



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# **Análisis de la afectación ganglionar, recurrencia y supervivencia en el cáncer de endometrio endometriode**

**Memoria presentada por la Licenciada**

**Rut María Raventós Tato**

**para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía por la Universitat  
Autònoma de Barcelona**

**Programa de Doctorado en "Pediatria, Obstetricia y Ginecología" (Área  
de Obstetricia y Ginecología), del Departamento de Pediatria, Obstetricia  
y Ginecología y Medicina Preventiva.**

**Septiembre de 2016**





Tesis doctoral realizada en el Servicio de Ginecología del Hospital Maternal Vall d'Hebron, bajo la dirección del Dr. Antonio Gil Moreno y Dra. Berta Díaz Feijoo.

Director:  
Dr. Antonio Gil Moreno

Director:  
Dra. Berta Díaz Feijoo

Doctoranda:  
Rut María Raventós Tato

Dedicada a mi padres, Ricard y M. Isabel



# AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis doctoral es fruto del trabajo de muchas personas sin las cuales no habría sido posible:

Quería agradecer en primer lugar a mis directores de tesis: el Doctor Antonio Gil y la Doctora Berta Díaz por su apoyo, su paciencia y su constancia durante todos estos años.

A los compañeros de la Unidad de Ginecología Oncológica: Antonio Gil, Assumpció Pérez Benavente, Berta Díaz, Silvia Franco, Silvia Cabrera, José Luis Sánchez, Oriol Puig y Javier de la Torre , todos ellos ejemplo de profesionalidad y de humanidad, ellos me transmitieron la pasión por la ginecología oncológica, los conocimientos y la técnica necesaria para poder ejercerla.

A los compañeros de la unidad que comenzaron la recopilación de la base de datos y a Carmen Garrido por haberme ayudado a finalizarla.

A Xavier Martínez, Jordi Sabadell y José Javier Alcalde por ayudarme con el análisis estadístico.

A todos mis compañeros de residencia y especialmente a : Antonio, Bea, M Jesús, Toñi, Cristina, Rocío, Belén, Itziar, Jordi, Gemma, Gloria, Judit, María y Alicia por su apoyo constante y su cariño.

A todos los compañeros del Hospital Vall d'Hebron y del Hospital Sant Joan de Déu de Sant Boi por haberme ayudado en mi formación.

A mis nuevos compañeros del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza que me recibieron con gran cariño y me han apoyado desde el primer día.

A mi madre por creer siempre en mí, por su amor y su paciencia, por ser un ejemplo de constancia y superación.

A Chon, Isa, Ana, Marta, Ricard, Marc y Arán por ser geniales y únicos, por estar siempre a mi lado.

A Raúl por ser mi gran apoyo, mi mejor amigo, mi compañero.

A Pol por llegar para iluminar mi vida.

A mi padre por enseñarme que lo más importante es aprender a caer.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN:</b> .....	<b>17</b>
1.1 Epidemiología.....	17
1.2 Factores de riesgo .....	19
1.2.1 Factores hormonales:.....	19
1.2.1.1 Hiperestrogenismo endógeno.....	19
1.2.1.2 Hiperestrogenismo exógeno.....	20
1.2.2 Factores reproductivos.....	22
1.2.3 Factores hereditarios.....	22
1.2.4 Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial.....	24
1.3 Factores protectores.....	25
1.3.1 Contracepción hormonal.....	25
1.3.2 Aumento de la edad materna en la última gestación.....	25
1.3.3 Tabaco.....	25
1.3.4 Actividad física.....	25
1.4 Aspectos genéticos y moleculares.....	26
1.4.1 Patología molecular en cáncer de endometrio Tipo I.....	28
1.4.1.1 PTEN.....	28
1.4.1.2 PIK3CA.....	29
1.4.1.3 KRAS.....	30
1.4.1.4 B-Catenina.....	30



1.4.1.5 Inestabilidad de microsatélites.....	31
1.4.2 Patología molecular en cáncer de endometrio Tipo II.....	32
1.4.2.1 P53.....	32
1.4.2.2 HER2/neu.....	33
1.4.2.3 P16.....	33
1.4.2.4 E-cadherina.....	34
1.4.3 Hormonas sexuales.....	34
1.4.4 Modelos de progresión.....	36
1.4.4.1 Tipo I.....	36
1.4.4.2 Tipo II.....	38
1.4.5 Aspectos moleculares del cáncer de endometrio hereditario.....	39
1.4.5.1 Síndrome de Lynch o Cáncer de colon hereditario no polipoideo (CCHNP).....	39
1.4.5.2 Síndrome PTEN.....	40
1.4.6 Terapia molecular.....	40
1.4.6.1 Inhibidores mTor.....	40
1.4.6.2 AntiHER2/neu.....	41
1.4.6.3 Antiangiogénicos.....	42
1.4.7 Nueva clasificación molecular.....	43
1.5. Anatomía patológica.....	46
1.5.1 Grado histológico.....	49
1.5.2 Tipo histológico.....	51
1.5.2.1 Carcinoma endometriode.....	52
1.5.2.2 Adenocarcinoma mucinoso.....	54

1.5.2.3. Adenocarcinoma seroso.....	54
1.5.2.4 Adenocarcinoma de células claras.....	55
1.5.2.5 Tumores neuroendocrinos.....	55
1.5.2.6 Adenocarcinoma mixto.....	56
1.5.2.7 Carcinoma indiferenciado o dediferenciado.....	56
1.5.3. Factores pronósticos.....	57
1.5.3.1 Estadificación FIGO.....	58
1.5.3.2 Invasión miometrial.....	66
1.5.3.3 Invasión del espacio linfovascular.....	67
1.5.3.4 Afectación del cérvix uterino.....	67
1.5.3.5 Citología peritoneal positiva.....	68
1.5.3.6 Afectación anexial.....	69
1.5.3.7 Metástasis ganglionares.....	69
1.5.3.8 Biomarcadores.....	70
1.5.4 Riesgo de recurrencia.....	71
1.6 Presentación clínica.....	76
1.7. Diagnóstico.....	78
1.7.1 Anamnesis y exploración física.....	78
1.7.2 Clínica.....	79
1.7.3 Citología cervicovaginal.....	79
1.7.4 Biopsia endometrial.....	79
1.7.5 Ecografía transvaginal.....	80

1.7.6 Pruebas de imagen.....	82
1.7.7 Marcadores tumorales.....	83
1.8. Tratamiento.....	84
1.8.1 Tratamiento quirúrgico .....	85
1.8.1.1 Vía de abordaje.....	85
1.8.1.2 Linfadenectomía.....	90
1.8.1.3 Biopsia selectiva de ganglio centinela.....	93
1.8.1.4 Estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica.....	94
1.8.2. Tratamiento radioterápico.....	95
1.8.2.1 Radioterapia externa.....	96
1.8.2.2 Braquiterapia.....	98
1.8.2.3 Radioterapia en cáncer de endometrio.....	99
1.8.2.4 Complicaciones de la radioterapia.....	99
1.8.3 Tratamiento quimioterápico.....	101
1.8.4 Tratamiento hormonal.....	103
1.8.5 Protocolo de tratamiento adyuvante en el cáncer de endometrio Tipo I.....	104
1.8.5.1 Estadios iniciales.....	104
1.8.5.2 Estadios avanzados .....	109
1.8.5.3 Pacientes inoperables (ASA IV) o que rechazan cirugía.....	111
1.8.5.4 Enfermedad recurrente.....	112
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>113</b>
2.1 Hipótesis.....	113

2.2	Objetivo principal.....	113
2.3	Objetivos secundarios.....	113
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>115</b>
3.1	Descripción del estudio.....	115
3.2	Descripción de la muestra.....	116
3.2.1	Selección de la muestra.....	117
3.2.2	Clasificación de grupos a estudio.....	117
3.3	Técnica quirúrgica.....	118
3.4	Variables a estudio.....	119
3.5	Análisis estadístico.....	120
3.6	Plan de trabajo y aplicabilidad.....	122
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS: CÁNCER DE ENDOMETRIO DE RIESGO INTERMEDIO DE RECURREN- CIA.....</b>	<b>123</b>
4.1	Datos epidemiológicos.....	123
4.1.1	Distribución por edad.....	123
4.1.2	Patología asociada.....	125
4.1.3	Antecedentes de neoplasia.....	125
4.1.4	Antecedentes de tratamiento hormonal.....	127
4.1.5	Antecedentes de cirugía.....	127
4.2	Clínica al diagnóstico.....	128

4.3 Estudio preoperatorio.....	129
4.3.1 Biopsia preoperatoria.....	129
4.3.2 Estudio de imagen preoperatorio.....	133
4.4. Estadificación quirúrgica.....	136
4.4.1 Vía de abordaje.....	136
4.4.2 Tasa de realización de linfadenectomía.....	138
4.4.3 Número de ganglios extraídos.....	139
4.4.4 Causas que contraindicaron la linfadenectomía pélvica.....	139
4.4.5 Complicaciones quirúrgicas asociadas a la linfadenectomía.....	140
4.5. Estudio histológico.....	141
4.5.1 Afectación ganglionar.....	141
4.5.2 Afectación ganglionar y grado de diferenciación.....	143
4.5.3 Afectación ganglionar e invasión miometrial.....	144
4.5.4 Afectación ganglionar paraaórtica aislada.....	146
4.5.5 Afectación ganglionar según tamaño tumoral.....	147
4.5.6 Afectación ganglionar según invasión linfovascular.....	148
4.5.7 Análisis multivariante de factores pronósticos sobre la afectación ganglionar..	151
4.6 Estadificación definitiva.....	153

4.7 Recurrencias.....	154
4.7.1 Recurrencias según la realización de linfadenectomía.....	155
4.7.2 Recurrencias según la afectación linfática.....	156
4.7.3 Recurrencias según grado de diferenciación.....	157
4.7.4 Recurrencias según invasión miometrial.....	158
4.7.5 Recurrencias según tamaño tumoral.....	158
4.7.6 Recurrencias según invasión linfovascular.....	159
4.8. Tratamiento adyuvante.....	160
4.8.1 Tratamiento adyuvante según afectación ganglionar.....	161
4.8.2 Localización de las recurrencias según tratamiento adyuvante.....	163
4.9. Supervivencia.....	164
4.9.1 Supervivencia en el grupo total.....	164
4.9.2 Supervivencia según realización de linfadenectomía.....	166
4.9.3 Supervivencia según afectación ganglionar.....	170
4.9.4 Análisis multivariante de factores pronósticos sobre la supervivencia.....	174
<b>5. RESULTADOS: CÁNCER DE ENDOMETRIO ENDOMETRIOIDE DE ALTO RIESGO DE RE- CURRENCIA.....</b>	<b>177</b>
5.1 Datos epidemiológicos.....	177
5.2 Estadificación quirúrgica.....	177

5.2.1 Tasa de realización de linfadenectomía.....	178
5.2.2 Número de ganglios extraídos.....	178
5.3. Estudio histopatológico.....	179
5.3.1 Afectación linfática.....	179
5.3.2 Estadificación FIGO.....	180
5.4 Recurrencias.....	181
5.5 Supervivencia.....	182
<b>6. RESULTADOS: COMPARACIÓN RIESGO INTERMEDIO/ALTO RIESGO.....</b>	<b>185</b>
6.1. Comparación de la afectación ganglionar.....	185
6.1.1 Afectación ganglionar con respecto al total de las pacientes.....	185
6.1.2 Afectación ganglionar con respecto a las pacientes con linfadenectomía.....	186
6.2 Comparación de estadificación FIGO 2009.....	188
6.3 Comparación de recurrencia local y metástasis.....	189
6.4 Comparación de supervivencia.....	190
6.4.1 Supervivencia global.....	191
6.4.2 Supervivencia libre de enfermedad.....	192
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>195</b>

7.1. Aportaciones del estudio.....	195
7.2. Limitaciones del estudio.....	195
7.3. Comparación de nuestros resultados con la literatura existente.....	197
7.3.1 Afectación ganglionar sobre supervivencia global y SLE.....	198
7.3.2 Clasificación de riesgo de recurrencia y afectación ganglionar y factores histopatológicos de pronóstico.....	199
7.3.3 Estudio preoperatorio.....	200
7.3.4 Relación de factores pronósticos y afectación ganglionar.....	202
7.3.5 Relación de factores pronósticos y recurrencias.....	203
7.3.6 Tratamiento adyuvante.....	204
7.3.7 Análisis del grupo de alto riesgo de recurrencia y comparación con el grupo de riesgo intermedio.....	205
7.4 Consideraciones sobre la extensión y la necesidad de la linfadenectomía.....	205
7.5 Consideraciones sobre la necesidad.....	206
7.6. Consideraciones sobre el ganglio centinela.....	210
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>213</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>215</b>



**10. GLOSARIO.....233**

**11.ANEXOS.....235**

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Epidemiología

La neoplasia de endometrio es el cáncer más frecuente del tracto genital femenino en los países desarrollados, con una incidencia de 12,9/100000 habitantes y una tasa de mortalidad de 2,4 /100000. En Norte América y Europa el cáncer de endometrio representa el cáncer más frecuente del tracto genital femenino y el cuarto más frecuente en total, tras el de mama, el de pulmón y el cáncer colorrectal (1), representando en Europa la octava causa de muerte más frecuente en Europa con cerca de 100000 nuevos casos diagnosticados durante el 2012 (2).

Se calcula que en EEUU se diagnosticaron 47139 nuevos casos durante 2012 produciéndose 8010 defunciones. Desde 2004 la incidencia en la raza blanca se ha mantenido estable, mientras que ha aumentado un 1,9% anualmente en la afroamericana, según datos de la National Cancer Institute. La media de edad al diagnóstico en EEUU de 2005 a 2009 fue de 61 años, con una media de edad a la muerte de 71 años (4).

En cambio, en países en vías de desarrollo, representa la segunda neoplasia ginecológica más frecuente, por detrás del cáncer de cérvix, con una incidencia de 5.9/100000 y una tasa de mortalidad de 1,7/100000 (1).

Globalmente, se diagnostican 290000 nuevos casos anualmente (3).

El riesgo acumulativo a los 75 años de 1,6% en los primeros y de 0,7% en los segundos, dicha diferencia se cree que está basada en el “estilo de vida occidental” que asocia un mayor sedentarismo y un aumento de la obesidad, factores de riesgo importantes para el desarrollo de la neoplasia de endometrio Tipo I (3). Por otro lado, el aumento

de la actividad física y el uso de combinados de estrógeno-progestágenos más empleados en Occidente disminuye el riesgo de cáncer de endometrio.

La incidencia actualmente en España es de de 7-13/100.000 mujeres y año según datos del Boletín Oncológico. Se calcula que el 90% de los casos son esporádicos y un 10% son de origen hereditario.

La mayoría de las pacientes, el 68%, son diagnosticadas en estadios iniciales, en el 20% de los casos el tumor ya está extendido a órganos próximos y nódulos linfáticos y en el 5% existen metástasis a distancia (4).

## 1.2 Factores de riesgo

El cáncer de endometrio de estirpe epitelial, se divide en dos entidades diferenciadas por aspectos histopatológicos y moleculares que le confieren un pronóstico muy diferente: El tipo I o endometriode y Tipo II o no endometriode.

El tipo I o endometriode representa el 80% del total de los cánceres de endometrio, siendo un cáncer estrógeno dependiente. Existen múltiples factores de riesgo de cáncer endometrial tipo I, pero el principal es la exposición a largo plazo a estrógenos sin contraposición con progestágenos (5-7).

