

Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos Originales aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Factores que Predicen Obstrucción Tubárica luego de Embarazo Ectópico



Julio Elito Jr.

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Professor Obstetrics, Federal University of São Paulo, San Pablo, Brasil

Otro trabajo de su autoría: Elito Jr J, Han KK, Camano L. Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 84(9):864-867, 2005.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/07716000a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/dato/dat053/07716000.htm

Abstract

Objectives: We evaluated the hysterosalpingography after the clinical treatment of tubal pregnancy and the possible risk of tubal obstruction through the following parameters: beta-hCG levels, size of the adnexal mass, aspects of the image at ultrasound and color Doppler. **Materials and methods:** A total of 80 patients submitted to hysterosalpingography after tubal pregnancy treatment from April 1994 to February 2002 were divided into two groups, 30 treated with single-dose methotrexate (50 mg/m² intramuscular) and 50 received expectant management. **Results:** The patency of the ipsilateral tube was 84% and 78% after the methotrexate and expectant treatments, respectively. After the chi-squared test was performed, it was observed that the beta-hCG levels and the size of adnexal mass were directly related with the tubal obstruction risk. Other variables were not directly related to the tubal obstruction risk. **Conclusions:** In this study the probability of ipsilateral tubal obstruction depends on the beta-hCG levels and the size of adnexal mass. The increase in beta-hCG levels and in the size of adnexal mass is followed by an enhancement in tubal obstruction risk. Therefore, the beta-hCG and the size of adnexal mass may be effective for the prognostic of the reproductive future of these patients.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat053/07716000i.htm

Introducción

El embarazo ectópico (EE) ha mostrado una incidencia creciente en las últimas dos décadas y persiste como la principal causa de muerte relacionada con la gestación en el primer trimestre. Sin embargo, la mayor conciencia acerca de esta patología y la mejor sensibilidad de los inmunoensayos para detección de los niveles séricos de la subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (hCG-beta), en conjunto con los avances en la calidad de la ecografía transvaginal, posibilitan el diagnóstico temprano del EE,¹ por lo que el objetivo de salvar la vida se amplió a efectuar intervenciones que permitan preservar la trompa y la fertilidad.

La detección temprana del embarazo tubárico no complicado condujo a métodos de tratamiento menos invasivos, los cuales han reducido marcadamente la necesidad de laparotomía. Así, la cirugía

Resumen

Objetivos: Evaluamos la histerosalpingografía efectuada luego de embarazo tubárico tratado clínicamente y el riesgo de posible obstrucción tubárica a partir de los siguientes parámetros: niveles de hCG-beta, tamaño de la masa anexial, aspecto de la imagen por ecografía y Doppler color. **Pacientes y métodos:** Ochenta pacientes remitidas para histerosalpingografía luego de tratamiento por embarazo ectópico tubárico, entre abril de 1994 y febrero de 2002, fueron divididas en dos grupos, que incluyeron 30 pacientes tratadas con metotrexato en dosis única (50 mg/m² intramuscular) y 50 casos tratados con manejo expectante. **Resultados:** La permeabilidad de la trompa ipsilateral fue de 84% y 78% luego del tratamiento con metotrexato y manejo expectante, respectivamente. Luego de aplicar la prueba de chi cuadrado se observó que los niveles de hCG-beta y el tamaño de la masa anexial se relacionaron directamente con el riesgo de obstrucción tubárica, mientras que otras variables evaluadas no mostraron esta relación. **Conclusiones:** Los resultados del presente estudio indican que la probabilidad de obstrucción de la trompa ipsilateral depende de los niveles de hCG-beta y el tamaño de la masa anexial. El aumento en los niveles de hCG-beta y en el tamaño de la masa anexial fueron seguidos por mayor riesgo de obstrucción tubárica; por lo que ambos parámetros pueden resultar efectivos para pronosticar el futuro reproductivo de estas pacientes.

conservadora por laparoscopia, el tratamiento médico con metotrexato (MTX) y el manejo expectante, son alternativas con resultados muy positivos cuando se respetan los criterios para su utilización.

La evolución de la fertilidad de las pacientes con EE no complicado tratadas en forma conservadora, tanto con MTX como con manejo expectante, puede ser evaluada por histerosalpingografía (HSG) o por gestaciones ulteriores.^{2,3}

La HSG constituye un importante método de diagnóstico luego del tratamiento del EE,^{4,5} ya que si se demuestra la permeabilidad tubárica, existe la posibilidad de un embarazo espontáneo; mientras que la presencia de obstrucción bilateral tubárica indica la reproducción asistida con fertilización *in vitro* como única posibilidad de tratamiento.

Debido a que existe escasa información acerca de la evolución de la fertilidad en pacientes sometidas a tratamiento conservador, tanto con MTX como con manejo expectante, presentamos los resultados reproductivos ulteriores en las mujeres tratadas de acuerdo con nuestro protocolo de manejo expectante y MTX.⁶ En el presente estudio, analizamos mediante HSG la permeabilidad tubárica luego

Recepción: 27/11/2006 - Aprobación: 20/4/2007

Participaron en la investigación: Kyung Han y Luiz Camano. Federal University of São Paulo, San Pablo, Brasil.

de tratamiento clínico del EE. Evaluamos el posible riesgo de obstrucción tubárica a partir de los siguientes parámetros: títulos iniciales de hCG-beta, tamaño de la masa anexial, aspecto de la imagen en la ecografía y Doppler color.

Pacientes y métodos

Este estudio prospectivo se realizó entre abril de 1994 y febrero de 2002, período en el cual se diagnosticaron 380 casos de EE no complicado, 60 de los cuales fueron asignados a tratamiento sistémico con MTX (50 mg/m² intramuscular), 200 se controlaron con manejo expectante y 120 se trataron con cirugía. El tratamiento no quirúrgico fue efectuado en 260 casos, y 80 de estas pacientes fueron sometidas posteriormente a HSG, divididas en dos grupos: 30 que recibieron una dosis única de MTX, y 50 tratadas con manejo expectante.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución y todas las pacientes que participaron firmaron su consentimiento informado, en el cual se describía el procedimiento completo.

El diagnóstico del EE se realizó mediante la evaluación de la historia clínica de la paciente, examen ginecológico con ecografía transvaginal y por determinación cuantitativa de los niveles séricos de hCG-beta. Una vez confirmado el diagnóstico, las pacientes cuyas masas anexiales median 3.5 cm o más fueron evaluadas mediante dos determinaciones cuantitativas de hCG-beta, a intervalos de 24/48 horas.

La concentración sérica de hCG-beta fue medida por método de inmunoensayo (AIA-Pack beta-hCG, Tosoh Medic, Inc., Yamaguchi, Japón), de acuerdo con el Tercer Estándar Internacional. Las ecografías trans vaginales se realizaron con un transductor vaginal de 7.5 MHz, con equipamiento Synerg (General Electric, Milwaukee, EE.UU.).

Los criterios de inclusión para el tratamiento con MTX consistieron en la estabilidad hemodinámica, niveles de hCG-beta sostenidos o crecientes a intervalos de 24/48 horas, diámetro transversal de la masa anexial ≤ 3.5 cm, deseo de nuevos embarazos y consentimiento para participar en el estudio, expresado por la firma de un documento aprobado por el comité de ética de la institución.

Fueron excluidas las pacientes clínicamente inestables, con antecedentes de sensibilidad al MTX, discrasias sanguíneas, enfermedades hepáticas o renales.

