

Carcinoma de endometrio de bajo riesgo, es tiempo de subclasificarlo?

Autores: Odetto. D*; Saez.MC**; Wernicke. A**; Saadi.J*; Giavedoni ME*; Patrono G*; Noll F*, Perrotta. M*

* Seccion Ginecologia Oncologica. Hospital italiano de Buenos Aires

** Ginecopatologia. Servio de Anatomia Patologica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen

Introducción:

El cáncer de endometrio es el segundo tumor ginecológico más frecuente en Argentina, representando el 6% de todos los cánceres en mujeres. Con el correr de los años, los avances tecnológicos, la experiencia de los patólogos y el mayor conocimiento de la biología de la enfermedad, tanto la clasificación histopatológica de Bokhman como la clasificación de FIGO quedaron desactualizadas.

En los últimos años diferentes grupos a nivel mundial comenzaron a evaluar ciertos factores predictores adicionales de recaída, como la presencia de invasión vasculo-linfática (LVSI) y el tipo de penetración miometrial del tumor (expansiva o infiltrativa/MELF), pero no existe una relación clara entre estos factores y las pacientes que recaen.

Objetivo:

Describir las características clínicas y anatomopatológicas de pacientes con adenocarcinomas endometrioides de bajo grado (1-2) Estadio FIGO 1A tratadas en el Hospital Italiano de Buenos Aires, ndesde junio del 2010 a junio del 2014 y analizar factores de riesgo asociados a mayor tasa de recurrencia y/o muerte

Material y métodos:

Todos los preparados histológicos fueron revisados nuevamente por el equipo de anatomía patológica de nuestra institución, durante el lapso que llevó realizar este trabajo. Como variables de importancia se analizaron el tamaño tumoral, tipo de infiltración miometrial (expansiva/infiltrativa/MELF) e LVSI.

Resultados

Tabla 1: Características demográficas.

	N=154
Edad años, media \pm (DS)	63.01 (10.85)
BMI \pm (DS)	31.02 (8.28)
Via Laparoscópica, n(%)	146 (94.81)
Grado 1 n(%)	135 (87.66)
Invasión Linfovasular n(%)	9 (6)
Tratamiento Adyuvante n(%)	10 (6,49)

Con una mediana de seguimiento de 1048 días (2,8 años) , se registraron un total de 7 recurrencias (4,54%), de las cuales 6 fueron a nivel vaginal , mientras que una recurrió a nivel peritoneal.

Se reportaron 3 muertes durante el seguimiento, ninguna relacionada a patología endometrial.

Se pudo confirmar una relación significativa entre ILV y el índice de recurrencias. La incidencia de recidiva en pacientes con presencia de ILV fue del 35% mientras que en las pacientes sin ILV fue de 0,7% ($p < 0.000$).

No se encontró una relación significativa entre el tipo de penetración miometrial ($p < 0,08$), con el evento recaída.

La incidencia acumulada de muerte o recaída en el periodo de estudio fue de 10%, (IC 95%= 4 -18), en los pacientes que presentaron cualquier tipo de infiltración miometrial.

Las pacientes recaídas presentaron un tamaño tumoral en promedio mayor // 29 vs 21// 1 cm mayor, ($p = 0.11$).

Conclusion

Es cierto que el porcentaje de recaídas en pacientes con carcinoma endometrioides estadio FIGO 1A es muy bajo, pero creemos que en la actualidad, es necesario la implementación de la biología molecular para mejorar la clasificación de estos tumores.

Introducción:

El cáncer de endometrio es el segundo tumor ginecológico más frecuente en Argentina, representando el 6% de todos los cánceres en mujeres. Alrededor del 75% de las pacientes que lo padecen, presentan al momento del diagnóstico una enfermedad en estadio inicial, lo que la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) describe como estadio I o II. La supervivencia a 5 años de estas pacientes es directamente proporcional al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, siendo del 91-74% en estadios I-II, a 57% - 20% en estadios III y IV respectivamente. ¹

Tradicionalmente el cáncer de endometrio se clasificó en base a su endocrinología, clínica y epidemiología. Fue Bokhman en la década del 80 quien describió dos diferentes grupos de tumores teniendo en cuenta estos patrones.² Los tumores tipo 1, estrógeno dependientes, asociados frecuentemente a hiperplasia endometrial, de buen pronóstico y los tumores tipo 2, estrógeno independiente, asociados a atrofia endometrial, con peor pronóstico. Por otro lado los tumores de endometrio se clasifican según sus características histopatológicas en carcinomas endometrioides, habitualmente de buen pronóstico que forman la mayor parte de los tumores de tipo 1 según Bokhman, y carcinomas serosos, carcinosarcomas, carcinoma de células claras, tumores más agresivos, de peor pronóstico que forman la mayor parte del grupo 2.

