

Protocolo. 9 a la  
vez de promoción.

I/359/99

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA**

**EVALUACION DE LA TOLERANCIA Y ACEPTABILIDAD EN LA TOMA  
DE LA CITOLOGIA ENDOMETRIAL COMO METODO DE TAMIZAJE EN  
LESIONES BENIGNAS, PRECANCEROSAS Y CANCEROSAS EN  
POBLACION A RIESGO**

**AUTOR**

**DR. ROBERTO LEANDRO ORTEGA PLATH**  
Especialista en entrenamiento Ginecología

**PROTOCOLO**

Para obtener el título de Ginecólogo Oncólogo

**DIRECTOR.**

**DR EDMUNDO MORA.**  
Grupo de Ginecología.

**CO-DIRECTORES**

**DRA TERESA MARTINEZ**  
Grupo de Estudios Epidemiológicos  
**Dr. GILBERTO MARTINEZ**  
Coordinador Grupo Ginecología

1999

## CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCION	1
2. MARCO TEORICO	4
3. JUSTIFICACION	16
4. OBJETIVOS	17
5. DISEÑO METODOLOGICO	18
5.1 TIPO DE ESTUDIO	18
5.2 CRITERIOS DE INCLUSION	18
5.3 POBLACION	19
5.4 MUESTRA	19
5.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA	19
5.6 METODO	20
5.7 INSTRUMENTOS	20
5.8 PROCEDIMIENTO	20
5.9 PLAN DE ANÁLISIS	23
6. VARIABLES	24
7. CRONOGRAMA	27
8. REFERENCIA Y BIBLIOGRAFIA	28
ANEXOS	31

## 1. INTRODUCCION

En Estados Unidos, el Ca de endometrio es la cuarta neoplasia más frecuente después de Seno, Pulmón y Colon, y la más frecuente del Aparato Genital Femenino. Se calcula que hubo 32.800 nuevos casos de este Carcinoma de Endometrio en 1994 y casi 5.900 muertes por esta causa en Estados Unidos (12). El cáncer de Endometrio es la neoplasia maligna más frecuente del cuerpo uterino y contribuye con casi el 95% de las correspondientes a la cavidad uterina <sup>(16)</sup>.

En los países desarrollados la incidencia de cáncer de endometrio ha aumentado, como resultado de los cambios del estilo de vida, de una mayor expectativa de sobrevida y por otros factores tales como la nuliparidad, factores dietéticos, y la carencia de un sistema de tamizaje efectivo para mujeres asintomáticas.

En países en vías de desarrollo la incidencia de cáncer de endometrio va en aumento: así, en Ecuador se registraron tasas de mortalidad de 13.7 por 100.000 mujeres en 1992 <sup>(27)</sup>.

En Colombia, el Registro Poblacional de Cáncer de Cali de 1.992 reportó una tasa de incidencia para cáncer de Endometrio de 6 por 100.000 mujeres <sup>(17)</sup>.

En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) se registraron 526 casos de cáncer de Endometrio de 1992 a 1997 entre nuevos casos y casos previamente diagnosticado <sup>(21)</sup>.

En 1996, en el Instituto Nacional de Cancerología se realizó un estudio para evaluar la citología endometrial como método de detección del cáncer de Endometrio y estandarizar los criterios citológicos. Los resultados mostraron una sensibilidad y especificidad del 100%, tanto con la técnica de cepillado, como para impronta; según los parámetros citológicos evaluados: <sup>(15)</sup>

Una segunda fase del estudio, realizada en 1998 en el INC en 65 pacientes, tenía como objetivo introducir en nuestro medio el estudio de la citología endometrial, tanto en condiciones patológicas benignas, como en precancerosas y cancerosas. Los hallazgos mostraron que la toma directa por cepillado es adecuada para establecer el diagnóstico citológico en todo tipo de lesiones y es una prueba reproducible en nuestro medio. <sup>(29)</sup>

Los anteriores estudios evaluaron la prueba según el diagnóstico histopatológico y se establecieron los criterios citológicos, pero todavía no hay un análisis del componente de tolerancia y aceptabilidad de ésta; además, de no contar con una muestra representativa de pacientes para que la citología endometrial pueda ser aplicada como un método de tamizaje tanto en lesiones benignas como malignas.

Por otro lado, en países desarrollados, como el Japón, se estudiaron en 1998 34.600 mujeres que cumplieron los siguientes requisitos: sangrado genital anormal hasta 6 meses antes de entrar al estudio, edad mayor de 50 años, post-menopausia y nulíparas con ciclos irregulares.

De la muestra total estudiada se diagnosticó cáncer de Endometrio en 68 pacientes, correspondiendo al 0.5% de incidencia para la población tamizada. Los anteriores criterios clínicos son los únicos hasta ahora usados y para seleccionar las poblaciones a riesgo y además, es el único trabajo que hace énfasis en la importancia del diagnóstico precoz de la mencionada patología. <sup>(6)</sup>

Para aplicar la citología endometrial como método de tamizaje debe cumplir, entre otros requisitos, la aceptabilidad por parte de la paciente objeto de detección. Este tema incluye evaluar el dolor durante el procedimiento y las complicaciones mediatas como tardías. Este aspecto

no ha sido estudiado en los trabajos anteriores y su estudio permitiría abordar todos los aspectos que debería cumplir la citología como prueba de tamizaje.