Las participantes que cumplieron los criterios de selección fueron tratadas con una dosis única de MTX de 50 mg/m² por vía intramuscular, con evaluación de los niveles de hCG-beta en los días 1, 4 y 7 luego de la aplicación. El protocolo establecía que las pacientes sin disminución de los niveles de hCG-beta entre los días 4 y 7 recibirían una segunda dosis de MTX (50 mg/m²), una semana después de la primera. La disminución de los niveles de hCG-beta entre los días 4 y 7 permitió el seguimiento ambulatorio de las pacientes, en forma semanal, hasta que alcanzaron valores menores de 5 mUI/ml. En presencia de dolor abdominal significativo o la sospecha de ruptura tubárica, las pacientes fueron hospitalizadas.

Consideramos que el tratamiento había sido exitoso cuando los niveles de hCG-beta se negativizaron (< 5 mUI/ml), mientras que el fracaso fue definido por la necesidad de tratamiento quirúrgico.

La HSG se realizó luego de 3 o 6 meses de finalizar el tratamiento, ya que habitualmente en ese período desaparecen las masas anexiales en la ecografía. Los criterios de inclusión para manejo expectante fueron la estabilidad hemodinámica, descenso de los niveles de hCG-beta a intervalos de 24/48 horas, diámetro transversal de la masa anexial ≤ 3.5 cm, deseo de embarazo futuro y consentimiento para participar en el estudio, expresado en un documento firmado, aprobado por el comité de ética de la institución.

Las pacientes se monitorizaron en forma semanal, hasta que los niveles de hCG-beta cayeron por debajo de 5 mUI/ml, y se efectuó HSG una vez que la masa anexial no fue detectable por ecografía.

Tabla 1. Permeabilidad tubárica postratamiento en la histerosalpingografía de la trompa ipsilateral luego de terapia con MTX y manejo expectante.

Histerosalpingografía	MTX		Manejo expectante		Total	
	N	%	N	%	N	%
Obliteración	5	16	11	22	16	20
Permeabilidad	25	84	39	78	64	80
Total	30	100	50	100	80	100

p > 0.05

Tabla 2. Correlación de la permeabilidad tubárica en la histerosalpingografía de la trompa ipsilateral luego de MTX y manejo expectante con los títulos iniciales de hCG-beta (< 1 500, 1 500-5 000, > 5 000 mUI/ml).

hCG-beta (mUI/ml)	Obstrucción	Permeabilidad	Total	% permeabilidad
< 1 500	4	44	48	91.6
1 500-5 000	1	12	13	92.3
> 5 000	10	9	19	47.4
Total	15	65	80	81.2

p < 0.001*

Tabla 3. Correlación de la permeabilidad tubárica en la histerosalpingografía de la trompa ipsilateral luego de MTX y manejo expectante con los aspectos de las imágenes ecográficas (hemosalpinge, anillo tubárico y embrión vivo).

Aspectos de las imágenes ecográficas	Obstrucción	Permeabilidad	Total	% permeabilidad
Hemosalpinge	13	55	68	80.8
Anillo tubárico	3	9	12	75.0
Embrión vivo	0	0	0	0
Total	16	65	80	80.0

p > 0.05

Tabla 4. Correlación de la permeabilidad tubárica en la histerosalpingografía de la trompa ipsilateral luego de MTX y manejo expectante con el tamaño de la masa anexial (< 2.0, 2.0-2.5, 2.5-3.0, 3.0-3.5 cm).

Tamaño (cm)	Obstrucción	Permeabilidad	Total	% permeabilidad
< 2.0	2	11	13	84.6
2.0-2.5	1	19	20	95.0
2.5-3.0	3	16	19	84.2
3.0-3.5	9	19	28	67.8
Total	15	65	80	81.2

p < 0.001*

Tabla 5. Correlación de la permeabilidad tubárica en la histerosalpingografía de la trompa ipsilateral luego de MTX y manejo expectante con Doppler color (bajo, mediano y alto riesgo).

Doppler color	Obstrucción	Permeabilidad	Total	% permeabilidad
Bajo riesgo	11	51	62	82.0
Mediano riesgo	5	13	18	72.2
Alto riesgo	0	0	0	0
Total	16	64	80	80.0

p > 0.05

El examen por HSG se realizó bajo observación fluoroscópica, con medio de contraste hidrosoluble y catéter balón de silicona; asimismo, se consideró que existía una anomalía cuando no fue posible observar salida del colorante por el orificio tubárico distal. El equipo utilizado fue un Challenge N 800 con 800 miliamperes.

El análisis estadístico se efectuó con prueba de chi cuadrado⁷ para evaluar el riesgo de obstrucción de la trompa en relación con los siguientes parámetros: títulos iniciales de hCG-beta (> 5 000, 1 500-5 000, < 1 500 mUI/ml), tamaño de la masa anexial (> 3.0-3.5, 2.6-3.0, < 2.5 cm), aspecto de la imagen ecográfica (embrión vivo, anillo tubárico, hemosalpinge) y Doppler color (alto riesgo: flujo trofoblástico en más de 2/3 de la masa anexial; mediano riesgo: flujo con 1/3 a 2/3 de compromiso del anillo tubárico; bajo riesgo: flujo que compromete menos de 1/3 de la masa anexial).

Resultados

Los hallazgos de la HSG postratamiento en la trompa ipsilateral se detallan en la tabla 1. El pasaje libre por la trompa ipsilateral luego del tratamiento con MTX se observó en el 84% de los casos (25 de 30), y en el 78% de las pacientes tratadas con manejo expectante (39 de 50). Asimismo, la permeabilidad de la trompa contralateral se constató en 97% y 92% de los casos tratados con MTX y manejo expectante, respectivamente; sin diferencias significativas entre los grupos.

Las pruebas de chi cuadrado evaluaron los siguientes parámetros: títulos iniciales de hCG-beta, tamaño de la masa anexial, aspecto de la imagen en la ecografía y con Doppler color, y su correlación con los resultados en la HSG efectuada luego de tratamiento clínico del EE no complicado (tablas 2, 3, 4 y 5). Los resultados de la prueba de chi cuadrado mostraron que los niveles de hCG-beta y el tamaño de la masa anexial se relacionaron directamente con el riesgo de obstrucción tubárica; así, el incremento de hCG-beta y del tamaño de la masa anexial fueron seguidos por un agravamiento en el riesgo de obstrucción tubárica bilateral. No se observó relación directa de otras variables con el riesgo de obstrucción tubárica.

Discusión

El presente trabajo se realizó con el propósito de evaluar la HSG luego del tratamiento clínico del EE, ya que la evolución de la fertilidad y el riesgo de obstrucción tubárica son de suma importancia en el asesoramiento de las parejas, acerca de su pronóstico reproductivo.

Podemos evaluar la fertilidad indirectamente por la HSG, y en forma directa por el embarazo;^{8,9} ya que, a pesar de los inconvenientes y dudas que pueden surgir en la valoración de esta prueba, la HSG se considera un buen método de examen para evaluar la permeabilidad tubárica.¹⁰

Creemos que la resolución espontánea del EE en casos seleccionados, sin intervenciones sobre la trompa, no debería provocar lesiones tubáricas y tendría que resultar en una buena evolución de la fertilidad a largo plazo.¹¹ Los hallazgos en la HSG mostraron que en el 84% de las pacientes tratadas con MTX y el 78% de los casos con manejo expectante, las trompas afectadas estaban permeables; lo que resulta semejante a los informes de otros trabajos.^{2,3,5} Esta alta tasa de trompas radiológicamente normales luego del tratamiento clínico prueba que la regresión espontánea del EE no produce mayores lesiones tubáricas; por lo que el riesgo de repetición del EE es reducido. Sin embargo, los hallazgos radiológicos normales no informan nada acerca de la función de la trompa, cuya alteración puede ser una causa de EE. Por otra parte, si los resultados de la HSG demuestran obstrucción tubárica bilateral, la probabilidad de una gestación espontánea es muy reducida, y estas parejas deberían tratarse con fertilización *in vitro*. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es identificar posibles variables que permitan predecir la obstrucción tubárica, antes del tratamiento.