Con el correr de los años, los avances tecnológicos, la experiencia de los patólogos y el mayor conocimiento de la biología de la enfermedad, tanto la clasificación histopatológica de Bokhman como la clasificación de FIGO quedaron desactualizadas.

Cuando nos referimos al cáncer de endometrio de bajo riesgo, incluimos a este grupo los tumores con las siguientes características:

Los tipos histológicos incluidos en la categoría Tipo I de la clasificación de Bokhman, cuyo subtipo más frecuente es el Carcinoma Endometroide.

Los carcinomas Endometrioides Grado I y Grado II según FIGO.

Los Estadios clínicos limitados al cuerpo uterino (Estado I de la FIGO).

Dicho subgrupo presentan un riesgo de recurrencia a 5 años que va del 7 al 13%, según diversas publicaciones. ³ El motivo por el cual estas pacientes recaen se asocia a la edad, el grado histológico, el tamaño tumoral y la invasión miometrial.

Hace ya varios años, diferentes grupos a nivel mundial están evaluando como factores predictores adicionales de recaída, la presencia de invasión vasculo-linfática (ILV) y el tipo de penetración miometrial del tumor (expansiva o

infiltrativa/MELF), pero no existe una relación clara entre estos factores y las pacientes que recaen.⁴

La asociación entre la ILV y el peor pronóstico es mencionada en varios estudios. Uno de los más importantes es el de O'Brien en donde se evaluó la tasa de recaídas, y el impacto desfavorable en la supervivencia de aquellas pacientes con tumores de endometrio de bajo riesgo y presencia de ILV.⁵

Con respecto al patrón de penetración miometrial, el tumor puede comprometer al miometrio en forma expansiva como un frente de invasión o en forma irregular o infiltrativa.

Se describen actualmente dos tipos adicionales de penetración miometrial conocidos como:

- MELF (microcystic, elongated and fragmented) lo constituye la presencia de glándulas dilatadas, revestidas por células cúbicas o aplanadas con citoplasma eosinófilo que presentan una reacción mixoide sobre el tejido miometrial circundante que se encuentra en el punto distal de infiltración.

- El SCI (Single cells invasive). Este grupo tiene la particularidad de infiltrar el miometrio de manera saltatoria como células eosinófilas aisladas o en grupos, sin establecer una continuidad directa con el tumor, logrando invadir más fácilmente la micro vasculatura linfática y sanguínea. Se ha comprobado que la presencia de este tipo de infiltración se asoció a mayor riesgo de metástasis en comparación a los tumores que solo presentaban infiltración miometrial de manera expansiva.⁶

La evidencia disponible que demuestra el riesgo aumentado de recaída en relación a la presencia de invasión linfovascular y al tipo de penetración tumoral no es aún contundente y la clasificación FIGO, que no incluye estas dos entidades como factor pronóstico, continúa siendo la más utilizada.²

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación de la ILV, el patrón de infiltración y otros factores histológicos en el impacto de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de endometrio de tipo endometriode estadio FIGO 1A.

Material y métodos

Este estudio fue aprobado y controlado por el CEPI Comité de Ética de protocolos de investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

En el trabajo se incluyeron todas las pacientes registradas en la historia clínica electrónica del Hospital que fueron tratadas desde junio del 2010 a junio del 2014 con diagnóstico de carcinoma de endometrio, tipo histológico endometriode grado 1 o 2, con penetración miometrial menor al 50 %, y enfermedad confinada al útero (Estadio FIGO 1A).

Fueron excluidas aquellas pacientes que no fueron operadas en nuestra institución, pacientes con falta de seguimiento a 34 meses, tumores no endometrioides, carcinoma endometriode grado 3 o estadio FIGO mayor a IA.

