 125(4): p. 1006-1026.

Sin embargo, la expresión conservada de los receptores de progesterona (RP) y estrógeno (RE) puede indicar un pronóstico más favorable. Los adenocarcinomas endometriales expresan receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) en aproximadamente el 57 por ciento de los casos, mientras que el 24 por ciento son negativos para los receptores. La expresión de los receptores se correlaciona con el estadio y la diferenciación del tumor. El 80 por ciento de los tumores grado 1 y el 60 – 70 por ciento de los tumores grado 2 expresan tanto RE y RP versus los tumores grado 3, expresan

RE en el 46 por ciento y RP en un 59 por ciento. Los tumores endometriales con histología grado 3, como el carcinoma seroso uterino, también expresan niveles más bajos de receptores en comparación con los carcinomas endometrioides. La supervivencia es mejor en los tumores RP (+) / RE (+) o RP (+) / RE (-) en comparación con los tumores RE (-) / RP (-) o (+) o RE (-) / RP (-). La condición de RE ha demostrado ser pronóstico en algunos estudios. Pérdida de la expresión del RP es más frecuente en los tumores metastásicos que la pérdida de la expresión de RE. ⁴¹⁻⁴⁴

IV.1.10. Estadiaje y factores pronósticos

Las características clínico-patológicas se utilizan frecuentemente para pronosticar la tendencia a la recurrencia y optimizar el tratamiento del cáncer endometrial. Existen varios factores identificables para el carcinoma de endometrio que tiene valor pronóstico. Por lo general, todos los informes en la literatura están de acuerdo en el estadio (extensión de la propagación de la enfermedad), el grado tumoral y la profundidad de la invasión como características importantes en el pronóstico de las pacientes. A causa de la gran diferencia existente entre grado clínico de extensión del tumor y la propagación observada posterior a la estadificación quirúrgica, la FIGO adoptó una clasificación por estadios quirúrgicopatológico en 1988. En el año 2009 la FIGO actualizó este sistema de estadificación, la cual intenta clasificar a los pacientes en grupos de pronóstico basado en la extensión de la enfermedad y el grado tumoral (Tabla N°5).³⁷

Sistema de estadificación FIGO 2009. Cáncer de endometrio

Estadio I [*]	Tumor contenido en el cuerpo uterino	
	IA	No invade o invade < ½ del miometrio
	IB	Invasión igual o > ½ del miometrio
Estadio II		El tumor invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero [†]
Estadio III [*]		Diseminación local y / o regional del tumor [‡]
	IIIA	El tumor invade la serosa del útero y / o anexos
	IIIB	Afectación vaginal y / o de los parametrios
	IIIC	Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y / o paraaórticos
	IIIC1	Ganglios linfáticos pélvicos positivos
Estadio IV [*]	IIIC2	Ganglios linfáticos paraaórticos (+) con o sin ganglios linfáticos pélvicos (+)
		El tumor invade la vejiga y / o mucosa intestinal y / o metástasis a distancia
	IVA	El tumor invade la vejiga y / o mucosa del intestino
	IVB	Metástasis a distancia, incluyendo metástasis intraabdominales y / o en los ganglios linfáticos inguinales

* Incluye los grados 1, 2 y 3. † Compromiso glandular endocervical sólo debe considerarse como estadio I y no como estadio II. ‡ Citología positiva tiene que indicar por separado sin necesidad de cambiar el escenario.

Adaptada desde Di Saia and Creasman

Tabla 5. Sistema de clasificación de la FIGO para Cáncer de Endometrio.

Fuente: Creasman WT, Scott D. Adenocarcinoma of the Uterine Corpus. In Di Saia PhJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. 8a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2012. p. 141-174.

Una variedad de factores ha sido identificados como marcadores pronósticos. Los que con mayor frecuencia se relacionan con la supervivencia son el estadio patológico y el grado de diferenciación. El primero de ellos es determinante de la supervivencia libre de enfermedad (SLE), de tal manera que, a 5 años, es del 90 por ciento para el estadio I, del 83 por ciento para el estadio II, del 43 por ciento para el estadio III y 20 por ciento para el estadio IV. La afectación ganglionar regional influye en la supervivencia global (SG), siendo a los 5 años del 85 por ciento cuando es negativa y del 35 por ciento en caso contrario. De hecho, la ausencia de estadificación ganglionar locoregional se debe tener en cuenta a la hora de plantear las decisiones terapéuticas.⁴⁵

Como en casi todas las neoplasias, el grado histológico es un potente factor pronóstico y predictivo, tanto para la aparición de recaídas locorregionales como de metástasis a distancia. Los tumores moderadamente diferenciados (G2) son los más frecuentes (64%), seguidos de los tumores bien diferenciados o G1 (29%) y los indiferenciados o G3 (25%). Existe una relación entre el grado de diferenciación, la invasión miometrial y afectación ganglionar. El 50 por ciento de los tumores G3 invaden más de la mitad de la pared miometrial, el 30 por ciento tiene afectación ganglionar en pelvis y el 20 por ciento en ganglios paraaórticos.^{37,45}

La invasión del miometrio es la característica patológica más relevante que influye en el riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos. Los tumores que afectan el 1/3 externo del miometrio presentan compromiso en el 25 por ciento de los ganglios linfáticos pélvicos, en confrontación con el 1 por ciento cuando los tumores invaden de manera superficial el miometrio, 5 por ciento de afectación cuando el tumor compromete el 1/3 interno y si el tumor afecta el 1/3 medio del miometrio el compromiso ganglionar pélvico es del 6 por ciento. Las metástasis para los ganglios linfáticos paraaórticos se observan con menos frecuencia, con el 1 por ciento cuando la invasión es superficial, el 3 por ciento cuando compromete el 1/3 interno, el 1 por ciento cuando afecta el 1/3 medio del miometrio y el 17 por ciento del compromiso ganglionar cuando el tumor afecta el 1/3 externo.³²

Otros hallazgos patológicos como una histología no endometriode (carcinoma seroso, células claras o carcinosarcoma) o un tamaño tumoral mayor de 2 cm aumentan el riesgo de metástasis ganglionares, a distancia y de recurrencia locorregional. Las histologías no endometrioides son más agresivas, independientemente del estadio, y se las considera de alto grado, con la correspondiente repercusión en su manejo terapéutico, con una supervivencia global del 33 por ciento, en comparación con el adenocarcinoma endometriode donde esta se aproxima al 90 por ciento. La edad es un factor pronóstico independiente. Los mayores de 60 años tienen peor supervivencia debido a tener, en general, mayor penetración miometrial y estadios más avanzados.^{32,37,45}

La citología positiva del líquido ascítico no es un factor pronóstico independiente, pero sigue recomendándose el lavado peritoneal en el protocolo quirúrgico, porque puede asociarse a otros factores negativos como la invasión ganglionar o de la serosa uterina. La sobreexpresión de p53 se asocia a neoplasias no endometrioides, menos diferenciadas y con mayor índice de proliferación. HER-2 está sobreexpresado en el 10-15 por ciento de los carcinomas endometriales, principalmente en tumores de alto grado, con histología seroso-papilar y estadios avanzados, correlacionándose con un peor pronóstico. La expresión de receptores de estrógenos y de progesterona supone cierto grado de diferenciación, lo que indirectamente implica menor agresividad, sobre todo en el caso de los de progesterona. La expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGF) se asocia con el grado histológico, y su expresión es un factor predictivo de supervivencia. La expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR) es predictivo de diseminación a distancia.⁴⁵

IV.1.11. Manifestaciones clínicas

Aproximadamente el 80 – 90 por ciento de las mujeres con cáncer endometrial presentan sangrado uterino anormal posmenopáusico. Debido a que la pérdida de sangre es una señal temprana de la proliferación endometrial, el 75 por ciento de las pacientes se presentan con una enfermedad en estadio inicial. Sin embargo, sólo alrededor del 15 – 20 por ciento de las pacientes con sangrado posmenopáusico presentan cáncer de endometrio. Otro síntoma más específico es la descarga vaginal profusa y acuosa.^{29,32}

En las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas, con cáncer endometrial el síntoma presente puede ser un sangrado irregular o menorragia. Hay que tener en cuenta que, otras enfermedades malignas como el cáncer cervical o vaginal se deben excluir. Los tumores de vejiga y gastrointestinales pueden exhibir un sangrado vaginal irregular y esto debe ser evaluado, pero en aquellas pacientes con enfermedad metastásica es menos frecuente que haya ausencia de sangrado vaginal.³²

Es importante saber que la gravedad de la hemorragia vaginal no se correlaciona con el riesgo de malignidad, pero el incremento de la edad y el sangrado vaginal por se están fuertemente relacionados con el riesgo de malignidad. La hemorragia posmenopáusica, incluyendo el sangrado tipo manchado, está asociado a cáncer endometrial en aproximadamente el 20% de los casos. Las mujeres premenopáusicas tienen una menor probabilidad de presentar un diagnóstico de malignidad endometrial, pero el sangrado irregular y la menorragia deben ser evaluados de acuerdo a lo recomendado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG).^{29,32}

El cáncer de endometrio se puede presentar como una citología anormal durante un examen pélvico de rutina con una prueba de Papanicolaou. Las células glandulares endometriales atípicas diagnosticadas en la citología cervical deben ser evaluadas teniendo en cuenta que las células malignas pueden surgir del cérvix o del útero (69). Las pacientes con estadios más avanzados del cáncer endometrial pueden tener síntomas como: dolor pélvico, hematuria, hematoquecia, obstrucción renal, distensión abdominal, síntomas pulmonares, dolor de espalda o linfedema.^{29,32}

