



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”**



**DETERMINACIÓN DE RECEPTORES HORMONALES EN PACIENTES CON
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”
ENERO 1995 – DICIEMBRE 2010”**

Autor: Rodolfo J. Pérez A.

Valencia, Julio de 2016



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”**



**DETERMINACIÓN DE RECEPTORES HORMONALES EN PACIENTES CON
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”
ENERO 1995 – DICIEMBRE 2010”**

Autor: Rodolfo J. Pérez A.

Tutor: Gustavo E. Bracho N.

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA
OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

Valencia, Julio de 2016

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado en primer lugar a los pacientes oncológicos que viven cada día las vicisitudes de esta enfermedad y aun así son capaces de dar un aliento a otros que sufren tanto como ellos y muestran su agradecimiento por nuestro esfuerzo en ayudarlos aunque no podamos impedir el resultado final de su enfermedad.

Al Servicio de Ginecología Oncológica en su totalidad por darme la formación necesaria para ser un buen oncólogo, y permitirme ser parte del Servicio.

A mi familia amada. Mi esposa Anyelin por su incondicional apoyo y por ser responsable de que este proyecto se materializara. A mis hijos Johana y Rodolfo porque son un regalo de Dios y dan sentido a luchar por un futuro mejor.

INDICE GENERAL

PP

Índice de Tablas.....	v
Resumen.....	vi
Abstract.....	vii
Introducción.....	1
Metodología.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	16
Conclusiones.....	22
Referencias Bibliográfica.....	23

INDICE DE ANEXOS

PP

Anexo N° 1

Ficha de recolección de datos.....28

Anexo N° 2

Clasificación de la F.I.G.O.....29

Tabla N° 1

Características clínico-patológicas de las pacientes.....30

Tabla N° 2

Estado de los receptores y estatus de las pacientes.....31

Tabla N° 3

Características clínico-patológicas y su asociación con el receptor de estrógenos.....32

Tabla N° 4

Características clínico-patológicas y su asociación con el receptor de progesterona.....33

**DETERMINACIÓN DE RECEPTORES HORMONALES EN PACIENTES CON
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”
ENERO 1995 – DICIEMBRE 2010”**

Autor: Pérez A. Rodolfo J.
Año: 2016.

RESUMEN

Los receptores hormonales ejercen gran influencia en el diagnóstico y en las conductas terapéuticas en el ADC de endometrio por lo que la presente investigación se realizó con la finalidad de conocer el estado de los RE y RP en las pacientes que acudieron al IOMPC y si existía relación entre ellos y otros factores pronósticos. **Objetivo:** Determinar los receptores hormonales y su relación con factores pronósticos conocidos en pacientes con ADC de endometrio entre Enero de 1995 y Diciembre de 2010. **Metodología:** El tipo y diseño de la investigación es descriptivo, no experimental, correlacional y de corte transversal. Se realizó en el IOMPC. La población fue de 110 pacientes y la muestra por 55 casos que acudieron a la consulta de ginecología Oncológica. **Resultados:** un 72.7%, correspondió a las pacientes mayores de 50 años. La mayoría de los casos pertenecen a estadios tempranos representando el 60% de la muestra. El 96,4 % de los casos son de histología endometriode. Los tumores G1, representan el 52.7% del total. Un 76,4% de los casos tenían infiltración de más de la mitad del miometrio. La citología fue reportada negativa en un 87.3% de los casos. Solo en el 1.8%, se informó enfermedad ganglionar documentada por biopsia. Los receptores de estrógenos fueron positivos en el 60 % de los casos. En el caso del receptor de progesterona fue reportado positivo en 80% de las pacientes. Entre los receptores de estrógenos y los factores pronósticos conocidos no hubo una significancia en los resultados. Al comparar el grado histológico y la presencia del receptor de progesterona, se encontró significancia estadística. El grado histológico se relacionó en forma significativa con casi todos los factores pronósticos conocidos y con los factores en estudio, receptor de estrógenos (P: 0.031) y el receptor de progesterona (P: 0.014), con la excepción del estado de los ganglios y la citología peritoneal. Entre el receptor de estrógenos y progesterona también hubo una correlación significativa entre ellos. **Conclusiones:** Los RH se pueden determinar fácilmente en las pacientes con ADC de endometrio. El RE y el RP se relacionaron en forma significativa con el grado histológico y entre sí. La sobrevida de las pacientes con ADC de endometrio no se pudo relacionar con los factores pronósticos conocidos o los RH.

Palabras Claves: ADC de Endometrio, Receptor de Estrógenos, Receptor de Progesterona, Factores pronósticos.

**DETERMINACIÓN DE RECEPTORES HORMONALES EN PACIENTES CON
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”
ENERO 1995 – DICIEMBRE 2010”**

Author: A. Rodolfo J. Pérez
Year: 2016.

ABSTRACT

Hormone receptors exert great influence on the diagnostic and therapeutic behaviors in the ADC endometrial so this research was conducted in order to know the status of ER and PR in patients who came to IOMPC and if there was a relationship between them and other prognostic factors **Objective:** To determine hormone receptors and their known prognostic factors relation with in patients with ADC endometrial on the period from January 1995 to December 2010. **Methodology:** The type and design of the research is descriptive, not experimental, correlational and cross-sectional. It was held at the IOMPC. The population was 110 patients and 55 sample cases were seen at the Oncology Gynecology between January 1995 and December 2010. **Results:** 72.7% corresponded to patients older than 50 years. Most cases are in early stages representing 60% of the sample. 96.4% of cases are endometrioid histology. G1 tumors, representing 52.7% of the total. 76.4% of cases had infiltration more than half of the myometrium. It was reported cytology negative in 87.3% of cases. Only in one patient, 1.8%, nodal disease documented by biopsy was reported. Estrogen receptors were positive in 60% of cases. For progesterone receptor it was reported positive in 80% of patients. Among the estrogen receptor known prognostic factors and there was no significance in the results. Comparing the histological grade and the presence of progesterone receptor, statistical significance was found. Histological grade was associated significantly with almost all known prognostic factors and the factors under study, estrogen receptor ($p: 0.031$) and progesterone receptors ($p: 0.014$), with the exception of nodal status and peritoneal cytology. Finally estrogen receptor and progesterone also had a significant correlation between them and with histological grade. **Conclusions:** The RH can be readily determined in patients with endometrial ADC. ER and PR were associated significantly with histological grade and each other. The survival of patients with endometrial ADC could not be related to the known prognostic factors or RH.

Keywords: Endometrial ADC, Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Prognostic factors

**DETERMINACIÓN DE RECEPTORES HORMONALES
EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA
“DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”
ENERO 1995 – DICIEMBRE 2010**

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma (ADC) de endometrio se define como la proliferación anormal del tejido endometrial, que produce infiltración de los tejidos adyacentes y/o invasión a distancia por diferentes vías. Prácticamente todas las lesiones uterinas se originan en el componente glandular de la línea uterina creciendo progresivamente a partir de ella.¹

En países desarrollados, el ADC de endometrio representa la primera causa de cáncer ginecológico con una incidencia de 10 por 100.000 en países europeos y 25 por 100.000 en los Estados Unidos y Canadá. Se calcula que en los Estados Unidos para el año 2015 se presentaron 54.870 casos nuevos y 10.170 defunciones por esta patología.² En Venezuela, los tumores ginecológicos representaron el 1,5% de todas las causas de muerte para el año 2012, con 532 muertes para los tumores del útero, excluyendo el cuello uterino; sin embargo solo 177 casos aparecen registrados como específicos de endometrio. Así mismo, el ADC de endometrio representa la tercera causa de muerte por cáncer ginecológico precedido por el cáncer de cuello uterino y el cáncer de ovario.³

A partir de los años 70 se incrementó la incidencia de esta entidad y se realizaron numerosos estudios, donde se logró correlacionar el aumento de la incidencia con el uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres postmenopáusicas y un aumento del riesgo en aquellas pacientes con cáncer de mama que recibían tratamiento hormonal con tamoxifeno.⁴⁻⁷ Estos estudios establecieron cuales eran los factores de riesgo asociados con la aparición del ADC de endometrio. Entre los ellos se encuentran: la nuliparidad, la menopausia tardía, la terapia de reemplazo estrogénico, los contraceptivos secuenciales, la obesidad, la hiperplasia endometrial y el tamoxifeno.⁶⁻¹⁰