Como norma, antes de optar por el tratamiento clínico del EE, respetamos ciertos criterios de inclusión, como los niveles iniciales de hCG-beta, el tamaño de la masa anexial, el aspecto de la imagen en la ecografía y el Doppler color.⁶ En este estudio, tratamos de establecer si alguno de esos criterios puede predecir un aumento del riesgo de obstrucción tubárica, y los resultados indicaron que los niveles de hCG-beta y el tamaño de la masa anexial se relacionaron directamente con dicho riesgo.

La explicación de estos eventos probablemente se deba a que en los casos con niveles elevados de hCG-beta hay mayor invasión de tejido trofoblástico en la serosa tubárica, que agrava la lesión de la trompa e incrementa su tamaño.

La hCG-beta es el parámetro considerado de mayor importancia para el tratamiento con MTX, en el EE no complicado; ya que numerosos autores demostraron^{6,12} que los niveles más altos disminuyen las probabilidades de éxito del tratamiento.

Las pacientes con indicaciones para manejo clínico del EE tienen siempre un importante deseo de embarazo futuro; por lo que resulta fundamental contar con parámetros como los niveles de hCG-beta¹³ y el tamaño de la masa anexial, a fin de predecir las secuelas sobre las trompas. Si existe alta probabilidad de obstrucción tubárica el mejor tratamiento sería entonces la cirugía, que permite evitar las dudas inherentes al éxito del manejo clínico. Por otra parte, si los niveles de hCG-beta son muy bajos y la masa anexial es de pequeño tamaño, está mejor indicado el tratamiento clínico, ya que las posibilidades de conservar la trompa y su permeabilidad son elevadas.

En conclusión, deseamos enfatizar que actualmente existen numerosas controversias acerca de las opciones de tratamiento del EE; sin embargo, para decidir por una de estas alternativas, debemos tomar en consideración los deseos de la paciente acerca de un nuevo embarazo.

Conclusiones

En el presente estudio, la probabilidad de obstrucción tubárica ipsilateral depende de los niveles de hCG-beta y del tamaño de la masa anexial; ya que el incremento de ambos parámetros es seguido por un agravamiento en el riesgo de obstrucción. En consecuencia, el tamaño de la masa anexial y los niveles séricos de hCG-beta pueden ser de utilidad en el pronóstico de la evolución de la fertilidad de estas pacientes.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007

Bibliografía

1. Ankun WM, Van der Veen F, Hamerlynk JVTH, Lammes FB. Transvaginal sonography and human chorionic gonadotrophin measurements in suspected ectopic pregnancy; a detailed analysis of a diagnostic approach. *Human Reproduction* 8:1307-11, 1993.
2. Debby A, Golan A, Sadan O, Zakut H, Glezerman M. Fertility outcome following combined methotrexate treatment of unruptured extrauterine pregnancy. *BJOG* 107(5):626-30, 2000.
3. Rantala M, Mäkinen J. Tubal patency and fertility outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 68(6):1043-6, 1997.
4. Mol BWJ, Swart P, Bossut PMM, Van Der Veen F. Hysterosalpingography an important tool in predicting fertility outcome? *Fertil Steril* 67:663-9, 1997.
5. Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 77:5, 1991.
6. Elito Junior J, Reichmann A, Uchiyama M, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynecol Obstet* 67:75-9, 1999.
7. Tamhane AC, Dunlop DD. *Statistics and data analysis from elementary to intermediate*. New Jersey, Prentice Hall, 2000.
8. Glatstein IZ, Sleeper LA, Lavy Y, Simon A, Adoni A, Palti Z, Hurwitz A, Laufer N. Observer variability in the diagnosis and management of the hysterosalpingogram. *Fertil Steril* 67:233-7, 1997.
9. Job-Spira N, Fernandez ZH, Bouyer J. Ruptured tubal ectopic pregnancy risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *Am J Obstet Gynecol* 180:938-44, 1999.
10. Mass JWM, Evers JLH, Riet G, Kessels AGH. Pregnancy rate following normal versus abnormal hysterosalpingography findings: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 43:79-83, 1997.
11. Zohav E, Gemer O, Segal S. Reproductive outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Reprod Biol* 66(1):1-2, 1996.
12. Lipscomb GH, Maccord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 93:590-3, 1999.
13. Elito Jr J, Han KK, Camano L. Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 84(9):864-867, 2005.



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, otros datos
del autor, especialidades en que se clasifica y *full text*.

B - Marcadores Pronósticos de Supervivencia en Pacientes con Cáncer Endometrial



Anne Ørbo

Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Professor. Department of Pathology, Institute of Medical Biology, Medical Faculty, University of Tromsø, Tromsø, Noruega

Otro trabajo de su autoría: Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Ørbo A. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia. A pilot study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecological Oncology* 91:526-533, 2003.

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat038/04615030a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/dato/dat038/04615030.htm

Abstract

To evaluate the prognostic value of nuclear morphometric features and DNA ploidy by flow cytometry next to depth of myometrial invasion and vascular invasion in endometrial cancer of all FIGO stages. A total of 123 women (103 FIGO I, 8 FIGO II, 12 FIGO III and IV) from northern Norway have been studied. The follow up was minimally 7 years and maximally 19 years. The median age of the patients was 62 years. The primary surgery was performed in the University hospital of Tromsø or in the seven different reference hospitals in the northern part of Norway after an endometrial cancer diagnosis. The histologic, morphometric, flowcytometric and immunohistochemical investigations are based on archival paraffin embedded material. The information regarding the follow-up data and clinical information were obtained from the medical records. Thirteen (10.6%) of the women of the total group (all stages) but only 3 (2.7%) of the FIGO stage I and II patients died from locally recurrent or metastatic disease. FIGO (sub)stage ($p = 0.0006$; Odds Ratio (OR) = 16.44, 95% Confidence interval (IC) = 3.36-80.45), vascular invasion ($p = 0.01$, OR = 6.42, IC = 1.57-26.34) and nuclear size ($p = 0.025$, OR = 1.3, IC = 1.05-1.61) were independently correlated with recurrence in a multivariate analysis but histologic grade and DNA ploidy were not. However, vascular invasion was poorly reproducible both between and within the same observer. In this retrospective study of all stages endometrial carcinomas with long follow up the primary tumor characteristics nuclear perimeter and FIGO stage were of prognostic significance in addition to the poorly reproducible vessel invasion.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat038/04615030i.htm

Introducción

Este documento se refiere a un estudio acerca de la significación pronóstica de la citometría de ADN y el análisis morfométrico, llevados a cabo sobre material de cáncer endometrial en el norte de Noruega.¹ Se dedicó mucho esfuerzo para obtener factores pronósticos confiables que permitiesen seleccionar pacientes de alto riesgo pasibles de tratamiento más intensivo, y para evitar el sobretratamiento de pacientes potencialmente curables sólo con cirugía. Varios estudios demostraron la significación pronóstica de las características clínico-patológicas, tanto simples como combinadas,^{2,3} de las cuales el subestadio FIGO y el grado son las más importantes.