Todas las pacientes evaluadas ingresaron con diagnóstico histológico de adenocarcinoma por biopsia endometrial. Por otra parte fueron evaluadas con estudios de extensión previo a la cirugía, en su mayoría con tomografía de tórax y resonancia de abdomen y pelvis. El tratamiento primario de estas pacientes fue una anexohisterectomía con o sin linfadenectomía pelviana y lumboaórtica dependiendo del resultado de la congelación intraoperatoria de la pieza quirúrgica.

Todos los preparados histológicos fueron revisados nuevamente por el equipo de anatomía patológica de nuestra institución, durante el lapso que llevó realizar este trabajo.

Las variables más importantes que se incluyeron fueron edad, Índice de masa corporal, antecedentes previos de cáncer, hallazgos imagenológicos, periodo de seguimiento, vía de abordaje utilizada (mini invasiva - convencional), tipo histológico y grado previo y posterior a la cirugía, invasión miometrial, tipo de penetración miometrial, presencia de ILV, tamaño tumoral en mm, compromiso miocervical, tratamiento adyuvante, tipo de tratamiento adyuvante, tiempo de recaída, tratamiento de recaída.

El seguimiento a través de un examen ginecológico fue realizado por los médicos de nuestra sección, cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses hasta cumplidos los 3-5 años. Una vez al año se les realizó un PAP test de cúpula vaginal.

Se consideró estadísticamente significativo un p valor inferior a 0.05.

Para estimar la sobrevida libre de enfermedad, de recidiva o muerte se utilizó el estimador de Kaplan Meier. Se reportó la mediana de sobrevida con su intervalo de confianza. Se utilizó el paquete estadístico stata versión 13.

Resultados

De un total de 226 pacientes con carcinomas endometrioides estadio FIGO 1A tratadas en nuestra institución en el periodo de tiempo estudiado, sólo ciento cincuenta y cuatro (n=154) pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

Tabla 1: Características demográficas.

	N=154
Edad años, media \pm (DS)	63.01 (10.85)
BMI \pm (DS)	31.02 (8.28)
Cirugías previas, n(%)	103 (66.88)
RMI n(%)	122 (79.22)
Mediana de seguimiento	2.8 años=1048 días

La media promedio de edad fue de 63 años (DS 10.85) , la media en el índice de masa corporal a la fecha del tratamiento primario fue de 31 (DS 8.28).

Con respecto a la estadificación preoperatoria de estas pacientes, 122 (79.22%) presentaron una resonancia magnética de abdomen y pelvis con contraste endovenoso permitiendo evaluar la infiltración miometrial y la presencia de ganglios sospechosos previo a la cirugía. (Ver tabla 1).

La vía de abordaje laparoscópica fue la de elección en la mayoría de los casos, 146 pacientes fueron operadas por esta vía mini invasiva (94.81%). El tiempo quirúrgico registró una media de 126 min con un desvío estándar de 54 min, probablemente por la realización de linfadenectomía pelviana en 28 casos (18%) y lumboaórtica en 23 casos (14%). En 5 casos por la presencia de un IMC>35 y comorbilidades de las pacientes se omitió la estadificación superior a las arterias ilíacas primitivas.

La mediana de seguimiento fue de 1048 días (2,8 años) en donde se pudo evaluar la presencia o no de recaída luego del tratamiento primario implementado. (Ver tabla 2).

Tabla 2 Características quirúrgicas

	N=154
Vía de abordaje laparoscópica n (%)	146 (94.81)
Linfadenectomía n (%) Pelviana	28 (18.18)
Aortica	23 (14.93)
Tiempo quirúrgico min (DS)	126.2 (54.48)
Horas de internación (DS)	42.5 (13.53)
Complicaciones postoperatorias n(%)	20 (12.99)
Transfusiones sanguíneas n(%)	4 (2.60)

Cuando analizamos las características demográficas de las pacientes y las complicaciones quirúrgicas/post quirúrgicas se evidenció que no hubo diferencia significativa respecto al número de cirugías previas ($p=0.829$) como se esperaba encontrar. Por el contrario si existió una relación significativa cuando se analizó el BMI. Las pacientes con complicaciones intra-quirúrgicas presentaron un BMI en promedio 5 puntos mayor.(30 vs 36; $p=0.03$, IC 95%= 10.93- 0.34).