El presente es un estudio descriptivo prospectivo en mujeres con patologías benignas ginecológica o diagnóstico de cáncer de endometrio que asistan a la consulta de ginecología por primera vez del Hospital San José y el Instituto Nacional de Cancerología. Se les realizará la citología endometrial, biopsia de endometrio y una encuesta relacionada con el objetivo de la investigación.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la tolerancia y la aceptabilidad de las pacientes en la toma de la citología endometrial como método de tamizaje en lesiones benignas, precancerosas y cancerosas en población a riesgo.

## 2. MARCO TEORICO

En Estados Unidos, el carcinoma de endometrio es el tumor más común del tracto genital femenino, ocupando el cuarto lugar en incidencia y constituyendo alrededor del 95% de todas las lesiones cancerosas de la cavidad uterina. Igualmente, el cáncer de endometrio ocupa el octavo lugar entre las neoplasias malignas más comunes de la mujer en países subdesarrollados <sup>(19)</sup>.

El riesgo de cáncer endometrial en mujeres mayores de 50 años es de hasta 7.5 por 100.000 mujeres en Latinoamérica <sup>(31)</sup>. El Ecuador registra una tasa de mortalidad ajustada por edad en cáncer endometrio de 13.7 por 100.000 en 1992, aproximadamente el doble del promedio en Latinoamérica <sup>(27)</sup>. En Colombia las tasas de incidencia ajustadas por edad para el cáncer endometrial representan el 6 por 100.000 mujeres, con base en los datos recolectados de Cali para 1992 <sup>(17)</sup>. Los datos de mortalidad por cáncer endometrial son menos acertados que los de incidencia por que no se informa bien en los certificados de defunción. Existen diferencias en las tasas de sobrevivida en relación a edad, en mujeres menores de 50 años es de 93%, mientras en las mayores de 50 años es del 84% <sup>(6)</sup>

A pesar de que todavía no se entiende bien su etiología, los datos actuales de epidemiología, laboratorio y estudios clínicos, sugieren un origen mediado por hormonas, con la hipótesis de que las mujeres con exposición constante a estrógenos endógenos y exógenos no opuestos por progesterona, están en mayor riesgo para esta neoplasia<sup>(12)</sup>.

Los factores descritos como asociados al riesgo de cáncer endometrial incluyen: nuliparidad, obesidad, condiciones médicas asociadas, menarquia temprana, menopausia tardía y el Tamoxifeno.

Las nulíparas tienen un riesgo tres veces mayor de cáncer de endometrio por los ciclos anovulatorios. Algunos estudios han mostrado una disminución del riesgo conforme aumenta el número de partos. Las mujeres con antecedentes de tres o cuatro partos tienen una disminución del 60% del riesgo en comparación con las nulíparas (OR 0.4, CI 95% 0.2 0.8).<sup>(10)</sup>

La obesidad es otro factor de riesgo, ya que el mayor peso corporal se ha vinculado de manera constante con un mayor riesgo, configurando un 2 a 3 % de riesgo<sup>(37)</sup>. Existen tres mecanismos por los que la obesidad puede llevar a un aumento de estrógenos endógenos<sup>(11)</sup>

- 1.- Mayor disponibilidad periférica de estrógenos sin oposición
- 2.- Mayor producción periférica de estrona y androstendiona.

3.- Menor concentración de globulina captadora de hormonas sexuales en la premenopausia (la obesidad se ha vinculado con un decremento en la globulina)

Además la obesidad se relaciona con aumento en la frecuencia de ciclos menstruales anovulatorios, hecho que ya se mencionó como importante factor de riesgo. Por otro lado, se ha sugerido que condiciones médicas como diabetes, hipertensión arterial y tiroidopatía aumentan el riesgo de cáncer endometrial; pero los hallazgos no son constantes. No es claro si éstos son resultado de la relación de estos trastornos médicos como la obesidad o con otros mecanismos biológicos <sup>(1)</sup>.

Siguiendo con el concepto de exposición de estrógenos como factor de riesgos, las mujeres con menarquia temprana y aquellas mujeres con menopausia más allá de los 55 años tuvieron un riesgo 80% mayor de cáncer endometrial (RR 1.8, CI 95%, 1.1 3.2). <sup>(3)</sup>

En un estudio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 efectuado en mujeres con cáncer de mama Estadio I tratadas con 20 mg de tamoxifeno diario como terapia adyuvante durante 2 años, demostró que el riesgo de padecer cáncer de endometrio es aproximadamente 7 veces mayor que el de las pacientes que recibieron placebo. Los expertos plantean que aunque el tamoxifeno también aumenta

la probabilidad de padecer neoplasia endometrial, el riesgo es menor que el beneficio de la terapéutica de cáncer avanzado de seno; por lo tanto, las pacientes con cáncer de seno que reciben tratamiento con tamoxifen y desarrollan cáncer endometrial tienen lesiones bien diferenciadas y como control debe realizarse un examen ginecológico, ecografía transvaginal y biopsia de endometrio ante cualquier sangrado vaginal anormal <sup>(5)</sup>.

Por otro lado, entre los factores protectores en relación con la patología, esta la exposición a anticonceptivos orales, el estudio de casos y controles realizado por Cancer Steroide – Hormone Study (CDC) y el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de los EE.UU., publicado en JAMA en 1987 <sup>(22)</sup>, encontró que el uso de anticonceptivos orales combinados se ha relacionado con una disminución en el riesgo de cáncer endometrial de casi 50% después de 4 años de uso continuo con un porcentaje de 11.7% por año y que la protección persiste por 15 años <sup>(2)</sup>.

## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de neoplasias endometriales puede llegar a ser un poco complicado, porque lesiones cancerosas no siempre pueden ser detectadas en primera instancia cuando están acompañadas de lesiones premalignas,

tal es el caso de la hiperplasia endometrial compleja con atipias que en un 28% se asocia con lesión cancerosa.

En cuanto a los estudios realizados por Koss, en 1.989, se abarcaron 2586 pacientes sometidas a tamizaje con citología endometrial, y se sugirieron dos mecanismos de desarrollo del cáncer de endometrio. El Tipo I, en mujeres jóvenes menores de 40 años luego de hiperplasia, relacionado con factores hormonales y el Tipo II en mujeres ancianas como presentación primaria, sin relación con factores hormonales, llegando a calcular el valor pronóstico, con la citología endometrial, de 77% para el Tipo I (20). También juega papel importante la biopsia endometrial dirigida a la búsqueda de células neoplásicas, con una sensibilidad de 80% y especificidad del 72% (7).

El examen del espesor endometrial a través del ultrasonido transvaginal se ha propuesto como un método de tamizaje adicional para detectar el cáncer endometrial; sin embargo, tiene una relación costo - beneficio no favorable, lo cual hace prohibitivo como tamizaje (23). Por otro lado, se ha propuesto el uso de la histeroscopia en el consultorio, pero multiplicaría por 4 el costo del ultrasonido por paciente, razón que igualmente inutiliza su opción como prueba de tamizaje (23).

Para que una prueba de tamizaje sea aplicable, incluyendo la citología endometrial, debe cumplir con los siguientes requisito: (33)

1. Debe detectar la enfermedad en una etapa en la que el tratamiento temprano proporcione un pronóstico superior a aquel de etapas posteriores.
2. Debe ser lo suficientemente sensible para detectar la enfermedad en la etapa temprana.
3. Debe ser lo suficientemente específico para distinguir los cambios inespecíficos de la enfermedad.
4. Debe ser eficaz en cuanto a costos
5. Debe ser lo suficientemente simple para utilizarse
6. Debe ser aceptable para aquellos pacientes objeto de detección

En el departamento de patología Einstein College of Medicine Bronx N.Y. USA, en 1.990, se realizó una prueba de tamizaje para paciente con factores de riesgo para cáncer de endometrio o sangrado uterino anormal; incluyó 25.860 pacientes. El 98% correspondían a una edad de 55 años, con una prevalencia de 7 por 1.000 pacientes e incidencia de 1.7 por 1.000 mujeres. Se encontró que un 2% de las pacientes presentó dolor 24 horas posterior a la toma de la citología, en las pacientes que no presentaban sintomatología de sangrado, éste se presentó por un periodo de 24 a 48 horas en un 3.5% de la muestra<sup>(34)</sup>

En un 7% hubo dificultad para la toma de la misma por estenosis cervical, en estos casos todas las pacientes eran mayores de 70 años. Fue factible la

introducción del cepillo en la cavidad uterina en un 93%, muestra adecuada en un 86%

## **METODO DE TOMA DE LA CITOLOGIA**

Se ha intentado el estudio de la citología endometrial con relativo éxito, ya que la poca cantidad de material que se obtiene y la dificultades para preservarla, ha hecho que se introduzcan nuevas técnicas que la han desplazado. Las técnicas de toma directa de la muestra del tejido endometrial han llevado al desarrollo de tres métodos:

- 1.- Aspiración a través de cánula como la de Plamer y Riotton , Isaacs, el Aspirador de Vabra y de Vacutaje, técnicas que son molestas por necesitar fijación del cuello con pinza, y con riesgo de infección uterina, perforación y diseminación de células cancerosas, se utiliza presión negativa endouterina y el material obtenido, es centrifugado y filtrado<sup>(18)</sup>.
- 2.- El Lavado Endouterino por presión positiva está actualmente abandonado. El método más conocido es el de Grablee, en donde el mayor inconveniente es la necesidad de centrifugación del líquido obtenido, alargando la duración de la técnica <sup>(18)</sup>.

3.- El cepillado o barrido realizado por escobillón o cánulas protegidas por un tubo plástico para evitar la contaminación endocervical. Se utilizan instrumentos como la escobilla de Avre, Boscham y Fox, la cánula de Medhosa y la técnica de Mirk y Marcklev, que es la más sencilla y de menor riesgo para la paciente <sup>(18)</sup>.

En el estudio de Harry-Suprum, sobre citología endometrial, realizado con cepillado endometrial, se reportó en términos de sensibilidad de hasta 68%, especificidad de 80.7%, con valor predictivo de malignidad del 100% y valor predictivo de la hiperplasia de 73.2%, al realizar la histeroscopia mejora la tasa de sensibilidad y especificidad en un 92% <sup>(1)</sup>

En lo referente a la citología endometrial, en el trabajo realizado en Japón en el departamento de Ginecología y Obstetricia de Osaka, donde se evaluó la muestra de la citología endometrial con 91 pacientes, se evaluó además dolor y sangrado. El dolor y sangrado prolongado se presentó en 8.8% y 6.6% respectivamente. El material fue satisfactorio para diagnóstico en 90 (98.9%) de los 91 casos <sup>(28)</sup>.