Hasta 1988, el sistema de gradación de la FIGO contenía sólo características de la arquitectura;⁴ la evaluación subjetiva del grado nuclear fue incluida luego de 1988. Sin embargo, aun después de esa fecha muchos centros pusieron énfasis sobre el grado FIGO puesto sobre las características de la arquitectura, quizá también debido a que la reproducibilidad de la gradación nuclear era –según ha sido documentado– subóptima.⁵ Además, no ha habido acuerdo general acerca de cuál de los dos aspectos (características nucleares o de arquitectura) debería ser enfatizado.⁵⁻⁷ La falta de reproducibilidad no sólo tiene importancia teórica, sino que se la asocia con variaciones

Resumen

El propósito del estudio fue evaluar el valor pronóstico de las características morfométricas nucleares y la ploidía del ADN por citometría de flujo, junto con la profundidad de la invasión miometrial y la invasión vascular en cánceres endometriales de todos los estadios FIGO. Se estudiaron 123 mujeres (103, FIGO I; 8, FIGO II, y 12, FIGO III y IV) del norte de Noruega. El seguimiento duró un mínimo de 7 años y un máximo de 19. La mediana de la edad de las pacientes fue de 62 años. La cirugía primaria fue llevada a cabo en el Hospital Universitario de Tromsø o en siete diferentes hospitales de referencia ubicados en la zona norte de Noruega, luego del diagnóstico de cáncer endometrial. Las investigaciones histológicas, morfométricas, flujocitométricas e inmunohistoquímicas se basaron en material de archivo embebido en parafina. La información respecto de los datos del seguimiento y la información clínica fueron obtenidas de las historias clínicas. Trece (10.6%) mujeres del grupo total (todos los estadios), pero sólo 3 (2.7%) de las pacientes con estadios FIGO I y II murieron por enfermedad localmente recurrente o metastásica. El subestadio FIGO [$p = 0.0006$; *odds ratio* (OR) = 16.44, intervalo de confianza del 95% (IC) = 3.36-80.45], la invasión vascular ($p = 0.01$, OR = 6.42, IC = 1.57-26.34) y el tamaño nuclear ($p = 0.025$, OR = 1.3, IC = 1.05-1.61) correlacionaron independientemente con las recurrencias en un análisis multivariado, pero el grado histológico y la ploidía del ADN no. Sin embargo, la invasión vascular fue poco reproducible, tanto entre observadores como para el mismo observador. En este estudio retrospectivo de los carcinomas endometriales en todos los estadios con seguimiento prolongado, las características del tumor primario, el perímetro nuclear y el estadio FIGO fueron de significación pronóstica, además de la poco reproducible invasión vascular.

pronósticas.^{5,8} Se ha enfatizado la necesidad de contar con sistemas de gradación histológica más objetivos^{9,10} para identificar las pacientes de alto riesgo. Las características patológicas cuantitativas derivadas de técnicas tales como morfometría, estereología¹⁰ y citometría e imagenología del ADN^{11,12} son ejemplos de métodos más objetivos que pueden ser más reproducibles que el grado. Los estudios morfométricos publicados en la última década mostraron el fuerte impacto pronóstico de las mediciones nucleares sobre el cáncer endometrial.^{8,9,13,14}

Así, el trabajo actual se llevó a cabo para evaluar el valor pronóstico de los datos morfométricos nucleares y la ploidía del ADN en material proveniente de pacientes portadoras de carcinoma endometrial en todos los estadios, en el norte de Noruega.

Material y métodos

Este estudio retrospectivo incluyó material histológico de archivo proveniente de 137 mujeres tratadas por cáncer endometrial entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1993. El seguimiento fue de un mínimo de 6 años y un máximo de 19. La mediana de la edad de las pacientes fue de 62 años. El Registro Noruego del Cáncer, la inspección de datos nacionales y el comité local de ética aprobaron la investigación.

Las cirugías primarias (histerectomía, en todas las pacientes) fueron llevadas a cabo en el Hospital Universitario de Tromsø o en siete

Tabla 1. Número de casos originalmente registrados y distribución porcentual de los estratos de los factores pronósticos estudiados.

Factor pronóstico	Estratificación	Número/fracción de pacientes	
		n	%
Estadio FIGO	Estadio I	103	83.5
	Estadio II	8	6.5
	Estadio III	8	6.5
	Estadio IV	4	3.3
Histología*	Carcinoma endometrial	123	95.6
	Seroso	5	3.6
	Células claras	1	0.7
Grado de diferenciación	G1	28	22.8
	G2	75	61.0
	G3	20	16.3
Infiltración vascular	No	101	82.1
	Sí	22	17.9
Profundidad de la invasión miometrial	Ausente	22	17.9
	< ½	54	43.9
	> ½	47	38.2
Ploidia	Diploide	94	76.4
	Aneuploide	10	8.9
	Tetraploide	19	14.6
Situación frente a la menopausia	Premenopáusica	8	7.1
	Perimenopáusica	25	18.6
	Posmenopáusica*	89	74.3
Receptor para progesterona	Positivo	81	65
	Negativo**	50	35

* 1 faltante; ** 2 faltante.

Tabla 2. Todos los estadios FIGO estratificados por nivel de infiltración y grado histológico relativo a la ploidia.

Infiltración	Grado histológico	Diploide	Tetraploide	Aneuploide	Total
Superficial		94	19	0	123
	1	22	2	1	25
	2	37	7	4	48
	3	3	0	0	3
Suma		62	9	5	76
Profundidad		3	0	0	3
	1	21	4	2	27
	2	8	6	3	17
	3	32	10	5	47
Suma		32	10	5	47
Total		94	19	10	123

diferentes hospitales de referencia del norte de Noruega, luego del diagnóstico de cáncer endometrial, que se basó en el material del raspado uterino. Se sospechaba que todas las pacientes incluidas se encontraban en estadios oncológicos tempranos al momento de la histerectomía. Como resultado de ello, ninguna de las pacientes recibió radioterapia preoperatoria.

El tratamiento quirúrgico consistió en histerectomía total abdominal y salpingooforectomía bilateral, sin linfadenectomía o estadificación amplia. Según el estadio de la enfermedad evaluado luego de la investigación anatomopatológica, las pacientes fueron sometidas a radioterapia posoperatoria. Todas las pacientes con estadios FIGO Ib, Ic, y todos los estadios más avanzados recibieron radioterapia posoperatoria. Antes de 1989 esto se llevó a cabo en el Hospital Noruego del Radium, y luego de 1989 en el Hospital Universitario de Tromsø. Todos los especímenes quirúrgicos de histerectomía utilizados en el presente estudio fueron estudiados rutinariamente en el Departamento de Patología del Hospital Universitario de Tromsø durante el período actual. Las investigaciones histológicas, morfológicas y flujocitométricas están basadas en el material que había sido procesado de rutina, fijado en formaldehído diluido, embebido en parafina, cortado en secciones de 4 µm de espesor y teñidos con hematoxilina y eosina (HE).

Para la revisión de los casos, todo el material histológico disponible en los 137 casos mencionados anteriormente fue examinado por uno de nosotros (AØ), quien determinó el tipo histológico, el grado histológico, además de la invasión vascular y la estadificación posquirúrgica de acuerdo con FIGO 1988. Una sección con tejido tumoral bien preservado que contenía el área peor diferenciada del tumor de cada paciente fue seleccionada para una mayor investigación. En 10 casos no se dispuso de material parafinado adecuado para el análisis. Las historias clínicas de los hospitales de referencia y del Hospital Universitario de Tromsø fueron estudiadas para obtener información clínica.