IV.1.12. Diagnóstico

La evaluación de la paciente para confirmar o sospechar malignidad, incluye una historia clínica completa, la cual debe interrogar la presencia de los factores de riesgo asociados con el cáncer endometrial como: la obesidad, la hipertensión, la diabetes mellitus, el uso de estrógenos o tamoxifeno, la nuliparidad, antecedentes familiares (cáncer de colon, endometrio, mama u ovario) y radioterapia pélvica previa; el examen físico hace parte de la evaluación, incorporando la inspección vaginal y el examen rectovaginal. Todo lo anterior con el objetivo de excluir extensión de la enfermedad al cuello del útero, metástasis vaginales y compromiso anexial. Sin embargo, como se mencionó la mayoría de las pacientes con carcinoma endometrial consultan cuando presentan la enfermedad en estadio temprano y por lo tanto no presentan alteraciones significativas durante la exploración pélvica.³⁷

Los procedimientos ambulatorios como: la ecografía transvaginal y biopsia endometrial por aspiración curetaje, puede establecer el diagnóstico en más del 90 por ciento de los pacientes con sospecha de cáncer de endometrio. El diagnóstico del cáncer de endometrio es histológico y se realiza mediante biopsia de endometrio. La decisión de cuándo se debe realizar una biopsia de endometrio depende de que la paciente este sintomática o no. La medición ecográfica del grosor en mujeres premenopáusicas no tiene valor diagnóstico y no se debe realizar. La decisión de evaluar histológicamente el endometrio se debe basar en la sintomatología y la presentación clínica.¹⁹

Existen varias herramientas para biopsias endometriales, tales como la cureta de Novak, el catéter de aspiración Pipelle o aspirador Vabra, los cuales permiten realizar la biopsia del endometrio de manera ambulatoria sin anestesia general. La información proporcionada por los hallazgos histológicos de la biopsia de endometrio puede ser suficiente para la evaluación y la planificación preoperatoria. Sin embargo, el muestreo con el catéter Pipelle puede no ser factible en algunas mujeres posmenopáusicas debido a la estenosis cervical.²⁹

Cuando los hallazgos histológicos de una biopsia de endometrio son insuficientes para confirmar el diagnóstico, se recomienda la dilatación cervical y el legrado, aunque este procedimiento requiere anestesia y se ha observado que subestima la enfermedad. Una biopsia de endometrio bajo histeroscopia es el estándar de oro para el diagnóstico de cáncer endometrial, con una mayor precisión que la dilatación y curetaje a ciegas. Por lo tanto, la estrategia recomendada para la investigación del sangrado uterino anormal es la realización de una ecografía pélvica transvaginal (US-TV), con una biopsia de endometrio en los casos de aumento del grosor endometrial y una histeroscopia cuando el diagnóstico es incierto. En las mujeres menopáusicas, cuando el grosor endometrial es de 5mm en la US-TV tiene una sensibilidad (S) del 90 por ciento y una especificidad (E) del 54 por ciento en comparación con S: 98 por ciento y E: 35 por ciento, cuando el grosor del endometrio es <3mm. Por lo tanto, un grosor endometrial < 4 mm no requiere la realización de biopsia endometrial, pero cuando es >4 mm requerirá una evaluación alternativa.¹⁹

IV.1.12.1. Estadificación preoperatoria

El cáncer endometrial es una patología que se estadifica de forma quirúrgica y la mayor parte de los pacientes consultan con su enfermedad confinada al útero. Es así, que la evaluación prequirúrgica de rutina para detectar metástasis en aquellas pacientes con cáncer endometrial por medio de pruebas imagenológicas no se requiere (39,47, 70).^{19,25,46}

Por otro lado, la evaluación preoperatoria de la enfermedad metastásica por medio de imágenes (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM] o la tomografía por emisión de positrones [PET / CT]), la medición del CA125 en suero o ambos, puede ser importante en aquellas circunstancias en las cuales la paciente es clínicamente inoperable por presentar: comorbilidades médicas, síntomas que proponen la existencia de metástasis en lugares inusuales (hueso, sistema nervioso central) y cuando los hallazgos histológicos prequirúrgicos muestran un carcinoma de alto grado (grado 3 endometrioides, células claras, seroso papilar y carcinosarcoma).^{19,25,46}

Se han estudiado diferentes métodos de diagnóstico por imagen, en un intento de conocer la extensión de la enfermedad antes de llevar a la paciente a cirugía. Sin embargo, estas técnicas de imagen intentan evaluar el grado de invasión al miometrio y al cérvix, asociado con el grado de invasión extrauterina y la afectación ganglionar, para planificar de manera adecuada la cirugía. En ningún momento, las técnicas de imagen presentan superioridad al estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, pero en un momento dado pueden dar una información importante para planificar el mejor tratamiento quirúrgico, ya que se trata de pacientes con una edad avanzada y en ocasiones con comorbilidades médicas importantes, que pueden representar un freno en el momento de realizar la cirugía. Las diferentes técnicas de imagen que se utilizan para examinar la extensión del tumor previa a la cirugía son: La ecografía, examen que resulta útil para valorar el tamaño del tumor, estudiar los anexos y evaluar la infiltración del miometrio y del estroma cervical.^{19,25,46}

La resonancia magnética (RM), es la técnica de imagen que más se utiliza, ya que tiene una buena sensibilidad para evaluar el compromiso miometrial y

cervical, además puede valorar la presencia de adenopatías patológicas pélvicas y/o paraaórticas. A pesar de que tiene sus limitantes, es la prueba que presenta el mejor rendimiento a pesar de su alto costo. La tomografía axial computarizada (TAC), no es una prueba útil para evaluar la invasión del miometrio, pero si detecta la enfermedad extrapélvica a nivel retroperitoneal, visceral y peritoneal, por esta razón debe ser empleada en el estudio de extensión del cáncer de endometrio tipo II.^{19,25,46}

IV.1.13. Tratamiento

Una vez que se establece el diagnóstico de cáncer de endometrio, se definen los exámenes complementarios para definir las opciones de tratamiento quirúrgico. Los exámenes de rutina incluyen cuadro hemático, perfil metabólico y evaluación metastásica con radiografía de tórax y la evaluación clínica. Solo se realizarán estudios complementarios con resonancia o tomografía en caso especiales cuando exista evidencia de enfermedad peritoneal, metástasis evidente en radiografía de tórax o presencia de ganglios supraclaviculares, y/o en el caso de tumores de alto riesgo como en el caso de tumores endometrioides grado 3, seroso papilar, de células claras y carcinosarcoma.^{37,47}

Otra posible indicación para la evaluación de metástasis se presenta en los casos de pacientes que por su condición médica se convierten en pacientes no operables y en quienes un estudio de extensión sería de utilidad para definir el manejo a seguir. Debido a que la gran mayoría de las pacientes presentan una enfermedad limitada al útero, pueden ser manejadas solo con cirugía, con altas tasas de curación. El manejo quirúrgico definitivo incluye la realización de linfadenectomía para clasificación quirúrgica. La vía de abordaje quirúrgica será considerada acorde con la experiencia del cirujano pudiéndose incluir la vía abdominal, vaginal, laparoscópica total o asistida y robótica.^{32,48}

El manejo quirúrgico incluye la realización de histerectomía total (incluyendo el cérvix), salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y paraaórtica. La linfadenectomía pélvica y paraaórtica debería ser siempre realizada ya que se ha demostrado una mayor tasa de supervivencia en los pacientes en quien se ha

realizado. Además, la inspección clínica de los ganglios parece no tener utilidad ya que menos del 10% de los pacientes con metástasis ganglionar demostraron crecimiento de estos.^{49,50,51}

Sigue abierta la discusión en cuanto a la extensión y necesidad de la linfadenectomía, principalmente paraaórtica. Esto debido a que la afectación de ganglios paraaórticos de manera aislada es menor al 3.5 por ciento, por lo que la recomendación sería de realizarla solo en casos seleccionados cuando el tumor sea de alto riesgo. No realizar linfadenectomía pélvica y paraaórtica, es recomendado por algunos autores cuando se demuestre histología endometrioide grado 1 o 2, con compromiso biometría menor del 50 por ciento y tumor de menos de 2 cm que serían lesiones de bajo riesgo para metástasis; pero este tipo de conducta no es siempre posible ya que no se cuenta en todas las instituciones, la realización de un estudio histológico completo intraoperatorio para tomar esta decisión.^{19,52}

Además, es difícil identificar este tipo de pacientes ya que no existe en la actualidad un modelo de predicción fiable. A pesar de que la estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), no incluye el estudio del líquido citológico algunos continúan recomendando la realización de citología de líquido peritoneal y en caso de no presencia de líquido peritoneal se realice lavado peritoneal con 100 ml de solución salina normal. Biopsia del epiplón se considera en caso de evidencia macroscópica de compromiso de este o compromiso de los anexos o histología de alto riesgo.^{19,37}

La vía de manejo y estadificación quirúrgica tradicionalmente ha sido por laparotomía, sin embargo, la vía laparoscópica ha venido ganando terreno. Aunque los tiempos quirúrgicos son generalmente más largos, las complicaciones intraoperatorias son similares, con una clara ventaja en cuanto a la recuperación posquirúrgica sin comprometer la sobrevida sin progresión y la recurrencia a largo plazo comparada con la laparoscopia abierta. Sin embargo, la vía laparoscópica tiene un riesgo elevado de convertirse en abierta y este riesgo es directamente proporcional al índice de masa corporal (IMC), que en las pacientes muy obesas podría no permitir ángulos de movimiento para una cirugía

adecuada. Otra opción de manejo es la cirugía por asistencia robótica con resultados similares a los encontrados para laparoscópica.^{53,54}

En cuanto a la vía vaginal, no es recomendada por la limitación que se presenta para la estadificación adecuada por la imposibilidad de realizar resección de ganglios pélvicos y paraaórticos necesaria y recomendada por lo que no es técnica quirúrgica habitual. Aun así, existen algunos estudios que justifican su utilidad en pacientes seleccionadas, como el caso de pacientes ancianas o con comorbilidades que contraindiquen cirugías abdominales y que se consideren con enfermedad confinada al útero.^{55,56}

