

Trabajos Originales

Concordancia entre histología pre, intra y postoperatoria en cáncer de endometrio

Felipe Serman V.¹, María Elena Sánchez A.¹, Bárbara Barrientos F.², Bárbara Saldaña G.³, Javier Trullen S.^a, Daniela Burky A.^a, Paula Calvo S.^a, Maritza Matus I.^b, Roderick Walton L.⁴

¹ Unidad de Ginecología Oncológica, ² Servicio de Anatomía Patológica, ³ Servicio de Radioterapia, Hospital de Carabineros de Chile. ⁴ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago.

^a Alumnos, Escuela de Medicina, Universidad Mayor. ^b Matrona.

RESUMEN

Antecedentes: En pacientes con cáncer de endometrio se discute la concordancia entre biopsia pre e intraoperatoria versus la definitiva, en grado de diferenciación, tipo histológico y profundidad de mioinvasión. **Método:** Se determinó sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de: grado de diferenciación bien diferenciado y tipo histológico sólo endometriode en biopsia preoperatoria; y grado de diferenciación bien diferenciado, tipo histológico sólo endometriode y profundidad de mioinvasión menor o igual a la mitad interna del miometrio, en biopsia intraoperatoria, para resultados similares en biopsia definitiva en serie clínica de pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero sometidas a tratamiento quirúrgico primario. **Resultados:** Biopsia preoperatoria: grado de diferenciación bien diferenciado S: 100%, E: 77,8%, VPP: 78,9% y VPN: 100%. Tipo histológico sólo endometriode S: 86,4%, E: 33,3%, VPP: 86,4% y VPN: 33,3%, para resultado similar en biopsia definitiva. Biopsia intraoperatoria: grado de diferenciación bien diferenciado S: 91,7%, E: 94,4%, VPP: 91,7% y VPN: 100%. Tipo histológico sólo endometriode S: 95,7%, E: 77,8%, VPP: 95,7% y VPN: 70%. Profundidad de mioinvasión menor o igual a mitad interna del miometrio S: 95,2%, E: 30%, VPP: 74,1% y VPN: 75%, para resultado similar en la biopsia definitiva. **Conclusión:** No hubo concordancia absoluta de grado de diferenciación bien diferenciado entre biopsia preoperatoria y biopsia definitiva, ni de grado de diferenciación bien diferenciado ni tipo histológico sólo endometriode entre biopsia intraoperatoria y biopsia definitiva, por lo que se recomienda etapificación quirúrgica independiente de los resultados de las biopsias pre e intra operatoria.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer de endometrio, precisión de la biopsia, etapificación quirúrgica*

SUMMARY

Background: Among patients with endometrial cancer there is discussion about concordance between pre and intraoperative biopsy and the definitive one, for differentiation grade, histologic type and depth of myoinvasion. **Method:** To determinate sensibility (S), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of: good differentiated differentiation grade and only endometrioid histologic type on preoperative biopsy, and good differentiated differentiation grade, only endometrioid histologic type and inner half of the myometrium or less myoinvasion depth on intraoperative biopsy, for similar result on definitive biopsy in a clinical cohort of patients with endometrial cancer clinically limited to uterus treated with primary surgery. **Results:** Preoperative biopsy: good differentiated differentiation grade S: 100%, Sp: 77.8%,

PPV: 78.9% and NPV: 100%. Only endometrioid histologic type S: 86.4%, Sp: 33.3%, PPV 86.4% and NPV 33.3%, for similar result on definitive biopsy. Intraoperative biopsy: Good differentiated differentiation grade S: 91.7%, Sp: 94.4%, PPV: 91.7% and NPV 100%. Only endometrioid histologic type S: 95.7%, Sp 77.8%, PPV 95.7% and NPV 70%. Inner half of the myometrium or less myoinvasion depth S: 95.2%, Sp 30%, PPV 74.1% and NPV 75%, for similar result on definitive biopsy. *Conclusion:* There wasn't absolute concordance of good differentiated differentiation grade between preoperative and definitive biopsy. Also there weren't absolute concordance of neither good differentiated differentiation grade, nor only endometrioid histologic type, between intraoperative and definitive biopsy, for that it is recommended surgical staging, independent of results of pre and intraoperative biopsies.