El cáncer de endometrio tipo II abarca el 10-20% de las neoplasias de endometrio. Estos tumores son, por definición, de alto grado histológico, tienen peor pronóstico y no están claramente asociados a estimulación estrogénica. No suelen tener una lesión precursora.

### 1.2.1 Factores hormonales:

La neoplasia de endometrio tipo I es un cáncer estrógeno dependiente, el mayor factor de riesgo para su desarrollo es la exposición estrogénica durante largo tiempo sin contraposición progestogénica. Dicha exposición estrogénica puede ser endógena o exógena:

#### 1.2.1.1 Hiperestrogenismo endógeno:

**-Anovulación crónica:** producción estrogénica sin contraposición progestogénica, produciendo una estimulación continua sobre el endometrio. El Síndrome del Ovario Poliquístico (SOPQ) es el trastorno hormonal causante de anovulación más frecuente,

otras patologías causantes de anovulación crónica son las alteraciones tiroideas y los niveles elevados de prolactina.

**-Obesidad:** existe una relación directamente proporcional: a mayor Índice de Masa Corporal (IMC), mayor riesgo de neoplasia, cada aumento de 5kg/m<sup>2</sup> sobre el IMC representa un aumento de RR de 1,59 (95% CI 1,5-1,68). El aumento del índice de masa corporal se asocia también a un RR de 2,6-3 de cáncer en menores de 45 años (8), esto es debido principalmente a procesos de aromatización de andrógenos en estradiol y la conversión de la androstendiona en estrona que se producen en el tejido adiposo (hiperestrogenismo secundario).

Las pacientes obesas premenopáusicas además frecuentemente asocian trastornos como el SOPQ y anovulación.

**-Menarquia precoz y menopausia tardía:** se han estipulado como factores de riesgo en algunos estudios por aumento del tiempo de exposición estrogénica.

### **1.2.1.2 Hiperestrogenismo exógeno:**

**-Terapia estrogénica no contrapuesta:** administrada en mujeres con útero ha demostrado el desarrollo de hiperplasia endometrial en el 20-50% de las pacientes a las que se administró durante el primer año. Se ha observado también un aumento del RR de carcinoma endometrial de 1,1 a 15 que se correlaciona con la dosis recibida y el tiempo de administración (9,10).

**-Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) combinada:** en general, la terapia combinada no aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial. La única excepción la encontramos en el estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestagin Interventions Trial) (11)

donde se observó un aumento para el desarrollo de hiperplasia endometrial después de 2 años de terapia combinada. (3,3 vs 0). La pauta usada en este estudio fue de 0,625 mg diarios de estrógenos conjugados + 10 mg de acetato medroxiprogesterona durante 12 días al mes, pero dicho estudio no llegó a publicar los resultados debido al número escaso de eventos producidos, sin llegar a informar del número de casos de carcinoma endometrial hallados ni diferenciar entre los distintos tipos de hiperplasia endometrial observados.

En el estudio randomizado The Women's Health Initiative que compara terapia continua con estrógenos/progestágenos vs placebo, no se observa un aumento del riesgo de carcinoma de endometrio (HR 0,81, 95% CI: 0,48-1,36), aunque sí una mayor cantidad de sangrados vaginales anómalos (33% vs 6%) que requieren biopsias endometriales de control (10).

**-Tamoxifeno:** se trata de un modulador selectivo sobre el receptor de estrógenos con efectos agonistas y antagonistas usado en el tratamiento de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos para prevención de recidiva y tratamiento del mismo ya que a dicho nivel provoca bloqueo de la estimulación estrogénica. En cambio, a nivel endometrial tiene efecto agonista, produciendo un aumento de incidencia de cáncer de endometrio. En un meta-análisis (12) que incluía 20 estudios randomizados con pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno y comparadas con un grupo placebo, se observó un RR total de 2,40 en el grupo tratado con tamoxifeno, aunque al estratificar por edad, se observó que este aumento de riesgo es significativo sólo en el grupo de edad de 55 a 69 años (0,9 vs 02%, RR 2,96).

El tamoxifeno también produce un aumento de desarrollo de hiperplasia endometrial y pólipos benignos.

A nivel histológico, el cáncer causado por el tamoxifeno es similar al resto de neoplasias tipo I.

El Colegio Americano de Obstetras no recomienda el control rutinario con biopsia endometrial a todas aquellas pacientes tratadas con tamoxifeno mientras se encuentren asintomáticas, pero deben ser avisadas de los riesgos y de los signos de alarma clínicos ante los que tienen que consultar a un especialista.

**-Fitoestrógenos:** compuestos naturales no esteroideos con efectos estrogénicos y antiestrogénicos. Su efecto es controvertido, no se ha observado un aumento de riesgo de cáncer de endometrio en estudios randomizados.

### **1.2.2 Factores reproductivos:**

Diversos estudios caso-control han asociado la nuliparidad a un incremento del riesgo de cáncer de endometrio se ha observado que el riesgo de cáncer de endometrio es inversamente proporcional a la paridad (5,13,14). Se cree que el riesgo es debido a la situación de anovulación relacionada con la infertilidad.

### **1.2.3 Factores hereditarios:**

**-Síndrome de Lynch (Cáncer hereditario colorrectal no asociado a poliposis):** Es un síndrome hereditario autosómico dominante causado por una mutación en uno de los

genes reparadores de DNA: genes MSH2,MLH1, MSH6 y hPMS2. Asocia aumento de riesgo de cáncer de colon, ovario y endometrio en mujeres jóvenes. Representa el 5% de todas las neoplasias de endometrio (15,16). La edad media de aparición es de 46 a 54 años en vez de a los 61 años que es la edad media habitual en la población general. En general se diagnostica en estadios iniciales y con histología endometriode principalmente, igual que en los casos esporádicos.

**-BRCA:** Varios estudios afirman que la mutación BRCA1 asocia un aumento del riesgo de cáncer de endometrio, un estudio multicéntrico informó de un RR de 2,65 de cáncer de endometrio en el grupo BRCA1 (17). Datos obtenidos de otros estudios prospectivos indican que sólo está aumentado el riesgo en aquellas pacientes con mutación BRCA1 y que han realizado tratamiento con tamoxifeno.

**-Otros síndromes genéticos: Síndrome de Cowden:** enfermedad hereditaria autosómico dominante en la que hay una mutación en el gen PTEN situado en el cromosoma cromosoma 10q23.2. Es una enfermedad rara con una prevalencia de 5 casos cada millón de habitantes. Las pacientes presentan lesiones mucocutáneas características con una prevalencia aumentada de miomas uterinos y un riesgo aumentado de cáncer de endometrio, de mama, tiroideo, colorrectal y renal.

#### **1.2.4 Diabetes e hipertensión:**

Las pacientes con Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensión Arterial (HTA) tienen un riesgo aumentado de cáncer de endometrio, probablemente debido la obesidad que suelen



asociar dichas patologías, pero también como factores de riesgo independientes. El riesgo es mayor en DM tipo 2 que en las tipo 1, se cree que elevados niveles de factor de crecimiento insulina like pueden estar asociados a la proliferación endometrial y al desarrollo de cáncer de endometrio (18,19).

## **1.3 Factores protectores**

**1.3.1 Contracepción hormonal:** El uso de anticonceptivos orales disminuye el riesgo de cáncer de endometrio en un 50%, se cree que dicha protección es debido al componente progestogénico, que suprime la proliferación endometrial.

**1.3.2 Aumento de la edad materna en última gestación:** La edad materna aumentada en la última gestación representa un factor protector frente al cáncer de endometrio.

**1.3.3 Tabaco:** el consumo de cigarrillos en mujeres postmenopáusicas disminuye el riesgo de cáncer de endometrio debido al aumento del metabolismo hepático de los estrógenos inducido por el tabaco (20,21). En mujeres premenopáusicas no hay datos certeros.

**1.3.4 Actividad física:** el ejercicio físico disminuye el riesgo de cáncer de endometrio debido a la disminución de la obesidad y cambios en los niveles hormonales y factores de crecimiento (22).

## 1.4 Aspectos genéticos y moleculares

En los últimos años gracias al avance de la biología molecular se han descrito dos grandes grupos de genes que tienen un papel primordial en el desarrollo del cáncer: Oncogenes que promueven el crecimiento celular debido a la activación de factores de crecimiento y genes de supresión tumoral que dejan de inhibir el crecimiento tumoral, todo ello favorece el crecimiento no controlado de dicho tejido y es el origen del proceso de carcinogénesis.

El carcinoma endometrial se divide en dos grandes grupos con características histopatológicas diferentes (23). La evidencia de un perfil molecular que afectaba a diferentes sets de genes los tipos I y II apareció unos 10 años después de la clasificación clínica e histopatológica de Bokham (24).

El tipo I que representa el 70-80% de todos los cánceres, normalmente debido a sobreexposición estrogénica, se diagnostica habitualmente en mujeres postmenopáusicas y en estadios iniciales, suele ser de bajo grado histológico y suele presentar receptores estrogénicos y de progesterona.

El tipo II es menos frecuente representando el 10-20% de todos los cánceres de endometrio, compuesto por histología no endometriode (seroso papilar más habitual y células claras habitualmente), se desarrolla sobre endometrio atrófico y tiende a presentar invasión miometrial. Aparece en mujeres 5-10 años mayores que el tipo I y tiene un curso clínico más agresivo con frecuente diseminación a distancia y linfática.

Wstin et al (25) demostraron que la expresión de genes inducida por la exposición a estrógenos (RALDH2, EIG121, SFRP1, SFRP4, IGF-1 Y IGF-IR) eran mayores en tumores

bien diferenciados. Estos hechos apoyan la división del carcinoma de endometrio en los dos grupos clásicamente diferenciados.

Las alteraciones moleculares en el Tipo I incluyen frecuentemente mutaciones en PTEN, PIK3CA, KRAS B-catenina e inestabilidad de microsatélites.

El tipo II normalmente está asociado a mutación de p53, HER2/neu, p16 y E cadherina, suelen tener mayor grado de aneuploidía y no suelen presentar alteraciones en el mecanismo de reparación celular (26).

De todas maneras, existen algunos tumores en los que coexisten los dos tipos de cáncer endometrial con características patológicas y moleculares de ambos.

Algunos autores como Matias-Guiu et al (27) explican el origen del Tipo II de dos maneras: de novo, a partir de mutaciones de p53 o pérdida de heterocigosidad en varios loci, o a partir de la dediferenciación de un carcinoma endometriode ya existente. Esta dediferenciación compartiría características moleculares con el tipo I.

Dentro del tipo II, los carcinomas de células claras parecen representar una entidad intermedia entre el tipo endometriode y el seroso: La mutación en p53 tan sólo está presente en el 30-40% de los carcinomas de células claras mientras que lo está en el 90% de los serosos. En cambio, la mutación de PTEN (30% vs 10%) o la IMS (15% vs <5%), es mucho más frecuente que en el seroso pero menos que en el endometriode (20-40% y 35-50% respectivamente) (28).

Un estudio reciente muestra que los carcinomas de células claras puros no muestran alteraciones en p53 ni en PTEN, mostrando que representan una entidad tumoral diferente a los tipos endometriode y seroso (29).

Las neoplasias endometriales de origen mesenquimal como los carcinosarcomas presentan mutaciones en C-MYC y pérdida de heterozigosidad, también la mutación de p53 y la mutación de los genes JAZF1/JAZZ1 puede jugar un importante papel en el desarrollo del sarcoma endometrial poco diferenciado (23).

## **1.4.1 Patología molecular en el cáncer de endometrio Tipo I**

### **1.4.1.1 PTEN**

PTEN es un gen supresor tumoral que se encuentra en el cromosoma 10q23.3, codifica una fosfatasa lipídica que regula la fosforilación de la proteína quinasa B. La disminución de la actividad de PTEN favorece la proliferación celular y la supervivencia de las mismas por modulación de las señales en las vías de traducción.

Mutaciones de PTEN se hallan en el 83% de los carcinomas endometrioides y es casi exclusivo de este tipo (30), se relaciona habitualmente con tumores de bajo grado histológico, de aparición en mujeres jóvenes y con buen pronóstico (31).

Se ha visto que mutaciones de PTEN son las responsables del Síndrome de Cowden (32) y también se ha observado su presencia en el 15-55% de las hiperplasias endometriales con o sin atipias.

Se cree que puede haber una relación con la inestabilidad de microsatélites (IMS) ya que se ha observado mutación de PTEN en el 60-86% de los tumores con inestabilidad de microsatélites y sólo en un 24-35% de los tumores sin IMS, esto sugiere que PTEN puede ser un target en los casos de deficiencia de reparación de DNA (33) por lo que se ha

planteado la posibilidad de estudiar la presencia de mutación de PTEN por inmunohistoquímica en las lesiones precursoras de carcinoma de endometrio pero esta técnica está todavía en desarrollo.

#### **1.4.1.2 PIK3CA**

Dicho gen se localiza en el cromosoma 3q26.32. La fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) es un lípido quinasa heterodímero formado por una subunidad catalítica (p110) y una subunidad reguladora (p85) en la vía PI3K/AKT, la cual es frecuentemente activada en el carcinoma de endometrio produciendo la inactivación de la apoptosis y favoreciendo la proliferación celular.

Se encuentra en el 26-36% de los carcinomas endometrioides, pero es más frecuente en histologías mixtas endometriode-no endometriode (44%).

Las mutaciones se suelen producir en los exones 9 y 20, siendo de menor grado en el primer caso. Mutaciones en el exón 20 o sobreexpresión de RNAm de PIK3CA están relacionadas con tumores de alto grado histológico con mayor afectación miometrial e invasión linfovascular (34).

Coexiste con otras mutaciones como PTEN y KRAS. También se han visto asociado a mutaciones de p-53, observándose una menor supervivencia que cuando sólo está mutado p53.

No se relacionan con inestabilidad de microsatélites ni con mutaciones de b-catenina.

### **1.4.1.3 KRAS**

El gen KRAS codifica una proteína que está involucrada en la vía de comunicación entre los receptores de la superficie celular y el núcleo.

Su mutación se identifica en un 10-30% de los carcinomas endometrioides y varios autores afirman su ausencia en los tumores serosos y de células claras (27).

Se ha observado también una mayor frecuencia de mutaciones KRAS en los tumores con IMS que en los que no presentan y presencia de mutaciones KRAS en las hiperplasias endometriales con una frecuencia similar a la hallada en los carcinomas endometrioides, sugiriendo que dicha alteración se produce de una manera precoz en el proceso de carcinogénesis endometrial (32,33).

No se ha observado relación entre la mutación KRAS y un determinado grado histológico o mayor invasión miometrial.

### **1.4.1.4 B-CATENINA**

Es un componente de la unidad E-cadherina-catenina, muy importante en la diferenciación celular y en el mantenimiento de su estructura.

Se ha observado que puede regular la actividad de la matriz metaloproteinasa-7 que sería la responsable de la creación de un ambiente necesario para el crecimiento y mantenimiento de tumor primario y sus metástasis. El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 3p21.

La acumulación de B-catenina en el núcleo celular, detectada por técnicas de inmunohistoquímica, en carcinomas endometrioides (31-47%) es mucho más significativa que en tumores no endometrioides (0-3%) (35), las mutaciones del gen suelen estar distribuidas

de manera homogénea a lo largo de todo el tumor, sugiriendo que dicha alteración está relacionada con la tumorigénesis.