La información respecto de los datos del seguimiento y la información clínica fue obtenida de las historias clínicas y la correspondencia de los médicos del hospital. No se dispuso de datos del seguimiento de cuatro pacientes. Los datos de seguimiento fueron sometidos a control cruzado con el Registro Nacional Noruego del Cáncer, el cual se encuentra apareado con el Registro de Estadísticas de Muerte, y provee información de las causas de muerte por cáncer, así como por otras enfermedades. La fecha de la histerectomía fue considerada como la del ingreso al estudio; la fecha de muerte fue registrada como el punto final, se registró la causa de muerte.

El seguimiento fue controlado hasta el 1 de septiembre de 1999 y, para las 98 pacientes vivas que se encontraban bien para esa fecha, éste fue el punto final. Trece pacientes habían muerto por cáncer endometrial y 22 fueron registradas como fallecidas por cáncer no endometrial (mamario, pulmonar o pancreático) o por otras causas tales como ataque cardíaco o sangrado cerebral. Finalmente, quedaron 123 pacientes para los análisis subsiguientes.

La profundidad de la invasión tumoral fue medida en las secciones de rutina, se utilizó un microscopio de luz estándar, se registró el espesor total de la pared uterina y el espesor del tejido tumoral. Todas las secciones disponibles fueron investigadas para asegurar que la región de invasión más profunda fuese descubierta. La invasión miometrial fue informada de acuerdo con el sistema FIGO 1988. La invasión miometrial fue especificada como "más o menos que en la mitad del espesor miometrial", o como "ausencia de infiltración".

El material proveniente de 10 pacientes fue inadecuado y, finalmente, 123 pacientes fueron accesibles para el análisis imagenológico. El material histológico utilizado fue obtenido de especímenes de histerectomía, a menos que el material proveniente del raspado uterino hubiese sido significativamente mejor (lo cual ocurrió en 17 casos). El área más atípica y peor diferenciada fue seleccionada y cuidadosamente demarcada con marcador negro sobre el portaobjetos de vidrio por uno de nosotros (AØ) para su examen histológico y medición (la así llamada "área de medición", aproximadamente 3 x 3 mm). El análisis imagenológico fue llevado a cabo por técnicos entrenados y experimentados utilizando un sistema de análisis de imágenes disponible comercialmente QProdit (versión 6.1 Leica, Cambridge, Reino Unido). Las mediciones fueron llevadas a cabo en el área de medición, que fue cuidadosa y precisamente demarcada como se describió anteriormente.

Las mediciones morfométricas nucleares fueron llevadas a cabo con un objetivo de inmersión en aceite 100x (apertura numérica 1.30), y al menos 50 núcleos fueron seleccionados por muestreo sistemático de puntos al azar, empleando una platina de búsqueda automatizada controlada por el sistema QProdit. Con el fin de garantizar que la selección fuese realizada sistemáticamente al azar, se aplicó el siguiente procedimiento. Al menos 50 campos de visión fueron colocados aleatoria y equidistantemente por el sistema QProdit sobre el área total de medición. En cada campo de visión se superpuso una grilla con puntos equidistantes a 8.1 µm, para efectuar el muestreo basado en puntos de los núcleos. Siguiendo un patrón de rastreo visual a lo largo de las líneas de la grilla en cada campo de visión (serpenteando desde el primer punto en la esquina izquierda superior hasta el último punto en la esquina derecha inferior), el primer núcleo intacto claramente visible que era señalado por un punto de la grilla era seleccionado para su medición dibujando (mediante el ratón) su circunferencia. Como fue descrito por Van der Puttern, el núcleo tenía que estar bien preservado y debía tener membranas nucleares claramente identificables.⁸

Si no se identificaban núcleos claramente visibles y bien preservados en el campo de visión, la platina era movida al próximo campo de visión, y el procedimiento se repetía. De este modo, la selección de núcleos fue verdaderamente al azar, tanto dentro de cada campo como en la totalidad del área de medición. Para confirmar la reproducibilidad y adecuación de la medición, la media continua y el coeficiente de variación (CV) fueron controlados luego de cada siguiente medición, pero sólo después de haber medido 50 núcleos. Solicitamos que el CV fuese 5% o menor. Si no lo era, se medían más núcleos –de ser necesario– en campos adicionales de visión. Debido a ello, en promedio, se midieron aproximadamente 70 núcleos por caso para alcanzar ese objetivo. Dos tipos de mediciones se hicieron secuencialmente: primero, trazando la circunferencia de cada núcleo se analizaron varias características nucleares cuantitativas. Sin embargo,

en un estudio previo¹⁵ hallamos que la característica nuclear más importante, la media del eje nuclear más corto, era más fácil de evaluar y mejor reproducible cuando se empleaba el módulo de longitud de línea recta del QProdit. Esto es lo que nosotros hicimos también.

El material para citometría de flujo se obtuvo de la misma área que los bloques de parafina seleccionados para el análisis imagenológico.¹⁶ Se cortaron secciones de 50 µm y 5 µm del área demarcada en el tumor, seguidos de una sección H + E de 5 µm (para control del contenido, la así llamada "técnica sándwich"). El área de examen se correspondía con el área investigada en el análisis imagenológico, y se obtuvo una sección de control para confirmar la presencia de tejido tumoral. Las suspensiones de núcleos simples fueron hechas sobre la base de las secciones de 50 µm, de acuerdo con el método modificado descrito por Schutte.¹⁷ En este estudio, todas las muestras fueron analizadas dentro de las 8 horas de efectuada la tinción en un citómetro de flujo FACscan (Bectan Dickinson FACscan). El CV fue definido como la proporción entre la mitad del ancho a 61% (2 x desviación estándar) del pico Go/G1 en la abscisa. Se utilizaron leucocitos humanos como estándar externo para el calibrado del instrumento. Se determinó el índice de ADN (DI) en base a los histogramas: ésta es la proporción entre el segundo pico Go/G1 sobre el primer pico Go/G1 en el histograma de ADN. Se asumió que el primer pico distinto Go/G1 a la izquierda del histograma pertenecía a las células diploides, tanto de las células tumorales como de otras células presentes en el espécimen. Un tumor diploide (2c) mostró sólo un Go/G1 en la región esperada del histograma. Un tumor aneuploide mostró un pico adicional al pico 2c. Los tumores multiploides mostraron tres o más diferentes picos Go/G1. Los tumores tetraploides mostraron un pico Go/G1 a doble distancia del pico diploide con un DI de 2 (± 5%, por ejemplo: 1.90 < DI < 2.1).

Las características nucleares morfométricas fueron analizadas por dos observadores independientes que se encontraban cegados respecto de los datos clínicos, seguimiento y otras mediciones. Se efectuaron análisis de regresión y se analizó el coeficiente de correlación, la derivada y la intersección. Los histogramas de ADN fueron evaluados por dos observadores independientes.

La tinción histoquímica fue efectuada sobre los especímenes fijados en formaldehído y embebidos en parafina. Las secciones teñidas con hematoxilina y eosina fueron utilizadas para seleccionar áreas invasivas representativas del tumor, y se prepararon en secciones de 5 µm. Luego de la recuperación de los antígenos y el calentamiento estándar, se efectuaba la tinción de acuerdo con el método estandarizado de avidina-biotina provisto por el fabricante (Novocastra Laboratories-Ltd, Newcastle upon Tyne, RU). Cada portaobjetos fue examinado por AØ, quien se encontraba cegado respecto de los datos de las pacientes y el seguimiento. La extensión del PR nuclear fue registrada por gradación semicuantitativa y subjetiva, considerando tanto la proporción de núcleos positivos como la intensidad de la tinción. La intensidad fue calificada como 0 (sin tinción) hasta 3 (fuerte tinción), y el porcentaje de núcleos teñidos se encontraba por encima y por debajo del 10%. Se investigaron 10 diferentes campos de cada sección. Sólo los casos con intensidad de tinción 0 y menos que el 10% de núcleos positivos fueron considerados como negativos para receptores para progesterona.