KEY WORDS: ***Endometrial cancer, biopsy accuracy, surgical staging***

INTRODUCCIÓN

Existe evidencia que revela que en pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero, y sometidas a tratamiento quirúrgico primario, no existe concordancia absoluta entre el grado de diferenciación (G) del tejido tumoral obtenido preoperatoriamente por legrado uterino o por biopsia endometrial ambulatoria, y el G del tumor uterino determinado en la biopsia definitiva, ni entre el tipo histológico (TH) del tejido tumoral obtenido preoperatoriamente por legrado uterino o por biopsia endometrial ambulatoria, y el TH del tumor presente en el útero en la biopsia definitiva. Además, existe evidencia de que tampoco hay concordancia absoluta entre el G del tumor determinado en la biopsia intraoperatoria y el G del tumor determinado en la biopsia definitiva, ni entre el TH del tumor determinado en la biopsia intraoperatoria y el TH del tumor determinado en la biopsia definitiva. Tampoco entre la profundidad de mioinvasión (PMI) del tumor determinada en la biopsia intraoperatoria y la PMI del tumor determinada en la biopsia definitiva (1-5). Se ha considerado que en pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero, bien diferenciado (G1), de tipo histológico endometriode, y con profundidad de mioinvasión de hasta la mitad interna del miometrio, existiría baja incidencia de diseminación linfonodal, por lo que bastaría con la constatación de estos parámetros en la biopsia intraoperatoria según algunos autores (6,7), para abstenerse de realizar la etapificación quirúrgica completa, cuyo componente esencial es la linfadenectomía pélvica y aórtica.

Desde la aparición en nuestro medio de la recomendación de usar la biopsia por congelación para decidir si realizar o no etapificación quirúrgica completa en pacientes con tratamiento quirúrgico primario por cáncer de endometrio (6), se inició este abordaje en nuestro Servicio, cuya evaluación es

motivo del presente trabajo.

El objetivo de este estudio es determinar en pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero:

- a) la concordancia del grado de diferenciación y tipo histológico tumoral entre la histopatología preoperatoria y el estudio histopatológico definitivo del útero.
- b) la concordancia del grado de diferenciación, tipo histológico y profundidad de mioinvasión tumoral entre la biopsia intraoperatoria y el estudio histopatológico definitivo del útero.

MATERIAL Y MÉTODO

Construcción de base de datos de 92 pacientes en quienes se realizó tratamiento quirúrgico primario por cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero, en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital de Carabineros de Chile, entre 1991 y 2010. Se consignaron las siguientes variables:

1. *En la biopsia preoperatoria:* a) tipo histológico (TH), b) grado de diferenciación (G) en las pacientes con tipo histológico endometriode.
2. *En la biopsia intraoperatoria (cuando ésta fue realizada):* a) TH, b) G en las pacientes con TH endometriode. c) Profundidad de la mioinvasión (PMI) en las pacientes con TH endometriode.
3. *En la biopsia definitiva:* idem a, b y c.

Se define como biopsia definitiva la evaluación anatómo-patológica final en el espécimen de la histerectomía (estudio histopatológico definitivo del útero).

Determinación de la concordancia entre los siguientes parámetros:

- a) G pre y postoperatorio e intra y postoperatorio en pacientes con TH endometriode.
- b) TH pre y postoperatorio e intra y postoperatorio.
- c) Profundidad de mioinvasión (PMI) en la biopsia intraoperatoria y en la biopsia definitiva en las pa-

cientes con TH endometriode mediante: cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), según fórmulas de Altman (8,9) de:

a) G1 y TH sólo endometriode preoperatorios (PO) para resultado similar en biopsia definitiva (BD).

b) G1, TH sólo endometriode y PMI menor o igual a la mitad interna del miometrio y de biopsia intraoperatoria (BIO) para resultado similar en biopsia definitiva (BD) (en pacientes en quienes se realizó biopsia intraoperatoria).

Para a) y b) se definió verdaderos positivos y verdaderos negativos sólo cuando el G y TH de la biopsia preoperatoria (a) coincidían con los de la biopsia definitiva, y sólo cuando G, TH y PMI de la biopsia intraoperatoria coincidían con los de la biopsia definitiva (b). De otra manera, los casos fueron definidos como falsos positivos y falsos negativos de G preoperatorio, TH preoperatorio, G de biopsia intraoperatoria, TH de biopsia intraoperatoria, o PMI de biopsia intraoperatoria.