Al analizar las variables anatomopatológicas se pudo evidenciar que 72 pacientes (46%) no presentaron infiltración miometrial al momento del tratamiento, solo 19 pacientes (12%) presentaron un grado histológico 2 y la media de tamaño tumoral fue de 22 mm (DS 13,49). (Ver tabla 3)

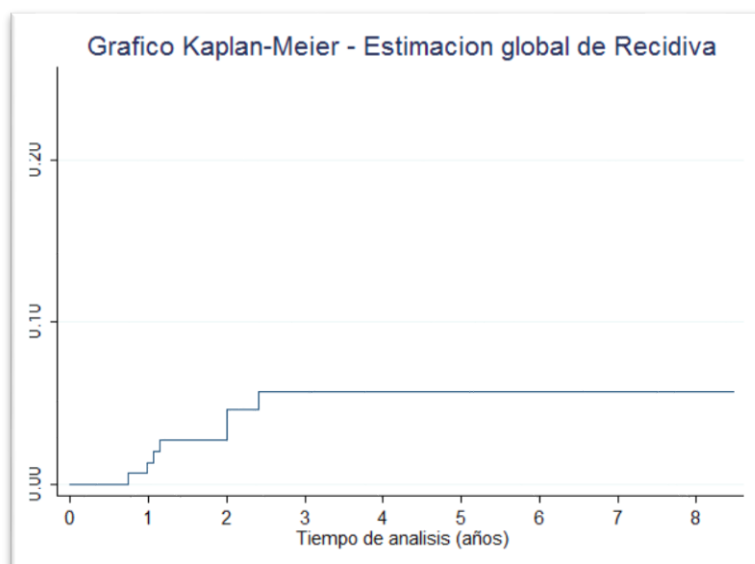
Tabla 3 Características anatomo patológicas :

Penetración miometrial n(%) M0	72 (46.75)
M1	82 (53.25)
Compromiso mucosa cervical n(%)	13 (8.50)
Grado histológico n(%) G1	135 (87.66)
G2	19 (12.34)
Invasión Linfovascular n(%)	17 (11)

Tamaño tumoral (DS)	22.3 (13.48)
---------------------	--------------

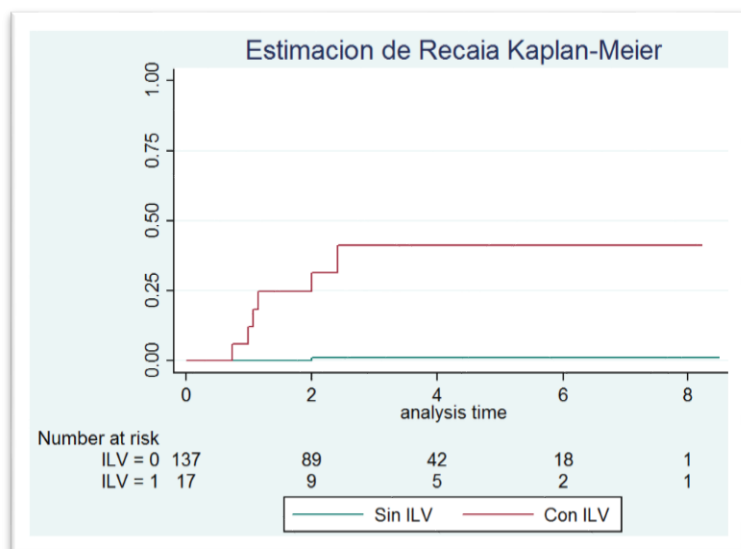
Un total de 7 recurrencias se registraron en nuestro seguimiento (4,54%), de las cuales 6 fueron a nivel vaginal , mientras que una recurrió a nivel peritoneal. La media en meses a la recidiva fue de 14 meses (IC 95% 7.45-22.26) La estimación global de recidiva se puede visualizar en gráfico 1.

Gráfico 1: estimación global de recidiva



Con respecto al análisis de las variables de mayor interés en el estudio, se pudo ver que de un total de 17 pacientes que presentaban ILV, 6 (35,2%) pacientes recayeron durante el seguimiento, mientras que solo una paciente que no presentaba ILV recayó a nivel vagina (ver tabla 4) . Es decir que en las pacientes con ILV la incidencia de recidiva fue del 35% mientras que en las pacientes sin ILV fue de 0,7% ($p < 0.000$).