En Vinica Center (Japón) se analizaron 146 mujeres con sangrado uterino y se relacionaron datos de citología endometrial e histología. Se reportó sensibilidad de 78.2% y especificidad del 80.7%, con test de valor predictivo

para malignidad del 100%, para hiperplasias del 73.2% y en 15 % de las muestras el espécimen fue inadecuado.

Para comprender el rol de la citología endometrial, en un período de 5 años, se estudiaron 468 mujeres, observándose una disminución en el número de curetaje endometrial de 900 en 1986 a 298 en 1991, encontrando para la citología endometrial una sensibilidad del 84% y especificidad del 80%.<sup>(2)</sup>

En el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario del Instituto SWEDEN de Japón en 1993, se compararon la citología endometrial, ecografía transvaginal y el estudio histológico. Se procedió a evaluar 105 mujeres con sangrado vaginal para determinar sensibilidad y especificidad de la citología endometrial, cuyos valores fueron 97% y 91% respectivamente en relación con histología y ecografía endovaginal la correspondencia con la evaluación citológica es de 81% y 58% respectivamente<sup>(9)</sup>.

En un tamizaje llevado a cabo en 600 pacientes con sangrado uterino en el Japón, se comparó citología endometrial y ecografía transvaginal para identificar malignidades endometriales, en 59 pacientes (9.8%) se excluyeron de la muestra por estenosis cervical, quedando 541 pacientes para el estudio. Se encontró sensibilidad del 97% y especificidad del 95.7%, 23.8%

valor predictivo positivo y 97.9% de valor predictivo negativo en la citología endometrial. Para la ecografía transvaginal la sensibilidad fue de 78.9% especificidad 95.4%, 56.6 valor predictivo positivo y 88.5% valor predictivo negativo. <sup>(26)</sup>

La incidencia de carcinoma endometrial en los últimos 20 años ha sido progresiva determinando un aumento cercano al 13% cada 10 años en mujeres mayores de 50 años que presentan sangrado genital. Se estudiaron 34.600 mujeres que reunían los siguientes requisitos: sangrado genital anormal hasta 6 meses antes de entrar al estudio, mayores de 50 años, posmenopáusicas, nulíparas con ciclos irregulares. Se diagnosticó en 68 pacientes cáncer de endometrio, lo que representa el 0.5% de diagnóstico positivo para la población tamizada y se concluyó que no existe nuevo criterio para seleccionar la población a riesgo en el Japón <sup>(6)</sup>.

Recomendaciones de otro estudio plantean que en caso que anatómicamente no sea factible la toma de la muestra, ya sea por estenosis cervical o por síndrome de Asherman, en mujeres pre o post menopáusicas con riesgo de cáncer de endometrio, se recomienda seguimiento con ecografía transvaginal para visualizar el grosor del endometrio <sup>(25)</sup>.

Los trabajos realizados en el Instituto nacional de cancerología han evaluado los valores de la citología endometrial como prueba de tamizaje y los

parámetros histopatológicos ; pero lo relacionado con la aceptabilidad y la tolerancia, requisitos para validar la citología como prueba de diagnóstico precoz, no se han valorado.

### 3. JUSTIFICACION

Con la introducción de la citología cervico-vaginal en cáncer de cervix como método de tamizaje, se han logrado avances significativos en detectar lesiones tempranas y así disminuir la morbimortalidad. Por lo tanto, existe la motivación para encontrar un sistema adecuado de tamizaje de cáncer endometrial para mujeres de alto riesgo en la población colombiana, como la citología endometrial. La facilidad para su realización y evaluación la convierten en una buena prueba de tamizaje, hechos que se han comprobado previamente; pero para poder utilizarla como método de tamizaje adicionalmente debe cumplir con los requisitos en relación con costo – beneficio, ahorro económico al realizarse un diagnóstico temprano y la aceptabilidad por parte de la paciente.

## **4. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar tolerancia y aceptabilidad de las pacientes en la toma de la Citología Endometrial como método de tamizaje en lesiones benignas, precancerosas y cancerosas en población a riesgo.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Describir las características epidemiológicas del grupo de estudio.
2. Establecer las complicaciones asociadas a la toma de la citología endometrial.
3. Evaluar la aceptabilidad del procedimiento por las pacientes.
4. Evaluar el grado de tolerancia al procedimiento.
5. Correlacionar los resultados de la citología endometrial con la biopsia.
6. Evaluar la sensibilidad y especificidad, los valores predictivos y la capacidad de la citología endometrial como prueba de tamizaje en las pacientes de estudio.

## **5. DISEÑO METODOLOGICO**

### **5.1 TIPO DE ESTUDIO**

Es un estudio de valoración prueba de tamizaje, citología endometrial, de los aspectos relacionados con la técnica de la toma y aceptabilidad de las pacientes con diagnóstico de patología endometrial, con o sin biopsia previa, quienes son enviadas a la consulta de ginecología del Hospital San José y el Instituto Nacional de Cancerología.

### **5.2 CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Pacientes remitidas al Instituto Nacional de Cancerología con:  
Biopsia endometrial positiva para adenocarcinoma endometrial.
2. Pacientes con sintomatología de sangrado uterino anormal con cáncer de seno con terapia hormonal de tamoxifeno.
3. Pacientes que asisten por primera vez a la consulta de ginecología del Hospital San José con sangrado uterino anormal.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes que no aceptan el procedimiento.