Se analizó la significancia estadística de las diferencias entre los valores de los parámetros referidos entre biopsia pre e intraoperatoria versus definitiva mediante test de ji cuadrado (χ^2) con corrección de Yates.

RESULTADOS

De las 92 pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio que recibieron tratamiento quirúrgico primario, en 48 el tipo histológico en la biopsia definitiva fue sólo endometriode. En 33 de ellas se tuvo información del G preoperatorio. En 19 de ellas el G de la biopsia preoperatoria fue G1, mientras que en la biopsia definitiva, sólo en 15 de éstas el G fue G1 (Tabla I). El grado de diferenciación G1 en biopsia preoperatoria tuvo una sensibilidad de 100%, especificidad de 77,8%, VPP de 78,9% y VPN de 100% para G1 en biopsia definitiva (Tabla II).

Tabla I
RESULTADOS DE GRADO TUMORAL POR BIOPSIA PREOPERATORIA Y BIOPSIA DEFINITIVA

	G1 en BD	G > 1 en BD
G1PO	15	4
G > 1 PO	0	14

G: grado diferenciación. PO: biopsia preoperatoria. BD: biopsia definitiva. $\chi^2= 16,33$; $p<0,0001$

Tabla II
S, E, VPP Y VPN DE DISTINTOS PARÁMETROS HISTOLÓGICOS PRE E INTRAOPERATORIOS PARA RESULTADO SIMILAR EN HISTOLOGÍA UTERINA DEFINITIVA EN CÁNCER DE ENDOMETRIO

	S%	E%	VPP%	VPN%
G1PO	100	77,8	78,9	100
THSEPO	86,4	33,3	86,4	33,3
G1IO	91,7	94,4	91,7	100
THSEIO	93,8	77,8	95,7	70,0
PMI \leq MIO	95,2	30,0	74,1	75,0

G1PO: G1 en biopsia preoperatoria. THSEPO: tipo histológico sólo endometriode en biopsia preoperatoria. G1IO: G1 en biopsia intraoperatoria. THSEIO: tipo histológico sólo endometriode en biopsia intraoperatoria. PMI \leq MIO: profundidad de mioinvasión \leq a la mitad interna del miometrio en biopsia intraoperatoria. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

De las 92 pacientes, en 53 hubo información del tipo histológico preoperatorio. De las 44 pacientes en que el tipo histológico fue sólo endometriode en la biopsia preoperatoria, sólo en 38 de ellas se mantuvo este tipo histológico exclusivo en la biopsia definitiva (Tabla III). El tipo histológico sólo endometriode, en biopsia preoperatoria tuvo sensibilidad de 86,4%, especificidad de 33,3%, VPP de 86,4% y VPN de 33,3% para tipo histológico similar en biopsia definitiva (Tabla II).

Tabla III
RESULTADOS DE TIPO HISTOLÓGICO POR BIOPSIA PREOPERATORIO Y BIOPSIA DEFINITIVA

	TH sólo endometriode en BD	TH no endometriode en BD
TH sólo endometriode en PO	38	6
TH no endometriode en PO	6 1 mucinoso 1 células claras 2 mixtos 2 indiferenciados	3 1 seroso papilar 1 células claras 1 mixto

TH: tipo histológico. PO: biopsia preoperatoria. BD: biopsia definitiva. $\chi^2= 0,90$; $p=0,3437$

En 57 pacientes hubo biopsia uterina intraoperatoria. Se consignó el G en 29 de ellas con tipo histológico endometriode. De éstas, en 12 el G fue G1, y en 11 el G fue >1. En la biopsia definitiva, de las G1 en la biopsia intraoperatoria, en 11 se mantuvo este grado de diferenciación (Tabla IV). Las pacientes G1 en biopsia intraoperatoria tuvieron una sensibilidad de 91,7%, especificidad de 94,4%, VPP de 91,7% y VPN de 100% para G1 en biopsia definitiva (Tabla II).

Tabla IV
RESULTADOS DE GRADO TUMORAL POR BIOPSIA INTRAOPERATORIA Y BIOPSIA DEFINITIVA

	G1 en BD	G > 1 en BD
G1 en BIO	11	1
G > 1 en BIO	0	17

G: grado diferenciación. BIO: biopsia intraoperatoria. BD: biopsia definitiva. $\chi^2= 21,36$; $p<0,00001$

En 57 pacientes se consignó el tipo histológico en la biopsia intraoperatoria. En 47 de ellas, éste fue sólo endometriode. De éstas, en 45 se mantuvo el tipo histológico en la biopsia definitiva (Tabla V). El tipo histológico sólo endometriode en biopsia intraoperatoria tuvo sensibilidad de 93,8%, especificidad de 77,8%, VPP de 95,7% y VPN de 70% para tipo histológico sólo endometriode en biopsia definitiva (Tabla II).