En el gráfico 2 se puede evidenciar la estimación de recaída a lo largo del tiempo en la pacientes con ILV vs no ILV.

Gráfico 2: estimación de recaída con presencia de ILV

El patrón de penetración no arrojó los datos esperados en cuanto a incidencia de recaída, El patrón infiltrativo sólo presentó dos recaídas durante el seguimiento , mientras que el expansivo presentó un total de 5 es decir que no evidenciamos una relación significativa entre el tipo de patrón de infiltración y recaída. ($p < 0,08$). (Ver tabla 5)

Tabla 4 Análisis de las recurrencias y su correlación con ILV.

	ILV SI (n=17)	ILV No (n=137)
Recurrencia		
SI	6 (35,2%)	1 (0,73%)
NO	11 (64,8%)	136 (99,3%)
Sitio de recurrencia		
1- vaginal	5 (29,4%)	1 (0,73%)
2- distancia	1 (6%)	-
Tratamiento		
Radioterapia	3 (18%)	1 (0,73%)
pelviana	5 (35,2%)	1 (0,73%)
braquiterapia	1 (6%)	1 (0,73%)
Cirugía	1 (6%)	-
Hormonoterapia		

Otro dato de interés y ya conocido en la literatura fue el tamaño tumoral. En nuestra cohorte, las pacientes que sufrieron una recaída presentaron una media de tamaño tumoral al momento del tratamiento mayor a la del grupo control. (29 mm vs 21 mm) aunque esta relación no fue estadísticamente significativa. ($p=0.11$).

Al analizar el compromiso superficial cervical, tampoco arrojó una relación significativa, ya que solo dos pacientes que recayeron presentaron esta variable.

Tabla 4 Análisis de las recurrencias y su correlación con patrón de infiltración

	<u><i>Patrón 1</i></u> <u><i>Expansivo (n=58)</i></u>	<u><i>Patrón 2</i></u> <u><i>Infiltrativo</i></u> <u><i>(n=20)</i></u>	<u><i>Patrón 3</i></u> <u><i>MELF</i></u> <u><i>(n=15)</i></u>
Recurrencia			
SI	5(8,62%)	2 (10%)	-
NO	53 (91,37%)	18 (80%)	15 (100%)
Sitio de recurrencia			
1-vaginal	5 (8,62%)	1 (5,%)	-
2- distancia	-	1 (5,%)	-
Tratamiento			
Radioterapia pelviana	2 (3,44%)	1 (5%)	-
braquiterapia	5 (8,62%)	2 (10%)	-
Cirugía	1 (1,72%)	1 (5%)	-
Hormonoterapia		1 (5%)	-

Discusión

El manejo del cáncer de endometrio ha evolucionado en los últimos 30 años, basado inicialmente en los signos patológicos reportados en el estudio 33 del GOG⁷. En la actualidad el cáncer de endometrio incorpora a un grupo heterogéneo de lesiones cuyo manejo debe ser a medida en base a sus factores pronósticos. Un gran número de pacientes portadoras de esta patología, tienen un bajo riesgo de difusión extrauterina de su enfermedad y se logran su curación con una simple anexohisterectomía total, no beneficiándose de intervenciones quirúrgicas más extensas o tratamientos adyuvantes, que sin dudas originan complicaciones que afectan la calidad de vida.

Son bien conocidos como factores pronosticos del cancer de endometrio, el grado histológico, la penetración miometrial y la difusión peritoneal de la enfermedad, lo

que permitió al GOG estratificar las pacientes como de bajo, moderado y alto riesgo de compromiso linfático, y definidos además, por la Federación Internacional de Ginecología y obstetricia (FIGO)

En las de muy bajo riesgo (G1 M0, sin compromiso peritoneal) con 0% de compromiso linfático, la linfadenectomía es omitida; sin embargo este grupo representó sólo el 7% de los casos evaluados. Por otro lado las pacientes de alto riesgo (G3-M2 y/o enfermedad intraperitoneal), tienen un 15-60% de compromiso linfático, representando el 24% de las paciente estudiadas. Sin duda el grupo de más difícil definición constituye el riesgo intermedio que representa el 70 % de los casos , con un 3-6% de difusión ganglionar.