La clasificación del cáncer de endometrio es quirúrgica. Las clasificaciones clínicas pueden generar error y estadios I clínicos al ser revalorados en el postquirúrgico demuestran metástasis a ganglios pélvicos, paraaórticos, anexos y extrauterinos en un 9, 6, 5 y 4 por ciento respectivamente como se demostró en el estudio GOG-33. Es por tanto importante el manejo quirúrgico no solo como tratamiento sino como Estadificación quirúrgica para definir la necesidad de terapia adyuvante, según esta clasificación posquirúrgica.^{37,51,57}

Además, la estadificación quirúrgica, junto con el tipo histológico y las características clínicas de las pacientes nos permitirán clasificarlas en grupos y esta a su vez definir el manejo adyuvante. Se clasifica a las pacientes como de riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto o riesgo alto. Se considera pacientes de riesgo bajo a aquellas pacientes con tumor limitado al endometrio de grado 1 y 2; riesgo alto para histología de tumores serosos o de células claras, o en estadio III- IV. Los estadios intermedios son pacientes con estadios I- II, que pueden subdividirse en riesgo intermedio alto o bajo de acuerdo con factores de riesgo y edad de la paciente.^{37,57}

Estos factores de riesgo incluyen invasión del espacio linfovascular, tumores grado 2 y 3 y el compromiso mayor de un tercio del miometrio. Para ser clasificados como riesgo intermedio alto, las pacientes menores de 50 años deben cumplir con los tres factores de riesgo; pacientes entre 50 y 69 años, 2 factores de riesgo; y las pacientes mayores de 70 años, con un solo factor de riesgo.^{32,37,57}

El estudio GOG-99 definió el beneficio del manejo adyuvante para aquellos pacientes con riesgo intermedio alto, considerando que estas pacientes se benefician de manejo adyuvante con radioterapia, ya que tenían menor recurrencia y mayor supervivencia libre de progresión. Sin embargo, el manejo para aquellas pacientes con riesgo menor a intermedio alto no está claro en cuanto al beneficio de la terapia adyuvante con radioterapia. Algunos estudios sugieren no tratar con radioterapia a estas pacientes por las complicaciones asociadas a la radioterapia sin evidencia de beneficio para la supervivencia libre de enfermedad y la recurrencia. Aún no está claro el beneficio del manejo quirúrgico sin adyuvancia para estas pacientes.^{32,57}

Para los estadios avanzados que se extienden más allá del útero (estadios III-IV), el pronóstico es peor. Aunque estos cánceres solo representan el 15 por ciento de todos los cánceres de endometrio, son los responsables de la mitad de las muertes por esta causa, con un pronóstico de supervivencia a 5 años menor al 20 por ciento. Para estos pacientes el enfoque ideal debe combinar el manejo con cirugía, quimioterapia y terapia de radiación. Para los estadios avanzados o recurrencias se considera como citorreducción óptima un volumen tumoral menor de 2 cm, ya que con estos volúmenes las tasas de supervivencia sin progresión y de recurrencia son menores. Lograr una citorreducción óptima entonces mejora el pronóstico de manera significativa comparado con aquellas pacientes que tiene enfermedad irreseccable. Esto es aplicable tanto para lesiones primarias en estadios avanzados como para las lesiones que se presentan como recurrencia que sean susceptibles de citorreducción.^{58,59}

En cuanto al manejo adyuvante de la enfermedad avanzada, es difícil de establecer cuál sea el esquema óptimo de manejo. Esto es en parte debido a la heterogeneidad de las formas de presentación de la enfermedad avanzada que se puede manifestar como lesiones ganglionares microscópicas, lesiones macroscópicas o incluso por metástasis a distancias. A pesar de ello la enfermedad en estadio avanzado incluso cuando la extensión es de carácter microscópica, se beneficia de terapia adyuvante.^{19,60}

Para los estadios avanzados el beneficio del manejo con quimioterapia está claro. Este beneficio es potenciado por el uso de radioterapia. El manejo quimioterapéutico si bien mejora el pronóstico general también se ha asociado con toxicidad por lo que definir el esquema óptimo de manejo, no es posible, los estudios son contradictorios en cuanto a efectividad y toxicidad. Parece ser que los esquemas más adecuados incluyan el uso de paclitaxel, doxorubicina y cisplatino; aunque esquemas que incluyen paclitaxel y carboplatino podrían ser igual de eficaces con menor toxicidad para el paciente.^{61,62}

Para aquellos pacientes en estadios avanzados con lesiones irreseccables, pacientes con recurrencia de la enfermedad o en aquellos pacientes que simplemente no desean tratamientos agresivos quirúrgicos, la opción de manejo es la terapia con tamoxifeno y progestágenos (medroxiprogesterona o megestrol). Esta terapia se reserva como manejo paliativo y no se debe considerar como terapia adyuvante en el manejo de cáncer de endometrio.³²

Para las pacientes jóvenes con deseos de preservación de la fertilidad, que son la minoría de las pacientes; no se cuenta con la suficiente información para recomendar el manejo de preservación. Sin embargo, ante el fuerte deseo de conservación de la fertilidad y la petición de la paciente se podría asumir este manejo bajo las siguientes condiciones:

- Tumor endometriode grado 1.
- No invasión miometrial
- Ausencia de ganglios retroperitoneales sospechosos.
- Ausencia de tumor de ovario sincrónico o de metástasis.

La paciente deberá cumplir con estas condiciones y entender que no se cuenta con la suficiente información relacionada con fertilidad y evolución del cáncer en estas circunstancias por lo que deberá firmar un consentimiento informado sobre tal situación.^{19,32}

Antes del inicio del manejo se debe asegurar que no exista enfermedad metastásica por lo que se justifica el uso de tomografía y/o resonancia, evaluación por laparoscopia y la identificación de receptores hormonales. El manejo en estas pacientes incluye el uso de progestinas principalmente

medroxiprogesterona y megestrol. El manejo definitivo se instaura en el momento que culmine la maternidad o ante la evidencia de fallo en la terapia conservadora. Si bien las mujeres con cáncer de endometrio no pierden su capacidad de fertilidad, es recomendable considerar la terapia de reproducción asistida para acelerar el proceso de reproducción para minimizar el tiempo de tratamiento conservador.⁶³

Para las pacientes que fueron diagnosticadas con cáncer de endometrio posterior a la realización de una histerectomía indicada por motivos diferentes y que por ende no se realizó una cirugía con criterio oncológico, deben ser evaluadas con cuidado para definir la utilidad de una reintervención. Para aquellas pacientes cuyo tipo histológico es endometriode, de grado 1 o 2 y con mínimo compromiso del miometrio; no se indica cirugía adicional ya que equivalen a pacientes de bajo riesgo. Si no se cumple con estas condiciones se deberá evaluar la posibilidad de reintervención basados en otras características clínicas como el tipo histológico, edad de la paciente y condición clínica actual.¹⁹

Es de tener en cuenta que hasta un 25 por ciento de las mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio son premenopáusicas. Por lo que el manejo quirúrgico que incluye la salpingooforectomía bilateral implicara la menopausia en estas pacientes con la afectación consiguiente en la calidad de vida. Para este grupo de pacientes en quienes la enfermedad es detectada en la premenopausia con estadios I y II, es posible realizar la terapia de sustitución hormonal bajo estricta supervisión y aclarando riesgos y beneficios que parecen ser similares a las de pacientes con suplementación de terapia de reemplazo hormonal por otras causas. Esto soportado por un estudio del GOG-137 que incluyo 1236 pacientes sometidas a terapia de reemplazo hormonal (TRH) versus placebo en las cuales no se logró encontrar diferencias significativas en cuanto a mortalidad y riesgo de recurrencia.^{32,64}

IV.1.14. Seguimiento

Después del tratamiento quirúrgico, con o sin terapia adyuvante, a las pacientes con cáncer endometrial se les debe realizar un programa control rutinario, con el objetivo de detectar las recurrencias y mejorar la sobrevida. Se considera que las pacientes deben ser controladas cada 3-4 meses durante los 2 primeros años y luego continuar anual. La mayoría de las recurrencias se presentan durante los 2 primeros años, razón por la cual se puede considerar una vigilancia más estrecha.^{19,37}

Durante las visitas de control se debe realizar una revisión centrada en los sistemas, con preguntas relacionadas a la pelvis, dolor en los miembros inferiores, dolor en la espalda, sangrado vaginal, cambios en los hábitos urinarios e intestinales. El examen físico, debe incluir un examen pélvico y rectovaginal. La tendencia a realizar de rutina la citología de la cúpula vaginal para detectar recurrencias se ha observado que no es rentable y que la mayoría de las recurrencias se palpan durante el examen clínico o están asociadas a los síntomas de la paciente.^{19,37}

Aquellas pacientes con un riesgo bajo o intermedio por lo general no requieren estudios imagenológicos de rutina, para evaluar las recurrencias. Las pacientes que consultan refiriendo síntomas nuevos o empeoramiento de los síntomas abdominales y/o pélvicos, deben ser evaluadas con estudios adicionales (TAC, colonoscopia). Con relación al CA125, este marcador puede ser utilizado para realizar un monitoreo de la terapia en aquellas pacientes con un adenocarcinoma de endometrio avanzado o recurrente.^{19,37}

V. HIPÓTESIS

La presencia de cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial simple con atipia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020, es alta.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Cáncer de endometrio (biopsia posoperatoria)	Neoplasia epitelial maligna de la capa interna del útero que fue el resultado del estudio histopatológico realizado a la pieza quirúrgica.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Carcinoma Endometriode Tipo I ✓ Carcinoma No Endometriode Tipo II 	Nominal
Hiperplasia endometrial (biopsia preoperatoria)	Aumento en el número de células, con características anormales de la capa interna del útero que fue el resultado del estudio histopatológico obtenido antes de un procedimiento quirúrgico, generalmente por métodos menos invasivos.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sin atipia, hiperplasia simple ✓ Sin atipia, hiperplasia compleja ✓ Con atipia, hiperplasia simple Con atipia, hiperplasia compleja 	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Numérica
Características Reproductivas	Condición que determinan la capacidad y estado de reproducción de una especie.	<ul style="list-style-type: none"> Nuliparidad Infertilidad Menarquia temprana Menopausia tardía Perimenopáusica Premenopáusica Posmenopáusica Edad Fértil 	Nominal