Los carcinomas endometrioides asociados a dicha mutación suelen encontrarse en estadios iniciales al diagnóstico y tener pronóstico favorable (31).

No se ha observado asociación con mutaciones en PTEN, KRAS o inestabilidad de microsatélites (33).

#### **1.4.1.5 Inestabilidad de microsatélites**

La inestabilidad de microsatélites (IMS) es la propensión a desarrollar cambios en el número de elementos repetidos comparado con el tejido normal debido a errores en la reparación de DNA ocurridos durante la replicación. Los genes de reparación de errores codifican nueve proteínas: MLH1, MLH3, PMS1, PMS2, MSH2, MSH3, MSH4, MSH5 y MSH6, que tienen un papel esencial en la reparación de los errores de DNA y en la inhibición de la recombinación de dos secuencias de DNA que no sean idénticas.

Se ha hallado esta alteración en el 20-45% de los carcinomas endometrioides esporádicos y en el 0-11% de los no endometrioides, principalmente en los mixtos, pero nunca en los serosos puros (27). En los casos esporádicos de carcinoma endometrioide la lesión inicial que posteriormente es la causa de la IMS suele ser la hipermetilación del promotor de MLH1, esto suele observarse en las hiperplasias atípicas. Otras lesiones iniciales posibles son las mutaciones en MSH2 y MSH6.

En varios estudios se ha observado asociación entre la IMS y un alto grado en la estadificación de la FIGO, al igual que ocurre en el carcinoma colorrectal (36).



## **1.4.2 Patología molecular en el cáncer de endometrio Tipo II**

### **1.4.2.1 P53**

El gen de supresión tumoral p53 se encuentra en el cromosoma 17p13.1.

En las células normales, p53 es rápidamente degradado y no puede ser detectado por las técnicas de inmunohistoquímica, en cambio, las mutaciones en p53 producen una proteína no funcional que resiste la degradación y puede ser detectada (37). Tras producirse la mutación, p53 empieza a acumularse en las células produciendo la parálisis del ciclo celular.

La mutación de p53 se halla en el 90% de los tumores no endometrioides mientras que tan sólo en el 10-20% de los endometrioides que suelen ser de alto grado histológico (37), siendo la alteración molecular más característica del tipo II. También se ha observado la mutación en el 75-80% de los carcinomas endometriales intraepiteliales.

Existen otros genes como MDM2 y P14 AR que regulan los niveles de p53 que pueden ser la causa de la acumulación de P53 en ausencia de mutación del mismo. También otros fenómenos como la irradiación pueden causar daño en el DNA que provoque el acúmulo de P53 alterado.

No suele estar asociado a la mutación de PTEN.

### **1.4.2.2 HER2/neu**

El receptor del factor de crecimiento epidérmico o HER2/neu es un oncogen que codifica para un receptor transmembrana tirosin-quinasa involucrado en la comunicación intercelular y localizado en el brazo largo del cromosoma 17q12.

La sobreexpresión de HER2/neu es más frecuente en el carcinoma endometrioide tipo II (18-80%) que en el carcinoma endometrioide grado 2 y 3 (10-30%) y suele estar asociado alto grado histológico, estadios avanzados y menor supervivencia (32).

### **1.4.2.3 P16**

El gen de supresión tumoral se encuentra en el cromosoma 9p21 y tiene un papel importante en el control del ciclo celular, su inactivación puede producir un crecimiento celular incontrolado.

Su sobreexpresión se encuentra en el 40-45% de los carcinomas tipo II y en el 10% del tipo I.

Suele estar asociado a mutaciones KRAS y p53 y relacionado con alto grado histológico y menor supervivencia (38).

#### **1.4.2.4 E-CADHERINA**

Es una familia de moléculas esenciales en la conexión intercelular, está codificada por el gen CDH1 y localizado en el cromosoma 16q22.

CDH1 es un gen de supresión tumoral cuya disminución produce la invasión tumoral y el desarrollo de metástasis. Dicha disminución puede producirse por pérdida de heterocigotidad o hipermetilación de su precursor.

La pérdida de heterocigotidad en 16q22 se ha observado en el 60% de los carcinomas de endometrio tipo II y sólo en el 22% de los tipo I, asociándose en este caso a un comportamiento tumoral más agresivo.

#### **1.4.3 Hormonas sexuales**

Estrógenos y progestágenos actúan sobre el tejido endometrial modificando el riesgo de desarrollo de cáncer. Los progestágenos realizan una función de bloqueos o disminución del efecto estrogénico sobre el tejido, las mujeres expuestas a tratamientos estrogénicos sin contraposición de progesterona tienen un RR de 2 a 10 veces superior de cáncer de endometrio superior a la población general, siendo de 0,5 a 0,7 en las pacientes en tratamiento con anticoncepción oral combinada, quedando patente el efecto protector que ejerce la progesterona (39).

Los estrógenos parecen favorecer la proliferación celular y disminuir la apoptosis por medio de una compleja cascada de eventos en los que se incluye la inhibición de los genes de supresión tumoral.

PTEN se expresa de manera normal en las glándulas endometriales, dicha expresión varía a lo largo del ciclo menstrual viéndose aumentada por los estrógenos en la fase proliferativa y disminuida por la progesterona en la secretora (40). La exposición a estrógenos sin oposición actúa selectivamente sobre las células con PTEN mutado mostrando su incapacidad para controlar el ciclo celular, en presencia de progesterona circulante, la preferencia por las células con PTEN mutado se pierde y éstas tienden a involucionar (41). El efecto inhibitorio de la progesterona se produce por medio de la sobreexpresión de Bcl2 y BAX.

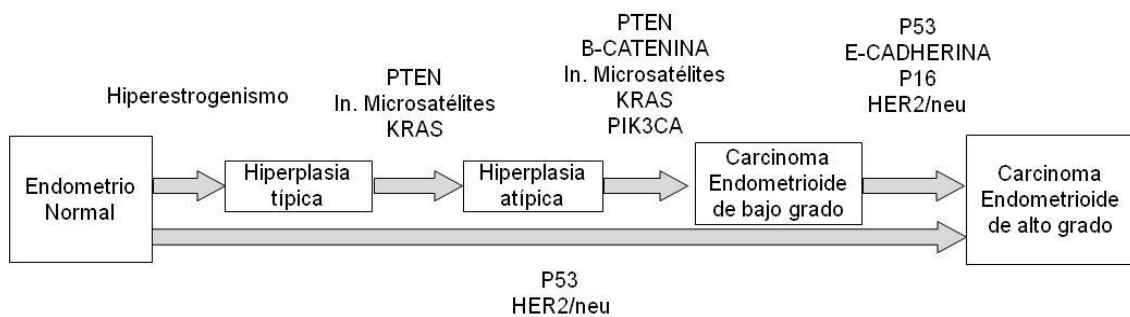
La sobreexposición a estrógenos influye también en otros genes como PAX2, un gen que está sobreexpresado en cánceres de riñón, próstata, mama y ovario. La expresión de dicho gen es aumentada por los estrógenos en el epitelio endometrial tumoral, mientras que no lo está en el endometrio sano indicando que el tejido neoplásico tiene una respuesta alterada al efecto estrogénico, sin conocer todavía si este proceso es causa o efecto del proceso de carcinogénesis (42).

## 1.4.4 Modelos de progresión

### 1.4.4.1 Modelo de progresión en carcinoma endometrial endometriode

#### (Tipo I)

**Figura 1:** Modelo de progresión del cáncer de endometrio endometriode



Se ha propuesto un modelo de progresión del carcinoma endometriode según evidencias histológicas y moleculares. La lesión precursora sería la hiperplasia endometrial, la cual se divide en simple y compleja según sus características histológicas, y en atípica o no, según si existen atipias nucleares en el tejido.

La hiperplasia simple y parte de las hiperplasias complejas son de origen policlonal, mientras que la hiperplasia atípica parece ser monoclonal.

La hiperplasia típica está relacionada con situaciones de hiperestrogenismo y se ha observado su regresión bajo terapias con progesterona.

La hipótesis del modelo de progresión se basa en que en la hiperplasia atípica se observan ya alteraciones genéticas relacionadas con el carcinoma de endometrio y dichas alteraciones además, aumentan a medida que aumenta el grado histológico del tumor.

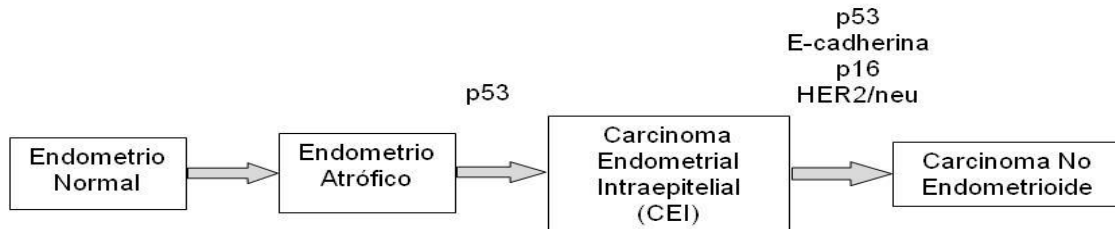
En la hiperplasia atípica se han observado alteraciones de PTEN, b-catenina, KRAS e inestabilidad de microsatélites, siendo las mutaciones de PTEN y KRAS las más tempranas ya que se han encontrado también en las hiperplasias simples.

La inactivación del gen de E-cadherina parece estar relacionado con la progresión del carcinoma endometrioide, ya que se encuentra mucho más frecuentemente en el grado histológico 3 que en el 1 (38).

También la mutación de p53, de HER2/neu y la inactivación de p16 parecen eventos que se producen más tardíamente en el proceso de carcinogénesis del carcinoma endometrioide ya que no se suelen identificar en grados histológicos bajos y sí en grados avanzados y no se encuentran en las hiperplasias atípicas.

### 1.4.4.2 Modelo de progresión en carcinoma endometrial no endometriode (Tipo II)

Figura 2: Modelo de progresión del cáncer de endometrio no endometriode



Algunos autores han planteado la existencia de una lesión precursora del carcinoma seroso de endometrio llamada carcinoma endometrial intraepitelial (CEI), esta lesión presenta mutación de p53 en casi un 80% de los casos. Parece que la mutación de p53 produciría la evolución del tejido endometrial normal a CEI y posteriormente se producirían otras alteraciones genéticas (p16, e-cadherina, HER2/neu) que provocarían la progresión a carcinoma de endometrio seroso (38).

Otros grupos explican el origen del carcinoma seroso a partir de carcinomas endometrioides que sufren mutación de p53 (43).

### **1.4.5 Aspectos moleculares del carcinoma de endometrio hereditario**

Los cánceres de endometrio hereditarios representan el 2-5% del total.

#### **1.4.5.1 Síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipoideo (CCHNP)**

Síndrome hereditario autosómico dominante causado por la mutación de uno de los genes de reparación de DNA. Engloba la mayoría de los cánceres de endometrio hereditarios (28).

Dichos cánceres tienen una edad de aparición 10 años antes que en los casos esporádicos (32) y no hay datos que muestren que tienen un comportamiento mejor o peor que los casos esporádicos.

El carcinoma de endometrio es el cáncer más frecuente tras el de colon dentro de este síndrome, estas pacientes cuentan con una mutación heredada en los genes: MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 pero parece que el cáncer no se desarrolla hasta que se produce otra mutación o delección en los alelos contralaterales de estos genes en las células endometriales (27) que conlleva la adquisición de IMS. Las pacientes con CCHNP con mutación de MSH2 o MSH6 parecen tener más probabilidades de presentar inicialmente un cáncer de endometrio que de colon (36).



### **1.4.5.2 Síndrome de PTEN**

Causado por mutación del gen de PTEN en el cromosoma 10q.

Engloba al síndrome de Cowden y al de Bannanyan-Riley-Ruvalcaba entre otros, ambos de herencia autosómica dominante.

El síndrome de Cowden, o síndrome de hamartomas múltiples, es una enfermedad que conlleva un alto riesgo de padecer cáncer de mama, tiroides y endometrio (riesgo vital del 5-10% frente al 2,5% en la población general) (44).

El síndrome de Bannanyan-Riley-Ruvalcaba al contrario que el Síndrome de Cowden, tiende a ser diagnosticado a edad temprana pero conlleva el mismo riesgo de padecer cáncer de endometrio. Alrededor del 60% de los pacientes tienen una mutación en el gen de PTEN identificada.

### **1.4.6 Terapia molecular**

#### **1.4.6.1 Inhibidores mTOR**

La PI3K Y AKT son proteínas que actúan sobre los receptores mTOR y juegan un papel esencial en la regulación del crecimiento y apoptosis celular.

Se ha observado en estudios in vitro que los carcinomas de endometrio con mutación de PTEN, son sensibles a los inhibidores de mTOR, que incluyen a temsirolimus, everolimus y deforolimus. En un estudio fase II con temsirolimus en pacientes con cáncer de

endometrio avanzado o recurrente, se observó que un 26% tenían una respuesta parcial al tratamiento y un 63% presentaban enfermedad estable (45).

Se están desarrollando también otros agentes, como son los inhibidores de PI3K (enzastaurin) y de AKT (tricitiribine) (35).

#### **1.4.6.2 ANTI HER2/neu**

Hay varios tipos de receptores de factores de crecimiento epitelial (EGF): ERBB1 (HER1), ERBB2 o (HER2/neu), ERBB3 (HER3), ERBB4 (HER4). Son receptores tirosin-quinasa, que al unirse a dichos factores desencadenan una cascada de eventos moleculares que regulan el ciclo celular, su crecimiento y apoptosis. Del 60-80% de los carcinomas no endometrioides sobreexpresan EGF, dicha sobreexpresión está relacionada con una mayor invasión miometrial, citologías peritoneales positivas y menor supervivencia.

En los últimos años se han desarrollado moléculas anti EGF: inhibidores tirosin-quinasa (gefitinib, erlotinib, lapatinib) y el anticuerpo monoclonal cetuximab, parece observarse que dichas moléculas pueden ser más efectivas en el tratamiento del carcinoma endometrioide que en el seroso papilar (46).

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal contra HER2/neu que ha sido utilizado en varios estudios como tratamiento del carcinoma de endometrio: El grupo de Villella observó que un 26% de los tumores seroso papilares de endometrio tenían sobreexpresión de HER2/neu, de 5 pacientes a los que se les administro terapia con trastuzumab en uno de ellos se observó una remisión total de la enfermedad, mientras que en otro caso, se observó una estabilización de la misma. En cambio, en el estudio de la GOG-0181-B en

el que se estudiaba el efecto de dicho tratamiento en enfermedad recurrente o persistente, los primeros resultados muestran mínimos resultados (35).

Debido a los datos divergentes y a la falta de resultados concluyentes y satisfactorios con dichas terapias, se están desarrollando otros anticuerpos monoclonales dirigidos a los receptores de los factores de crecimiento epiteliales.

### **1.4.6.3 Antiangiogénicos**

La expresión de factores de crecimiento vascular (VEGF) se ha observado en un 56-100% de los carcinomas de endometrio y se ha relacionado con un mayor grado histológico, una mayor invasión miometrial y menor período libre de enfermedad (47). Dichos factores tienen un papel importante en la permeabilidad vascular de los tumores. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales como bevacizumab y sorafenib. Hay estudio en curso para evaluar el efecto de estas moléculas en el carcinoma de endometrio.