El tamaño tumoral, no fue considerado como un factor de riesgo , en estas primeras investigaciones. Este factor introducido por Schink y colaboradores en 1991 ⁸ es un importante factor independiente de riesgo de difusión linfática , aunque el tamaño tumoral que marca el riesgo no está bien definido, considerando tres categorías arbitrarias sin buena evidencia , de <2cm, > 2cm y compromiso de toda la cavidad uterina.

En nuestra serie, las pacientes que sufrieron una recaída presentaron una media de tamaño tumoral al momento del tratamiento mayor a la del grupo control. (29 mm vs 21 mm) aunque esta relación no fue estadísticamente significativa. (p=0.11).

En el 2000 Mariani y colaboradores ratifican el rol pronóstico del tamaño tumoral en un estudio de 328 pacientes de una sola institución, definiendo que en aquellas con tumores iguales o menores a 2cm, G1-2 M1, no encontraron ganglios comprometidos ⁹. Estos hallazgos genero un cambio de práctica, en las que todas las pacientes de bajo riesgo, G1-2, M1 con tamaños tumorales menores a 2cm , o tumores endometrioides de cualquier tamaño y grado sin invasión miometral no realizan linfadenectomía. Mientras se aguardan los resultados prospectivos, la omisión de la disección ganglionar en estas pacientes de bajo riesgo, no parecen impactar en la excelente sobrevida (>95%) a 5 años. Esto reduce el índice de complicaciones y los gastos en salud.

Sin dudas el advenimiento del ganglio centinela, permitirá un nuevo horizonte en el control ganglionar del cáncer de endometrio, brindando mayor información y menor morbilidad.

Otros autores como Cox Bauer y colaboradores ¹⁰ han demostrado que 1 de 4 cánceres de endometrio son de bajo riesgo y coinciden con los criterios de manejo de Mariani y Schnk, respecto a omitir la linfadenectomía en estas pacientes. Sin embargo, sugieren que la población de cánceres de endometrio endometrioides verdaderamente de bajo riesgo probablemente sea mayor. Dado la no definición clara del tamaño tumoral (TT) que establece un riesgo, presenta un modelo matemático que evalúa factores uterinos como el M y el TT a fin de correlacionarlos

con la difusión linfática, y lo estudia en una cohorte de 737 pacientes con estadificación completa. Luego de incluir varias combinaciones de factores de riesgo, los de mayor predicción para bajo riesgo incluyen el TT con un nivel de corte de 5cm y la invasión miometrial de un 33%, siendo el grado un factor independiente de compromiso ganglionar en este estudio, y lo excluyen de estos modelos predictores.

Si bien estos modelos requieren validación, pueden ser de utilidad dada la dificultad que aún hoy existe en la categorización de los niveles de riesgo y la definición de variables pronósticas como el tamaño tumoral.

La Invasión del espacio linfovascular (ILV), es definida como la presencia de células tumorales dentro del endotelio de los vasos. Los estudios iniciales que evaluaron factores pronósticos no clásicos, entre ellos la IVL, no establecieron el impacto de la ILV en la recurrencia y sobrevida de las pacientes con estadios iniciales, consideradas de bajo riesgo.^{11,5}, por lo que, la significación pronóstica de la IVL en este grupo de pacientes no está bien establecida. La FIGO no incluye la ILV como factor pronóstico, a pesar de haber sido descritas como un predictor de compromiso nodal y recurrencia de la enfermedad en varias series^{3,12}. Este riesgo aumenta en pacientes con ILV y penetración profunda del miometrio, compromiso del cérvix y grados histológicos altos.¹³

En nuestro material, de un total de 17 pacientes que presentaban ILV, 6 (35,2%) pacientes recayeron durante el seguimiento. Solo una paciente que no presentaba ILV recayó a nivel vaginal (ver tabla 4). Es decir que existe una relación significativa entre la presencia de ILV y recurrencia ($P=0,000$)