Terapia de estrógenos	Tratamiento hormonal sustitutivo usado durante la menopausia y otras condiciones patológicas.	No Sí	Nominal
Uso de tamoxifeno	Empleo de tamoxifeno (bloqueador hormonal generalmente para paciente premenopáusica) en el tratamiento/prevención de ciertas condiciones patológicas.	No Sí	Nominal
Enfermedades asociadas	Estados patológicos que se presentan en conjunto a la enfermedad estudiada, las cuales pueden incidir en la aparición o no de esta.	Diabetes Mellitus Obesidad Hipertensión Arterial Enfermedad Tiroidea Síndrome de Lynch Enfermedad de Cowden	Nominal
Tratamiento quirúrgico	Procedimiento que implica la manipulación mecánica de las estructuras anatómicas con un fin medico ya sea diagnóstico, terapéutico o pronostico.	Histerectomía Total Abdominal más Salpingooforectomía Bilateral con o sin linfadenectomía Otras	Nominal

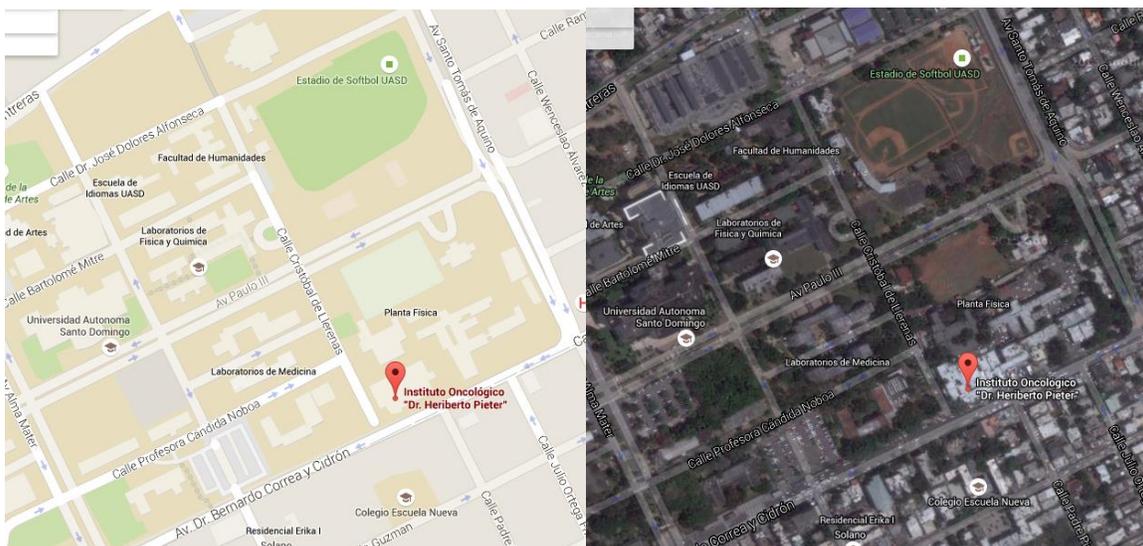
VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, con el propósito de determinar el cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020. (Ver anexos XIII.1. Cronograma).

VII.2. Área de estudio

El estudio fue realizado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, el cual se encuentra ubicado en la avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón número 1, Zona Universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana. Delimitado, al norte, por la Avenida José Contreras; al sur, por la Av. Correa y Cidrón; al este, por la Ave. Santo Tomás de Aquino; y al oeste, por la calle Rafael Augusto Sánchez Ravelo (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico

Vista aérea

VII.3. Universo

El universo estuvo constituido por 762 pacientes con cáncer de endometrio sometidas a procedimiento quirúrgico por el departamento de Ginecología Oncológica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.

VII.4. Muestra

La Muestra estuvo constituido por 23 pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por cáncer de endometrio con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

1. Pacientes con cáncer de endometrio.
2. Pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial.

VII.5.2. De exclusión

1. Expedientes médicos no localizables.
2. Expedientes médicos incompletos.

VII.6. Instrumento de recolección de los datos

Para la recolección de los datos se elaboró un cuestionario conformado por 8 preguntas, que contiene cinco preguntas cerradas y tres preguntas abiertas, con la finalidad de recoger la información respecto a los pacientes sometidos a procedimiento quirúrgico por cáncer de endometrio con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020, y en el cual se solicitó: la edad, características reproductivas, terapia de estrógeno, uso de tamoxifeno, enfermedades asociadas, biopsia preoperatoria, tratamiento quirúrgico y biopsia posoperatoria. (Ver Anexos XIII.2. Instrumento de recolección de datos).

VII.7. Procedimiento

Revisión de expedientes manuscritos de los pacientes a quienes se les realizó procedimiento quirúrgico por cáncer de endometrio con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 –

Mayo, 2020, en un periodo de 4 años y 5 meses. Toda información fue revisada por el sustentante. (Ver Anexos XIII.1. Cronograma).

VII.8. Tabulación

La información recopilada se registró en una base de datos creada en el programa informativo Microsoft Office Word, Excel y Epi Info 7 para su procesamiento y tabulación.

VII.9. Análisis

La información estudiada fue calculada en frecuencia simple.

VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁶⁵ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).⁶⁶ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por el investigador. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos

que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

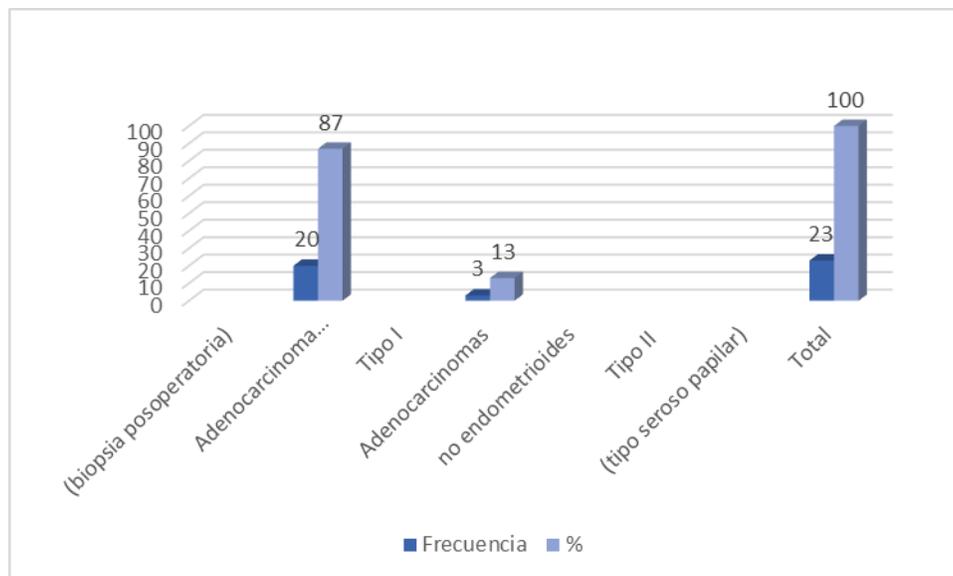
VIII. RESULTADOS

Cuadro 1. Cáncer de endometrio (biopsia posoperatoria) en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.

Cáncer de endometrio (biopsia posoperatoria)	Frecuencia	%
Adenocarcinoma endometriode Tipo I	20	87.0
Adenocarcinomas no endometrioides Tipo II (tipo seroso papilar)	3	13.0
Total	23	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 1. Cáncer de endometrio (biopsia posoperatoria) en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.



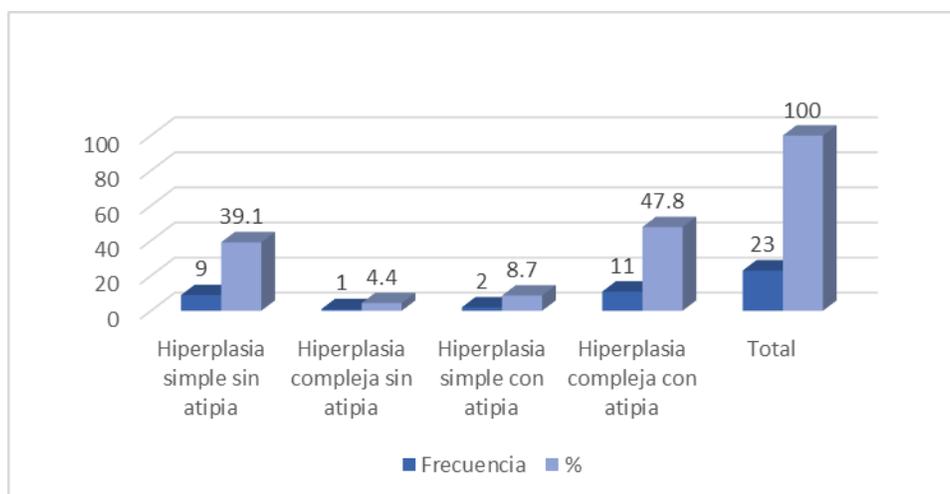
Fuente: cuadro 1

Cuadro 2. Hiperplasia endometrial (biopsia preoperatoria) en pacientes con cáncer de endometrio en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.

Hiperplasia endometrial (biopsia preoperatoria)	Frecuencia	%
Hiperplasia simple sin atipia	9	39.1
Hiperplasia compleja sin atipia	1	4.4
Hiperplasia simple con atipia	2	8.7
Hiperplasia compleja con atipia	11	47.8
Total	23	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 2. Hiperplasia endometrial (biopsia preoperatoria) en pacientes con cáncer de endometrio en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.