### 1.4.7 Nueva clasificación molecular

En 2013 se publicó una nueva clasificación molecular del cáncer de endometrio basándose en el análisis genómico y proteómico de 363 muestras y en su correlación pronóstica a 32 meses (48). Dicha clasificación divide el cáncer de endometrio en 4 tipos:

**-POLE ultramutado:** se caracteriza por estabilidad de microsatélites y alta frecuencia de mutaciones en el dominio exonucleasa de POLE (subunidad catalítica polimerasa epsilon del DNA que interviene en la replicación y reparación del mismo). En este grupo se observa un mayor período libre de enfermedad y abarca un 10% de los cánceres endometrioides analizados.

**-Inestabilidad de microsatélites hipermutado:** formado por carcinomas endometrioides con inestabilidad de microsatélites y una alta tasa de mutaciones. El ratio de mutación es diez veces superior en este grupo que en aquellos con estabilidad de microsatélites. Presentan mutaciones en K-RAS y ARID5B (23%), metilación en el promotor MLH1, pocas alteraciones en el número de copias somáticas y deleciones en RPL22 (37%).

**-Bajo número de copias:** incluye a la mayoría de cánceres de endometrio sin inestabilidad de microsatélites, presentan una baja tasa de mutación aunque se observa una alta tasa de mutación de CTNNB1 (52%).

**-Alto número de copias:** se caracteriza por amplificación de los genes MYC, ERBB2 y CCNE1 frecuentes mutaciones en p53 (90%), pocos casos con inestabilidad de microsatélites (6%) y mutaciones en PTEN (11%). Este grupo incluye el 94% de los cánceres

serosos, un 62% de los mixtos y un 25% de los carcinomas endometriales grado 3 y cuenta con la menor tasa de supervivencia libre de enfermedad de los 4 grupos.

Este estudio es relevante porque muestra una nueva manera de clasificar el cáncer de endometrio que puede ayudar a realizar terapias adyuvantes más ajustadas al observar que hasta un 25% de los cánceres endometrioides de alto grado tienen un perfil genómico más similar al de los de histología seroso papilar que a los endometrioides de bajo grado por lo que quizá podrían beneficiarse del tratamiento quimioterápico administrado a los tumores serosos.

**Tabla 1:** Clasificación según perfil molecular, adaptado de Oncoguía SEGO 2010

	POLE ultramutado	IMS (hipermutado)	Bajo número de copias (endometriode)	Alto número de copias (seroso-like)
<b>Aberraciones en el número de copias</b>	Baja	Baja	Baja	Alta
<b>Metilación *IMS/MLH1</b>	IMS mixto alto, bajo, estable	IMS alto	IMS estable	IMS estable
<b>Mutaciones genéticas habituales</b>	POLE (100%) PTEN (94%) PIK3CA (71%) PIK3R1 (65%) FBXW7 (82%) ARID1A (76%) KRAS (53%) ARID5B (47%)	PTEN (88%) RPL22 (37%) KRAS (35%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (40%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) CTNNB1 (52%) PIK3CA (53%) PIK3R1 (33%) ARID1A (42%)	TP53 (92%) PPP2R1A (22%) PIK3CA (47%)
<b>Tasa de mutaciones</b>	Muy alta	Alta	Baja	Baja
<b>Tipo histológico</b>	Endometriode	Endometriode	Endometriode	Seroso, endometriode y mixto
<b>Grado tumoral</b>	Mixto (G1-G3)	Mixto (G1-G3)	G1-G2	G3
<b>Progresión libre de enfermedad</b>	Buena	Intermedia	Intermedia	Mala

## 1.5 Anatomía patológica

La neoplasia de endometrio puede dividirse según su origen embriológico: estirpe epitelial, mesenquimal, mixtos (epiteliales y mesenquimales) de origen trofoblástico, de origen hematológico o linfoide y otros de origen mixto.

Los tumores más frecuentes son aquellos de origen epitelial, Kurman et al (49) proponen una clasificación del cáncer endometrial diferenciando dos tipos (Tipo I y Tipo II), basándose en las diferencias encontradas en su epidemiología, formas de presentación y comportamiento:

**Tipo I o endometriode:** tumor estrógeno dependiente de aparición en pacientes más jóvenes, en épocas de la perimenopausia que tiende a ser de bajo grado.

**Tipo II o no endometriode:** es un tumor más agresivo, con poca diferenciación histológica, que no tiene relación con la estimulación estrogénica, de aparición en pacientes más mayores, con frecuencia postmenopáusicas (50).

**Tabla 2:** Correlación histopatológica y molecular

Tipo I	Tipo II
Endometrioides-mucinoso	Seroso-células claras
80-90% de los casos	10-20% de los casos
Asociado con la exposición de estrógenos	No asociado a la exposición a estrógenos
Hormonodependiente	No hormonodependiente
Pre y perimenopáusicas	Postmenopáusicas
Predominio de bajo grado	Alto grado
Lenta evolución	Evolución agresiva
Mejor pronóstico	Peor pronóstico
Tratamiento quirúrgico de elección	Estadificación quirúrgica completa
Diploide	Aneuploide
Sobreexpresión de KRAS	Ausencia de sobre expresión de KRAS
Ausencia de sobre expresión HER-2/neu	Presenta sobre expresión HER-2/neu
Ausencia de sobre expresión p53	Presenta sobre expresión p53
Presencia de mutación PTEN	Ausencia de mutación PTEN
Presencia de inestabilidad de microsatélites	Ausencia de IMS



La mayoría de los cánceres de endometrio son adenocarcinomas, y dentro de éstos, el más frecuente es el endometriode, representando un 80% del total. Generalmente presenta un mejor pronóstico, con mayor índice de supervivencia y tipos histológicos más diferenciados. Como factor de riesgo principal se han asociado situaciones de hiperestrogenismo tanto de causa endógena como la obesidad, diabetes, anovulación, nuliparidad, como exógenas: como el uso de THS sin contraposición progestogénica. Dichos tumores suelen diagnosticarse en estadios iniciales, con grado histológico bajo y con menor profundidad miometrial (51).

El carcinoma endometriode suele desarrollarse en mujeres más jóvenes que el tipo II y puede estar precedido de lesiones premalignas como la hiperplasia endometrial.

El tipo II o no endometriode representa un 25% del total de los cánceres de endometrio, aparecen a edades más avanzadas y no están relacionados con una hiperplasia endometrial previa. Sus tipos histológicos más frecuentes son el seroso papilar y de células claras, siendo tumores menos diferenciados, con mayor invasión miometrial, mayor tendencia a la invasión ganglionar y mayor presencia de metástasis a distancia al diagnóstico que el tipo I. Los receptores hormonales suelen ser negativos o débilmente positivos.

La clasificación histopatológica se solapa con la clasificación clínica de Kurman et al : El tipo endometriode y sus variantes junto con el adenocarcinoma mucinoso se encontrarían dentro del tipo I, mientras que el adenocarcinoma seroso y el adenocarcinoma de células claras se encontrarían en el Tipo II.

### 1.5.1 Grado histológico

El sistema de gradación histológica del adenocarcinoma endometriode convencional y de sus variantes propuesto por la FIGO se basa principalmente en el criterio arquitectural y, secundariamente, en la atipia nuclear. Este sistema de gradación ha sido criticado ya que el establecer un punto de corte del 5% de crecimiento sólido (sin contar con el componente escamoso) para distinguir entre los grados 1 y 2 puede ser problemático dada la subjetividad de esta estimación y la escasa diferencia pronóstica entre estos dos grados (92% frente al 88%) (52).

Se han propuesto otras clasificaciones como la de Taylor y cols (53) que se basa en un sistema de clasificación en dos grados, de modo que el grado 1 corresponde a adenocarcinomas endometrioides con menos del 20% de crecimiento sólido mientras que el grado 2 incluye a los tumores con >20% de patrón sólido. Con este sistema se consiguen cifras de reproducibilidad interobservador mucho más altas que con el sistema convencional ( $\kappa$  0.97 frente a 0.53 del sistema FIGO).

Existe otra clasificación propuesta por Lax y cols (54) donde se reconocen dos grados de diferenciación para el adenocarcinoma endometriode, bajo y alto, de tal manera que este último se caracteriza por presentar al menos dos de las tres siguientes características arquitecturales: 1) patrón sólido en más del 50% del tumor, incluyendo las zonas de diferenciación escamosa, 2) necrosis tumoral y, 3) patrón infiltrativo tentacular en el miometrio, en contraposición al patrón expansivo. De acuerdo a este sistema, la concordancia interobservador también es superior a la del sistema FIGO ( $\kappa$  0.65 frente a 0.22).

El sistema de clasificación de la FIGO debe considerarse como una guía, en la que hay que tener en cuenta una serie de consideraciones:

1. La diferenciación escamosa no se incluye en la valoración del patrón de crecimiento del tumor.
2. Independientemente del sistema de gradación que se utilice la existencia de atipia nuclear significativa es suficiente para aumentar el grado del tumor. La atipia nuclear se define por anisocariosis, macronúcleos, pleomorfismo nuclear y nucléolos prominentes. Si, además, se realiza una inmunotinción frente a p53 y ésta es difusamente positiva (>70% de núcleos marcados) el tumor debe aumentarse de grado.
3. Los adenocarcinomas seroso papilar y de células claras determinan su grado en base a su atipia nuclear y por tanto deben ser considerados siempre como de grado 3.

**Tabla 3:** Sistema de gradación histológica FIGO

Grados	Características
<b>Grado I</b>	<5% de patrón sólido no escamoso, no morular
<b>Grado II</b>	6-50% patrón sólido no escamoso, no morular.
<b>Grado III</b>	>50% patrón sólido no escamoso, no morular

## 1.5.2 Tipos histológicos

Los tumores epiteliales de endometrio se catalogan según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2014:

**Tabla 4:** Tipos histológicos de los tumores epiteliales de endometrio (OMS 2014)

Tipos histológicos:
- Carcinoma endometriode de endometrio (usual y variantes)
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma seroso
- Adenocarcinoma de células claras
- Tumores neuroendocrinos
- Adenocarcinoma mixto
- Carcinoma indiferenciado y desdiferenciado

### **1.5.2.1 Carcinoma endometriode**

Una de las características principales de estos tumores, es la presencia de estructuras glandulares o villoglandulares alineadas en una base única o pseudoestratificada con el axis mayor perpendicular a la membrana basal con núcleos polarizados en la misma dirección. A medida que la diferenciación glandular desaparece y es sustituido por nódulos sólidos o nidos de células, el tumor es clasificado como menos diferenciado.

Representan un espectro muy grande de tumores: desde aquel muy bien diferenciado y difícil de distinguir de la hiperplasia compleja, a aquel con escasa diferenciación que se pueden confundir con tumores indiferenciados, o incluso, sarcomas.

Para clasificar el grado de diferenciación se observa el grado de desaparición de estroma adyacente a las glándulas y la reacción desmoplástica del mismo, la presencia de necrosis y el grado de atipia de los núcleos entre otros.

#### **-Variante con diferenciación escamosa**

Un 20-50% de los adenocarcinomas endometrioides presentan una diferenciación escamosa. Clínicamente tiene un comportamiento similar al adenocarcinoma endometriode.

#### **-Variante villoglandular**

Es la segunda variedad más frecuente y a menudo se encuentra envolviendo parte de un tumor endometriode de bajo grado. Constan de papilas con una estructura poco compleja y una estratificación perpendicular a la membrana basal. No suelen constar de un alto grado de atipia nuclear.

### **-Variante secretora**

Ocasionalmente el tumor está formado por grandes glándulas alineadas con epitelio voluminoso, subnucleado con grandes vacuolas compuestas de glucógeno recordando al endometrio secretor inicial.

Estos tumores cuentan con una atipia nuclear mínima y son diagnosticados de carcinoma por la confluencia de patrón cribiforme o villoglandular.

Este patrón puede hallarse como una entidad aislada o combinado con el patrón habitual de adenocarcinoma endometriode.

### **-Variante ciliada**

Aunque en la mayor parte de los tumores endometrioides se pueden hallar cilios, se clasifica como variedad ciliada cuando hay cilios sobre la mayoría de las glándulas malignas. Es una variedad poco frecuente y las glándulas suelen tener un aspecto muy similar al epitelio tubárico.

### **1.5.2.2 Adenocarcinoma mucinoso**

Tumor primario del endometrio donde la mayoría de las células tiene un alto contenido de mucina intracitoplasmática. Tanto los tumores endometrioides como las células claras, contienen un gran contenido de mucina intraluminal, pero sólo en el caso del mucinoso la mucina es intracitoplasmática. Representa un 9% de los tumores endometrioides en estadio I (55).

El diagnóstico diferencial de estos tumores sería con el tumor mucinoso de endocérvix, la diferenciación puede ser muy difícil contando solo con el aspirado endometrial, teniendo que ayudarse de la clínica, pruebas de imagen y posiblemente de pruebas de inmunohistoquímica para determinar el origen del tumor. Es un tumor con buen pronóstico, el comportamiento es muy similar al de la variante endometriode.

### **1.5.2.3 Adenocarcinoma seroso**

Cuenta con una compleja estructura papilar y en un 30% de los casos presenta cuerpos de Psammomma. Los núcleos celulares son muy poco diferenciados, normalmente apicales con presencia de grandes macronucleolos eosinofílicos. Suelen presentar abundantes mitosis, nidos celulares y focos de necrosis. Por definición son tumores muy poco diferenciados, por lo que se clasifica siempre como grado 3 histológico.

El pronóstico de estos tumores es malo, con una gran tendencia a presentar invasión miometrial, afectación ganglionar y enfermedad fuera del útero en el momento del diagnóstico.

#### **1.5.2.4 Adenocarcinoma de células claras**

Tipo histológico menos frecuente que el seroso, representa un 1-5% de todos los cánceres de endometrio, suele presentarse en pacientes de edad avanzada.

La arquitectura del tumor puede ser tubular, papilar, tubulocística o sólida y con frecuencia muestra una mezcla de todos estos compuestos. No suele presentar cuerpos de psammomma. Este tumor es poco diferenciado y tampoco se clasifica por grado histológico.

Con frecuencia se puede asociar a adenocarcinoma seroso, en estos casos el endometrio suele tener un aspecto atrófico.

Los adenocarcinomas de células claras diagnosticados en estadios iniciales, suelen tener mejor pronóstico que los serosos en el mismo estadio aunque la mayoría suelen diagnosticarse en estadios avanzados.

#### **1.5.2.5 Tumores neuroendocrinos**

Es un tumor poco frecuente, que representa menos del 1% de los tumores de endometrio. Su histología es similar a la del carcinoma de células pequeñas de pulmón, suele ser positivo para marcadores neuroendocrinos.

Cuenta con un buen pronóstico en estadios iniciales, con un índice de supervivencia de alrededor el 60% en estadio I (56).



### **1.5.2.6 Adenocarcinoma mixto**

Tumor que cuenta con mezcla de Tipo I y Tipo II (seroso papilar o célula clara) , en el cual el tipo histológico menos abundante representa al menos un 10% del total del volumen del tumor. Es generalmente aceptado que un 25% o más de tipo II conlleva un peor pronóstico (57).

### **1.5.2.7 Carcinoma indiferenciado o desdiferenciado**

Son aquellos tumores cuyas células no presentan ningún grado de diferenciación siendo de grado 3 histológico por definición.