Cresman en 1993 y posteriormente otros autores estudiaron la relación entre el ADC de endometrio y los altos niveles de estrógenos permitiendo desarrollar el concepto de, tratamiento hormonal para el cáncer de endometrio que expresa receptor de estrógeno (RE), como terapia adyuvante y como factor predictivo de la respuesta a la terapia.¹¹⁻¹⁴

La determinación de receptores hormonales tiene importancia terapéutica porquelas pacientes con tumores "pobres en receptores" a la progesterona, no se benefician con la terapia hormonal.^{13,14} Diversos factores pronósticos en pacientes con ADC de endometrio han sido identificados. Entre ellos están los factores histopatológicos y clínicos, como: tipo histológico, grado histológico, profundidad en la invasión miometrial, estado de los ganglios y citología peritoneal.¹⁵ Existen otros factores, denominados de segunda generación, que permiten establecer la evolución de la patología: Entre ellos destacan los receptores hormonales, la Ploidía, el porcentaje de células en Fase S, el Her-2/neu, factores angiogénicos, el P-53, la Cathepsina D, la mutación del K-ras y PTEN entre otros.¹⁶⁻¹⁸

El tratamiento primario para el ADC de endometrio es quirúrgico; sin embargo pueden existir discrepancias entre la biopsia inicial y la biopsia postoperatoria que podrían influenciar el alcance del tratamiento quirúrgico y en estos casos la determinación pre-operatoria de los receptores hormonales junto al índice de proliferación (Ki-67), permiten disminuir en forma significativa ese error diagnóstico.^{19,20} Los niveles de receptores de progesterona son importantes indicadores pronósticos en el ADC de endometrio sobre todo en los estadios I y II.

¹ Por su influencia tanto en el diagnóstico preciso como en las conductas terapéuticas de las pacientes con ADC de endometrio, se decidió llevar a cabo esta investigación a fin de conocer el estado de los receptores hormonales en las pacientes con ADC de endometrio que acudieron al Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" (IOMPC) y si existía relación entre ellos y otros factores pronósticos.

En 1993, Cresman publicó su trabajo sobre la determinación de los receptores hormonales en 217 pacientes en estadios I o II del ADC de endometrio, y concluyó que las pacientes con receptor positivo tenían significativamente mejor supervivencia libre de enfermedad que aquellos con los receptores negativos y que el estado del receptor era un factor pronóstico independiente en todas las etapas de la enfermedad según el análisis regresión de riesgos.¹¹

Arnett-Mansfield et al, en el año 2001 determinaron las dos isoformas del receptor de progesterona(RPA y RPB) en ADC de endometrio y observaron que en las lesiones grado 1 se expresaban ambos receptores al igual que en el tejido hiperplásico pero en aquellas lesiones grado 2 o 3 solo se expresaba una isoforma, concluyeron que esta diferencia era significativa y que dicha alteración estaba implicada en la carcinogénesis den ADC de endometrio.¹⁹ En un estudio de Cai et al, con 247 pacientes para determinar el RE beta en pacientes con ADC de endometrio, hiperplasia endometrial con atipias o hiperplasia simple, encontró una diferencia significativa ($P<0,05$), en el número de receptores en el tejido maligno en comparación con la hiperplasia simple; y que el RE beta podría servir como un marcador de la carcinogénesis endometrial.²⁰

En el estudio de Shabania et al, publicado en 2007 se evaluaron 293 casos de ADC de endometrio determinando las 4 isoformas de los receptores hormonales (RE alfa, RE beta, RP A y RP B), evidenciaron que la perdida de los receptores RE alfa, RP A y RP B, dio lugar a una peor supervivencia en pacientes con cáncer de endometrio, encontraron que el RP B era un factor pronostico independiente, concluyendo que la inmunotinción RP B podría ser utilizado como un marcador fácil, simple y altamente eficiente para identificar pacientes de alto riesgo y puede ayudar en la selección de pacientes para una terapia adyuvante más agresivo.²¹

Stoian et al, publicaron en 2011, el trabajo sobre 22 pacientes con ADC de endometrio, a las cuales determinaron los receptores hormonales (RE y RP) junto al índice de proliferación celular (KI-67) y lo compararon con los factores pronósticos. El estudio mostró que los RE y RP se correlacionan significativamente con los estadios tempranos (Ia – Ib) y el grado histológico 1. La invasión de más de la mitad del miometrio y la invasión vascular se asociaron con disminución de expresión de los receptores analizados y un mayor índice de proliferación.²²

Canlorbe et al, estudiaron 69 pacientes con ADC de endometrio, y demostraron que el grado histológico 1 o 2 tienen diferentes perfiles de RE, RP, Ki-67 y de inmunotinción de p53 en comparación con el grado 3. Por otra parte, se encontró que para establecer que una muestra es grado histológico 1 ó 2 pueden utilizarse una combinación de estos marcadores inmunohistoquímicos de rutina. Concluyeron que el grado histológico, junto con la profundidad de la invasión del miometrio y el subtipo histológico, son factores pronósticos independientes en caso de recidiva tumoral y determina la estrategia terapéutica.²³

En Venezuela son pocas las publicaciones sobre las características de ésta patología. En 1990 Rincón presento una revisión de ADC de endometrio en el Instituto de Oncología Dr. Luis Razzetti en relación con el diagnóstico y tratamiento en ese centro entre 1989 y 1991.²⁴ En el primer trabajo realizado en el IOMPC en el 2007 por Pérez y colaboradores relacionado con pacientes diagnosticadas con ADC de endometrio se evaluaron las características epidemiológicas y los factores de riesgo. Se encontraron un elevado porcentaje de pacientes multíparas, bajo porcentaje de obesidad los cuales generalmente no se describan como asociados a la patología²⁵

Scucces realizo en el año 2010 una revisión de los factores de riesgo epidemiológicos en 44 pacientes del hospital central de Maracay, y reporto un predominio de pacientes entre los 50 y 59 años, multíparas, en los estadios tempranos (Ia y Ib) y de la histología endometriode; como en el estudio del IOMPC.²⁶ En el año 2014, Segovia presento como trabajo de grado, la sobreexpresión del Her2 en pacientes con ADC de endometrio del IOMPC, encontró que el grupo etario más frecuente fue entre los 51 a 60 años. El 35,7% de los casos estudiados se encontraron estadificados como IB. El tipo histológico encontrado fue 100% adenocarcinoma Endometriode. El grado histológico más común fue grado 1 y 3. Con un 7,2% de sobreexpresión de la oncoproteína HER2. Concluyo que el comportamiento de los marcadores inmunohistoquímicos, aporta información útil para la implementación de estrategias terapéuticas.²⁷

En 1960 fue identificado el receptor estrogénico por Jensen y colaboradores²⁸ describiendo la presencia de sitios de unión de estrógenos en diversos tejidos en ratas. Hasta 1996 se consideraba la existencia de un solo tipo de RE, en ese año se describió un segundo receptor; denominándose actualmente RE alfa al receptor clásico y RE beta al nuevo receptor.²⁹ La acción de los estrógenos a través de receptores nucleares estimulando la transcripción genética se denomina efecto “genómico”³⁰ este proceso requiere diversos co-factores y resulta en la producción final de nuevas proteínas. Los efectos no-genómicos de los estrógenos no requieren procesos de transcripción genética a nivel del núcleo y es mediado por un receptor de membrana en diversos tejidos. A nivel uterino se cree que las acciones ejercidas por este receptor son facilitar la absorción de diversos compuestos hormonales.^{31, 32} La progesterona actúa al igual que los estrógenos a través de receptores nucleares de los cuales se han identificado dos tipos: el receptor de progesterona alfa parece funcionar como un inhibidor de los receptores de hormonas esteroideas y el receptor de progesterona beta actúa activando la función de transcripción en los genes dependientes de la misma.

Las acciones no-genómicas de los receptores de membrana para la progesterona no han sido definidas, pero parecen ser similares a los del RE de membrana.³⁴ Los receptores hormonales (RE y RP), pueden ser determinados por diferentes métodos: bioquímicos (ELISA-RIA) y por Inmunohistoquímica. Este último se basa en la relación de anticuerpos monoclonales con los receptores de celulares específicos (antígenos), presentes en una muestra de tejido tumoral incluido en parafina. No existe consenso en la forma como se cuantifica el nivel de los receptores hormonales en los diferentes tejidos y según el método utilizado (Inmunohistoquímica o bioquímicos).³⁵ Actualmente el método de Inmunohistoquímica es la técnica más idónea para determinar la presencia de los receptores de estrógenos y progesterona ya que ofrece como ventajas: utilizar tejidos conservados en parafina, lo que permite su conservación por largo tiempo, utilizar las muestras tomadas en biopsias por requerir cantidades pequeñas de tejido.