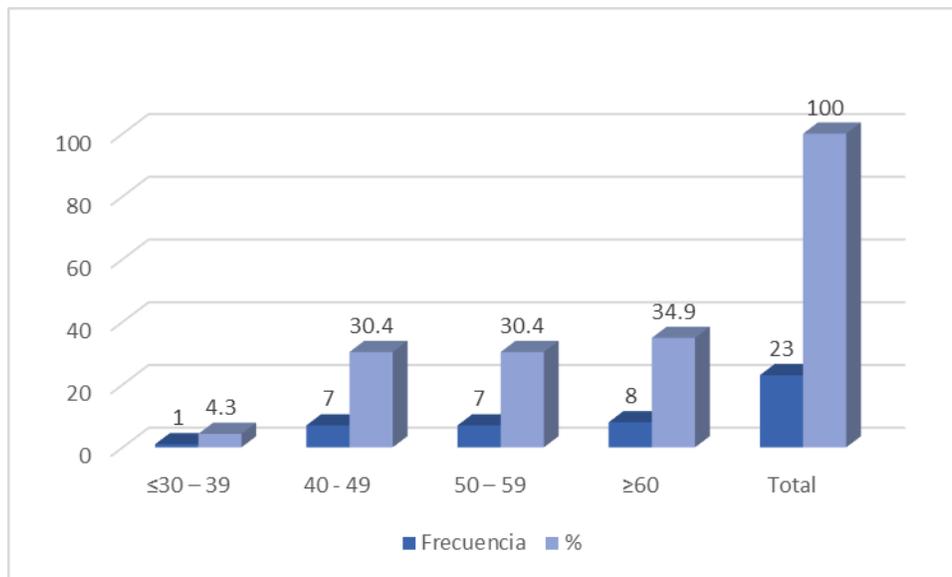
Fuente: cuadro 2

Cuadro 3. Edad de las pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.

Edad (años)	Frecuencia	%
≤30 – 39	1	4.3
40 - 49	7	30.4
50 – 59	7	30.4
≥60	8	34.9
Total	23	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 3. Edad de las pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.



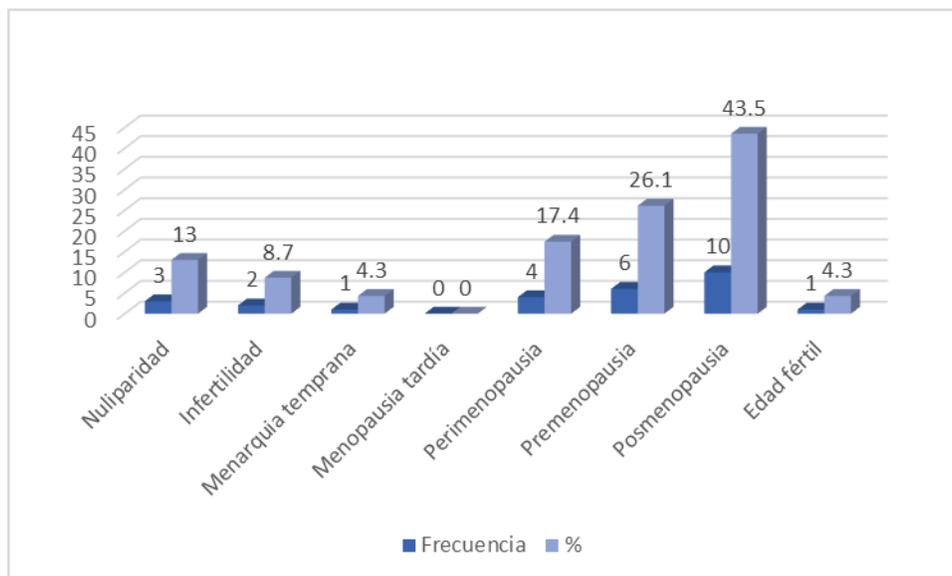
Fuente: cuadro 3

Cuadro 4. Características reproductivas de las pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.

Características reproductivas	Frecuencia	%
Nuliparidad	3	13.0
Infertilidad	2	8.7
Menarquia temprana	1	4.3
Perimenopausia	4	17.4
Premenopausia	6	26.1
Posmenopausia	10	43.5
Edad fértil	1	4.3

Fuente: expedientes clínicos

Figura 4. Características reproductivas de las pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.



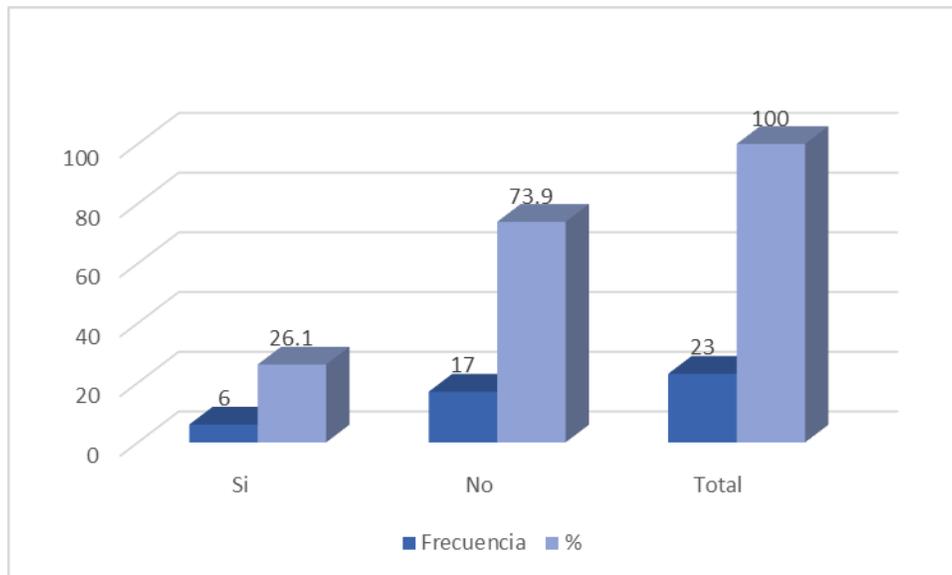
Fuente: cuadro 4

Cuadro 5. Terapia de estrógenos en pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.

Terapia de estrógenos	Frecuencia	%
Si	6	26.1
No	17	73.9
Total	23	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 5. Terapia de estrógenos en pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.



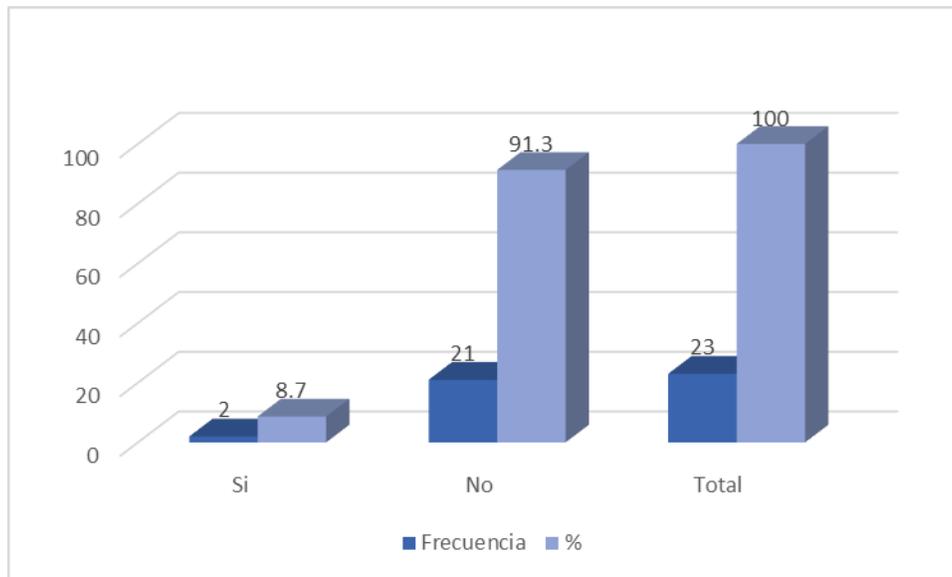
Fuente: cuadro 5

Cuadro 6. Uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.

Uso de tamoxifeno	Frecuencia	%
Si	2	8.7
No	21	91.3
Total	23	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 6. Uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.



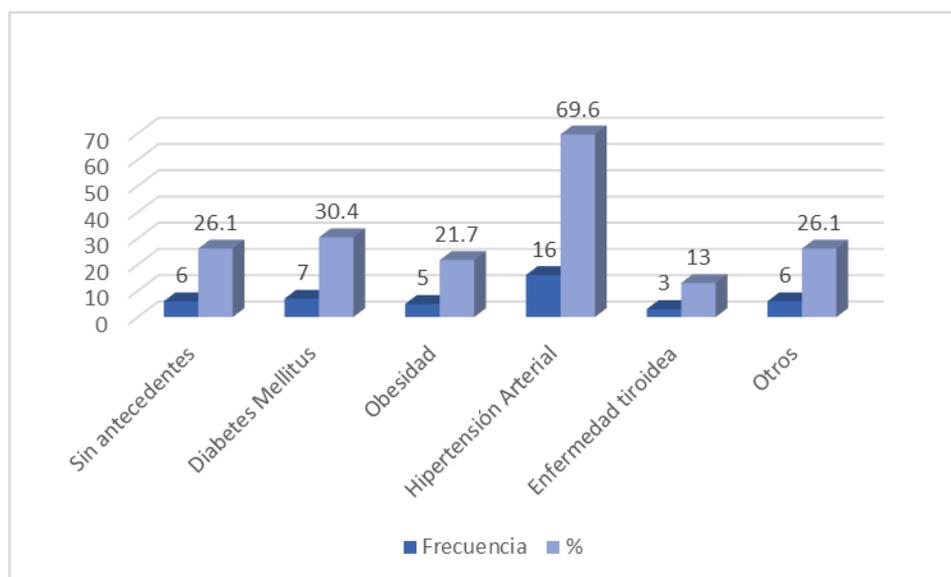
Fuente: cuadro 6

Cuadro 7. Enfermedades asociadas (comorbilidad) en pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.