- Pacientes con fibrosis cervical.
- Sangrado vaginal cuya causa sea un aborto en curso.
- Pacientes postparto.

### **5.3 POBLACION**

Todas las mujeres que asistan a las consultas de ginecología del hospital San José y del INC con sospecha de patología endometrial.

### **5.4 MUESTRA**

Pacientes con cáncer de endometrio o sospecha de patología endometrial que sean remitidas a la consulta de ginecología del INC y del Hospital San José y quienes cumplan con los criterios de inclusión

#### **Tamaño de la muestra**

Sensibilidad: 90%, especificidad: 90%, prevalencia: 60%, IC: 95%., alfa del 5% y una precisión del 5%. Se calcula por el método de cribaje

**“n”: 400 pacientes.**

280 Mujeres con. lesiones precancerosas o benignas

120 Mujeres con cáncer de endometrio

## 5.6 METODO

- Revisión de datos en la historia clínica.
- Toma de la citología endometrial.
- Toma de la biopsia endometrial
- Registro de los procedimientos, complicaciones, resultados de la citología y la biopsia y datos clínicos

## 5.7 INSTRUMENTOS

1. Formato para la recolección de la información necesaria para el estudio. (Anexo I).
2. Formato para datos de citología (Anexo II).
3. Formato para recolección de datos de patología (Anexo III).
4. Instrumentación para la toma de la citología y la biopsia

## 5.8 PROCEDIMIENTO

1. Información a la paciente del procedimiento a realizar y su fin
2. Recolección de información clínica de la paciente (ver Anexo I).
3. Con la paciente en posición de litotomía se realizará examen ginecológico bi-manual.
4. Colocación de un especulo vaginal para visualización del cuello.
5. Limpieza del Cuello Uterino con isodine solución.
6. Introducción del cepillo en la cavidad uterina.
7. Una vez en la cavidad uterina, se retira la camisa hasta la marca que existe en el mango dejando libre el cepillo, rotándolo en el sentido de las manecillas del reloj en toda la cavidad uterina.
8. Después de tomada la muestra, se introduce de nuevo del cepillo en camisa plástica y se retira evitando la contaminación endocervical.
9. Se realiza extendido directo del material sobre una lámina porta-objetos.
10. Fijación de la lámina en alcohol absoluto para posterior coloración con las técnicas de Papanicolau.

11. Cuando la paciente consulte por primera vez, la toma de biopsia endometrial con cureta de Novak se realizará tras 15 días de la toma de la citología. Si la paciente fue previamente examinada y tiene biopsia, se le tomará la citología y se le solicitará la placa de la biopsia para ser leída nuevamente por el patólogo asignado.
12. Las muestras tomadas en el Hospital San José -tanto de citología como de biopsia-, junto con los formularios correspondientes, serán recolectadas por los residentes de Ginecología de dicha institución y el investigador los traerá a Patología del INC semanalmente. La toma de citologías y biopsias en el INC será realizada por los instructores del Servicio de Ginecología y serán llevadas a Patología igualmente por el investigador.
13. Asignación por parte del investigador de números consecutivos a los formatos y muestras de tal manera que su interpretación por parte del Patólogo sea ciega.
14. Lectura de citología y biopsia por un mismo patólogo del INC asignado al estudio, usando formato para recolección de información citológica (Ver Anexo II) y formato para recolección de información patológica (Ver Anexo III).
15. La biopsia tomadas en el consultorio se fijarán en Formol al 10% y tinción con Hematoxilina-Eosina.

## 5.9 PLAN DE ANALISIS

Se establecerán proporciones, diferencias de proporciones promedios, desviaciones estándar y pruebas de significancia estadística de acuerdo con el tipo de variables, tanto para caracterizar a la población como lo relacionado con la técnica y aceptabilidad de la citología.

Igualmente se evaluará a través del índice de Kappa la concordancia entre los resultados histopatológicos de la citología y la biopsia, y con las tablas de 2 X 2 los resultados de la prueba diagnóstica.

La significancia se evaluará con una  $p = 0.05$ , el intervalo de confianza será del 95%.

Los datos se analizarán con el programa SPSS versión 8.0, 1998.

## 6. VARIABLES

- Edad: Se describe como los años cumplidos en el momento de la consulta.
- Fecha de consulta: el día en que la paciente asiste a la consulta de ginecología
- Diagnóstico clínico: Se nombrará el diagnóstico clínico patológico de las pacientes.
- Motivo de consulta: La causa principal por la cual la paciente consulta o es remitida.
- Talla: se describe la altura en metros, determinada por tallímetro o cinta métrica.
- Peso: Se describe en kilogramos. Se pesará la paciente con una báscula o peso en el consultorio.
- IMC : Se define como la relación entre el peso y la talla del paciente y se determina por la fórmula: Índice de masa corporal. 
$$\frac{\text{Peso actual en Kg}}{(\text{Talla mts})^2}$$

Siendo de 20-25 normal, 25-30 Obesidad grado, 30-40 Obesidad grado II y mayor a 40 Obesidad grado III.