Entre las desventajas de este método se describe la falta de uniformidad en la detección de los receptores de acuerdo con el tipo de anticuerpo utilizado. Hila et al en 2014 evaluaron la muestra en bloque de parafina de 15 pacientes con ADC de endometrio grado histológico 1 o 2 y lo compararon con muestras endometrio sano, encontraron una disminución en la expresión de los receptores hormonales en ADC de endometrio en forma significativa en relación al endometrio normal y concluyeron que la proporción de RE alfa y RP A expresados en las glándulas epiteliales y del estroma de las biopsias podrá servir como un parámetro adicional en la evaluación histológica del ADC de endometrio.³⁶ La comprensión de que la progesterona ejerce efectos antimitóticos mediados por el receptor de progesterona, sobre el endometrio ha llevado a la utilización de diversas progestinas (Progestágenos, Tamoxifeno, Análogos de la Gonadotrofina y otros) como agentes terapéuticos para el adenocarcinoma endometrial de bajo grado.³⁷⁻³⁹

En las pacientes con estadios avanzados, subtipos desfavorables o contraindicación quirúrgica, la terapia sistémica es una parte importante del tratamiento.^{2,38,39} La terapia hormonal está indicada en aquellas pacientes que presentan tumores bien diferenciados y/o que expresen receptores hormonales.⁴⁰ En general, la terapia hormonal conlleva menos efectos adversos que la quimioterapia, por lo que debe elegirse cuando las condiciones estén dadas para ello. Kim et al, fueron los primeros en publicar resultados sobre tratamiento conservador en estadios tempranos del ADC de endometrio, informaron respuestas hasta de un 60 por ciento con el tratamiento hormonal, en adenocarcinoma de endometrio estadio I clínico, grado histológico 1, en pacientes jóvenes con deseo de fertilidad.⁴¹ Estos buenos resultados fueron seguidos por Randall en 1997 y Quinn en el año 1999 quienes reportaron resultados similares.^{42, 43}

En el año 2006 Boing et al, informaron los resultados de un meta-análisis con 9 estudios retrospectivos de tratamiento de preservación de la fertilidad en mujeres con ADC de endometrio bien diferenciado con progestágenos sistémicos, la respuesta global al tratamiento fue del 79% con 79 nacidos vivos posteriores. La recurrencia estuvo entre el 36 y el 40% de los pacientes tratados de forma conservadora que respondieron inicialmente. Sin embargo entre los 162 que reciben tratamiento sistémico, continua con progestinas no se presentó ninguna muerte atribuible al cáncer.⁴⁴

En el año 2011 Gomez-Pue y col, presentaron las pautas para las pacientes candidatas a tratamiento conservados en ADC de endometrio: menores de 40 años de edad con deseo de lograr un embarazo, diagnóstico de carcinoma de tipo Endometrioides bien diferenciado en estadio clínico Ia, con posibilidad de apego al tratamiento y seguimiento estricto.

La evidencia disponible sugiere a la resonancia magnética nuclear como el método más recomendable para evaluar la infiltración al miometrio. Los medicamentos de primera línea son el acetato de medroxiprogesterona y el acetato de megestrol.⁴⁵ Ramírez et en una revisión de 27 estudios de tratamiento adyuvante a la radioterapia en pacientes con adenocarcinoma de endometrio en estadio I, respondieron al tratamiento en un 76% de los casos pero existen reportes contradictorios en relación con el beneficio en cuanto a la supervivencia.⁴⁶

Su uso está plenamente justificado como tratamiento primario en pacientes mayores con tumores bien diferenciados, no susceptibles de tratamiento quirúrgico o con radioterapia y en aquellas pacientes en estadio temprano a quienes posterior a la cirugía se ha identificado algún factor de riesgo.^{46,47} No existe indicación para el tratamiento hormonal en aquellas pacientes con tumores poco diferenciados, que en general no expresan receptores hormonales o aquellas con determinación de receptores negativos independientemente del tipo y/o grado histológico.^{48,49}

La utilización de esta terapia está determinada por la presencia de los receptores hormonales, por lo cual debe realizarse este estudio en toda paciente que esté justificado este tipo de tratamiento y para evitar su utilización en pacientes con receptores negativos en donde no produce beneficios y que no se encuentra exento de complicaciones.

Objetivo General

Determinar los receptores hormonales y su relación con factores pronósticos conocidos en pacientes con ADC de endometrio en el período comprendido entre Enero de 1995 y Diciembre de 2010.

Objetivos Específicos

1. Conocer la presencia de receptores de estrógenos y progesterona en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio.
2. Relacionar la presencia de receptor de estrógeno en ADC de endometrio con factores pronósticos como; tipo histológico, grado de diferenciación histológica, el estadio de la enfermedad, el grado de invasión miometrial, positividad o no de la citología peritoneal y existencia de metástasis ganglionares.
3. Relacionar la presencia de receptor de progesterona en ADC de endometrio con factores pronósticos como el tipo histológico, el grado de diferenciación histológica, el estadio de la enfermedad, grado de invasión miometrial, positividad o no de la citología peritoneal y existencia de metástasis ganglionares.
4. Establecer la supervivencia en pacientes con ADC de endometrio.

METODOLOGÍA

El tipo y diseño de la investigación es descriptivo, no experimental, correlacional y de corte transversal. Se realizó en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” (IOMPC). La población estuvo constituida por 110 pacientes que acudieron a la consulta de ginecología Oncológica entre Enero de 1995 y Diciembre de 2010.

La muestra estuvo conformada por 55 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de ADC de endometrio comprobado por el Servicio de Anatomía Patológica y contar con una muestra histológica representativa con bloque de parafina preservado, aptos para realizar estudio de Inmunohistoquímica. Los criterios de exclusión fueron: pacientes sin confirmación histológica o sin muestra representativa para realizar estudio de Inmunohistoquímica y pacientes con datos incompletos o sin seguimiento en la Institución.

Se recopiló la información pertinente a través de las historias clínicas del Departamento de Registro y Estadísticas Médicas del IOMPC. Se procedió a vaciar los datos en una ficha diseñada para tal fin (anexo A) la cual contenía: el número de historia clínica, número de biopsia, la edad de la paciente al momento del ingreso, el tipo histológico del tumor, el grado histológico, el porcentaje de invasión del miometrio, el resultado de la citología peritoneal, la presencia de enfermedad ganglionar, el estadio de la paciente al ingreso y el estado de los receptores hormonales con el porcentaje exacto en caso de ser positivos. En esta investigación fue utilizada la clasificación quirúrgica que fue adoptada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) de 2010¹ (Anexo B) y por el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer.⁵⁰

Los receptores de estrógeno y progesterona fueron analizados en el Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Metropolitano del Norte entre Enero y Mayo de 2016. Para ello se utilizaron los bloques de parafina de las muestras histológicas archivadas en el Servicio de Anatomía Patológica del IOMPC, siguiendo la técnica de Diaminobencidina. Se utilizó el anticuerpo contra el RE, 1D5 de DakoCytomation®, el cual se une en forma específica al receptor de estrógeno alfa en el núcleo de células normales y/o neoplásicas. Para la determinación del receptor de progesterona se utilizó el anticuerpo monoclonal murino contra el receptor de progesterona clon PgR636 de GeneTex®, Inc; el cual reconoce ambos sub-tipos de receptores de progesterona (RP alfa y RP Beta).

En el ADC de endometrio se utiliza el método semi-cuantitativo de cruces, para decidir la positividad en el material examinado, de acuerdo a la siguiente valoración: Negativa sin ninguna tinción, positiva débil (+) si sólo hay células individuales marcadas en campos ocasionales, positiva moderada (++) cuando hay grupos de células marcadas en aproximadamente el 50% de los campos y positiva fuerte (+++) cuando se tiñen todas las células en todos los campos. Se consideró positiva la tinción nuclear de células glandulares y estromales.³⁵ En nuestro estudio se utilizó la escala recomendada por los proveedores de los anticuerpos: 0 (negativo), +1 (positivo débil), +2 (positivo moderado) y +3 (positivo fuerte).³⁶ Los resultados fueron expresados en cruces; estando la positividad representada por el porcentaje de células positivas en relación con el total de células en la muestra, se toma como positivo el inmunomarcaje de los núcleos. En todos los casos se realizaron controles positivos y negativos.