Enfermedades asociadas	Frecuencia	%
Sin antecedentes	6	26.1
Diabetes mellitus	7	30.4
Obesidad	5	21.7
Hipertensión arterial	16	69.6
Enfermedad tiroidea	3	13.0
Otros	6	26.1

Fuente: expedientes clínicos

Figura 7. Enfermedades asociadas (comorbilidad) en pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.



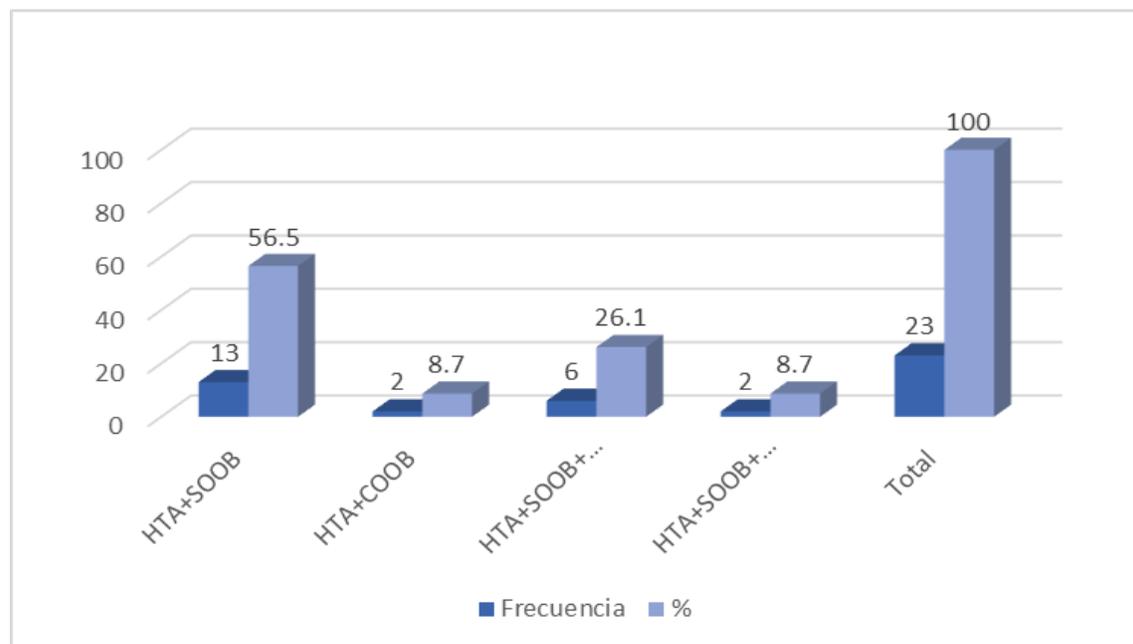
Fuente: cuadro 7

Cuadro 8. Tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.

Tratamiento quirúrgico	Frecuencia	%
HTA+SOOB	13	56.5
HTA+COOB	2	8.7
Cirugía radical (HTA+SOOB+ vaciamiento+ citología+ omentectomia)	6	26.1
HTA+SOOB+ omentectomia	2	8.7
Total	23	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 8. Tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de endometrio y biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo, 2020.



Fuente: cuadro 8

IX. DISCUSIÓN

De 23 pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por cáncer de endometrio con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2015 – Mayo 2020. En el 87 por ciento de los casos el adenocarcinoma endometriode fue el diagnóstico histopatológico posquirúrgico. En el estudio realizado por Tamayo Lien TG, Couret Cabrera MP. Epidemiología del cáncer de endometrio. Se analizaron 47 informes de biopsia correspondientes a cada paciente afectada de cáncer de endometrio. El (74,47%) presentó carcinoma endometriode. El (86%) de las lesiones bien diferenciadas estaban en estadio I. En el estudio realizado por Zeferino-Toquero M, Bañuelos-Flores J, Maytorena-Córdova G, Reyna-Amaya H, Acevedo-Vega MF; sobre Incidencia de cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial, el total de los pacientes con malignidad en el reporte definitivo, en todas el tipo histológico fue carcinoma endometriode. En el estudio realizado por Betania Mazon y Victor Olgui sobre la Concordancia entre el estudio preoperatorio y definitivo en Cáncer de Endometrio, en el estudio histopatológico definitivo, el 77 por ciento correspondieron a variedad histológica endometriode y 21 por ciento a no endometriode (14 por ciento seroso, 1 por ciento de células claras y 6 por ciento mixto).

La hiperplasia compleja con atipia e hiperplasia simple sin atipia fueron las variantes histológicas prequirúrgicas más frecuentes con un 57.8 y 39.1 por ciento respectivamente. En el estudio realizado por Zeferino-Toquero M, Bañuelos-Flores J, Maytorena-Córdova G, Reyna-Amaya H, Acevedo-Vega MF; sobre Incidencia de cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial, se encontraron 86 pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia a quienes se realizó histerectomía, de ellas 16 con cáncer de endometrio endometriode. El cáncer se encontró en 2 de 61 pacientes con hiperplasia simple sin atipias (3.2%). En ninguna de las seis pacientes con hiperplasia simple con atipias (0%) y en 19 pacientes con hiperplasia compleja con atipias se documentó cáncer de endometrio en 14 (73.7%).

El 95.7 por ciento de los casos (22 pacientes), eran mayor de 40 años, siendo las mayores de 60 años las que predominan con un 34.9 por ciento (8 pacientes), con una edad media de 55.1 años. En el estudio realizado por Zeferino-Toquero M, Bañuelos-Flores J, Maytorena-Córdova G, Reyna-Amaya H, Acevedo-Vega MF; sobre Incidencia de cáncer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial, el promedio de edad de las pacientes fue de 51.3 años con límites de 36 y 76 años. En el estudio realizado por Tamayo Lien TG, Couret Cabrera MP. Epidemiología del cáncer de endometrio. El 46.80 por ciento estaba en el grupo de edad entre los 60-75 años.

El 43.5 por ciento (10 pacientes) eran posmenopáusicas, mientras que el 13 por ciento, correspondiendo a 3 pacientes eran nulíparas. En el estudio realizado por Isabel Alvarado Cabrero sobre Adenocarcinoma de endometrio: Conceptos actuales, el 25 por ciento de los casos eran en pacientes posmemopausicas. En el estudio realizado por Dania Tamayo y Martha Couret sobre la epidemiologia del cáncer de endometrio, la nuliparidad se vio en 10 pacientes para un 21.27 por ciento; la menarquia precoz en 4 pacientes para un 8.51 por ciento y la menopausia tardía en 11 pacientes para un 23.40 por ciento.

El uso de terapia estrogénica se identificó en 6 pacientes para un 26.1 por ciento. En el estudio realizado por Orlando Perera, Lisbet Molina y Jenny Torres sobre la caracterización de la hiperplasia endometrial en el Hospital Ginecobstetrico Docente Profesor Eusebio Hernandez, el tratamiento hormonal fue utilizado en el 67.5 por ciento de las pacientes.

El tamoxifeno fue utilizado en el 8.7 por ciento de los casos (2 pacientes). En el estudio realizado por Dania Tamayo y Martha Couret sobre la epidemiologia del cáncer de endometrio, el uso del tamoxifeno se vio en 2 pacientes para un 4.25 por ciento de los casos de las 47 pacientes estudiadas.

La hipertensión fue la comorbilidad predominante con un 69.6 por ciento de los casos (16 pacientes), seguido de la diabetes mellitus con un 30.4 por ciento (7 pacientes) y la obesidad con un 21.7 por ciento (5 pacientes). En el estudio realizado por Orlando Perera, Lisbet Molina y Jenny Torres sobre la caracterización de la hiperplasia endometrial en el Hospital Ginecobstetrico

Docente Profesor Eusebio Hernández, el factor de riesgo mas asociado fue la obesidad en 46.1 por ciento de los casos, el 29.8 por ciento eran diabéticas y el 20.1 por ciento de las pacientes eran hipertensas. En el estudio realizado por Dania Tamayo y Martha Couret sobre la epidemiologia del cáncer de endometrio, la hipertensión se presentó en el 74.4 por ciento (35 pacientes), seguida de la obesidad y la diabetes con un 63.83 por ciento y 42.55 por ciento respectivamente, en 31.91 por ciento estos tres factores se presentaron simultáneamente.

La histerectomía total abdominal más salpingooforectomia bilateral fue el procedimiento quirúrgico más realizado con un 56.5 por ciento de los casos.

X. CONCLUSIÓN

1. En el 87 por ciento de los casos (20 pacientes) el diagnóstico histopatológico posquirúrgico fue el adenocarcinoma endometrioide.
2. La hiperplasia compleja con atipia e hiperplasia simple sin atipia fueron las variantes histológicas prequirúrgicas más frecuentes con un 57.8 y 39.1 por ciento respectivamente.
3. De 23 pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por cáncer de endometrio con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial, el 95.7 por ciento de los casos las pacientes eran mayores de 40 años, siendo el intervalo de edad más afectado el mayor a 60 años con 8 pacientes (34.9 por ciento). Solo hubo 1 paciente menor a 40 años (4.3 por ciento). La edad media fue de 55.1 años.
4. En las características reproductivas de las pacientes, el 43.5 de las pacientes (10 pacientes) eran posmenopáusicas, nulíparas 3 pacientes (13.0 por ciento), 1 paciente presentó una menarquia temprana para un 4.3 por ciento.
5. El uso de terapia estrogénica se identificó en 6 pacientes para un 26.1 por ciento de los casos.
6. El tamoxifeno fue utilizado en el 8.7 por ciento de los casos (2 pacientes).
7. La hipertensión fue la comorbilidad predominante con un 69.6 por ciento de los casos (16 pacientes), la diabetes mellitus se presentó en 7 pacientes (30.4 por ciento) y la obesidad en 5 pacientes (21,7 por ciento).
8. La histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral fue el procedimiento quirúrgico más realizado con un 56.5 por ciento de los casos (13 pacientes) y solo a 6 pacientes (26.1) se le realizó cirugía radical de endometrio.