Presentan un comportamiento agresivo y un mal pronóstico.

### **1.5.3 Factores pronósticos**

Los factores pronósticos del cáncer de endometrio pueden dividirse en dos grandes grupos: uterinos y extrauterinos según el grupo de Ginecología Oncológica norteamericano (GOG).

Los factores uterinos incluyen: el tipo histológico, el grado histológico, la profundidad de la infiltración en el miometrio, la invasión del espacio linfovascular, la presencia de hiperplasia atípica, la afectación del cérvix uterino, la ploidía del ADN y determinación de la fracción de fase S y el estado de los receptores hormonales.

Los factores extrauterinos son: la citología peritoneal positiva, la afectación anexial, la metástasis en ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos y, la metástasis en peritoneo o vísceras vecinas.

Los pacientes con tumores confinados al cuerpo uterino y sin invasión vascular tienen una menor tasa de recidiva y su pronóstico depende principalmente de tres parámetros histológicos: tipo histológico, grado histológico y profundidad de invasión miometrial (58).

Por el contrario las pacientes con afectación extrauterina, afectación de cérvix e invasión del espacio linfovascular constituyen un grupo de alto riesgo con una tasa de recidiva del 65% (59).

### **1.5.3.1 Estadificación FIGO**

El sistema de estadificación de la FIGO es el factor pronóstico individual más importante en la evaluación del carcinoma de endometrio. En un inicio, el sistema tenía en cuenta únicamente factores clínicos, pero en la revisión de 1988 se pasó a un sistema de evaluación basado esencialmente en la evaluación anatomopatológica de la pieza quirúrgica de histerectomía así como de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, anejos y líquido ascítico. La última revisión de la clasificación y que se utiliza actualmente es la de 2009.

Dicha clasificación se basa en criterios quirúrgicos y patológicos relacionados con la supervivencia y el riesgo de recurrencia como la invasión del espacio linfovascular, la invasión miometrial, el grado histológico, la invasión cervical, la afectación de otros órganos pélvicos vecinos, presencia citología peritoneal positiva, presencia de metástasis en ganglios pélvicos y aórticos y metástasis a distancia .

El informe anatomopatológico debe ser exhaustivo e incluir una serie de datos sobre el tumor detallados en la Tabla 5 (60).

**Tabla 5:** Datos a incluir en el informe anatomopatológico:

A. ELEMENTOS IMPRESCINDIBLES
<p><b>Macroscópicos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Tipos de muestra (Tipo de biopsia o de pieza quirúrgica)</li><li>2- Estructuras anatómicas adheridas</li><li>3- Piezas acompañantes</li></ol>
<p><b>Microscópicos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Tipo histológico (OMS, 2014)</li><li>2- Grado histológico FIGO</li><li>3- Invasión miometrial</li><li>4- Invasión vascular, linfática o perineural</li><li>5- Invasión del estroma cervical</li><li>6- Afectación vaginal</li><li>7- Afectación de la serosa uterina</li><li>8- Afectación parametrial</li><li>9- Afectación anexial</li><li>10- Afectación de epiplon</li><li>11- Afectación peritoneal</li><li>12- Metástasis ganglionares</li><li>13- Metástasis a distancia</li><li>14- Estadio FIGO provisional</li></ol>

## B. ELEMENTOS RECOMENDABLES

### **Macroscópicos:**

- 1- Localización del tumor
- 2- Tamaño del tumor
- 3- Clave de secciones de bloques de parafina

## C. DIAGNÓSTICO

- 1- Porcentaje de Componentes en los tumores mixtos
- 2- Porcentaje de Componentes en los carcinosarcomas
- 3- Afectación del epitelio cervical
- 4- Distancia de los márgenes de resección cervicales
- 5- Distancia de la serosa uterina
- 6- Porcentaje de invasión miometrial
- 7- Presencia de lesiones en el endometrio no tumoral
- 8- Presencia de células tumorales en el lavado peritoneal

En 2009 el Comité de Ginecología Oncológica de la FIGO introdujo cambios importantes en los criterios de estadificación (61):

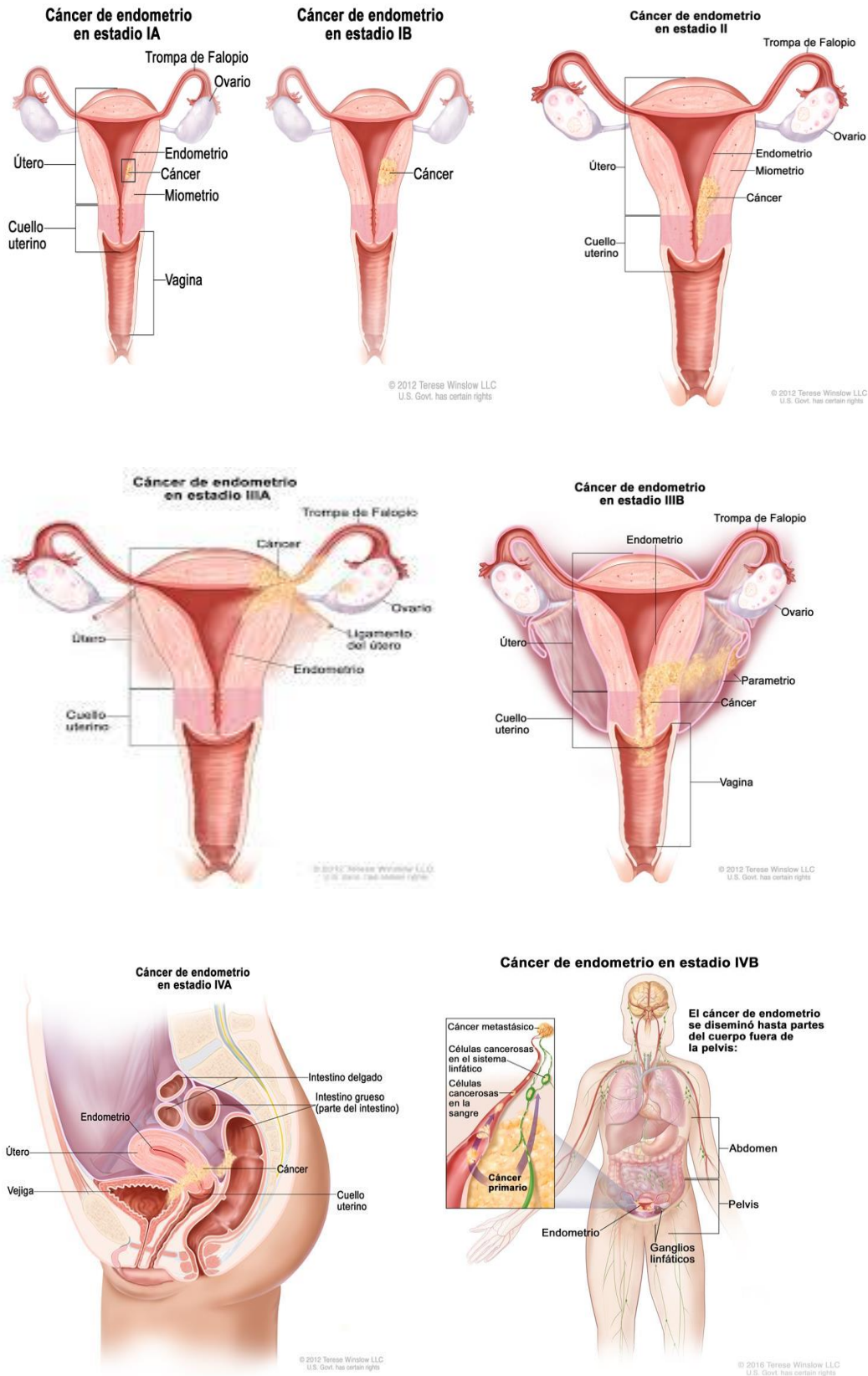
- Las categorías IA y IB se fusionaron en una sola debido al buen pronóstico presentado por ambas: Estadio IA si invasión menor al 50% del miometrio y IB si invasión >50%
- El estadio IIA se fusiona con el estadio I debido a la dificultad y la subjetividad en la valoración de la invasión del cérvix uterino: Desaparecen estadio IIA y IIB: si existe tan sólo invasión de las glándulas endocervicales sin invasión del estroma no se considera estadio II.
- Debido al valor pronóstico incierto de una citología peritoneal positiva se decidió eliminar este criterio en el nuevo sistema de estadificación: La citología peritoneal positiva debe ser reportada en el informe anatomopatológico pero no modifica el estadio. La citología peritoneal positiva se considera una potenciación del efecto de otros indicadores de mal pronóstico más que servir como factor independiente de mal pronóstico (62,63).
- Debido a la gran variabilidad en el pronóstico dentro del estadio IIIC en el carcinoma de endometrio se divide dicho grupo en dos categorías diferenciadas de riesgo, según si hay afectación de ganglios pélvicos (IIIC1) o paraaórticos (IIIC2) ya que la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos empeora el pronóstico especialmente las metástasis en los ganglios paraaórticos (59,64,65).

En base a este sistema de estadificación, los carcinomas de endometrio se dividen en cuatro estadios: limitados al cuerpo uterino (estadio I), con extensión al cérvix uterino (estadio II), con afectación de órganos pélvicos (estadio III) y extensión más allá de la pelvis verdadera (estadio IV). Cada una de estas categorías se divide, a su vez, en otras subcategorías.

**Tabla 6:** Estadificación FIGO 2009

Estadio	Localización del tumor
Estadio I	Tumor limitado al cuerpo uterino
Estadio IA	El tumor infiltra <50% del miometrio
Estadio IB	El tumor infiltra >50% del miometrio
Estadio II	El tumor infiltra cérvix pero sin afectación extrauterina
Estadio III	Diseminación del tumor local y/o regional
Estadio IIIA	El tumor infiltra la serosa y/o los anejos
Estadio IIIB	El tumor infiltra vagina y/o parametrios
Estadio IIIC	Afectación ganglionar pélvica y/ paraaórtica
Estadio IIIC1	Metástasis en ganglios linfáticos pélvicos
Estadio IIIC2	Metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos
Estadio IV	El tumor afecta a órganos vecinos: mucosa de vejiga y/o intestino grueso o metastatiza a distancia
Estadio IVA	El tumor afecta a mucosa de vejiga y/o intestino grueso
Estadio IVB	El tumor metastatiza a distancia

**Figura 3:** Estadificación FIGO 2009 (Imágenes cedidas por el autor: Terese Winslow LLC)





**Tabla 7:** Correlación entre Clasificación FIGO y Clasificación TNM

Estadio	Localización tumor	Afectación ganglionar	Metástasis
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
Estadio IIIB	T3b	N0	M0
Estadio IIIC1	T1-T3	N1	M0
Estadio IIIC2	T1-T3	N2	M0
Estadio IVA	T4	Cualquier N	M0
Estadio IVB	T1-T4	Cualquier N	M1

**N0:** ausencia de metástasis en ganglios regionales

**N1:** metástasis en ganglios pélvicos

**N2:** metástasis en ganglios paraaórticos con o sin afectación de ganglios pélvicos

**M0:** ausencia de metástasis a distancia

**M1:** presencia de metástasis a distancia (excluidos ganglios paraaórticos, vagina, serosa peritoneal y anejos)

La estadificación del cáncer de endometrio tradicionalmente se abordaba por laparotomía media supra-infraumbilical pero en los últimos años se ha demostrado la utilidad de la cirugía mínimamente invasiva ya que permite completar la estadificación correctamente según parámetros oncológicos, presenta una tasa similar de complicaciones, conlleva un mayor tiempo quirúrgico pero una menor estancia hospitalaria y una menor pérdida hemática (66-68). El abordaje robótico es también una herramienta útil, principalmente en pacientes obesas, pero faltan todavía estudios comparando sus resultados con la laparoscopia tradicional.

Una completa cirugía de estadificación requiere la revisión de la cavidad abdominal con exéresis de cualquier lesión sospechosa, lavados de la cavidad, histerectomía total extrafascial, salpingooforectomía bilateral, palpación de áreas ganglionares pélvica y paraaórtica y linfadenectomía pélvica y paraaórtica. La resección de un manguito vaginal no se considera necesaria, al igual que la resección parametrial a menos que se observe preoperatoriamente afectación cervical, en cuyo caso se puede valorar la histerectomía radical (3).

La linfadenectomía pélvica debe abarcar el territorio de la arteria ilíaca interna, ilíaca externa, el espacio obturador y de la arteria ilíaca común. La linfadenectomía paraaórtica en los casos en que esté recomendada debe completarse hasta la vena renal izquierda.

En los tipos histológicos seroso papilar y de células claras que cuentan con una alta tasa de metástasis extrauterinas en el momento del diagnóstico se recomienda también la omentectomía inframesocólica.

Una correcta cirugía de estadificación es esencial para conocer la extensión de la enfermedad y permitiendo estudiar el grado de invasión miometrial, la afectación del espacio linfovascular, la presencia de metástasis ganglionares o enfermedad extrauterina, la afectación cervical y el tipo y grado histológicos.

### **1.5.3.2 Invasión miometrial**

La invasión miometrial (IM) se puede identificar al observar glándulas de contornos irregulares rodeadas de estroma desmoplásico que se distribuyen de forma aleatoria por el miometrio, aunque muchas veces la línea divisoria entre endometrio y miometrio no está perfectamente definida y las glándulas endometriales que protuyen hacia el miometrio pueden ser catalogadas erróneamente como infiltración de la parte más superficial del mismo. Otro problema frecuente se plantea en casos de afectación de zonas de adenomiosis por el carcinoma endometrial (69), lo que ocurre hasta en un 25% de los casos y no está asociado a un peor pronóstico.

El riesgo de extensión extrauterina en tumores intraendometriales es de sólo el 8% mientras que en los tumores que infiltran el tercio interno del miometrio es del 12% y pasa al 46% en aquellos que infiltran la totalidad del espesor miometrial (58). Sin embargo los carcinomas serosos tienen una gran tendencia a la diseminación peritoneal incluso en los casos en que surgen sobre pólipos endometriales o afectan únicamente a la mucosa endometrial.

La infiltración del miometrio es un predictor independiente de pronóstico.

Las tasas de recidiva tumoral según el espesor de infiltración endometrial son del 1% en casos de carcinomas intramucosos, del 7% en los tumores que infiltran el tercio interno del miometrio, el 14% en el caso de tumores que infiltran el tercio medio y del 15% en tumores que infiltran todo el espesor del miometrio (59).

Se ha observado que la profundidad de la invasión miometrial y el grado histológico elevado están relacionados con mayor riesgo de afectación ganglionar y extensión extrauterina.

### **1.5.3.3 Invasión del espacio linfovascular**

La invasión del espacio linfovascular (ILV) es un importante predictor de recidiva tumoral y de muerte debida al tumor, independientemente del grado histológico y de la profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio (70-72). Es poco frecuente en los carcinomas endometrioides y su frecuencia aumenta en relación con el grado histológico, tipos histológicos agresivos (35-95% en carcinomas serosos) y profundidad de la infiltración miometrial (58).

### **1.5.3.4 Afectación del cérvix uterino**

La afectación cervical determina el Estadio II de la clasificación FIGO. La diferenciación entre la afectación de las glándulas endocervicales y la infiltración del estroma del cérvix es difícil de establecer en ocasiones y ha sido cuestionada. Se estima el 40% de los casos

en los que hay afectación del cérvix ésta se produce en forma de implantes superficiales sin afectación del estroma (73).