Los datos se procesaron, según el paquete estadístico SPSS v.19.0. (IBM Statistical Package for Social Sciences, Inc. Chicago, IL). Para el análisis se utilizó la estadística no-paramétrica con métodos de estadística bivariada. Se calcularon los valores absolutos y porcentuales para cada una de las variables estudiadas y se realizó el test de proporciones para comparar ($P < 0,05$). Se utilizó el coeficiente de correlación por rango de Spearman para establecer la relación entre una variable cualitativa con una cuantitativa, y realizar las asociaciones entre los factores pronósticos conocidos y los receptores hormonales.

RESULTADOS

Del universo total de casos evaluados en el IOMPC en el periodo de estudio, 110 casos, se tomó una muestra correspondiente a 55 casos. La edad promedio de las mismas fue 55,62 años. Las características clínico-patológicas de la muestra se resumen en la tabla N° 1.

En relación con los grupos etarios, un 72.7%, correspondió a las pacientes mayores de 50 años, el grupo de menores de 40 años represento el 10.9% y el grupo entre 41 y 50 años el 16, 4%. La mayoría de los casos estudiados pertenecen a estadios tempranos de la enfermedad, estadios Ia y Ib, en un 23.6% y 36.4% respectivamente, los cuales juntos representan el 60% de la muestra; el estadio II o localmente avanzado son el 20% de la misma y la enfermedad a distancia, estadios III y IV, son el 20% de los casos. El 96,4 % de los casos son de histología Endometriode y 5.6 por ciento, para el tipo seroso-papilar. En cuanto al grado histológico, los tumores bien diferenciados, representan el 52.7% del total, los tumores moderadamente diferenciados el 34.5% y las lesiones poco diferenciadas el 12.7%. En relación con el miometrio un 76,4% de los casos tenían infiltración de más de la mitad del miometrio y en el 23,6% de las pacientes se encontró infiltración de menos de la mitad del miometrio.

La citología fue reportada negativa fue reportada en un 87.3% de los casos frente a un 12.7% considerada positiva. Solo en una paciente, 1.8%, se informó enfermedad ganglionar documentada por biopsia, la gran mayoría un 98.2% fueron negativas. En la tabla 2 se muestran los resultados correspondientes a los factores en estudio y el estatus de las pacientes al momento de la recolección de los datos. Los receptores de estrógenos fueron informados como negativos en un 40% de la muestra, y positivos en el 60 % de los casos, la mayoría de los cuales fueron fuertemente positivos, un 21.8% del total de casos. En el caso del receptor de progesterona fue reportado como positivo, 80%, y en un 20% de la muestra, el receptor fue negativo. De los casos positivos el mayor número de los mismos corresponde al receptor fuertemente positivo, para un 34.5%.

El estatus de las pacientes al momento del estudio se reportó: 61,8% de las pacientes se mantenían en control y estaban libres de enfermedad; 36,4% se consideraron como fuera de control por no haber recibido tratamiento o no cumplir con sus consultas en el instituto posteriores a culminar su terapéutica y el 1,8% tenía enfermedad metastásica documentada y en tratamiento. Al relacionar los factores pronósticos conocidos con los factores en estudio, receptores hormonales, se obtuvieron los siguientes resultados para el receptor de estrógenos, representados en la Tabla N° 3. Entre los receptores de estrógenos y los grupos etarios no hubo una significancia en los resultados, el mayor número de casos correspondió a las pacientes entre 51 y 65 años receptor negativo en un 21,8% de los casos; sin embargo cuando se consideran los casos positivos en conjunto, solo en el grupo de menores de 40 años los casos negativos, 7,3 % de las pacientes fueron más que los positivos, 3,6% de los casos.

En cuanto al estadio clínico relacionado con el receptor de estrógenos no se demostró significancia estadística. El estadio Ib con receptores negativos fue el grupo más numeroso con un 16,4% de casos, sin embargo, al considerar los grupos como positivos y negativos, en los estadios Ia, Ib, II, IIIa y IIIb fue mayor el número de casos positivos que de negativos y en los estadios IIIc y IVb tuvieron igual número de casos. Cuando se compararon el grado histológico y la presencia del receptor de estrógenos, no se encontró significancia estadística. Los casos bien diferenciados positivos fueron más que los negativos cuando se evaluaron en conjunto, 38,1% contra 14,5%; en los moderadamente diferenciados el 20,1% eran positivos y un 14,5% receptores negativos. En las lesiones poco diferenciadas los casos negativos fueron el 10,9% y un 1,8% de los casos positivos.

Cuando se relacionaron, el estado de los receptores de estrógenos y el grado de infiltración del miometrio, no hubo significancia estadística. El 30,9% de las pacientes tenían infiltración de más de la mitad del miometrio y receptores de estrógenos negativos; sin embargo cuando se evalúan todos los casos positivos en conjunto, estos son más que los negativos independientemente del grado de infiltración miometrial. La infiltración tumoral a los ganglios no presento relación con el estado de los receptores de estrógenos. En el único caso con enfermedad ganglionar el receptor era negativo. En el 60% los casos eran negativos para enfermedad metastásica con los receptores fueron positivos. El 38,2% no tenía enfermedad ganglionar y los receptores eran negativos. En cuanto a la relación de la citología peritoneal y los receptores de estrógenos, el 36,4% de casos, correspondió a las pacientes con citología negativa y receptores negativos, un 50,9% a pacientes con citología negativa y receptores positivos; y el 9% la citología fue positiva con receptores positivos; no se obtuvo significancia estadística en la relación.

La relación de los factores pronósticos conocidos con el estadio del receptor de progesterona se observa en la tabla N° 4. En cuanto al receptor de progesterona asociado a los grupos etarios no hubo una significancia en los resultados, el 21,8% de casos correspondió a las pacientes entre 51 y 65 años receptor positivo débil; si consideramos los casos positivos en conjunto, en todos los grupos los casos positivos superaron a los negativos. El estadio clínico en relación con el receptor de progesterona tampoco evidencio significancia estadística. El estadio Ib con receptor positivo leve, 12,7% de los casos, resulto el más numeroso. Sin embargo al considerar los grupos como positivos y negativos, el número de casos positivos fue mayor a los negativos en todos los estadios. No hubo casos negativos en los estadios IIIa, IIIb y IVb.

Cuando se compararon el grado histológico y la presencia del receptor de progesterona, se encontró significancia estadística ($p: 0.02$). En los casos bien diferenciados la gran mayoría de las pacientes son receptor de positivo, 49,1% contra 3,6% de casos receptor negativo, mientras en las pacientes con tumores poco diferenciados solo el 3,6% tenían el marcador positivo y un 9,1% era negativo. Al realizar la comparación con el grado de infiltración miometrial no se encontró significancia estadística, 25,5% de las pacientes eran aquellas con infiltración de más de la mitad del miometrio y receptor fuertemente positivo. Y al considerar todos los positivos en conjunto eran mayores que los negativos independientemente del grado de infiltración del miometrio.

La infiltración tumoral a los ganglios no presento relación con el estado del receptor de progesterona. En el 1,8% tenía enfermedad ganglionar y receptor fuertemente positivo, el 20% fueron receptores negativos con ganglios negativos y el 78,1% de los casos eran receptor positivo sin enfermedad ganglionar metastásica. En cuanto a la relación entre la citología peritoneal y el receptor de progesterona, no hubo significancia estadística, el 69,1% eran receptor positivo con citología negativa; un 18,2% tuvo citología negativa con receptor negativo y el 10,8% presento citología positiva con receptor positivo. Al correlacionar las variables no-paramétricas solo se tomó en cuenta si los receptores hormonales eran positivos o negativos en las muestras estudiadas. Cuando se comparan el tipo de tumor con el resto de las variables se observa una relación significativa con el grado histológico del tumor, $P: 0.15$, no así con el resto de las variables. El estadio se relaciona en forma significativa con el grado histológico $P: 0.047$, la invasión miometrial $P: 0.000$ y la citología positiva $P: 0.000$.