Este dato es coincidente con los publicados recientemente por Dos Reis y colaboradores⁴, que reportan en 240 pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo, Estadios IA, que presentaron 16,7% de ILV, más frecuente en pacientes con invasión miometrial profunda y grado histológico 2. La incidencia de recurrencia reportada fue de 3,8% en pacientes sin ILV, vs un 14,2% en aquellas con ILV, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Igualmente, Weinberg y colaboradores en su serie de pacientes riesgo bajo e intermedio y alto, reportan un 28% de recurrencias en pacientes con ILV, comparada con un 12% en aquellas sin ILV. Estos autores discriminan además, la mayor recurrencia a distancia en pacientes con ILV¹⁴. Es interesante el trabajo de Sefre y colaboradores, que no solo relaciona el porcentaje de ILV con el estadio de la enfermedad sino que ahonda en las técnica de estudio patológico utilizado, como el uso de inmunohistoquímica (IHQ) que permite una mejor detección al compararla con la H&E, en especial en los estadios I^{14,15}.

Nuestro estudio muestra que la presencia de ILV se asoció con mayor recurrencia en pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo. Creemos importante la definición de este factor pronóstico, al momento del informe anatómico patológico, ya

que puede brindar información adicional en la decisión terapéutica quirúrgica y/o adyuvante.

Los patrones de invasión miometrial se postulan como otro factor pronóstico no clásico del carcinoma endometrioide. Diferentes trabajos demostraron la relación entre un patrón difuso de invasión miometrial y peor pronóstico del paciente.^{16,17}

El estudio de los patrones de invasión despertaron interés no sólo por estar asociados con características pronósticas adversas, sino también por presentarse con un espectro morfológico que puede dificultar la determinación histológica de invasión miometrial. Al patrón de MELF, inicialmente descrito por Murray¹⁸, se agregaron otros que incluyen: infiltrante convencional, de bordes expansivos, invasión "tipo adenoma maligno", invasión "tipo adenomiosis", tipo MELF¹⁹ y el más recientemente descrito, invasión con células sueltas.

Murray en su primera descripción sugiere que los cambios glandulares observados en el patrón de invasión MELF, son posiblemente de naturaleza degenerativa, pero que cuando se acompaña de una respuesta fibromixoide estromal, se asocia con IVL y un peor pronóstico a largo plazo. Stewart, et al.²⁰ confirmaron la asociación del patrón MELF con la invasión linfovascular. Remarcan que dicho patrón se observa en adenocarcinomas endometrioides de grado 1 ó 2 de la FIGO y se encuentran a lo largo del punto más profundo de la invasión. Explican los cambios morfológicos observados en este patrón de invasión como una respuesta tumoral / estromal. Stewart y Little observaron posteriormente que en el frente de invasión con morfología de tipo MELF, las células tumorales reducen la expresión de receptores hormonales y de E-cadherina²¹ hallazgos observados en proceso de transición epitelio-mesenquimal de otros tumores. Los fenómenos de transición epitelio- mesenquimal favorecer la infiltración en el estroma circundante y potenciando la progresión tumoral.

Sobre la base de estos y otros trabajos que vinculan el patrón de invasión miometrial con el pronóstico, incluimos esta variable en el presente estudio. La incidencia general de MELF en nuestro estudio fue de 15 casos (9,74%) . Similar a la frecuencia reportada de MELF que oscila entre 7-48%²² 6. No encontramos en los casos analizados el patrón de infiltración en células sueltas.

Si bien nuestros resultados no mostraron una relación entre los patrones de invasión y el pronóstico general, creemos importante continuar en la descripción de los mismos, como herramienta para brindar mayor información acerca del pronóstico de estas pacientes. Y a la espera de nuevas revisiones y metaanálisis que le otorguen el valor pronóstico real.

Este estudio presenta Fortalezas, tales como:

1. Inclusión, solo de pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo de una sola institución, operadas por ginecólogos oncólogos de un mismo grupo
2. Reevaluación de todos los casos por patólogos expertos en ginecopatología de la misma Institución
3. Buen seguimiento post tratamiento

La mayor debilidad del estudio es su carácter retrospectivo y el bajo número de eventos recurrencias, que pudo dificultar la validación estadística de los factores pronósticos analizados.

En resumen en esta serie de cancer de endometrio

- El sub grupo estudiado tiene una baja tasa de recaída (menor de la reportada en la bibliografía)
- De las variables morfológicas que hemos analizado : las embolias (p:0.001.) y el tamaño tumoral (p 0.11) tuvieron relación con recaída. (solo ILV p : significativo)
- En este subgrupo de análisis, el patrón de infiltración, no mostró predecir recaída pero cabe destacar que solo se incluyeron pacientes M1
- La única recurrencia a distancia, se presentó en una paciente con patrón de invasión infiltrativo.