### ANTECEDENTES CLINICOS

- Menarquia: edad en que la paciente presentó su primera menstruación
- Ciclos menstruales: frecuencia y duración del sangrado menstrual, siendo este regular si los intervalos de presentación son periódicos e irregulares si no lo son.

- Fecha de la última menstruación se describe como la fecha del inicio del último ciclo menstrual
- Gravidéz: se describe como el número de embarazos de la paciente.
- Paridad: número de embarazos a término con producto vivo o muerto obtenidos por vía natural o cesárea.
- Abortos: número de embarazos de < de 20 semanas que se han interrumpido.
- Uso de anticonceptivos orales: se describe como la toma de algún tipo de anticonceptivo vía oral, especificando su proporción estrógenos:progestágenos. De ser posible se debe determinar en este punto el tiempo de uso del anticonceptivo
- Uso de estrógenos de reposición: descrito como la toma de estrógenos a dosis terapéuticas después de la menopausia como parte de un programa de reposición hormonal y/o la toma de estos como parte de un plan de anticoncepción oral con productos combinados.
- Uso de tamoxifén: consumo de tamoxifén como parte de un programa de terapia hormonal adyuvante para manejo del cáncer de seno
- Hipertensión Arterial: PA diastólica  $\geq$  de 90 mmHg y sistólica  $\geq$  140 mmHg (OMS)
- Diabetes Mellitus: Glicemia  $\geq$  a 126 mg/dl en ayunas. (American Diabetes Association 1997).
- Obesidad: se describe como un índice de masa corporal  $\geq$  a 26

- Sangrado Postmenopáusico: Sangrado que se presenta seis meses después de haber presentado su último período menstrual.
- Factores oncogénicos asociados: se describen como todas aquellas patologías tumorales primarias, diferentes a la de endometrio, que se presentan concomitantes a la patología estudiada.
- Antecedentes familiares de cáncer: descritos como la existencia de familiares en primer o segundo grado de consanguinidad con alguna patología oncológica con o sin tratamiento.

## II. COMPLICACIONES.

- Inmediatas: las que se presentan en las primeras 24 horas, relacionadas con la toma de la citología, y son: .

### 1 DOLOR, Escala de 1-10.

1. Procedimiento tolerado sin ninguna molestia. (0)
2. Procedimiento tolerado con molestia mínima. (1 a 3)
3. Procedimiento tolerado por molestia moderada. (4 a 6)
4. Procedimiento tolerado con mucho dolor. (7 a 9)
5. Procedimiento no tolerado. (10)

**2 HEMORRAGIA:** descrita como la persistencia de sangrado durante el procedimiento, el cual puede ser mínimo, moderado o abundante. De otro

lado, este puede presentarse post el procedimiento durante las primeras 24 horas. Y/o posterior a las primeras 24 horas.

### **COMPLICACIONES TÉCNICAS**

- Dificultad técnica para el procedimiento: descrita como cualquier hecho durante la toma de la muestra, como parte de la técnica, que haga más difícil su toma. y puede ser a nivel cervical o uterino Obliteración cervical:

Orificio endocervical no permeable, posición del útero: retroversión.

- Dificultad en realizar el extendido se registrará si la hubo o no.

### **RESULTADOS DE CITOLOGIA:**

Reporte del diagnóstico citológico. (Igual al reporte del Anexo III)

### **BIOPSIA DE ENDOMETRIO:**

Reporte de patología. (Anexo III)

### **VALORACIÓN ACEPTABILIDAD :**

Se le preguntará a la paciente si el procedimiento le fue molesto o nó, además se valorará la relación médico - paciente adecuada o nó.

## CRONOGRAMA

	MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Aprobación del Protocolo																
Presentación de Protocolo en Hospital San Jose																
Recolección de la Muestra																
Procesamiento de la Muestra																
Informe Final																

## 8. REFERENCIA Y BIBLIOGRAFIA

1. AUSTIN-H. D.F., ROE KM: Patridge EE, et al: Endometrial cancer, obesity and body fat distribution. *Cancer res* 51:568. 1991.
2. BISTOLETTI – PI, Hjerpe Routine use of endometrial, cytology in clinical practice departamento ginecoobstetricia. Hospital Karolisna. Instituto – Sweden. *Acta Cytol.* 1993. Nov.-Dec. 37 (6). 368-70.
3. BEREK JS., HACKER NF. Uterine cancer, en practical gynecologic oncology. (2<sup>a</sup> ed.) William Kurman, Baltimore. 1994. p. 292.
4. CHRISTOPHERSON WN, CONNELLY PJ, ALBERHASKY RC: Carcinoma of the endometrium V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer.* 51:1705. 1983.
5. DECENSI A., FONTANA V, BRUNO S. et al: Effect of tamoxifen on endometrial proliferation. *Journal of Clinical Oncology* 1 (2): 434-440. Ref.: 38, Feb. 1996.
6. FOLSAN. AR, KAYE. *Acta – Cytology.* Marzo – abril. 98 (12). 46.