El grado histológico se relacionó en forma significativa con casi todos los factores pronósticos conocidos como se mencionó antes y con los factores en estudio, receptores de estrógenos P: 0.031 y los receptores de progesterona P: 0.014, con la excepción del estado de los ganglios y la citología peritoneal. La presencia de ganglios y la citología peritoneal solo se relacionaron entre sí en forma muy significativa P: 0.000. Finalmente los receptores de estrógenos y progesterona también tuvieron una correlación significativa entre ellos P: 0.000 y con el grado histológico.

DISCUSION

El ADC de endometrio tiene una alta incidencia a nivel mundial. Es seis veces mayor en países desarrollados que en los menos desarrollados.⁵² Sin embargo, en los últimos 17 años se produjo aumento progresivo del número de casos, pasando de 79 en 1995 a 177 casos en 2012.^{3,53} El incremento de las pacientes con esta patología y los cambios en el manejo de la patología maligna endometrial, fueron las principales razones para realizar el estudio sobre la presencia de receptores hormonales en las pacientes, con ADC de endometrio, evaluadas en el Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”.

La última clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en 2010, hace énfasis en los grupos de riesgo que permitan establecer tanto el pronóstico de la enfermedad como la terapéutica correspondiente en cada caso, siendo el estado de los receptores hormonales junto con el Ki-67, uno de los aspectos a tomar en cuenta por lo que resulta esencial su determinación.

En relación con la edad de la pacientes el 72,7% eran mayores de 50 años y estos resultados se corresponden con el estudio previo realizado en el IOMPC, Pérez y col informaron un 70% de mayores de 50 años y Segovia informo un 85%.^{25,27} En el estudio del Instituto Oncológico Luis Razetti informaron un 80 % de pacientes mayores de 50 años.²⁴ Entre los datos de la literatura internacional, el estudio del Hospital General de México encontró un 75% de pacientes mayores de 50 años.⁵⁴ El instituto nacional de cáncer de los estados unidos indican que la edad de presentación es alrededor de los 60 años y un 5 % de las pacientes son menores de 40 años.⁵⁵

En relación con el estadio, la aplicación de la clasificación Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) de 2010, implicó re-estadificar a las pacientes que habían sido clasificadas de acuerdo a la FIGO de 1988; la mayor parte de las pacientes se encontraba en estadio I, 60 por ciento de los casos, estos resultados se corresponden con el estudio epidemiológico previo realizado en el IOMPC, 66% en Pérez y col y el trabajo de Segovia²⁷ que informa 57,1% de casos estadio I. En otro estudio nacional²⁴, el IOLR informa 54,5% e internacionales donde las pacientes en estadio I representan entre el 55 y el 70 por ciento de los casos.^{2, 15, 33, 38, 52} Para el estadio II, un 20 por ciento de la muestra es elevado en comparación con la literatura consultada, en los trabajos de previos del IOMPC se informó por Pérez y col,²⁵ un 11% de pacientes en estadio II. Segovia²⁷ encontró un 3,9%. EL IOLR²⁴ informa de un 11% de pacientes en estadio II y el estudio Mexicano⁵⁴ 15%. En cuanto a las pacientes en estado avanzados de la enfermedad, III y IV, el porcentaje de 20%, si está por debajo lo informado en la primera revisión de casos de pacientes con adenocarcinoma de endometrio en el IOMPC, 25% para Pérez y col, de los casos y pero muy por encima de las referencias nacionales, IOLR 9% e internacionales, en el estudio del Hospital de México, 15 %.⁵⁴ Esta diferencia pudiera estar relacionada con el uso de la nueva clasificación de la FIGO utilizada en el presente estudio.

En cuanto al tipo histológico solo se reportaron dos sub-tipos, Endometriode y seroso-papilar, mayoría de los casos eran del primer tipo. Esto coincide con el estudio de Segovia informa un 100% de ADC tipo endometriode.²⁷ El trabajo de Rincón en el IOLR encontró el tipo endometriode en el 78,7% de sus casos, seroso papilar en un 3%, células claras 6% y otros 12%.²⁴ El trabajo del Hospital general de México halló: 76,6% de ADC endometriode, 13,3% de ADC con diferenciación escamosa, 8,3% de lesiones seroso-papilares y un 1,6% de carcinoma indiferenciado.⁵⁴ El Instituto Nacional de Cáncer informa un 75 a 80% del tipo endometriode, 10% seroso-papilar, 4% de células claras y 10% de otros tipos histológicos.¹ La selección de los bloques para estudios histológicos no se realizó al azar, por lo cual este factor pudo influir en los resultados encontrados. Estando este parámetro también relacionado que con los resultados para los receptores hormonales que son más frecuentemente positivos en el tipo endometriode.

En relación con el grado histológico se evidencio que más de la mitad de los casos correspondía a lesiones bien diferenciadas y se asemeja al estudio de Segovia en el IOPMC que informo 50% de lesiones grado 1, 39,3% de lesiones grado 2 y 10, 7% de lesiones grado histológico 3.²⁷ El estudio de Lobaton y col,⁵⁴ informo 36,6% lesiones grado 1; 48,3% eran grado 2 y 15% grado histológico 3 lo cual difiere con el presente estudio y se considera como un factor de mal pronóstico. En el estudio la invasión miometrial profunda se evidencio en el 76,4% de las pacientes esto se relaciona en forma clara con los estadios de la muestra. Lurain et al en trabajo con 264 pacientes en estadio I encontraron profundidad de la invasión miometrial se asociaba con recurrencia de la enfermedad en un 9,8% sino existía infiltración, 7,4%, si era menos de la mitad y 29,6% si era mayor de la mitad del miometrio, ($P = 0,0001$) y concluyeron que la infiltración del miometrio tiene importancia para la clasificación de las pacientes y como factor pronostico en estadios tempranos y está asociada significativamente con la recurrencia de la enfermedad o la muerte.⁵⁶

A conclusiones similares llegaron Tornos et al, en su trabajo evaluaron 80 pacientes con estadio I y grado histológico 1 de ADC de endometrio e identificaron los siguientes cuatro factores pronósticos adversos estadísticamente significativas: la invasión del miometrio, invasión vascular, 8 o más mitosis por 10 campos de gran aumento, y la ausencia de RP.⁵⁷ En un estudio del Grupo de Oncología Ginecológica con 1180 pacientes en estadio clínico I o II se encontró que para las pacientes que no presentan propagación extrauterina de la enfermedad, los determinantes más importantes de recidiva fueron el grado histológico 3 y la invasión profunda del miometrio.⁵⁸ Los resultados de nuestra investigación corroboran el hecho que en todos los estadios por encima del Ia, existe una infiltración mayor al 50 por ciento de la pared miometrial que precede o acompaña la extensión del tumor fuera del cuerpo uterino.

Aunque la citología positiva fue excluida de la última clasificación de la FIGO en 2010 se considera todavía como un factor de mal pronóstico⁵⁹; sin embargo, existen informes contradictorios sobre este hallazgo, cuando la única prueba de propagación extrauterina es la citología peritoneal positiva, no se sabe con certeza cómo influirá en el resultado. Del Carmen en un meta-análisis de 50 estudios encontró 11% de citologías positivas en todas las pacientes operadas, y concluyo que la citología positiva es un factor de mal pronóstico para sobrevida independiente del tipo y el grado histológico.⁶⁰ El 12,7% de citologías positivas en el presente trabajo es comparable a la literatura ya citada.

En la revisión de Frost et al de 2015 no se encontró evidencia de que la linfadenectomía disminuye el riesgo de muerte o recurrencia de la enfermedad en las pacientes en estadio I en comparación las pacientes en que no se realizó el procedimiento.⁶¹ En el 1.8%, se informó enfermedad ganglionar documentada por biopsia, la gran mayoría un 98.2 por ciento fueron negativas lo cual pudo contribuir con la sobrevida de las pacientes aun en estadios avanzados.

Al comparar los factores pronósticos clínico-patológicos con los receptores de estrógenos utilizando la prueba del CHI cuadrado no hubo significancia estadística en ninguna de las variables; pero en el caso del receptor de progesterona se evidencio significancia en relación con el grado histológico. Stoian et al estudiaron 22 pacientes con ADC de endometrio y encontraron RE positivo en el 86.3% y RP positivo en el 81,1% de los casos analizados. Los valores del índice de positividad para el estrógeno y la progesterona disminuido con el grado de diferenciación, con la invasión miometrial y a mayor estadio, con una correlación estadística significativa ($p < 0,05$). El valor de la prueba de chi-cuadrado fue mayor en correlación estadística en el caso de los RP, siendo el único factor pronóstico cuyo valor se correlaciona con la invasión vascular.⁶²

Cuando se realizó la correlación solo entre los casos de receptores positivos o negativos y los factores clínico-patológicos utilizamos el coeficiente de Sperman (Coeficiente de correlación por rangos), obtuvimos una relación significativa en el caso grado histológico con el tipo histológico, el estadio, la invasión miometrial y los receptores hormonales. Del estadio con la invasión miometrial. En el caso de la citología y el estado de los ganglios solo se relacionaron entre sí en forma significativa. Los receptores hormonales se relacionaron con el grado histológico como ya se mencionó y entre sí.