XI. RECOMENDACIONES

1. Implementar el uso de la histeroscopia diagnóstica en pacientes de edad avanzada con altas sospechas de malignidad en el endometrio, para así tener un tratamiento puntual y adecuado en ellas.
2. Incrementar la preparación sobre el uso e interpretación del diagnóstico histopatológico en pacientes con patología endometrial.
3. Promover la realización de campañas educativas permanentes a la población femenina, encaminadas a señalar la importancia de la evaluación médica oportuna en el curso de cualquier patología en general y de la patología endometrial en particular.
4. Normatizar la relación del estudio histopatológico pre y post quirúrgico de todas las patologías endometriales con énfasis en las mujeres en edad adulta, en quienes se sospecha un proceso maligno de estas enfermedades, para así poder establecer un diagnóstico definitivo.
5. Es necesario continuar este tipo de investigación para seguir desarrollando estudios de la patología endometrial para tener diagnósticos más fidedignos y a la vez un correcto tratamiento.
6. Para conseguir el más preciso diagnóstico de patologías endometriales, es necesario el llenado completo de la solicitud de los datos generales del paciente, cuadro clínico, evolución de la enfermedad y el diagnóstico clínico. Con esto, se podrá realizar una adecuada correlación clínico-patológica, objetivo principal de cualquier especialidad médica.

XII. REFERENCIAS

1. Moises Zeferino, Joel Boñuelos. Incidencia de cancer de endometrio en pacientes con biopsia preoperatoria de hiperplasia endometrial. *Ginecol Obstet Mex* 2013;81:519-524. Disponible en: gom139e.pdf (medigraphic.com)
2. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A., 2012. *Cancer Statistics, 2012*. CA: a cancer journal for clinicians, 62(1):10-29.
3. Heitmann R. Anatomía del sistema reproductor femenino. In DeCherney A, Nathan L, Laufer N, et al, editores. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology*. 11a ed. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc; 2013. p. Disponible en <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.unilibrebaq.edu.co:8084/content.aspx?bookid=498§ionid=41008589>.
4. Graciela Tamayo Lien, Martha Patricia Couret Cabrera. Epidemiología del cáncer de endometrio. *Rev Cubana Obstet Ginecol* vol.41 no.3 Ciudad de la Habana jul.-set. 2015.
5. Garnica, Johanna. Características Clínico-Patológicas de las Pacientes con Carcinoma Endometrial en Etapa Clínica I y Resultados de Tratamiento: Análisis Poblacional y Perspectiva Institucional. Mexico, DF. Junio 3013. Disponible: <http://www.incanmexico.org/incan/docs/tesis/2014/subespecialidad/Tesis%20RO%20Garnica.pdf>
6. Baggish MS. Anatomy of the Uterus. In Baggish MS, Valle RF, Guedj H. *Hysteroscopy Visual Perspectives of Uterine Anatomy Physiology and Pathology*. 3a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 1526.
7. González J, González E. Embriología y anatomía del aparato reproductor femenino. In González-Merlo J, González Bosquet E, González Bosquet J. *Ginecología*. 9a ed. España: Elsevier; 2014. p. 1-21.
8. Bulub SE. Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis. In Melmed Sh, Polonsky KS, Larsen R, et al, editores. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2016. p. 589-663.

9. Standring S. Female reproductive system. In Standring S, Anand N, Birch R, et al, editores. Gray's Anatomy. 41a ed. Londres: Elsevier; 2016. p. 1288-1313.
10. Gartner LP. Female Reproductive System. In Gartner LP. Textbook of Histology. 4a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2017. p. 529-558.
11. Lessey BA, Young SL. The Structure, Function and Evaluation of the Female Reproductive Tract. In Strauss JF, Barbieri RL, Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 7a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2014. p. 192-235.
12. Colgan TJ, Weir MM. Endometrial Hyperplasia and Carcinoma, Extrauterine Cancer, and Unusual Tumors. In Bibbo M, Wilbur DC, Abdul-Karim FW, et al, editores. Comprehensive Cytopathology. 4a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2015. p. 198-219.
13. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 2014 [citado 14 Diciembre 2015]; 64(1): p. 9-29. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21208/full>.
14. SEER 21 2012–2016. Disponible: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
15. Elshaikh M, Munkarah A, Robbins J, Laser B, Bhatt N, Cogan Ch, et al. The impact of race on outcomes of patients with early stage uterine endometrioid carcinoma. Gynecologic Oncology. 2013; 128(2): p. 171-174. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.consultaremota.upb.edu.co/#!/content/journal/1s2.0-S0090825812008426>.
16. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. Radiotherapy and Oncology [Internet]. 2015 [citado 16 Abril 2016]; 117(3): p. 559-581. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es.ezproxy.unilibrebaq.edu.co/#!/content/journal/1s2.0-S0167814015006180>.
17. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. Cancer

- Causes Control [Online]. 2010 [5 Enero 2016]; 21(11): p. 1851-1856. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2962676/>.
18. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization. [Online].; Francia: IARC; 2012 [cited 5 Enero 2016]. *GLOBOCAN "ESTIMATED CANCER INCIDENCE, MORTALITY AND PREVALENCE WORLDWIDE IN 2012"*. Disponible en: http://www.globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
 19. Burke WM, Gold MA. Practice Bulletin Endometrial Cancer. Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2015 [citado 2 Marzo 2016]; 125(4): p. 1006-1026. Disponible en: http://ovidsp.tx.ovid.com.ezproxy.unilibrebaq.edu.co:8084/sp3.19.0a/ovidweb.cgi?&S=FHICFPKINODDNOFHNCIKLFOBCABPAA00&Browse=Toc+Children%7cYES%7cS.sh.3561_1460827607_44.3561_1460827607_56.3561_1460827607_65.3561_1460827607_66.356.
 20. WCRF: World Cancer Research Fund International. [Online].; Londres; 2013 [cited 7 Marzo 2016]. Endometrial Cancer 2013 Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer [aprox.1 pantalla]. Disponible en: <http://www.wcrf.org/sites/default/files/EndometrialCancer-2013-Report.pdf>.
 21. Garg K, Soslow RA. Endometrial Carcinoma in Women Aged 40 Years and Younger. Archives of Pathology & Laboratory Medicine [Internet]. 2014 [citado 5 Abril 2016]; 138(3): p. 335-342. Disponible en: <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.5858/arpa.2012-0654-RA>.
 22. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. Diabetes Care [Internet]. 2013 [citado 6 Abril 2016]; 45(1): p. 28-36. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/35/11/2402.full>.
 23. Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. Annals of Oncology [Internet]. 2011 [citado 6 Abril 2016]; 22(4): p. 884-889. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937645.1>.
 24. Luo J, Beresford S, Chen C, Chlebowski R, García L, Kuller L, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing

- endometrial cancer. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2014 [citado 7 Abril 2016]; 111(7): p. 1432-1439. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25051408.1>.
25. Burke W, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye A, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2014 [citado 7 Abril 2016]; 134(2): p. 385-392. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.018>.
 26. Barry J, Azizia M, Hardiman P. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* [Internet]. 2014 [citado 8 Abril 2016]; 20(5): p. 748-758. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688118>.
 27. Lancaster J, Powell B, Chen L, Richardson D. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2014 [citado 8 Abril 2016]; 136(1): p. 3-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.009>.
 28. Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Paley P, Mandel L, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *GYNECOLOGIC ONCOLOGY* [Internet]. 2003 [citado 17 Abril 2016]; 90(1): p. 150-157. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00232-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00232-4).
 29. Creutzberg CL, Fleming GF. Endometrial Cancer. In Bogart JA, Buchholz ThA, Foote RL, et al, editores. *CLINICAL Radiation Oncology*. 4a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2016. p. 1203 - 1229.
 30. Gerber B, Krause A , Müller H , Reimer T , Külz T , Makovitzky J, et al. Effects of Adjuvant Tamoxifen on the Endometrium in Postmenopausal Women With Breast Cancer: A Prospective Long-Term Study Using Transvaginal Ultrasound. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* [Internet]. 2000 [citado 8 Abril 2016]; 18(20): p. 3464-3470. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032586>.

31. Lu K, Daniels M. Endometrial and Ovarian Cancer in Women with Lynch syndrome: Update in Screening and Prevention. *Familial Cancer* [Internet]. 2013 [citado 9 Abril 2016]; 12(2): p. 273-277. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765559>.
32. Boggess JF, Kilgore JE. Uterine Cancer. In Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al editores. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2014. p. 1575-1591.
33. García E, Cárdenas L, Sandoval D, Mayorga H. HIPERPLASIA ENDOMETRIAL: ANÁLISIS DE SERIE DE CASOS DIAGNOSTICADOS EN BIOPSIA ENDOMETRIAL. *Rev. chil. obstet. ginecol* [Internet]. 2010 [citado 21 Abril 2016]; 75(3): p. 146-152. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262010000300002>.
34. Ellenson LH, Pirog EC. The Female Genital Tract. In Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE*. 9a ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2015. p. 991-1042.
35. Crum ChP, Duska LR, Nucci MR. Adenocarcinoma, Carcinosarcoma, and Other Epithelial Tumors of the Endometrium. In Crum ChP, Nucci MR, Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. 2a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2011. p. 517-581.
36. Mutter GL, Prat J. Endometrial Adenocarcinoma. In Mutter GL, Prat J. *Pathology of the Female Reproductive Tract*. 3a ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 370-401.
37. Creasman WT, Scott D. Adenocarcinoma of the Uterine Corpus. In Di Saia PhJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. 8a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2012. p. 141-174.
38. Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2001 [citado 24 Abril 2016]; 83(2): p. 355-362. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=11606097>.