7. GRANBER et al. Sensibilidad y Especificidad de la biopsia endometrial. Journal of Obstetrics and Gynecology, 164. 1991.
8. JICK SS, WALYER AM, TICK H: Oral contraceptives and endometrial cancer. Obstet gynecol. 82: 931. 1993.
9. KARLSSON B. GRANBERG S. Endovaginal screening of the endometrium compared to cytology and histology in women with post menopause – bleeding – department of obstetrics and gynecology. Instituto Sweden. Gynecol – Oncol. 1993. August 50 (2). 173-8.
10. KELSEY JL, HILDREN NG: Cancer of the corpus uteri, Breast and gynecologic cancer epidemiology FL, CRC press 1982.
11. KOUMANTAKI Y. TZNOU A. E, et al: A case – control study of cancer of endometrium in Athens. Int J. Cancer. 43-795. 1989.
12. Kurman, R. Patología del Tracto Genital Femenino Blaustein's. 1944, p.385.
13. KURMAN R. Female Genital Pathology – Textbook. 448. 1994.

14. LANCIANO RM, CORN BW, SCHUHZ DJ, et al: The justification for a surgical – staging system in endometrial carcinoma. Radiotherapy and oncology. 28(3): 189-196. 1993.
15. MEDINA HERNAN, Arbey. Trabajo monográfico. Biblioteca Nacional. I.N.C.
16. MILLER BA, RIES LAG, HANKEY BF (eds): SEER Cancer Statistics Review: 1973-199. National Cancer Institute, Bethesda, MD, NIH Pub. 93-2789. 1993.
17. MUIR C., WHELAN SL et al. Datos de Parking D.M. Cancer incidence in five continents (ARC SCI publ. 120:45. 1992.
18. NORGAN G.B. ALAN. Hiperplasia and carcinoma and extrauterine – cáncer in Bibbo Marluce ed compresive cytopathology. Philadelphia WB – Gaunder. 1991. 257-284.
19. PARKIN DM., MUIR C., WHELAN SL., et al. Cancer incidence in five continents VI. IARC sci publ. 120:45. 1992.
20. PRITCHARD KL. Screnning for endometrial cancer: Is it effective? Ann Intern Med. 110: 177. 1989.

21. REGISTRO DE EPIDEMIOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. 1992-1997.
22. SEUD, et al. Cancer steroidal hormone study. *Jama*. 1987.
23. SILVA E.G, Tornos CS, Mitchell MF. Malignant neoplasma of the uterine corpus in patients treated for breast carcinoma: the effects of tamoxifen. *Int. J. Gynaecol Pathol*. 13: 248, 1994.
24. SILVERBERG SG, KURMAN RJ: Endometrial carcinoma – In tumors of the uterine corpus. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1991. p. 47.
25. SUPORON H.Z. Taendler, Stolero. *Acta Cytologica*. 1994. Mayo – Junio.
26. TAUDA H., WAWABATA, M. Department of obstetrics and gynecology. Osaya city. General. Hospital. Japan. *Gynecology on col*. 1997. Junio 65 (3). 383-6.
27. TONG T., BOLDEN S., Datos de Wingo PA., et al: Cancer Statistics, 1995. *CA Cancer J. Clin*. 45:8 , 1995.

28. VEDA M: Veli M. KUMAGAI K. Evaluación clínica de la citología endometrial. Dep. gynecology obstetricia. Osaya Medical College Japan. J. Med. 1994. 25-305.
29. VEGA, Enrique. Trabajo de Monografía. Biblioteca Nacional. I.N.C.
30. WELCH WR, SCULLY RE: Precancerous Lesions of the endometrium. Hum pathol. 8: 503, 1977.
31. WINGO PA, TONGT, BOLDEN S.: Cancer Statistics, 1995. C. A. Cancer J. Clin. 45:8, 1995.
32. VURGETO S., ROSENMAN J., HEART R., et al. The predictive value of progesterone receptor levels in endometrial cancer. International journal of radiation oncology, Biology, Physics. 17 (1): 21-271, 1997.

## ANEXOS

### ANEXO I

#### *FORMATO DE RECOLECCION DE INFORMACION CLINICA.*

Nº Historia Clínica-----Fecha----- Hospital San José ----- INC.-----

Edad.....años.      Peso.....kg      Talla.....mt<sup>2</sup>

Antecedentes Ginecológicos

MENARQUIA.....años.    CICLOS.....X.....REGULAR...IRREGULAR...

FUR.....G...P...A...C.....MENOPAUSIA.....

ANTICONCEPTIVOS ORALES      SI.. NO... TIEMPO....

USO DE ESTROGENOS.....      SI..NO...TIEMPO....

TAMOXIFEN.....      SI..NO...TIEMPO....

ANTECEDENTES PATOLOGICOS

DIABETES      SI ..... NO .....

OBESIDAD      SI ..... NO .....

HIPERTENSION      SI ..... NO .....

FACTORES ONCOGENICOS ASOCIADOS.      SI.....NO.....

CANCER DE COLON      SI ..... NO .....

SENO      SI ..... NO .....

OVARIO      SI ..... NO .....

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CARCINOMA      SI.....NO.....

EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO DE TOMA DE CITOLOGIA  
ENDOMETRIAL.

DOLOR

Grado I .....0

Grado II.....1 - 3

Grado III.....4 - 6

Grado IV.....7- 9

No tolerado. 10

DIFICULTAD TECNICA PARA EL PROCEDIMIENTO. SI... NO...

NIVEL CERVICAL..... USO DE TENACULO..... ESTENOSIS CERVICAL.....

NIVEL UTERINO.....RETROVERSION UTERINA.

DIFICULTAD AL REALIZAR EXTENDIDO CITOLOGICO SI.....NO.....