Dicha afectación se observa en el 13-29% de los casos y cuando se produce se asocia a una mayor posibilidad de recidiva tumoral, metástasis en los ganglios linfáticos y menor supervivencia (74).

En ocasiones, el carcinoma de endometrio infiltra el cérvix ampliamente lo que puede plantear el diagnóstico diferencial con un adenocarcinoma de origen endocervical (75).

#### **1.5.3.5 Citología peritoneal positiva**

En un 20% de las citologías peritoneales realizadas en el contexto de un adenocarcinoma de endometrio se observa la presencia de células tumorales y su incidencia aumenta con el estadio, desde el 17% en estadio I hasta el 85% en estadio IV (75).

La citología peritoneal positiva se relaciona con una mayor incidencia de recidiva tumoral. Lo que no ha sido claramente demostrado es que una citología peritoneal positiva sea un factor de mal pronóstico independiente en el carcinoma de endometrio.

Actualmente la presencia de citología peritoneal positiva no modifica el estadio del tumor aunque debe ser informada si existe.

### **1.5.3.6 Afectación anexial**

Dicha afectación condiciona un Estadio IIIa. Se ha relacionado con tumores peor diferenciados y con mayor porcentaje de afectación de ganglios regionales.

En el 8% de los cánceres endometriales se ha observado afectación ovárica, generalmente en el subtipo endometriode. Deben aplicarse criterios anatomopatológicos para diferenciar si la afectación ovárica es metastásica o si se trata de un tumor sincrónico.

### **1.5.3.7 Metástasis en ganglios linfáticos**

Los carcinomas de endometrio con metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos se incluyen en el estadio IIIC.

Aproximadamente el 33% de los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos tiene también metástasis en los ganglios paraaórticos. El pronóstico es mejor en caso de metástasis en los ganglios pélvicos que en los paraaórticos, lo que ha impulsado a la FIGO a subclasificar el Estadio IIIC en dos subcategoría de riesgo diferentes.

En los tumores en estadio I la incidencia de metástasis ganglionares está en función del espesor de la infiltración miometrial (5% en caso de infiltración del tercio interno, 23% en infiltración del tercio medio y 33% si la infiltración alcanza el tercio externo) (58).

### **1.5.3.8 Biomarcadores**

En los últimos años se ha observado la creciente importancia de los marcadores biológicos en el pronóstico de la enfermedad. Los marcadores desfavorables incluirían la sobreexpresión de p53, alto índice de proliferación, anormal ploidía de DNA y la expresión de p21. Los marcadores favorables serían la expresión de receptores de estrógenos y progesterona.

Cada vez existe más interés en el desarrollo de terapias dirigidas a dichos marcadores, principalmente HER-2/neu, VEGF y los receptores de estrógenos y progesterona.

#### 1.5.4 Riesgo de recurrencia

Existen diferentes clasificaciones para calcular el riesgo de recurrencia y de afectación ganglionar en los estadios iniciales del cáncer de endometrio endometriode. Una de las más trascendentes es la publicada por Creasman en 1987 (76), en su estudio que incluyó 1180 pacientes observó que en los tumores grado 1 sin infiltración miometrial no hubo ningún caso de afectación linfática, mientras que ésta aumentaba a medida que ascendía el grado histológico y la infiltración miometrial.

En nuestro estudio hemos seguido dicha clasificación adaptada a la estadificación de FIGO 2009.

Dicha clasificación se basa en criterios histopatológicos como son la infiltración miometrial y el grado histológico de la pieza quirúrgica para dividir a los tumores endometrioides en estadios iniciales en tres grupos según su riesgo de recurrencia:

- Bajo riesgo: tumores endometrioides con infiltración menor al 50% y grado histológico 1 ó 2.
- Riesgo intermedio: tumores con infiltración menor al 50% y grado histológico 3 y aquellos con infiltración mayor al 50% y grados 1 y 2. También los tumores en estadio II con grados 1 y 2.
- Alto riesgo: tumores endometrioides con infiltración miometrial mayor al 50% y estadio II con grado histológico 3. Cualquier tumor no endometriode se clasifica como de alto riesgo independientemente del estadio.



**Tabla 8:** Clasificación según riesgo de recurrencia en los estadios iniciales Oncoguía 2010

Grupo de riesgo	Estadio y grado histológico
Bajo riesgo	IA G1 y G2
Riesgo intermedio	IA G3 IB G1 y G2 II G1 y G2
Alto riesgo	IB G3 II G3 Cualquier Tipo II

Recientemente la ESMO-ESGO-ESTRO ha publicado su consenso sobre la clasificación del riesgo de recurrencia en estadios iniciales creando nuevos subgrupos con la intención de poder realizar un tratamiento más ajustado e individualizado en estas pacientes (177).

**Tabla 9:** Adaptado de nueva clasificación de riesgo de recurrencias ESMO-ESGO-ESTRO

Grupo de riesgo	Descripción
Bajo	Estadio I, G1-2, <50% invasión miometrial, ILV negativa
Intermedio	Estadio I, G1-2, ≥50% invasión miometrial, ILV negativa
Intermedio-Alto	Estadio I, G3, ≥50% invasión miometrial, independiente de ILV Estadio I, G1-2, ILV positiva, independientemente de IM
Alto	Estadio I endometriode, G3, IM ≥50%, independientemente de ILV Estadio II Estadio III, no enfermedad residual No endometriode
Avanzado	Estadio III con enfermedad residual Estadio IVA
Mestastásico	Estadio IVB

Existen además otros factores adicionales mal pronóstico histológicos y clínicos que pueden condicionar el que un tumor inicialmente clasificado como de bajo riesgo pase a ser considerado de riesgo intermedio.

**Tabla 10:** Factores adicionales de mal pronóstico Oncoguía 2010

Factores adicionales de mal pronóstico
Edad > 60 años
Infiltración miometrial >50%
Alto grado histológico (Tipo I G3 y Tipo II)
Infiltración espacio linfovascular
Tamaño tumoral > 2 cm
Afectación del tercio inferior del útero
Afectación ganglionar
Extensión extrauterina
Afectación del estoma cervical

Dichas clasificaciones de estratificación del riesgo de recurrencia son útiles en la planificación de la cirugía de estadificación planteando si existe la necesidad de realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica y en la planificación del tratamiento adyuvante.

La realización o no de linfadenectomía pélvica y paraaórtica de manera rutinaria en el cáncer de endometrio continúa siendo un tema controvertido ya que conlleva una morbilidad sobreañadida a la cirugía y muchas de las pacientes con esta patología son obesas o de edad avanzada.

Está establecido que la linfadenectomía es necesaria en los casos de alto riesgo de recurrencia: un estudio retrospectivo randomizado observó beneficio en la supervivencia en pacientes con tumores grado 3 sometidas a linfadenectomía (78) y el estudio de Todo Y et al (79) también mostró beneficio en la supervivencia en los cánceres de intermedio y alto riesgo sometidos a linfadenectomía.

En los tumores de bajo riesgo se puede obviar la linfadenectomía ya que se ha observado que la tasa de afectación ganglionar pélvica es muy baja (80).

En el grupo de riesgo intermedio es donde existe la mayor controversia en cuanto a la necesidad o no de realizar exéresis ganglionar: El estudio MRC ASTEC randomizó 1400 pacientes con cáncer de endometrio estadio I a las que se les realizó o no linfadenectomía, sin observar diferencias en la supervivencia entre los dos grupos (81). El estudio de Benedetti randomizó a 540 pacientes a las que se les realizó o no linfadenectomía pélvica y de ellas al 30% también paraaórtica sin observarse diferencias tampoco en supervivencia ni en recurrencia (82). Ambos estudios fueron criticados posteriormente por no emplear el estado ganglionar de las pacientes para dirigir el tratamiento adyuvante posterior.

## 1.6 Presentación clínica

El cáncer de endometrio se presenta con mayor frecuencia en pacientes postmenopáusicas, siendo la metrorragia postmenopáusica el síntoma inicial en el 75% de los casos, ocasionalmente las pacientes se encuentran asintomáticas y el diagnóstico se produce por hallazgos anormales en la citología cervical. El hecho de que en la gran mayoría de los casos presente clínica de metrorragia hace que en el 68% de los casos la enfermedad esté confinada en el útero en el momento del diagnóstico.

Según la edad de la paciente, un patrón irregular de sangrados debe alertarnos de la presencia de una posible patología endometrial:

**Postmenopáusicas:** Aunque en muchos casos el sangrado uterino anómalo en pacientes postmenopáusicas es debido a causas benignas como la existencia de un pólipo o la atrofia endometrial siempre debe alertarnos de la presencia de patología maligna: de un 3-20% de estas pacientes presentarán un cáncer de endometrio y de un 5-15% hiperplasia endometrial (83-85).

**Mayores de 45 años premenopáusicas:** Requiere estudio endometrial cualquier sangrado anormal: spotting intermenstrual, pérdida hemática muy abundante, o muy prolongada en el tiempo (más de siete días de sangrado). Además se debe sospechar patología endometrial en pacientes con anovulación y períodos de amenorrea mayores a 6 meses. Un 19% de los casos de carcinoma de endometrio se producen en pacientes de 45 a 55 años.

**Menores a 45 años:** se debe realizar estudio endometrial en casos de sangrado uterino anormal persistente, en situaciones de hiperestrogenismo mantenido por obesidad o

anovulación o en pacientes con alto riesgo de cáncer de endometrio (Síndrome de Lynch).

En ocasiones hallamos **alteraciones en la citología cervical** que requieren posterior estudio de patología endometrial:

**Atipia de células glandulares:** se realizará estudio endocervical y aspirado endometrial en las pacientes postmenopáusicas o en las mayores de 35 años con situaciones de hiperestrogenismo: obesidad, anovulación.

**Células endometriales:** la aparición de células endometriales en la citología cervical requiere estudios posteriores en pacientes mayores de 40 años o con factores de riesgo para patología endometrial.

**Adenocarcinoma:** las células malignas pueden provenir tanto de endometrio como de cérvix por lo que se realizará estudio de ambos

En algunos casos se llega al diagnóstico tras observar un endometrio engrosado en la ecografía de una paciente asintomática que acude a revisión rutinaria, estando el punto de corte en las pacientes postmenopáusicas en 5 mm (86).

En los casos en los que el diagnóstico se haga por hallazgo de neoplasia endometrial en pieza de histerectomía realizada por patología benigna habrá que valorar la necesidad o no de una posterior cirugía de estadificación.

## **1.7 Diagnóstico**

No se recomienda el screening rutinario en la población general de cáncer de endometrio debido a su baja efectividad e reducir la tasa de mortalidad, tan sólo está aconsejado realizarlo en las pacientes con Síndrome de Lynch ya que poseen un riesgo del 27-71% de riesgo de cáncer de endometrio: en éstas pacientes se recomienda el estudio periódico con biopsia endometrial y la histerectomía profiláctica cuando se haya cumplido el deseo genésico.

### **1.7.1 Anamnesis y exploración física**

Es esencial identificar los factores de riesgo para cáncer de endometrio:

- Antecedentes familiares de cáncer de mama, ovario, endometrio o de colorrectal hereditario no polipoideo.
- Factores de hiperestrogenismo endógeno: menopausia tardía, anovulación, obesidad
- Presencia de diabetes mellitus y HTA.
- Hiperestrogenismo exógeno: administración de Tamoxifeno o THS estrogénica sin contraposición gestagénica.

### **1.7.2 Clínica**

La presencia de metrorragia postmenopáusica condiciona la realización de un estudio endometrial.

En pacientes premenopáusicas se realizará ante la existencia de spotting intermenstrual, sangrado menstrual abundante o situaciones de hiperestrogenismo mantenido.

### **1.7.3 Citología cervicovaginal**

La citología cervical no es una prueba específica para el diagnóstico de la neoplasia de endometrio, sin embargo en un 50% de las pacientes con patología endometrial podemos hallar células anormales en dicha prueba. Como hemos comentado previamente la presencia de células endometriales en pacientes mayores de 40 años, la atipia de células glandulares o la presencia de células compatibles con adenocarcinoma obligan a realizar un estudio de la cavidad endometrial.

### **1.7.4 Biopsia endometrial**

Es el gold standard para el diagnóstico del cáncer de endometrio con una sensibilidad cercana al 90%. El método de elección es la biopsia dirigida bajo visión directa de la cavidad por histeroscopia que puede realizarse en quirófano con anestesia o en el gabinete de ginecología sin necesidad de la misma, depende de la tolerancia a la prueba de la paciente



En muchos casos la toma de muestra se realiza en la primera visita a la consulta o incluso en urgencias por medio de aspiración endometrial con cánula de Cournier, siendo éste también un método válido para el diagnóstico de patología endometrial, aunque debido a que se toma una muestra menor al 50% del endometrio se pueden producir falsos negativos, riesgo que está aumentado en casos de obesidad, antecedente de cáncer colorrectal y presencia de pólipos endometriales (87).

A pesar de ello, diversos estudios han demostrado la validez de la biopsia por aspiración como método diagnóstico para el cáncer de endometrio: en un metaanálisis que incluía 39 estudios con 7914 pacientes se observó que la sensibilidad en las pacientes postmenopáusicas fue del 99.6% y del 91% en las premenopáusicas con menos de un 5% de muestras insuficientes para el diagnóstico (88).

En ambos casos el estudio anatomopatológico debe incluir el tipo y el grado histológico de la lesión.

### **1.7.5 Ecografía transvaginal**

La ecografía transvaginal es una técnica útil para la valoración de patología endometrial ante casos de sospecha aunque el diagnóstico definitivo siempre debe realizarse por medio de estudio histológico de la biopsia endometrial.

El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) establece el punto de corte de grosor endometrial para sospecha de patología endometrial en pacientes con metrorragia postmenopáusica en 5 mm, ya que por debajo de esta medida la presencia de patología maligna es extremadamente infrecuente. También aconseja el uso de la

ecografía endometrial como segunda línea de diagnóstico en dichas pacientes cuando la biopsia endometrial es insuficiente además de poder proporcionar información sobre la existencia de alguna lesión estructural (pólipo). Estas recomendaciones se basan en un meta-análisis de 35 estudios retrospectivos que incluyen datos de 6000 pacientes con metrorragia postmenopáusica: la sensibilidad y especificidad para la detección de cáncer endometrial con punto de corte de 4mm fue de 96 y 53 % respectivamente, en cambio tomando el punto de corte de 5mm fueron de 96 y 61% (86).

En cambio parece que la medida del grosor endometrial es menos predictiva en el diagnóstico de cáncer endometrial en las pacientes postmenopáusicas asintomáticas, algunos autores han establecido en >11 mm el punto a partir del cual dichas pacientes tiene un riesgo del 6.7% de cáncer endometrial que es similar al de las pacientes con metrorragia postmenopáusica y grosor endometrial >5mm (89).

En mujeres premenopáusicas que presentan clínica de sangrado anormal la ecografía transvaginal debe realizarse entre los días 4 y 6 del ciclo menstrual cuando el endometrio tiene su menor grosor, igualmente, no hay una medida establecida de grosor endometrial anormal en dichas pacientes. La evaluación debe basarse en la clínica de sangrado que no responde al manejo farmacológico o a la sospecha de anomalías estructurales como un pólipo o un mioma submucoso.