El estudio de Clarence y colaboradores determinó que el estado del receptor de progesterona se correlaciona en forma significativa con el grado histológico, el tipo histología, extensión anexial, la edad, y la tasa de recurrencia en el cáncer en estadio I; pero no hubo correlación entre el estado del receptor de progesterona y estadio clínico, la invasión del miometrio, citología peritoneal, afectación ganglionar retro peritoneal, o extensión al cuello uterino.⁶³ Ingram y colaboradores encontró que el nivel de los receptores de progesterona es el indicador pronóstico de más importancia, por sí solo, de la supervivencia de 3 años en la enfermedad en estadios clínicos I y II.

En este estudio el 93% de las pacientes con un nivel de receptor de progesterona mayor de 100 unidades, sobrevivieron sin enfermedad 3 años en comparación con el 36% de aquellas con un nivel menor de 100 y solamente la invasión al cuello uterino y la citología peritoneal positiva, resultaron ser variables pronósticas significativas después de ajustar para el nivel de los receptores de progesterona.⁶⁴ Wei et al evidenciaron que los RE y RP se expresan en los tumores Endometrioides grado 1 y grado 2 en forma difusa-fuerte en aproximadamente en un 80% de los casos; en los tumores Endometrioides grado 3, van desde un 15% a un 50%. Estas frecuencias se superponen con los observados en los tumores seroso-papilares o de células claras, 5% a 54%. En los estudios inmunohistoquímicos, la expresión de receptores de progesterona se piensa que es algo más específica que en los receptores de estrógenos para el adenocarcinoma Endometrioides. Con un tumor de alto grado, el patrón de inmunorreactividad para los receptores hormonales es importante porque, incluso en tumor Endometrioides de alto grado, el número de células positivas y el grado de intensidad de tinción son mayores que lo que se ve generalmente en los tumores serosos papilar o células claras. (Expresión focal débil).⁶⁵

En relación con el estatus de las pacientes al momento del estudio, 61,8% de las pacientes se mantenían en control y estaban libres de enfermedad, 36,4% pacientes se consideraron como fuera de control por no haber recibido tratamiento o no cumplir con sus consultas en el instituto posteriores a culminar su terapéutica y en un 1,8% tenía enfermedad metastásica documentada y en tratamiento. Por lo tanto, no se pudo realizar un estudio comparativo entre los factores pronósticos conocidos y en estudio con él la sobrevivencia de las pacientes. El estado de los receptores hormonales en el adenocarcinoma de endometrio influye en el pronóstico de las pacientes y actualmente en la conducta terapéutica, en los estadios tempranos, los receptores negativos pueden servir como factor de mal pronóstico lo que determina la extensión de la cirugía y definir el uso de terapia sistémica y/o radioterapia adyuvante en pacientes operados.^{66 - 68}

CONCLUSIONES

1. La determinación de receptores hormonales es un procedimiento sencillo y asequible que permite conocer el estado de los mismos en las pacientes con ADC de endometrio.
2. El RE se relaciono en forma significativa con el grado histológico y con el RP.
3. El RP se relaciono en forma significativa con el grado histológico y con el RE.
4. La sobrevida de las pacientes con ADC de endometrio no se pudo relacionar con los factores pronósticos conocidos o los RH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.	PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Endometrial Cancer Treatment. Bethesda, MD:National Cancer Institute. Updated <02/02/2016>. Available at: http://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq .
2.	American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016. Available online.ExitDisclaimer LastaccessedJuly 11, 2016
3.	MPPS http://avepae.org/anuario-mortalidad-mpps-2011-venezuela-cifras-de-accidentes-y-enfermedades/
4.	Beral V, Bull D, Reeves G, et al.: Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. <i>Lancet</i> 365 (9470): 1543-51, 2005 Apr 30-May 6
5.	Furness S, Roberts H, Marjoribanks J. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> (2): CD000402, 2009
6.	Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer: Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. <i>LancetOncol</i> 16 (9): 1061-70, 2015.
7.	DeMicheleA, Troxel AB, Berlin JA. Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. <i>J ClinOncol</i> 26 (25): 4151-9, 2008.
8.	Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and metaplasia.EnBlaustein's Pathology of the Female Genital Tract. R.J. Kurman. Ed: 322. Springer Verlag, New York. 1987.
9.	Brown SB, Hankinson SE:Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. <i>Steroids</i> 2015.99(Pt A): 8-10.
10	American Cancer Society: Detailed Guide:Endometrial Cancer: What are the Risk Factors for Endometrial Cancer? Atlanta,Ga: American Cancer Society, 2005. Available onlineExit Disclaimer.
11	Creasman, WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. <i>Cancer</i> , 1993; 71 (S4), 1467-1470
12	Gallagher CJ, Oliver RTD, Oram DH, Fowler CG, Blake PR, MantellBS, HOPE-STONE HF. A new treatment for endometrial cancer with gonadotrophin releasing-hormone analogue. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics &Gynaecology</i> , 1998; (10) , 1037-1041
13	De Palo G, Mangioni C, Periti P, Del Vecchio M, Marubini E. Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormonotherapy according to pathological prognostic groups. Long-term results of a randomized multicentre study. <i>European Journal of Cancer</i> , 1993; 29 (8), 1133-1140.

14	COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups. Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high risk endometrial cancer. <i>International Journal of Gynecol Cancer</i> . 1998; 8: 387-391.
15	Creasman WT. Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis, and treatment. In <i>Seminars in Oncology</i> . 1997; Vol. 24, No. 1 Suppl 1, pp. S1-140.
16	Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Cha SS, Podratz KC. HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. <i>Gynecol Oncology</i> , 1992; 47(2), 179-185
17	Friberg LG, Norén H, Delle U. Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in endometrial cancer stage I and II: a prospective 5-year survival study. <i>Gynecol Oncology</i> , 1994; 53(1), 64-69.
18	Obermair A, Tempfer C, Wasicky R, Kaider A, Hefler L, Kainz C. Prognostic significance of tumor angiogenesis in endometrial cancer. <i>ObstetGynecol</i> , 1999; 93(3), 367-371.
19	Arnett-Mansfield RL, Wain GV, Jaworski RC, Byth K, Mote PA, Clarke CL. Relative expression of progesterone receptors A and B in endometrioid cancers of the endometrium. <i>Cancer Research</i> , 2001; 61(11), 4576-4582.
20	Cai H, Zhou Y, Wang B, Gong L: Expression of estrogen receptors B and " protein in endometrial carcinoma. <i>Cancer Therapy</i> . 2008 Vol 6, 907-912.
21	Shabani N, Kuhn C, Kunze S, Schulze S, Mayr D, Dian D, Gingelmaier CS, Willgeroth HS, Jeschke U, Friesen K, Mylonas I. Prognostic significance of oestrogen receptor alpha (ER α) and beta (ER β), progesterone receptor A (PR-A) and B (PR-B) in endometrial carcinomas. <i>European Journal of Cancer</i> Volume 43, Issue 16, November 2007, Pages 2434–2444
22	Stoian SC, Simionescu C, Margaritescu CL, Stepan A, Nurciu M. Endometrial carcinoma: correlation between ER, RP, Ki67 status and histopathological prognostic parameters. <i>Rom J. Morphol Embryol</i> 2011, 52(2):631-636.
23	Canlorbe G, Laas E, Bendifallah S, Darai E, Ballester M. Contribution of immunohistochemical profile in assessing histological grade of endometrial cancer. <i>Anticancer Research</i> , 2013; 33(5), 2191-2198.
24	Rincón F. Carcinoma Endometrial. En: Rincón MF, editor. <i>Ginecología</i> 1996. Caracas, Venezuela: IOLR. 1996. p.162-196.
25	Pérez R, Pontillo H, Urbistazu J, Giménez M, Bracho G, Borges A. Epidemiología y factores de riesgo en pacientes con adenocarcinoma de endometrio. <i>Rev Venez Oncol</i> . 2007; 19:313-320.
26	Scucces M. Epidemiología del carcinoma de endometrio. <i>Rev Obstet Ginecol Venez</i> . 2010 Mar; 70(1): 37-41.
27	Segovia N. Sobreexpresión de la oncoproteína HER2 en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio. Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño". Versila. Biblioteca Digital. http://biblioteca.versila.com/15909318
28	Jensen EV, Jacobson HI. Fate of steroid estrogens in target tissues. In: Pincus G, Vollmer EP, editors. <i>Biological activities of steroids in relation to cancer</i> . Academic Press; New York: 1960. pp. 161–174.