Para todos los análisis se empleó el programa estadístico SAS (SAS Institute Inc., SAS/STAT Software Release 6.12, Cary, NC, EE.UU.). Cada parámetro fue evaluado por análisis univariado y finalmente se efectuó un análisis multivariado de regresión logística para seleccionar la combinación independiente más poderosa de pronosticadores. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier de los parámetros significativos, y se calcularon los *odds ratios* (OR) y el intervalo de confianza del 95% (95% IC).

Resultados

La Tabla 1 muestra el número de casos finalmente registrados, así como la distribución porcentual final de los estratos de los factores pronósticos estudiados. El 90.2% de las pacientes (n = 111) se encontraban en estadios FIGO I y II, y el 9.8% de las pacientes (n = 12) representaban estadios más avanzados (estadio I, n = 103; estadio II, n = 8; estadio III, n = 8; estadio IV, n = 4). La media de la

Tabla 3. Análisis univariado de los diferentes parámetros pronósticos.

Variable	Coeficiente	Error estándar	Valor p	OR	Nivel de confianza	
					Bajo	Alto
Profundidad de la invasión miometrial**	1.3489	0.56	0.0160	3.85	1.29	11.55
Grado histológico	1.6835	0.5475	0.0021	5.38	1.84	15.75
Invasión vascular	2.0000	0.6219	0.0013	7.39	2.18	25.00
Estadio FIGO	2.6985	0.6970	0.0001	14.86	3.79	58.24
Ploidía**	0.8750	0.3317	0.0083	2.40	1.25	4.60
Situación frente a la menopausia	0.6553	0.6886	0.3413	1.93	0.50	7.43
Media del eje nuclear más corto**	0.6768	0.3263	0.0381	1.97	1.04	3.73
Media del perímetro nuclear	0.1934	0.0988	0.0504	1.21	1.00	1.47
Media del área nuclear	0.0475	0.0231	0.0403	1.05	1.00	1.10
Situación respecto de los receptores para progesterona	1.4709	0.6464	0.0229	4.35	1.23	15.45
ECPI	0.8965	0.2971	0.0025	2.45	1.37	4.39

** Los parámetros únicos del índice ECPI.

Tabla 4. Resultados del análisis de regresión logística de todos los parámetros pronósticos clínicos, histopatológicos y morfométricos.

	Coeficiente	Error estándar	Valor p	OR	Nivel de confianza	
					Bajo	Alto
Intersección	-13.4643	3.8481	0.0005			
Invasión vascular (1 = no; 2 = sí)	1.86	0.72	0.0100	6.42	1.57	26.34
Estadios FIGO I y II versus III y IV	2.8	0.81	0.0006	16.44	3.36	80.45
Perímetro nuclear < 28 µm versus > 28 µm	0.26	0.11	0.0247	1.30	1.05	1.61

Tabla 5. Reproducibilidad de la invasión vascular entre los observadores 1 y 2.

	Segundo observador			Total
	Ausente	Incierto	Presente	
Primer observador				
Ausente	18	1	2	21
Presente	7	5	6	18
Total	25	6	8	39

24/39 = 61.5% acuerdo completo; 9/39 = 23.1% desacuerdo completo.

edad al momento de la operación para todas las pacientes fue de 61.6 años (intervalo = 43-91). Sin embargo, cuando el "grupo de fallecidos por cáncer endometrial" fue considerado separadamente, la media de la edad al momento del diagnóstico fue de 65.0 años (intervalo = 43-76). Este grupo tuvo una media de edad al momento de la muerte de 67.1 años (intervalo = 43-79). La distribución de los diferentes resultados histopatológicos y clínicos del material puede observarse también en la Tabla 1. Los adenocarcinomas endometriales (95.6% de todos los casos) fueron el tipo histológico dominante en el presente material. Dado que sólo 5 casos fueron seropapilares y 1 fue un carcinoma de células claras, no se efectuó evaluación estadística sobre los tipos histológicos.

La mayoría de los casos (94/123 = 76%) eran diploides. El acuerdo en la evaluación ciega entre AØ y JB para las tres clases de ploidía: diploide, tetraploide y aneuploide, fue bueno para los 94 casos diploides (acuerdo total en 91 casos, uno clasificado como diploide pero con el comentario: ¿diploide? Aneuploide por JB, y 2 como ¿diploide? Tetraploide). Diecinueve casos fueron aneuploides (3 casos fueron aun clasificados como aneuploides por JB, pero con el comentario: aneuploides, posiblemente diploides). Sin embargo, el acuerdo para los 4/10 casos clasificados por AØ como tetraploides fue menor (sólo uno fue también clasificado como tetraploide, pero otros 3 casos fueron clasificados como diploides por JB. Los picos tetraploides fueron de alrededor del 10% en estos 3 casos). Esto no influyó en el análisis de supervivencia, y nosotros empleamos las clasificaciones de AØ en el resto de este artículo. La Tabla 2 muestra que la mayoría de los casos diploides son hallados en el grupo de infiltración superficial (62 versus 32), y que el porcentaje de casos aneuploides y tetraploides es mucho mayor en el grupo de infiltración profunda, en comparación con el grupo superficial (32% versus 18%). El área nuclear, el perímetro nuclear y el eje nuclear más corto se relacionaron todos ellos con el pronóstico en el análisis univariado de supervivencia (p = de 0.04, 0.03 y 0.02, respectivamente). Esto significa que varios de los parámetros que describen el tamaño nuclear se relacionaron significativamente con el pronóstico. En un análisis multivariado que comparó todos los parámetros nucleares, sólo la media y la mediana de los valores del área resultaron

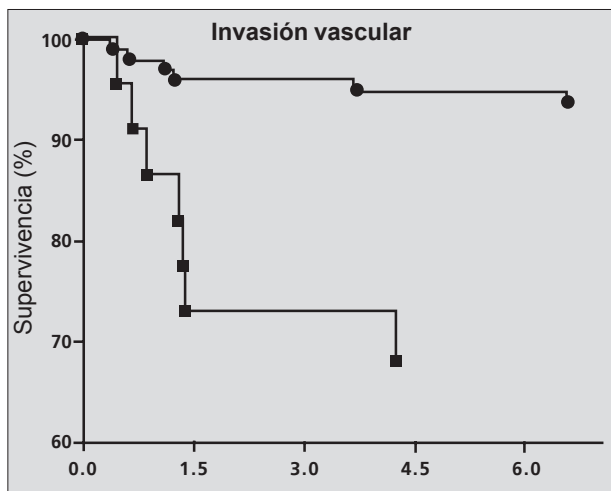


Figura 1. El resultado de la invasión vascular con muerte por cáncer endometrial como objetivo final (método de Kaplan-Meier): los círculos representan los casos sin invasión vascular y los cuadrados los casos con invasión vascular; $p = 0.002$, según la prueba de log-rank.