REPORTE DE LA CITOLOGÍA (VER ANEXOII, reporte para  
formulario)

REPORTE DE LA PATOLOGIA (VER ANEXO III)

ACEPTABILIDAD MOLESTA : SI \_\_\_ NO \_\_\_\_\_

RELACION MEDICO - PACIENTE ADECUADA : SI \_\_\_ NO \_\_\_\_\_

**ANEXO II**  
**FORMATO PARA LA RECOLECCION DE INFORMACION**  
**CITOLOGICA**

**NÚMERO CONSECUTIVO:**\_\_\_\_\_.

NºHistoria Clínica. ....Edad.....Fecha.....

1.CELULARIDAD DE LA MUESTRA.

ESCASA.

MODERADA

ABUNDATE

2.TAMAÑO DE LAS AGRUPAMIENTOS.

PEQUEÑA

GRANDE

3.FORMA DE LOS AGRUPAMIENTOS

A.PATRON TUBULAR

B. BORDES IRREGULARES

C.EN PANAL DE ABEJAS.

A. FORMA DISOCIATIVA.

4.FORMAS ESPECIALES.

A.EN FESTON.

B. EN ANGULOS AGUDOS.

C. EN FORMAS PAPILARES.

B. OTRAS (Rosetas, fila india, esférica).

## 5. ARREGLO NUCLEAR.

- A. EN MONOCAPA.
- B. SOBREIMPOSICION DE LOS NUCLEOS.

## 6. INTERRELACION DE LOS NUCLEOS.

- A. UNIFORMIDAD
- B. VARIACION EN TAMAÑO Y FORMA

## 7. TAMAÑO NUCLEAR

- A. NORMAL.
- B. ANORMAL LEVEMENTE MAYOR
- C. ANORMAL MUY AUMENTADA.

## 8. HIPERCROMASIA DE NUCLEOS.

- A. AUSENTE.
- B. MARCADAMENTE HIPERCROMATICA

## 9. CROMATINA

- A. GRANULOS FINOS.
- B. GRANULOS GRUESOS.

## 10. POLARIDAD NUCLEAR.

- A. CONSERVACION DE LA POLARIDAD
- B. PERDIDA DE LA POLARIDAD.

## 11. NUCLEOLO.

- A. AUSENTE.
- B. PRESENTE.

CARACTERISTICA a. Grande.....Pequeño.....

b. Unico.....Múltiple.....Eosinófilos..... Basófilos.....

12. CANTIDAD DE CITOPLASMA.

A. AUSENTE.

B. B. PRESENTE.

13.VACUOLA CITOPLASMATICA.

A.AUSENTE.

B.PRESENTE

C.VACUOLAS CON PMN.

14. CARACTERISTICAS DEL FONDO.

Para realizar el informe citológico, en el formato de recolección, se realizará de la siguiente manera:

1.CALIDAD DE LA MUESTRA.: ADECUADA NO ADECUA

2.NEGATIVO PARA MALIGNIDAD.

PROLIFERATIVO

SECRETOR

ATROFICO

3. HIPERPLASIA -----COMPLEJA SIN ATIPIA.....COMPLEJA CON ATIPIA

ADENOCARCINOMA.....

## ANEXO III

FORMATO DE RECOLECCION DE INFORMACION ANATOMO-PATOLOGICA  
ESTUDIO DE CITOLOGIA ENDOMETRIAL DIRECTA.

NÚMERO CONSECUTIVO:\_\_\_\_\_.

No. HISTORIA CLINICA \_\_\_\_\_ I.N.C. \_\_\_\_\_ H.L.S. \_\_\_\_\_

CARACTERISTICA DEL MATERIAL \_\_\_\_\_ VOLUMEN EN C.C. \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO ANATOMO-PATOLOGICO

- PROLIFERATIVO \_\_\_\_\_

- SECRETOR \_\_\_\_\_

- ATRÓPICO \_\_\_\_\_

- ENDOMETRITIS CRÓNICA \_\_\_\_\_

HIPERPLASIA SIMPLE \_\_\_\_\_

HIPERPLASIA COMPLEJA SIN ATIPIA \_\_\_\_\_

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL \_\_\_\_\_ VARIEDAD \_\_\_\_\_

BIEN DIFERENCIADO \_\_\_\_\_

MODERADAMENTE DIFERENCIADO \_\_\_\_\_

MAL DIFERENCIADO \_\_\_\_\_

FIGO \_\_\_\_\_

**CLASIFICACION POR ESTADIOS. FIGO 1998**

- 0, càncer in situ
- I càncer limitado al cuerpo del ùtero
  - IA limitado al endometrio
  - IB invasiòn a menos de la mitad del miometrio
  - IC invasiòn a màs de la mitad del miometrio
- II afecta el cuerpo y cuello uterino pero no se extiende fuera del ùtero
  - IIA solo afecta glàndulas endocervicales
  - IIB invasiòn al estroma cervical
- III extensiòn extrauterina pero limitado al pelvis verdadera
  - IIIA invasiòn serosa y /o anexos y/o citologia peritoneal positiva.
  - IIIB metástasis vaginales
- IV invasiòn de mucosa vesical o intestinal o metástasis a distancia
  - IVA invasiòn del tumor a mucosa vesical y/o intestinal
  - IVB metástasis a ganglios linfáticos intrabdominales y/o inguinales

Instituto Nacional de Cancerología



INC002666