En pacientes premenopáusicas asintomáticas la decisión de realizar un estudio endometrial debe basarse en la sospecha previa por presencia de células endometriales en la citología cervical, la presencia de anovulación crónica o situación de hiperestrogenismo por otros motivos.

Las pacientes en tratamiento con tamoxifeno normalmente presentan endometrios de aspecto quístico en la ecografía debido a la reactivación de los focos de adenomiosis, no existe un punto de corte de endometrio patológico en dichas pacientes por lo que sólo se recomienda realizar estudio endometrial en aquellas en las que se presenten sangrados anormales.

### **1.7.6 Pruebas de imagen**

El estudio de imagen preparatorio puede ayudar a la planificación de la cirugía posterior.

Se ha observado que la resonancia magnética (RM) es la prueba de imagen más sensible para la evaluación de la invasión miometrial y la afectación cervical comparada con la tomografía computerizada (TC) y la ecografía transvaginal (90). La mayor parte de estudios hallan una sensibilidad de la RM para el estudio de la invasión miometrial del 80-90%, mientras que la sensibilidad para el análisis de la afectación cervical es menos homogénea (del 56-100%).

También se considera la mejor prueba de imagen para el estudio preparatorio de la afectación ganglionar comparado con el TC y la tomografía por emisión de positrones (PET) (91-93) aunque su sensibilidad es en general baja (17-80%) (94).

### **1.7.7 Marcadores tumorales**

El análisis del marcador tumoral CA 125 puede ser útil para predecir enfermedad extrauterina en algunos tipos histológicos de cáncer endometrial como son el seroso papilar y de células claras, parece que la elevación de dicho marcador se correlaciona con estadios avanzados al diagnóstico, afectación ganglionar pélvica citología peritoneal positiva e invasión del espacio linfocascular. De todas maneras, el efecto pronóstico de dicha elevación en la supervivencia libre de enfermedad es controvertido (95,96) aunque puede servir como método para el diagnóstico de recurrencias en el seguimiento posterior de la enfermedad.

## 1.8 Tratamiento

Como se ha comentado previamente, el tratamiento inicial del cáncer de endometrio es siempre quirúrgico menos en situaciones de comorbilidad de la paciente que contraindiquen la cirugía o estadios muy avanzados donde estaría indicado un tratamiento paliativo. La tasa de operabilidad al diagnóstico es muy alta rondando el 96% de los casos.

El tratamiento quirúrgico nos ofrece dos ventajas principales: conocer la extensión real de la enfermedad para realizar una adecuada estadificación y la resección de la enfermedad.

Incluso aquellas pacientes con enfermedad metastásica limitada a la pelvis o carcinomatosis peritoneal son candidatas a cirugía de debulking ya que diversos estudios han mostrado un mejor pronóstico independientemente de la histología del tumor (97,98).

Es indispensable una adecuada evaluación preoperatoria que incluya el estudio histológico de la biopsia endometrial y las pruebas de imagen para conocer la extensión de la enfermedad. De todas maneras, existen casos en el que el grado histológico final es mayor al observado en el estudio preoperatorio, o coexisten dos tipos histológicos que empeoran el diagnóstico inicial. También puede observarse en la pieza quirúrgica una infiltración miometrial mayor a la diagnosticada por pruebas de imagen, por lo que el análisis intraoperatorio de la pieza quirúrgica es aconsejable si es posible para adecuar el tratamiento quirúrgico a realizar.

Está establecido que la cirugía del cáncer de endometrio debe ser realizada por ginecólogos oncólogos para asegurar una adecuada estadificación ya que se ha observado una mayor supervivencia en las pacientes sometidas a una adecuada cirugía inicial.

### **1.8.1 Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico se hará según los criterios establecidos por la FIGO:

-Histerectomía total extrafascial. No es necesaria la realización de una histerectomía radical ni tampoco la resección de un manguito vaginal amplio. Está absolutamente contraindicada la morcelación de la pieza, si el útero es de un tamaño que impide la extracción por vía vaginal está indicado el realizar la cirugía por vía abdominal.

-Se aconseja la coagulación de las trompas previa a la histerectomía por el posible riesgo de diseminación de la enfermedad.

-Salpingooforectomía bilateral

-Linfadenectomía pélvica: la exéresis ganglionar debe incluir los territorios de la arteria ilíaca interna, ilíaca externa, ilíaca común y el espacio obturador.

-Linfadenectomía paraaórtica: debe incluir el tejido ganglionar entre la bifurcación de la aorta como límite caudal hasta la vena renal izquierda.

-Revisión de la cavidad abdominal y exégesis de cualquier nódulo sospechoso

-En los casos de tumores mal pronóstico como son el seroso papilar y de células claras está indicada la omentectomía inframesocólica.

#### **1.8.1.1 Vía de abordaje**

La vía de abordaje del cáncer de endometrio ha sido tradicionalmente la laparotomía media infraumbilical, sin embargo en los últimos años se ha demostrado la utilidad de

la cirugía mínimamente invasiva (laparoscopia convencional, vaginal asistida por laparoscopia y robótica) que consigue unos niveles de resecabilidad similares a la laparotomía pero disminuye la estancia hospitalaria, el sangrado operatorio y la morbilidad quirúrgica. De todas formas, el abordaje quirúrgico debe adecuarse siempre a la experiencia del cirujano y principalmente a las características de la paciente.

La laparoscopia tiene ciertas ventajas ya que nos permite una adecuada revisión de toda la cavidad abdominal, realizar lavados peritoneales para estudio citológico, realizar exéresis de los nódulos sospechosos, asegurarnos la realización de una adecuada salpingooforectomía bilateral y realizar una adecuada linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

De todas maneras, existen una serie de factores que contraindican ciertas vías de abordaje:

### **De la laparoscopia:**

-Insuficiencia cardiorespiratoria grave o contraindicación anestésica

-Síndrome adherencial severo

-La obesidad se había considerado tradicionalmente una contraindicación de la laparoscopia por la dificultad que conllevaba el aumento del panículo adiposo para realizar la cirugía y por el aumento de la presión abdominal que disminuía la capacidad respiratoria de las pacientes obesas ya mermada normalmente; pero actualmente con la mayor experiencia de los cirujanos con la laparoscopia y la llegada de la cirugía robótica se ha observado que en la mayoría de las pacientes obesas se puede realizar una vía de abordaje endoscópica de manera adecuada.

En nuestro hospital hemos estudiado a 138 pacientes obesas con cáncer de endometrio sometidas a cirugía por medio de laparotomía, laparoscopia y robótica y hemos observado una menor tasa de complicaciones tempranas (antes de los 30 días), un menor sangrado intraoperatorio y una menor estancia hospitalaria en el grupo al que se le realizó cirugía mínimamente invasiva sin observar diferencias en la tasa de operabilidad ni en el número de ganglios extraídos entre los tres grupos.

### **De la vía vaginal:**

-Diámetro transversal uterino mayor a 8 cm.

-Estenosis vaginal

-Masa abdominal o anexial

-Coxoartrosis mayor que impida la colocación de la paciente en posición ginecológica.

Un meta-análisis (99,100) de cuatro estudios randomizados que comparaban mujeres con cáncer de endometrio a las que se realizó cirugía de estadificación por laparoscopia, vaginal asistida por laparoscopia o laparotomía observó que el tiempo operatorio fue mayor en el abordaje endoscópico (3.3 vs 2.2 horas) pero con una menor tasa de complicaciones, menor sangrado intraoperatorio, menor estancia hospitalaria ( 3 vs 4 días) y un retorno a la actividad normal más precoz ( 28 vs 48 días). El número de ganglios pélvicos y paraaórticos resecados fue similar y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia total ni en la supervivencia libre de enfermedad



aunque los datos son limitados ya que sólo dos estudios informan del seguimiento a largo plazo con medias de 44 y 79 meses.

Otro estudio randomizado realizado por el Gynecologic Oncology Group (GOG) sobre 2600 pacientes con cáncer de endometrio que comparaba la vía laparoscópica y la laparotómica concluye que la laparoscopia es una técnica segura con una tasa de complicaciones similar, una menor hospitalización postoperatoria estadísticamente significativa y un tiempo operatorio mayor. En un 25% de las pacientes incluidas en el grupo laparoscópico la cirugía tuvo que reconvertirse en laparotomía (67).

El abordaje robótico para el cáncer de endometrio fue comparado en un metaanálisis (101) con la vía laparoscópica y la laparotómica: se incluyeron 8 estudios con 589 pacientes en total: las ventajas de la robótica se observaron principalmente frente a la laparotomía: diferencia significativa en la pérdida hemática operatoria y en la tasa de complicaciones, pero no se observaron diferencias con la vía laparoscópica. El tiempo operatorio fue sensiblemente mayor al de la laparotomía (89 minutos de media).

Una limitación importante para el abordaje endoscópico ha sido la realización de la linfadenectomía por encima de la arteria mesentérica inferior, sin embargo, en manos de un cirujano experto en cirugía oncológica esta técnica puede ser realizada con la misma seguridad que por vía laparotómica.

La laparoscopia por puerto único es una técnica reciente sobre la que no existen muchos datos publicados, un estudio evaluó su eficacia para la cirugía del cáncer ginecológico con linfadenectomía pélvica y paraaórtica pero tan sólo contaba con 21 pacientes de las

cuales en 20 se pudo realizar la cirugía (102). Son necesarios futuros estudios para conocer si dicho abordaje aporta beneficios sobre la laparoscopia tradicional sin disminuir la seguridad y el grado de resecabilidad de la enfermedad.

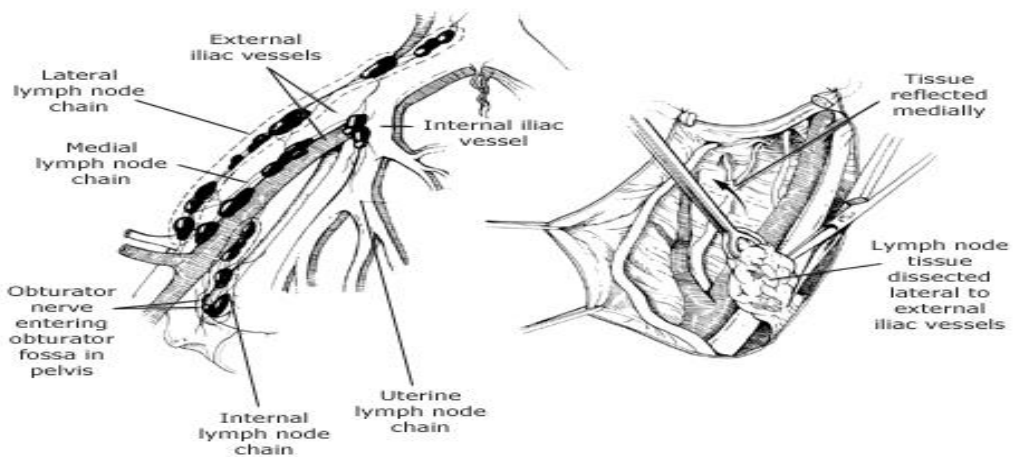
La histerectomía vaginal no está recomendada en general para el tratamiento del cáncer de endometrio ya que no permite la evaluación de la cavidad abdominal y ganglionar, pero a veces puede ser adecuada en pacientes que tienen contraindicada la cirugía por vía abdominal, en estos casos no debe obviarse nunca la salpingooferectomía bilateral.

### 1.8.1.2 Linfadenectomía

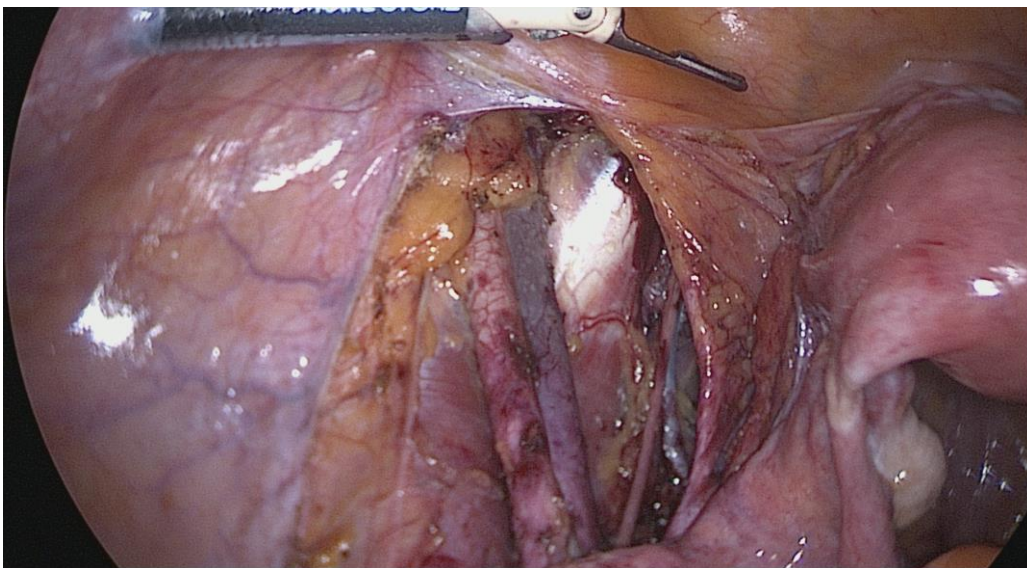
#### Anatomía:

La linfadenectomía pélvica debe incluir la resección del tejido ganglionar de la parte distal de la arteria ilíaca común, la cara anterior y media de la parte proximal de la arteria y vena ilíacas externas y el tejido ganglionar anterior al nervio obturador.