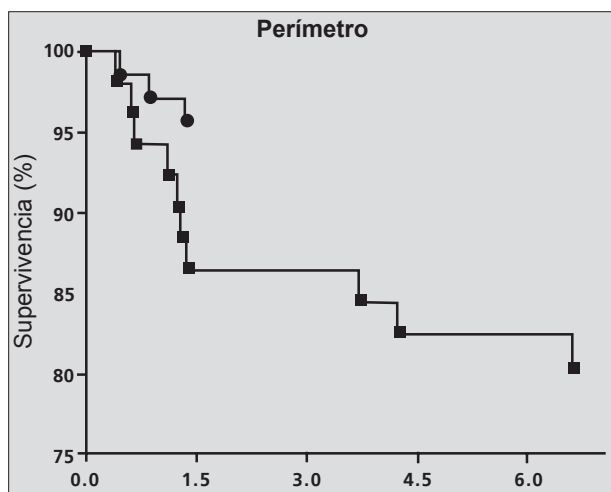


Figura 2. El resultado de las mediciones experimentales con muerte por cáncer endometrial como objetivo final (método de Kaplan-Meier): los círculos representan los casos con un perímetro $< 28 \mu\text{m}$, y los cuadrados representan los casos con perímetro $> 28 \mu\text{m}$; $p = 0.0095$ según la prueba de log-rank.

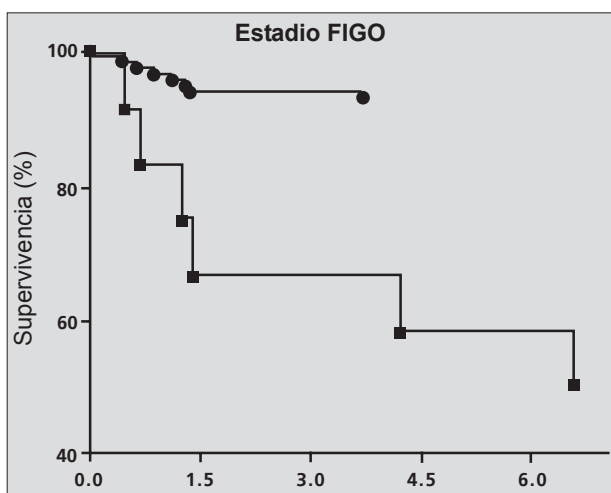


Figura 3. El resultado de la evaluación de la estadificación FIGO de cáncer endometrial como objetivo final (método de Kaplan-Meier): los círculos representan los casos con estadios FIGO I y II, y los cuadrados representan los casos con estadios FIGO III y IV; $p = 0.001$ según la prueba de log-rank.

significativamente vinculados al pronóstico (para la media del área: $p = 0.036$, error estándar = 0.13, OR = 0.758, y para la mediana del área: $p = 0.079$, error estándar = 0.14, OR = 1.284, respectivamente).

El estadio FIGO, el grado histológico, la profundidad de la infiltración miometrial, la ploidía, la invasión vascular y la situación respecto de los receptores para la progesterona correlacionaron significativamente con la supervivencia en el análisis univariado. La situación frente a la menopausia ($p = 0.34$) no fue significativamente diferente en sobrevivientes y no sobrevivientes (Tabla 3).

En el análisis de regresión multivariado (Tabla 4), el estadio FIGO, la infiltración vascular y el perímetro nuclear correlacionaron independientemente con la supervivencia. Estadísticamente, ninguno de los otros factores pronósticos agregó poder pronóstico en la presente evaluación (Tabla 4, Figuras 1-3). La reproducibilidad de la evaluación de la invasión vascular en las secciones estándar H + E, tal como fue usada en el presente estudio, no es óptima (Tabla 5).

Discusión

El cáncer endometrial temprano es considerado una enfermedad de pronóstico favorable. Sin embargo, de acuerdo con grandes estudios publicados en la literatura, 10% a 20% de las pacientes mueren dentro de los 5 años del diagnóstico inicial. Para mejorar los resultados terapéuticos del cáncer endometrial se necesitan métodos precisos en cuanto al pronóstico, objetivos y reproducibles, que permitan identificar un grupo bien definido de alto riesgo para su tratamiento adyuvante temprano.¹⁰⁻¹² El grado de diferenciación del tumor ha sido considerado como un reto importante para estimar el pronóstico del carcinoma endometrial. El grado histológico incluye características tanto citológicas como de arquitectura, pero no existe acuerdo general acerca de cuál de estos criterios debería ser enfatizado o sopesado respecto de los otros. Varios autores informaron que el grado nuclear es un pronosticador más fuerte que el grado de arquitectura. Sin embargo, ambos criterios se basan en un estimado subjetivo y, así, pueden no ser reproducibles al grado requerido.^{5,6} Los presentes resultados muestran que varios de los parámetros morfométricos nucleares se relacionaban estadísticamente con el pronóstico. Las dimensiones nucleares, estimadas por análisis imagenológico, correlacionaron fuertemente con el grado de diferenciación subjetivo del tumor, pero más objetivo y reproducible.⁸ El análisis multivariado de supervivencia mostró que los parámetros nucleares morfométricos eran superiores en cuanto a pronóstico al grado subjetivamente evaluado. Esto está de acuerdo con las tres investigaciones previas, todas las cuales mostraban que la evaluación morfométrica del tamaño nuclear tiene un importante impacto pronóstico.^{8,13,14} Otro estudio mostró también que el perímetro nuclear es el factor morfométrico más importante, en combinación con el estadio y el grado.¹⁴ Estos resultados están de acuerdo con los actuales resultados, donde el perímetro nuclear fue el único factor morfométrico estadísticamente significativo en el análisis de regresión logística.

Otro estudio de 227 pacientes con cáncer endometrial en estadios FIGO I a IV mostró que el diámetro mínimo nuclear y el desvío estándar del menor diámetro nuclear máximo poseían la mayor influencia pronóstica.³ En este estudio, efectuado sólo sobre cánceres FIGO I, tres factores pronóstico en combinación tenían significación independiente como predictores de muerte vinculada al tumor: la media del eje nuclear más corto, el índice ADN, y la profundidad de la invasión miometrial.⁸ De estos tres importantes factores pronósticos, la media del eje nuclear más corto ha sido considerada como el más importante marcador.⁸ Así, parece que en los cánceres endometriales las características cuantitativas vinculadas al tamaño nuclear pueden ser consideradas como factor pronóstico objetivo alternativo al grado de diferenciación, con la ventaja adicional de ser mucho más reproducibles que el grado subjetivo.

La invasión vascular demostró tener significación clínica en los cánceres cervical, pulmonar y mamario,¹⁸⁻²¹ pero otros no pudieron confirmar este hecho.^{22,23} Cuando la invasión vascular fue evaluada como parámetro pronóstico en el presente estudio de 123 pacientes, ello tuvo un fuerte impacto pronóstico. En otro estudio de 238 cánceres endometriales, las pacientes con invasión vascular presentaron una supervivencia significativamente menor de 5 años (73%) respecto de las pacientes que carecían de esta característica (91%).¹⁸ La invasión vascular en ese estudio fue observada en 37%

de todos los casos, en contraste con el 18% en nuestro material, debido presumiblemente a un mayor porcentaje de pacientes en estadios FIGO más avanzados. Utilizando secciones estándar de tejido se halló que 16/111 carcinomas endometriales en estadio I (14%) tenían tumores que demostraban invasión vascular y que la frecuencia de invasión vascular aumentaba al progresar el grado tumoral y la profundidad de la invasión miometrial (24%). La invasión vascular ha sido señalada como un indicador separado de mal pronóstico, independiente del estadio, el grado histológico o la profundidad de la invasión miometrial (25%). Un problema con la invasión vascular es la variable reproducibilidad de la evaluación en secciones histológicas estándar teñidas con hematoxilina-eosina. Esto surge claramente de la Tabla 2, que muestra 23% de desacuerdo entre los observadores. Si la reproducibilidad hubiese mejorado con el uso de tinciones inmunohistoquímicas, el método podría haber sido utilizado como indicador probabilístico de estadios mayores no detectados.