En 31 pacientes con tipo histológico endometriode se consignó la PMI en la biopsia intraoperatoria. En 27 de ellas, ésta fue menor o igual a

Tabla V
TIPO HISTOLÓGICO SEGÚN BIOPSIA INTRAOPERATORIA Y BIOPSIA DEFINITIVA

	TH sólo endometriode en BD	TH no endometriode en BD
TH sólo endometriode en BIO	45	2
TH no endometriode en BIO	3	7

TH: tipo histológico. BIO: biopsia intraoperatoria. BD: biopsia definitiva. $\chi^2= 22,09$; $p<0,00001$.

la mitad interna del miometrio. Sin embargo, en la biopsia definitiva, sólo en 20 de ellas la profundidad de la mioinvasión fue menor o igual a la mitad interna del miometrio, invadiendo en las restantes 7 la mitad externa (Tabla VI). PMI menor o igual a la mitad interna del miometrio en la biopsia intraoperatoria tuvo sensibilidad de 95,2%, especificidad de 30%, VPP de 74,1% y VPN de 75% para profundidad de invasión menor o igual a la mitad interna del miometrio en la biopsia definitiva, en las pacientes con tipo histológico endometriode (Tabla II).

Tabla VI
PROFUNDIDAD DE MIOINVASIÓN SEGÚN BIOPSIA INTRAOPERATORIA Y BIOPSIA DEFINITIVA

	PMI ≤ a mitad interna del miometrio en BD	PMI > mitad interna del miometrio en BD
PMI ≤ a mitad interna del miometrio en BIO	20	7
PMI > mitad interna del miometrio en BIO	1	3

PMI: profundidad de mioinvasión. BIO: biopsia intraoperatoria. BD: biopsia definitiva. $\chi^2= 1,92$; $p<0,1656$.

DISCUSIÓN

En esta serie de pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero sometidas a tratamiento quirúrgico primario, se logró determinar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los siguientes parámetros para resultado similar en el espécimen histopatológico definitivo: grado de diferenciación G1 en biopsia preoperatoria, tipo histológico sólo endometriode en biopsia preoperatoria, grado de diferenciación G1 en biopsia intraoperatoria, tipo histológico sólo endometriode en biopsia intraoperatoria, profundidad de mioinvasión menor o igual a la mitad interna del miometrio en biopsia intraoperatoria.

En nuestra casuística se observa que no hay concordancia absoluta entre grado de diferenciación bien diferenciado (G1) en la biopsia preoperatoria y G similar en la biopsia definitiva (S: 100%,

E: 77,8%, VPP: 78,9%, VPN: 100%) ($p < 0,0001$) ni entre G1 en la biopsia intraoperatoria y G1 en la biopsia definitiva (S: 91,7%, E: 94,4%, VPP: 91,7%, VPN: 100%) ($p < 0,00001$). Más importante aún, no existe concordancia absoluta en tipo histológico sólo endometriode entre la biopsia intraoperatoria y la biopsia definitiva (S: 93,8%, E: 77,8%, VPP: 95,7%, VPN: 70%) ($p < 0,00001$).

Estas diferencias alcanzaron significancia estadística en los siguientes parámetros: G1 en biopsia preoperatoria vs G similar en biopsia definitiva, G1 en biopsia intraoperatoria vs G1 en biopsia definitiva, y tipo histológico sólo endometriode en biopsia intraoperatoria vs tipo histológico sólo endometriode en biopsia definitiva.

En pacientes con cáncer de endometrio, la presencia de tipo histológico endometriode con grado de diferenciación mayor que 1, tipo histológico no endometriode, o profundidad de invasión mayor que la mitad interna del miometrio han demostrado en distintas series (4,10,11,12,13) incidencia significativa de enfermedad extrauterina microscópica, esencialmente a nivel linfonodal pélvico y lumboaórtico.