39. Mutter GL, Lin MCh, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak E, Lees J, et al. Altered PTEN Expression as a Diagnostic Marker for the Earliest Endometrial Precancers. *JNCI* [Internet]. 2000 [citado 24 Abril 2016]; 92(11): p. 924-930. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/92/11/924>.
40. Basil JB, Goodfellow PJ, Rader JS, Mutch DG, Herzog ThJ. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2000 [citado 24 Abril 2016]; 89(8): p. 1758-1764. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(20001015\)89:8%3C1758:AI D-CNCR16%3E3.0.CO;2-A/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(20001015)89:8%3C1758:AI D-CNCR16%3E3.0.CO;2-A/full).
41. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos R, Hedrick L. The frequency of p53, kras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2000 [citado 24 Abril 2016]; 88(4): p. 814-824. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000215\)88:4%3C814:AID-CNCR12%3E3.0.CO;2-U/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0142(20000215)88:4%3C814:AID-CNCR12%3E3.0.CO;2-U/full).
42. KERNER H, SABO E, Friedman M, BECK D, Samare O, Lichtig C. An immunohistochemical study of estrogen and progesterone receptors in adenocarcinoma of the endometrium and in the adjacent mucosa. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 1995 [citado 24 Abril 2016]; 5(4): p. 275-281. Disponible en: <http://ovidsp.tx.ovid.com.ezproxy.unilibrebaq.edu.co:8084/sp-3.19.0a/ovidweb.cgi>.
43. Creasman WT. Prognostic Significance of Hormone. *Cancer* [Internet]. 1993 [citado 24 Abril 2016]; 71(4): p. 1467-1470. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.2820710411/pdf>.
44. Sutton GP, Geisler HE, Stehman FB, Joven P, Kimes TM, Ehrlich CE. Features associated with survival and disease-free survival in early endometrial cancer. *AJOG* [Internet]. 1989 [citado 24 Abril 2016]; 160(6): p. 1385-1393. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002937889908594>.
45. Greven KM, Lanciano XM, Corn B. Pathologic Stage III Endometrial. *Cancer* [Internet]. 1993 [citado 24 Abril 2016]; 71(11): p. 3697-3702. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com.ezproxy.unilibrebaq.edu.co:8084/doi/10.1002/10>

97-0142(19930601)71:11%3C3697:AID-CNCR2820711137%3E3.0.CO;2-U/pdf.

46. González-Merlo E. Cáncer de cuerpo uterino. In González-Merlo J, González Bosquet E, González Bosquet J. Ginecología. 9a ed. España: Elsevier Masson; 2014. p. 495-530.
47. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG practice bulletin No 65. Management of endometrial cancer. Obstet Gynecol [Internet]. 2005; 106(2): p. 413-425. Disponible en: http://journals.lww.com/greenjournal/Citation/2006/04000/ACOG_Practice_Bulletin__65__Management_of.43.aspx.
48. Han SS, Lee SH, Kim DH, Kim JW, Park NH, Kang SB, et al. Evaluation of preoperative criteria used to predict lymph node metastasis in endometrial cancer. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89(2): p. 168–174. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3109/00016340903370114/full>.
49. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecol Oncol [Internet]. 1995 [8 Abril 2016]; 56(1): p. 29–33. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825885710050>.
50. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer [Internet]. 2006 [8 Abril 2016]; 107(8): p. 1823–1830. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=18197112>.
51. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study.. Cancer [Internet]. 1987 [8 Abril 2016] ; 60(8 Supl): p. 2035–2041. Disponible en: http://incanmexico.org/wp_ginecologia/wp-content/uploads/GOG-33.pdf.
52. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a

paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008; 109(1): p. 11-18. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/5547081_Mariani_A_Dowdy_SC_Cliby_WA_Gostout_BS_Jones_MB_Wilson_TO_Podratz_KCPro_spective_assessment_of_lymphatic_dissemination_in_endometrial_cancer_a_paradigm_shift_in_surgical_staging_Gynecol_.

53. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 [21 abril 2016]; 27: p. 5331–5336. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2773219/>.
54. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, et al. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 [21 Abril 2016]; 199: p. 360–369. Disponible en: http://incan-mexico.org/wp_ginecologia/wp-content/uploads/comparacionde-estadificacion-quirurgica-en-endometrio.pdf.
55. Chan JK, Lin YG, Monk BJ, Tewari K, Bloss JD, Berman ML. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 [21 Abril 2016]; 97(5): p. 707–711. Disponible en: http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2001/05000/Vaginal_Hysterectomy_as_Primary_Treatment_of.12.aspx#.
56. Susini T, Massi G, Amunni G, Carriero C, Marchionni M, Taddei G, et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2005 [21 Abril 2016]; 96(2): p. 362–367. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825804008182>.
57. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2004 [21 Abril 2016]; 92: p. 744–751. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1251111/>.

<http://ovidsp.tx.ovid.com.ezproxy.unilibrebaq.edu.co:8084/sp3.19.0a/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=FGJCFPKAKGDDHOMANCIKJGJCGNNHAA00&returnUrl=ovidweb.cgi%3f%26Titles%3dS.sh.22%257c1%257c10%26FORMAT%3dtitle%26FIELDS%3dTITLES%26S%3>.

58. Wolfson AH, Sightler SE, Markoe AM, Schwade JG, Averette HE, Ganjei P, et al. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1992 [21 Abril 2016]; 45: p. 142–146. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0090825892902760>
59. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM Jr. citorreducción quirúrgica en estadio IV carcinoma endometriode de endometrio. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011 [21 Abril 2016]; 122(3): p. 608-611. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825811004173>.
60. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2010 [21 Abril 2016]; 118: p. 14–18: Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Robert_Bristow/publication/43533231Cytoreductive_surgery_for_advanced_or_recurrent_endometrial_cancer_A_metaanalysis/links/54a449b50cf256bf8bb32532.pdf.
61. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004[21 Abril 2016]; 22(11): p. 2159–138 2166. Disponible en: <http://www.kalbemed.com/Portals/6/komelib/oncology/Onkologi/Filgrastim/filgrastim%20ca%20endometrium.pdf>.
62. Sovak MA, Hensley ML, Dupont J, Ishill N, Alektiar KM, Abu-Rustum N, et al. Paclitaxel and carboplatin in the adjuvant treatment of patients with high-risk stage III and IV endometrial cancer: a retrospective study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2006 [21 Abril 2016]; 103(2): p. 451–457. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825806002472>.

63. Erkanli S, Ayhan A. Fertility-sparing therapy in young women with endometrial cancer: 2010 update. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2010 [21 Abril 2016]; 20(7): p. 1170–1187. Disponible en: http://journals.lww.com/ijgc/Abstract/2010/10000/Fertility_Sparing_Therapy_in_Young_Women_With.14.aspx.
64. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS. Randomized doubleblind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* [internet]. 2006 [21 Abril 2016]; 24(4): p. 587–592. Disponible en: http://journal.9med.net/html/qikan/zlx/lczlxxyqk/20062242/2008083113000777_252435.html.
65. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2000; VI (2): 321.
66. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2002.

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019-2021	
Selección del tema	2019	Octubre
Búsqueda de referencias		Noviembre-Diciembre
Elaboración del anteproyecto		
Sometimiento y aprobación	2020	Enero – Marzo
Ejecución de las encuestas		Abril - Mayo
Tabulación y análisis de la información		Junio – Diciembre
Redacción del informe	2021	Enero
Revisión del informe		Febrero
Encuadernación		Febrero
Presentación		Febrero

XIII.2. Instrumento de recolección de los datos

CÁNCER DE ENDOMETRIO EN PACIENTES CON BIOPSIA PREOPERATORIA
DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR.
HERIBERTO PIETER, 2015 – MAYO, 2020

Form. No. _____

Fecha: _____

Datos sociodemográficos:

1. Edad: _____ años

Datos acerca de la patología:

2. Características Reproductivas:

Nuliparidad___ Infertilidad___ Menarquia temprana___ Menopausia tardía___

Perimenopáusica___ Premenopáusica___ Posmenopáusica___ Edad Fértil___

3. Terapia de estrógenos: No___ Si___

4. Uso de tamoxifeno: No___ Si___

5. Enfermedades Asociadas:

Diabetes Mellitus___ Obesidad___ Hipertensión Arterial___

Enfermedad Tiroidea___ Síndrome de Lynch___ Enfermedad de Cowden___

6. Biopsia preoperatoria:

Sin atipia, hiperplasia simple _____ Con atipia, hiperplasia simple _____

Sin atipia, hiperplasia compleja___ Con atipia, hiperplasia compleja___

7. Tratamiento Quirúrgico: _____

8. Biopsia posoperatoria: _____

XIII.3. Costos y recursos

Humanos			
1 sustentante 1 asesor (metodológico) 2 asesores (clínicos) Personal médico calificado en número de cuatro Personas que participaron en el estudio			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	80.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	180.00
Lápices	2 unidades	10.00	30.00
Borras	2 unidades	4.00	8.00
Bolígrafos	15	2.00	30.00
Sacapuntas	unidades	8.00	8.00
computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteck 3700 Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0 Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data Proyector Cartuchos HP 45 A y 78 D	1 unidades	600.00	600.00
Calculadoras	1 unidades	75.00	75.00
Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
Económicos			
Papelería (copias)	500 copias	1.00	500.00
Encuadernación	2 informes	80.00	160.00
Alimentación		2,200.00	2,200.00
Transporte		10,000.00	10,000.00
Inscripción al curso		6,000.00	6,000.00
Inscripción del anteproyecto		15,000.00	15,000.00
Inscripción de la tesis			
Imprevistos		6,500.00	6,500.00
			Total \$41,371.00

* Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XIII.4. Evaluación

Sustentante:

Ariel Joel Ramírez Oliver

Asesores:

Dr. Tomas Ventura
Asesor Clínico

Rubén Darío Pimentel
Asesor Metodológico

Jurado:

Dr. Yunior Pimentel
Ginecólogo Oncólogo

Dr. Cesar Rodríguez
Ginecólogo Oncólogo

Autoridades:

Dr. Yunior Pimentel
Coordinador de la Residencia

Dr. Fulgencio Milanés
Jefe del Departamento

Dr. Álvaro Gartner
Jefe de enseñanza

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora Unidad de Posgrado
y Residencias Medicas

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____