La ploidía ha sido considerada como marcador pronóstico independiente de cáncer endometrial y la significación pronóstica probó ensombrecer la de la invasión miometrial.^{8,11,26} Tanto la ploidía como la invasión miometrial correlacionaron significativamente con el pronóstico en el análisis univariado. Ambos factores perdieron su poder pronóstico en el modelo de regresión logística, en consonancia con un informe previo.¹⁴ Así, parece que la inestabilidad genómica, como se ve reflejada por las mediciones de ADN por citometría de flujo, es de mayor valor cuando los cánceres FIGO I endometriales son estudiados separadamente.^{8,27} La significación de la invasión miometrial hallada por nosotros es acorde con las de un estudio previo.²⁸

La mayoría de las pacientes con cáncer endometrial que murieron por su enfermedad habían recidivado dentro de los dos años de la operación primaria. Las pacientes que murieron por otras causas se encontraban vivas más de diez años después del diagnóstico. En acuerdo con otros,^{8,27} el riesgo de muerte por cáncer endometrial tiene lugar principalmente en los dos primeros años que siguen al diagnóstico, y las rutinas de control requieren más atención durante este período.

La expresión de los receptores para la progesterona fue significativa como factor pronóstico en el análisis univariado, como fue descrito por muchos otros autores,^{29,30} y su valor como pronosticador no agregó poder final en el análisis multivariado.

La incidencia de cáncer endometrial en el norte de Noruega ha sido señalada como menor en comparación con el resto del país. La razón para ello es –hasta ahora– poco clara.

Dado que la tumorigénesis de la mucosa uterina producida por errores en la reparación del ADN de la mucosa uterina podría desempeñar un importante papel en los cánceres hereditarios, quisimos investigar hasta qué punto desempeña un papel también en los carcinomas endometriales esporádicos.³¹ En este estudio, los dos efectamos análisis MSI en carcinomas endometriales esporádicos de 105 pacientes sometidas a seguimiento por un período de 6 a 19 años.

Investigaciones previas señalaron el fenotipo MSI-alto en 25% a 30% de los carcinomas endometriales,^{32,33} lo cual no es muy diferente de la incidencia observada en el presente material, donde 20% de los casos mostraron MSI. Dado que otros tumores, en particular el carcinoma colorrectal, han sido discutidos en la literatura respecto de un resultado más o menos favorable en cuanto a la enfermedad cuando son de MSI positivos,³⁴ nosotros estuvimos interesados en ver si es posible observar una supervivencia significativa en carcinomas endometriales esporádicos que exhibían el fenotipo MSI-alto. En los casos actuales, sin embargo, no pudo detectarse tendencia alguna.

En el presente material, los tumores diploides poseían microsatélites inestables con significativa mayor frecuencia que los aneuploides y tetraploides. Esto está de acuerdo con otros autores que mostraron que los tumores endometriales MSI-altos son diploides, lo cual indica ausencia de inestabilidad cromosómica en los casos MSI-altos.³⁵ Esto contrasta con los carcinomas endometriales no endometrioides MSI-estables, los cuales son generalmente aneuploides.³⁶ Estos fenómenos pueden reflejar una interesante diversidad de mecanismos de tumorigénesis en diferentes individuos con carcinoma endometrial.³⁷

Conclusión

En cuanto a la supervivencia del cáncer endometrial, los criterios objetivos son importantes para seleccionar pacientes de alto riesgo

para una terapia de mayor magnitud. El análisis morfométrico del perímetro nuclear demostró ejercer impacto pronóstico en el presente estudio, con baja mortalidad.

La invasión vascular podría ser incluida en la lista de factores pronósticos en los casos de estadio FIGO I, pero sólo luego de mejorada la reproducibilidad del método. Es deseable que futuros estudios provean un panorama más detallado de la tumorigénesis endometrial, revelando más factores genéticos significativos respecto de su valor pronóstico. Para determinar cuál de los muchos genes de reparación de discordancias (MMR) conocidos hasta ahora (hMSH2, hMLH1, hMSH6, hMSH3, PMS1, PMS2) se encuentra dañado, debe hallarse el mecanismo de reparación para cada paciente individual con otras pruebas como el análisis mutacional y la inmunohistoquímica, y tales estudios se encuentran en preparación.

La autora no manifiesta "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007

Bibliografía

1. Ørbo A, Rydningen M, Straume B, et al. Significance of morphometric, DNA cytometric features and other prognostic markers on survival of endometrial cancer patients in Northern Norway. *International Journal of Gynecological Cancer* 12:49-56, 2002.
2. Hendrickson M, Ross J, Eifel PJ, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 256 cases of carcinoma limited to the uterine corpus. *Gynecol Oncol* 3:73-392, 1982.
3. Christofferson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium V. An analysis of prognosticators with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* 51:1705-1709, 1983.
4. Announcements. FIGO stages 1988 revision. *Gynecol Oncol* 35:25-27, 1989.
5. Zaino RJ, Silverberg SG, Norris HJ, et al. The prognostic value of nuclear versus architectural grading in endometrial adenocarcinoma: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Pathol* 13:29-36, 1994.
6. Nordstrøm B, Strang P, Lindgren A, et al. Carcinoma of the endometrium: Do the nuclear grade and DNA ploidy provide more prognostic information than do the FIGO and WHO classifications? *Int J Gynecol Pathol* 15:191-201, 1996.
7. Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW. Architectural (FIGO) grading, nuclear grading, and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-risk and low-risk groups. *Cancer* 61:538-545, 1988.
8. Van der Putten HWHM, Baak JPA, Koenders TJM, et al. Prognostic value of quantitative pathologic features and DNA content in individual patients with stage I endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 63:1378-1387, 1989.
9. Nielsen AI, Nyholm HCJ. Stereological estimate of nuclear volume in endometrial adenocarcinoma of endometrioid type: reproducibility and intra-tumour variation. *Histopathology* 22:17-24, 1993.
10. Baak JPA, Oort JA. A manual of quantitative pathology in cancer diagnosis and prognosis. Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo: Springer-Verlag, 1991.
11. Lindahl B, Alm P, Fernø M, et al. Prognostic value of flow cytometrical DNA measurements in Stage I-II endometrial carcinoma: Correlation with steroid receptor concentration, tumor myometrial invasion, and degree of differentiation. *Anticancer Research* 7:791-798, 1987.
12. Iversen OE, Utaaker E, Skaarland E. DNA ploidy and steroid receptors as predictors of disease course in patients with endometrial carcinoma *Acta Obstet Gynecol Scand* 67:531-537, 1988.
13. Sorbe B, Risberg B, Thornthwaite J. Nuclear morphometry and DNA flow cytometry as prognostic methods for endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 4:94-100, 1994.
14. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen L. Prognostic impact of morphometric nuclear grade of endometrial carcinoma. *Cancer* 83(5):956-964, 1998.
15. Mutter GL, Baak JPA, Crum CP, et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis and computerized morphometry. *J Pathol* 190:462-469, 2000.
16. Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW, et al. Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedded pathological material using flow cytometry. *J Histochem Cytochem* 31:1333-1335, 1983.
17. Schutte B, Reynders M M, Bosman FT, et al. Flowcytometric determination of DNA ploidy level in nuclei isolated from paraffin-embedded tissue. *Cytometry* 6(1):26-30, 1985.



Más información en www.siic.salud.com
dirección de correspondencia, otros datos del autor, bibliografía completa y full text.