Conclusión:

La ginecología oncológica ha evolucionado hacia cirugías menos invasivas y menos tratamientos adyuvantes en la mayoría de los cánceres ginecológicos. Explicar las recurrencias en pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo, implica la validación de modelos que incluyan nuevos factores pronósticos aún no estandarizados. Por otro lado, agregar a lo morfológico, el comportamiento biológico de las lesiones es clave . En este sentido la nueva clasificación biomolecular en 4 tipos de cáncer de endometrio, sin dudas , puede llevar a un mejor conocimiento del comportamiento de esta enfermedad, y la definición de su manejo terapéutico.

Bibliografía

1. Creasman, W. & William, C. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* **105**, 109 (2009).
2. Bokhman, J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* **15**, 10–17 (1983).
3. Guntupalli, S. R. *et al.* Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* **124**, 31–35 (2012).
4. dos Reis, R. *et al.* Lymphovascular Space Invasion Portends Poor Prognosis in Low-Risk Endometrial Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **25**, 1292–1299 (2015).
5. O'Brien, D. J., Flannelly, G., Mooney, E. E. & Foley, M. Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. *BJOG* **116**, 991–994 (2009).
6. Euscher, E. *et al.* The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* **37**, 1728–1736 (2013).
7. Creasman, W. T. *et al.* Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. *Cancer* **60**, 2035–2041 (1987).
8. Schink, J. C., Miller, D. S., Lurain, J. R. & Rademaker, A. W. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* **67**, 2791–2794 (1991).
9. Mariani, A. *et al.* Low-risk corpus cancer: Is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am. J. Obstet. Gynecol.* **182**, 1506–1519 (2000).
10. Cox Bauer, C. M., Greer, D. M., Kram, J. J. F. & Kamelle, S. A. Corrigendum to 'Tumor diameter as a predictor of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer' [*Gynecol. Oncol.* 141 (2016) 199–205]. *Gynecol. Oncol.* **144**, 649 (2017).
11. Vaizoglu, F. *et al.* Lymphovascular space involvement is the sole independent predictor

- of lymph node metastasis in clinical early stage endometrial cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* **288**, 1391–1397 (2013).
12. Koskas, M. *et al.* Impact of lymphovascular space invasion on a nomogram for predicting lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* **129**, 292–297 (2013).
 13. Morrow, C. P. *et al.* Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol.* **40**, 55–65 (1991).
 14. Weinberg, L. E., Kunos, C. A. & Zanotti, K. M. Lymphovascular space invasion (LVSI) is an isolated poor prognostic factor for recurrence and survival among women with intermediate- to high-risk early-stage endometrioid endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **23**, 1438–1445 (2013).
 15. Alexander-Sefre, F. *et al.* Clinical Value of Immunohistochemically Detected Lymphatic and Vascular Invasions in Clinically Staged Endometrioid Endometrial Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **19**, 1074–1079 (2009).
 16. Lee, K. R., Vacek, P. M. & Belinson, J. L. Traditional and nontraditional histopathologic predictors of recurrence in uterine endometrioid adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* **54**, 10–18 (1994).
 17. Mittal, K. R. & Barwick, K. W. Diffusely Infiltrating Adenocarcinoma of the Endometrium. *Am. J. Surg. Pathol.* **12**, 754–758 (1988).
 18. Murray, S. K., Young, R. H. & Scully, R. E. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **22**, 324–333 (2003).
 19. Cole, A. J. & Quick, C. M. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. *Adv. Anat. Pathol.* **20**, 141–147 (2013).
 20. Stewart, C. J. R., Brennan, B. A., Leung, Y. C. & Little, L. MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours,

- focal mucinous differentiation and vascular invasion. *Pathology* **41**, 454–459 (2009).
21. Stewart, C. J. R. & Little, L. Immunophenotypic features of MELF pattern invasion in endometrial adenocarcinoma: evidence for epithelial-mesenchymal transition. *Histopathology* **55**, 91–101 (2009).
22. Quick, C. M., May, T., Horowitz, N. S. & Nucci, M. R. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **31**, 337–343 (2012).