Es necesario considerar que los factores históricos de riesgo de compromiso linfonodal en cáncer de endometrio, de acuerdo a un trabajo fundamental del GOG (10), están estudiados en biopsia definitiva, no en biopsia por congelación. Además, un factor relevante para el riesgo de diseminación linfonodal, y para sobrevida, como lo es el compromiso microscópico de espacios linfovascuales (LVSI), habitualmente sólo es posible de determinar en forma confiable en biopsia definitiva, no así en biopsia por congelación (14). Se ha demostrado que en pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero, la etapificación quirúrgica completa permite dirigir el uso de tratamiento adyuvante y mejora la sobrevida (15-18).

Nuestros resultados son concordantes con lo demostrado por Frumowitz y cols (1), Ben Shachar y cols (4), Case y cols (5), Fotiou y cols (19), Wang y cols (20), Kumar y cols (21), y en nuestro medio por Puga y cols (2), que demuestran que los parámetros histopatológicos pre e intraoperatorios analizados en nuestro estudio en un porcentaje significativo son distintos en la biopsia definitiva, por lo que recomiendan taxativamente no utilizarlos para decidir si efectuar o no la etapificación quirúrgica completa en pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero.

En base a nuestros resultados, a los de varios autores (1,2,4,5,19-21), y a las recomendaciones de autores y autoridades internacionales y de nuestro medio (3,10,16,17,22-24), estimamos que no debiera usarse la información de la histología preo-

operatoria o de biopsia uterina intraoperatoria para decidir si efectuar o no la etapificación quirúrgica completa en pacientes con cáncer de endometrio.

CONCLUSIÓN

Producto del análisis de nuestros resultados y de los los numerosos autores citados que concuerdan con nuestros hallazgos (1-5,16,17,19-21), en nuestro servicio el protocolo de manejo de pacientes con cáncer de endometrio clínicamente limitado al útero, contempla actualmente realizar etapificación quirúrgica completa, a toda paciente que no presente comorbilidad que contraindique la cirugía.

REFERENCIAS

1. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, *et al.* Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:463-8.
2. Puga M, Prado S, Garrido J, *et al.* Correlación entre biopsia contemporánea y diferida en cáncer de endometrio en el INC. Estudio preliminar. XXX Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología. 2005. C-031.
3. Puente R, Israel E, Guzmán S, *et al.* La linfadenectomía aórtica y pelviana en el carcinoma de endometrio. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1996;61:332-40.
4. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, *et al.* Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005;105:487-93.
5. Case AS, Roconni RP, Straughn JM Jr, *et al.* A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108:1375-9.
6. Rodríguez T, Yazigi R. Adenocarcinoma de endometrio. Etapa precoz y enfoque quirúrgico. *Rev Med Clin Condes* 2006;17:76-9.
7. Nuñez F, Puga O, Brañes J, *et al.* Abordaje laparoscópico en cáncer de endometrio. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74:172-8.
8. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *BMJ* 1994;308:1552.
9. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ* 1994;309:102.
10. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987;60(8 suppl):2035-41.
11. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, *et al.* Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
12. Larson DM, Connor GP, Broste SK, *et al.* Prognostic significance of gross myometrial invasión with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1996;88:394-8.
13. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, *et al.* Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol*

- 1984;63:825-32.
14. Inoue Y, Obata K, Abe K, *et al.* Prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. *Cancer* 1996;78:1447-51.
 15. Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *Lancet Oncol* 2007;8:831-41.
 16. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, *et al.* Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: A study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823-30.
 17. Chan JK, Sherman AE, Kapp DS, *et al.* Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:832-8.
 18. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, *et al.* Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clinical Oncology* 2005;23:3668-75.
 19. Fotiou S, Trimble EL, Papakonstantinou K, *et al.* Complete pelvic lymphadenectomy in patients with clinical early, grade I and II endometrioid corpus cancer. *Anti-cancer Res* 2009;29:2781-6.
 20. Wang XY, Pan ZM, Chen XD, *et al.* Accuracy of tumor grade by preoperative curettage and associated clinicopathologic factors in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Chinese Medical Journal* 2009;122(16):1843-6.
 21. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A, *et al.* The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. *PLoS ONE* 2011;6(9):e21912.
 22. Chalas E. Endometrial cancer: what is a clinician to do? *Obstet Gynecol* 2007;110:1222-3.
 23. ACOG Committee on Practice Bulletins. Management of endometrial cancer 2005;65:1-9.
 24. Kirby TO, Leath CA 3rd, Kilgore LC. Surgical staging in endometrial cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:45-50.
-