29	Kuiper G, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1996; 93(12): 5925-30.
30	Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones—a focus on rapid, nongenomic effects. <i>Pharmacological Reviews</i> , 2000; 52(4), 513-556.
31	Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, Wongvipat N, Pegram MD, Ramos L, Slamon DJ. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. <i>Oncogene</i> , 1995; 10(12), 2435-2446.
32	Márquez DC. Receptor de estrógeno: Bases moleculares aplicadas a la medicina. <i>Vitae: Academia Biomédica Digital</i> , 2002; 10, 3.
33	Rutanen EM. Biology of the endometrium. Progress in the management of the menopause. Edited by B.G. Wren. The Parthenon Publishing. 1997; 217-225.
34	Valer V, Meléndez R, Rivas L, León I. Aspectos histopatológicos y receptores hormonales en mucosa endometrial de mujeres posmenopáusicas con terapia hormonal. In <i>Anales de la Facultad de Medicina</i> 2005; (Vol. 66, No. 1, pp.3-10).
35	Goulding H, Pinder S, Cannon P, Pearson D, Nicholson R, Snead D, Ellis IO. A new immunohistochemical antibody for the assessment of estrogen receptor status on routine formalin-fixed tissue samples. <i>Human Pathology</i> . 1995; 26(3), 291-294
36	Kreizman-Shefer H, Pricop J, Goldman S, Elmalah I, Shalev E. Distribution of estrogen and progesterone receptors isoforms in endometrial cancer. <i>Diagnostic Pathology</i> 2014, 9:77. http://www.diagnosticpathology.org/content/9/1/77
37	Burke TW, Gershenson DM. Chemotherapy as adjuvant and salvage treatment in women with endometrial carcinoma. <i>Clinical Obstet Gynecol</i> , 1996; 39(3), 716-727.
38	Andrade JM, Yamaguchi NH, Oliveira AB, Perdicaris M, Pereira ST, Petitto JV, Alves MJ. Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Endométrio. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina 2001
39	Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. <i>Cancer control: Journal of the Moffitt Cancer Center</i> , 2009. 16(1), 8
40	Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. <i>Human Reproduction Update</i> , 2005; 11(3), 293-307.
41	Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK, Montz FJ. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. <i>Cancer</i> , 1997; 79(2), 320-327.
42	Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. <i>Obstetrics & Gynecology</i> , 1997; 90(3), 434-440

43	Quinn MA. Hormonal treatment of endometrial cancer. <i>Hematology/Oncology Clinics of North America</i> , 1999;13(1), 163-187
44	Boing C Kimmig R. Fertility-preserving treatment in young women with endometrial cancer. <i>GynakolGeburtshilflicheRundsch</i> . 2006; 46: 25-33
45	Gómez-Pue D, Olaya-Guzmán EJ, Marquez-Acosta G, Jimenez-López J, Durán-Boullós E, Reyes-Muñoz E, Arteaga-Gómez AC. Tratamiento preservador de la fertilidad en adenocarcinoma de endometrio. <i>GinecolObstetMex</i> , 2011; 79(10), 631-636
46	Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka et al. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. <i>GynecolOncol</i> 2004; 95:133-138
47	Martin-Hirsch P L, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Progestágenos para el cáncer de endometrio <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2008 Número 2. Oxford: http://www.update-software.com .
48	Huh WK, Powell M, Leath CA 3rd, et al.: Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical Stage I patients with and without adjuvant therapy. <i>GynecolOncol</i> 2003; 91 (3): 470-5
49	Kiess AP, Damast S, Makker V: Five-year outcomes of adjuvant carboplatin/paclitaxel chemotherapy and intravaginal radiation for stage I-II papillary serous endometrial cancer. <i>GynecolOncol</i> 127 (2): 321-5, 2012.
50	Mutch DG: The New FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium, and sarcomas. <i>GynecolOncol</i> 115:325-328, 2009.
51	Goulding H, Pinder S, Cannon P, Pearson D, Nicholson R, Snead D, Ellis IO. A new immunohistochemical antibody for the assessment of estrogen receptor status on routine formalin-fixed tissue samples. <i>Human Pathology</i> . 1995; 26(3), 291-294
52	World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. https://www.google.co.ve/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi816aw08nNAhUFFx4KHUv4DL0QjBAILTAG&url=http%3A%2F%2Fglobocan.iarc.fr%2FPages%2Fsummary_table_site_sel.aspx&usq=AFQjCNFw9y2TOtspAcQPomnyTRvxqjfsW
53	MPPS http://www.bvs.gob.ve/anuario/Anuario1995.pdf
54	Torres-Lobatón A, Hernández-Fragoso F, Hernández-Naranjo MA, Román-Basure E, Rojo-Herrera G, Oliva-Posada JC. Cáncer de endometrio. Estado actual de frecuencia por estadios y resultados del tratamiento en el Hospital General de México. <i>Gamo</i> , 2004; 3(4), 21-5.
55	National Cancer Institute. Prevention of endometrial cancer, prevention statement for health professionals. 2016. Disponible en: URL http://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-prevention-pdq#section/all
56	Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. <i>ObstetGynecol</i> . 1991;78(1):63-69.
57	Tornos C, Silva EG, el-Naggar A. Aggressive stage I grade 1 endometrial carcinoma. <i>Cancer</i> 70 (4): 790-8, 1992.

58	Morrow CP, Bundy BN, KurmanRJ. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. <i>GynecolOncol</i> 40 (1): 55-65, 1991
59	García RV, Prujá E, Marcos M, Albístur JJ, Tejedor M, Valerdi JJ. Factores pronósticos en los tumores de origen ginecológico. In <i>Anales del Sistema Sanitario de Navarra</i> 2001; Vol. 24, pp. 121-132.
60	Del Carmen M. Positive peritoneal cytology in patients with endometrial cancer: Continued controversy despite shift in staging. <i>CancerCytopathology</i> Volume 122, Issue 5, 315–316, May 2014
61	Frost JA, Webster K, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2015,9.
62	Stoian SC, Simionescu C, Mărgăritescu C, Stepan A, Nurciu M. Endometrial carcinomas: correlation between ER, PR, Ki67 status and histopathological prognostic parameters. <i>Rom J MorpholEmbryol</i> , 2011; 52(2), 631-636.
63	Clarence E, Ehrlich CM, Young FB, Stehman GP, Sutton WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. <i>Ame Journal of Obstet and Gynecol</i> , 1988; 158(4), 796-805.
64	Ingram SS, Rosenman J, Heath R, Morgan TM, Moore D, Varia M. The predictive value of progesterone receptor levels in endometrial cancer. <i>International Journal of RadiationOncology* Biology* Physics</i> , 1989 17(1), 21-27
65	Wei JJ, Paintal A, Keh P. Histologic and immunohistochemical analyses of endometrial carcinomas: experiences from endometrial biopsies in 358 consultation cases. <i>Archives of Pathology and Laboratory Medicine</i> , 2013; 137(11), 1574-1583.
66	Ambros RA, Kurman RJ: Combined assessment of vascular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. <i>Cancer</i> 69 (6): 1424-31, 1992.
67	Saito S, Ito K, Nagase S, Suzuki T, Akahira JI, Okamur K, Sasano H. Progesterone receptor isoforms as a prognostic marker in human endometrial carcinoma. <i>Cancer science</i> , 2006; 97(12), 1308-1314.
68	Gul AE, Keser SH, Barisik NO, Kandemir NO, Cakir C, Senu S, Karadayi N. The relationship of cerb B 2 expression with estrogen receptor and progesterone receptor and prognostic parameters in endometrial carcinomas. <i>DiagnPathol</i> , 2010; 5(1), 13.

Anexo N° 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

#HISTORIA: _____

N° de biopsia _____

Edad: _____

Estadio: Ia ____ Ib ____ II ____ IIIa ____ IIIb ____ IIIc ____ IVa ____ IVb ____

Tipo histológico: Endometrioide: ____ Seroso-papilar: ____ De células claras: ____

Mucinoso: ____ Mixto: ____ Indiferenciado: ____ Otros: _____

Grado Histológico: G1 ____ G2 ____ G3 ____

Invasión Miometrial: No ____ Si ____ % _____

Citología Peritoneal: No realizado ____ Positivo: No ____ Si ____

Metástasis Ganglionar: Si ____ No ____

Receptor Estrógeno: Negativo ____ Positivo ____ % _____

Receptor Progesterona: Negativo ____ Positivo ____ % _____

Anexo N° 2

Clasificación de F.I.G.O.

Estadio	Descripción
la	El tumor infiltra menos de la mitad del miometrio
lb	El tumor infiltra más de la mitad del miometrio
II	El tumor infiltra el estroma del cuello uterino sin extenderse fuera del útero
IIIa	El tumor invade la serosa uterina o los anexos
IIIb	El tumor infiltra la vagina y/o los parametrios
IIIc	Metástasis a los ganglios pélvicos y/o para-aórticos
IVa	El tumor invade la vejiga o la mucosa intestinal
IVb	Metástasis a distancia, incluyendo intra-abdominales o ganglios inguinales
Nota:	La citología peritoneal debe realizarse aunque no es parte de la estadificación

Fuente: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

Tabla 1. Características clínico-patológicas de las pacientes con Adenocarcinoma de Endometrio. Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. Enero 1995- Enero 2010

Variable	Grupos	n	%
Edad (años)			
Grupos etarios	< 50	15	27,3
	>50	40	72,7
	Total	55	100
Estadio Clínico	Ia	13	23,6
	Ib	20	36,4
	II	11	20
	IIIa	2	3,6
	IIIb	5	9,1
	IIIc	2	3,6
	IVb	2	3,6
	Total	55	100
Tipo Histológico	Endometrioide	53	96,4
	Seroso Papilar	2	3,6
	Total	55	100
Grado Histológico	I	29	52,7
	II	19	34,5
	III	7	12,7
	TOTAL	55	100
Extensión Miometrial	< 50%	13	23,6
	> 50%	42	76,4
	Total	55	100
Presencia de Citología alterada	Negativa	48	87,3
	Positiva	7	12,7
	Total	55	100
Presencia de Ganglios	Negativo	54	98,2
	Positivo	1	1,8
	Total	55	100

Fuente: Datos de la Investigación. (Pérez, 2016)

Tabla 2. Estado de los receptores y estatus de las pacientes con Adenocarcinoma de Endometrio. Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. Enero 1995- Enero 2010

Variable	Grupos	n (%)
Receptor de estrógenos	Negativo	22 (40)
	1+	10 (18,2)
	2+	11 (20)
	3+	12 (21,8)
	Total	55 (100)
Receptor de progesterona	Negativo	11 (20)
	1+	18 (32,7)
	2+	7 (12,7)
	3+	19 (34,5)
	Total	55 (100)
Estado de la enfermedad	Sin control	20 (36,4)
	Libre de enfermedad	34 (61,8)
	Con metástasis	1 (1,8)
	Total	100

Fuente: Datos de la Investigación. (Pérez, 2016)

Tabla 3. Características clínico-patológicas de las pacientes con Adenocarcinoma de Endometrio y su asociación con el receptor de estrógeno. Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. Enero 1995-Enero 2010

Variable		Receptor de Estrógenos				
		Negativo	1+	2+	3+	P
Grupos	< 40	4 (7,3)	0	1 (1,8)	1 (1,8)	
	41- 50	3 (5,5)	4 (7,3)	0	2 (3,6)	
	51- 65	12 (21,8)	5 (9,1)	7 (12,7)	5 (9,1)	
	>66	3 (5,5)	1 (1,8)	3 (5,5)	4 (7,3)	
	Total	22 (40)	10 (18,2)	11 (20)	12 (21,8)	0,316
Estadio	Ia	5 (9,1)	1 (1,8)	3 (5,5)	4 (7,3)	
Clínico	Ib	9 (16,4)	3 (5,5)	5 (9,1)	3 (5,5)	
	II	4 (7,3)	3 (5,5)	1 (1,8)	3 (5,5)	
	IIIa	0	2 (3,6)	0	0	
	IIIb	2 (3,6)	0	2 (3,6)	1 (1,8)	
	IIIc	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	
	IVb	1 (1,8)	1 (1,8)	0	0	
	Total	22 (40)	10 (18,1)	11 (20)	12 (21,8)	0,453
Grado	I	8 (14,5)	7 (12,7)	6 (10,9)	8 (14,5)	
Histológico	II	8 (14,5)	3 (5,5)	4 (7,3)	4 (7,3)	
	III	6 (10,9)	0	1 (1,8)	0	
	Total	22 (40)	10 (18,2)	11 (20)	12 (21,8)	0,185
Invasión	<50%	5 (9,1)	1 (1,8)	3 (5,5)	4 (7,3)	
Miometrial	>50%	17 (30,9)	9 (16,4)	8 (14,5)	8 (14,5)	
	Total	22 (40)	10 (18,2)	11 (20)	12 (21,8)	0,627
Presencia De ganglios	Negativo	21 (38,2)	10 (18,2)	11 (20)	12 (21,8)	
	Positivo	1 (1,8)	0	0	0	
	Total	22 (40)	10 (18,2)	11 (20)	12 (21,8)	0,676
Citología	Negativa	20 (36,4)	8 (14,5)	9 (16,4)	11 (20)	
	Positiva	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,6)	1 (1,8)	
	Total	22 (40)	10 (18,2)	11 (20)	12 (21,8)	0,743

Fuente: Datos de la Investigación. (Pérez, 2016)

Tabla 4. Características clínico-patológicas de las pacientes con Adenocarcinoma de Endometrio y su asociación con el receptor de progesterona y su asociación con el receptor de progesterona. Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. Enero 1995-Enero 2010

Variable		Receptor de Progesterona				P
		Negativo	1+	2+	3+	
Grupos etarios	< 40	2 (3,6)	2 (3,6)	0	2 (3,6)	0,279
	41- 50	2 (3,6)	3 (5,5)	0	4 (7,3)	
	51- 65	6 (10,9)	12 (21,8)	5 (9,1)	6 (10,9)	
	>66	1 (1,8)	1 (1,8)	2 (3,6)	7 (12,7)	
	Total	11 (20)	18 (32,7)	7 (12,7)	19 (34,5)	
Estadio Clínico	1a	2 (3,6)	5 (9,1)	1 (1,8)	5 (9,1)	0,470
	1b	4 (7,3)	7 (12,7)	4 (7,3)	5 (9,1)	
	2	4 (7,3)	2 (3,6)	0	5 (9,1)	
	3a	1 (1,8)	0	1 (1,8)	0	
	3b	0	3 (5,5)	1 (1,8)	1 (1,8)	
	3c	0	0	0	2 (3,6)	
	4b	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	
	Total	11 (20)	18 (32,7)	7 (12,7)	19 (34,5)	
Grado Histológico	I	2 (3,6)	11 (20)	4 (7,3)	12 (21,8)	0,020
	II	4 (7,3)	6 (10,9)	3 (5,5)	6 (10,9)	
	III	5 (9,1)	1 (1,8)	0	1 (1,8)	
	Total	11 (20)	18 (32,7)	7 (12,7)	19 (34,5)	
Invasión Miometrial	<50%	2 (3,6)	5 (9,1)	1 (1,8)	5 (9,1)	0,857
	>50%	9 (16,4)	13 (23,6)	6 (10,9)	14 (25,5)	
	Total	11 (20)	18 (32,7)	7 (12,7)	19 (34,5)	
Presencia de ganglios	Negativo	11 (20)	18 (32,7)	7 (12,7)	18 (32,7)	0,587
	Positivo	0	0	0	1 (1,8)	
	Total	11 (20)	18 (2,7)	7 (12,7)	19 (34,5)	
Citología	Negativa	10(18,2)	16 (29,1)	5 (9,1)	17 (30,9)	0,612
	Positiva	1 (1,8)	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,6)	
	Total	11 (20)	18 (32,7)	7 (12,7)	19 (34,5)	

Fuente: Datos de la Investigación. (Pérez, 2016)