**Figura 4:** Esquema de localización de ganglios pélvicos

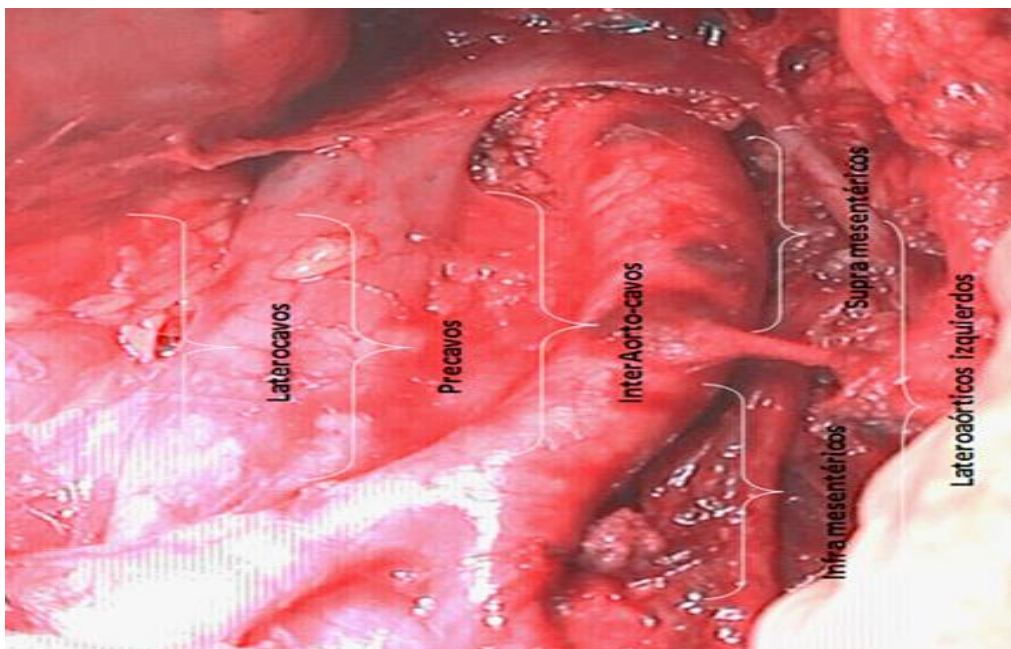
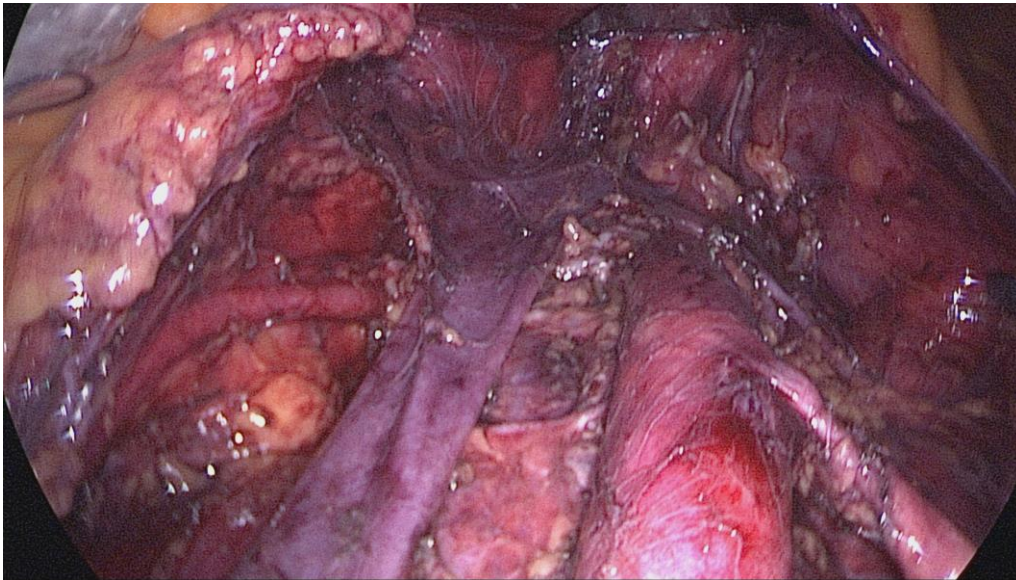


**Figura 5:** Disección anatómica en la linfadenectomía pélvica



La linfadenectomía paraaórtica debe abarcar el tejido ganglionar paraaórtico desde la bifurcación aórtica como límite caudal hasta la vena renal izquierda como límite craneal.

**Figura 6:** Disección anatómica de la linfadenectomía paraaórtica



## **Controversia sobre realización de linfadenectomía en estadios iniciales**

La realización de linfadenectomía en el cáncer de endometrio es un tema controvertido, el estatus de los ganglios pélvicos y paraaórticos debe ser informado según está recogido en la estadificación de la FIGO pero el tipo y la extensión de la linfadenectomía no está especificado.

Uno de los factores pronósticos más importantes del cáncer de endometrio es la afectación extrauterina, principalmente la afectación ganglionar. El riesgo de afectación ganglionar varía según el tipo de tumor y el grado histológico, siendo del 3-5% en los tumores bien diferenciados y con infiltración miometrial menor al 50% y hasta del 20% en tumores escasamente diferenciados y con invasión miometrial profunda (81, 76, 103).

Algunos autores defienden la realización de muestreo ganglionar en vez de la linfadenectomía sistemática en las pacientes con tumores grado 1 y 2 con estadios IA y IB en estudio preoperatorio ya que estas pacientes tienen un 90% de supervivencia a cinco años tras esta cirugía (104,105). El muestreo tiene como fin el contar con una biopsia ganglionar representativa en vez de el de reseca todo el tejido ganglionar de drenaje como ocurre en la linfadenectomía. Se realiza una palpación de las regiones ganglionares, extrayéndose aquellos ganglios que se encuentren engrosados y en caso de no hallar adenopatías, se realiza un muestreo representativo de cada zona. Pero el muestreo ganglionar ha demostrado tener una sensibilidad muy baja para detectar afectación ganglionar: en un estudio se observaba que menos del 10% de los ganglios afectados estaban aumentados de tamaño (76). La no realización de linfadenectomía en estadios presuntamente iniciales se basa en dos grandes estudios randomizados y en un estudio re-

trospectivo de cohortes (81,106,82): el estudio ASTEC no observó beneficio en la supervivencia en las pacientes diagnosticadas preoperatoriamente de cáncer de endometrio estadio I sometidas a linfadenectomía frente a las que no se les había realizado. Este estudio fue criticado por no usar el estado ganglionar pélvico para la planificación de la radioterapia posterior.

Otros autores en cambio, creen que la linfadenectomía completa es aconsejable en todos los casos ya que la palpación ganglionar puede dejar pasar ganglios positivos que se beneficiarían de una terapia adyuvante (107,108).

## **Complicaciones**

Las complicaciones más frecuentemente asociadas a la linfadenectomía pélvica y para-aórtica son la celulitis y el linfedema de la extremidad inferior. El riesgo de linfedema aumenta a mayor número de ganglios extraídos (>10 ganglios) y con la exposición a radioterapia adyuvante. (109,110).

### **1.8.1.3 Ganglio centinela**

La hipótesis del ganglio centinela plantea que las células tumorales migran desde el tumor primario a uno o varios ganglios llamados ganglios centinelas antes de colonizar el resto por lo que la inyección peritumoral de un trazador puede ayudarnos a identificar el ganglio centinela en la mayoría de las pacientes y su estudio histológico permite predecir la afectación del resto de los ganglios.

Esta técnica es controvertida en el cáncer de endometrio, varios estudios han evaluado la inyección a nivel cervical, por debajo de la serosa y a nivel endometrial guiada por histeroscopia. Un meta-análisis de 26 estudios ha observado que la inyección pericervical se asocia a una mayor tasa de identificación y que la inyección guiada por histeroscopia es la menos eficaz (111). No existe consenso tampoco sobre la mejor vía de abordaje para su realización (laparotomía o laparoscopia) ni sobre la utilidad del estudio de imagen preoperatorio (112). Son necesarios más estudios para determinar la utilidad de esta técnica en el cáncer de endometrio y el lugar de inyección del trazador.

En nuestro centro actualmente no se realiza la técnica del ganglio centinela en el cáncer de endometrio.

#### **1.8.1.4 Estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica**

Se aconseja la apertura e inspección visual de la pieza quirúrgica en quirófano para establecer el grado de extensión de la enfermedad y de invasión miometrial . Un meta-análisis de 16 estudios que incluyen 2576 pacientes analizó su utilidad para determinar la invasión miometrial: halló una sensibilidad del 75% y una especificidad del 92% (113).

La biopsia intraoperatoria para estudio de invasión miometrial también puede ser útil aunque algunos estudios han observado una concordancia baja entre el estudio intraoperatorio y el definitivo, sobretodo en estadios iniciales (114,115), también se ha observado menor concordancia en las piezas examinadas por patólogos generales que en las analizadas por especialistas en ginecología oncológica.

Actualmente en nuestro servicio no se realiza estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica.

### **1.8.2 Tratamiento radioterápico**

La planificación y dosimetría son las herramientas fundamentales para asegurar la correcta irradiación del lecho quirúrgico y de los territorios ganglionares, posibilitando la disminución de la dosis en los órganos de riesgo.

Las guías QUANTEC (Análisis Cuantitativo sobre los Efectos Tisulares Normales en la Clínica) (Marks) establecen las dosis máximas de radiación aceptadas por cada tejido y se utilizan para la optimización del tratamiento y disminución de la toxicidad tisular.

Para una correcta dosimetría es imprescindible una correcta inmovilización del paciente, adquisición de imágenes mediante TC y/o RM y planificación en 3D conformada, con tendencia a implementar técnicas de intensidad modulada, imagen guiada y tomoterapia.

Previamente a la inmovilización y adquisición de imágenes, en la exploración ginecológica, si el caso lo requiere, se puede colocar un clip vascular o semilla inactiva en el cérvix o en cualquier localización más distal de la enfermedad para su correcta localización radiológica.

Se coloca a la paciente en la mesa del simulador o TC en decúbito supino con los brazos cruzados sobre el pecho, almohada o taco de *poliexpan* bajo cabeza y rodillo bajo hueso poplíteo, también puede inmovilizarse a la paciente sobre cuna alfa o colchón de vacío.



La adquisición de imágenes de TC se realiza con la vejiga llena para desplazar el intestino delgado fuera del campo de tratamiento y tras la administración de contraste intravenoso para la correcta delimitación de órganos y trayectos vasculares y contraste oral para mejorar la estimación de las asas de intestino.

En algunos casos se coloca además una sonda vesical llenando con contraste el balón de la Foley y una sonda rectal con marcas radiopacas o contraste.

Las imágenes de TC se deben adquirir cada 0,3-0,5 cm desde L2-L3 hasta 5 cm por debajo del agujero obturador, ampliando el límite superior a D10 si se quieren incluir las cadenas lumboaórticas o se quiere realizar una buena estimación del NTCP (Normaltissue Complication Probability) para el intestino.

El ratio terapéutico valora el riesgo-beneficio de la dosis de radiación sobre el tejido: la probabilidad de complicación radioinducida en el tejido sano frente al control de la enfermedad tumoral, para ello se optimiza la dosis administrada minimizando al máximo la radiación sobre tejido sano y administrando la máxima posible sobre el tumor.

### **1.8.2.1 Radioterapia externa**

#### **Campo de irradiación**

El campo de la radioterapia externa (RTE) debería incluir el útero, si está presente, los vasos ilíacos externos, los vasos ilíacos internos y la parte caudal de los vasos ilíacos comunes, el parametrio, la parte superior de vagina, el tejido paravaginal y los ganglios presacros en los casos que hay afectación cervical. El campo extendido debería abarcar

la región de los ilíacos comunes en todo su trayecto y la cadena ganglionar paraaórtica hasta el nivel de los vasos renales.

Se deben incluir en el volumen GTV (Gross Tumor Volume) todas las adenopatías consideradas patológicas en la TC, RM o PET-TCC, así como las adenopatías visualizadas en la cirugía y no extirpadas.

Se utilizan en la planificación las imágenes de TC y, si es posible, de resonancia magnética (RM) ya que mejora enormemente la definición del volumen tumoral y las estructuras uterinas y cervicales frente al TC (3). El PET-TC puede ser de gran ayuda en localizar focos de enfermedad metabólicamente activos y no detectados en los estudios convencionales (TC y/o RM).

En el caso de tumores no operados, se debe incluir el cuerpo y cérvix uterino, trompas y ovarios, parametrios, vagina (1/2 en caso de no afectación vaginal y completamente en caso de afectación de 1/3 superior). Los territorios ganglionares se deben incluir con los mismos criterios que en los tratamientos posoperatorios.

En los tumores operados se incluye el lecho quirúrgico, parametrio y vagina con los mismos condicionantes que en tumores no operados y territorios ganglionares que puedan tener enfermedad subclínica: iliacos comunes (desde el límite superior de L5), iliacos internos e iliacos externos (hasta el nivel de las cabezas femorales), obturadores (hasta 1/3 superior del agujero obturador), presacros (hasta S3) y adenopatías paraaórticas en los casos indicados. Clásicamente, el límite superior se sitúa en L5 S1, el inferior en el borde inferior del agujero obturador, los laterales 2 cm por fuera del marco óseo de la pelvis y en los campos laterales, el borde anterior en el borde superior del pubis y el posterior en el espacio S 2-3.

En general, se aplican dosis de 45-50 Gy sobre la pelvis con las técnicas habituales, valorando sobreimpresión y hasta al menos 60 Gy si se trata de una recidiva.

### **1.8.2.2 Braquiterapia**

La braquiterapia (BQT) es un tipo de radioterapia en el cual la fuente de radiación está localizada junto al tejido a tratar. La radiación emitida es generalmente activa a una corta distancia por lo que permite administrar altas dosis de tratamiento con menor riesgo de dañar el tejido sano circundante.

Existen dos tipos: de alta dosis (> 12 Gy por hora) o de baja dosis (de 0.4 a 2 Gy por hora) en ambas la dosis a aplicar suele ser de 75-80 Gy.

En los tratamientos de braquiterapia vaginal, el espesor de tejido tratado es siempre la pared vaginal que, en la mayoría de las pacientes, tiene un espesor de 5 mm. La longitud vaginal a tratar dependerá de si el tratamiento braquiterápico es exclusivo o está asociado a radioterapia externa.

En el caso de braquiterapia complementaria a radioterapia externa es suficiente con irradiar la cúpula vaginal o 1/3 de la longitud vaginal.

En el caso de braquiterapia exclusiva tras cirugía radical se debe incluir la mitad de la vagina o si se opta por una longitud estándar, esta estaría en torno a los 4-5 cm.

En caso de afectación vaginal, se debe incluir la vagina en su totalidad o 2/3 según la magnitud de la afectación.

La prescripción de la dosis se realiza generalmente a una línea de puntos situados paralelos al aplicador a 5 mm en relación con las posiciones activas, colocando algún punto de optimización en el ápex del aplicador a 5 mm.

El tamaño del cilindro será el más grande posible tolerado por la paciente sin molestias, generalmente de 3 cm de diámetro y nunca inferior a 2,5 cm para minimizar el gradiente de dosis entre superficie vaginal y el punto de prescripción.

### **1.8.2.3 Radioterapia en cáncer de endometrio**

El tratamiento radioterápico reduce el riesgo de recidiva local pero no aumenta la supervivencia (117) por lo que está recomendado aplicarla en aquellos casos con un moderado riesgo de recurrencia ( $\geq 15\%$ ) para maximizar el efecto del tratamiento sobre el control local de la enfermedad y la supervivencia libre de la enfermedad (118).

La supervivencia y el riesgo de recurrencia dependen principalmente de la profundidad del tumor y del grado de diferenciación aunque existen otros factores como son la edad > 60 años, infiltración del espacio linfocascular, afectación del tercio inferior del útero y tamaño tumoral que también hay que tener en cuenta a la hora de decidir la necesidad de tratamiento adyuvante.

### **1.8.2.4 Complicaciones de la radioterapia**

La incidencia y severidad de los efectos de la radiotoxicidad depende de múltiples factores: el lugar de aplicación, el volumen del tejido, el calendario de las sesiones, la dosis

total, la dosis por fracción y el tipo de radiación. Otros factores como la cirugía previa, la quimioterapia concomitante y la comorbilidad son también importantes.

Existen condiciones de alto riesgo de radiotoxicidad:

- Enfermedad del tejido conectivo
- Enfermedad inflamatoria intestinal: incrementa el riesgo de enteritis precoz y tardía
- Enfermedad vascular: diabetes e hipertensión aumentan el riesgo de toxicidad tardía probablemente debido a la presencia de enfermedad microvascular

Según el momento de aparición las complicaciones se clasifican en :

- Toxicidad precoz: aquella que aparece durante el tratamiento o hasta 4 semanas después.
- Toxicidad subaguda: la que se manifiesta de 4 a 12 semanas tras finalizar el tratamiento, en muchas ocasiones se trata de clínica subaguda debida a una toxicidad precoz.
- Toxicidad tardía: aparece tras tres meses del tratamiento y en muchas ocasiones son debidas a daños irreversibles sobre el tejido.

### 1.8.3 Quimioterapia

El cáncer de endometrio endometriode inicial con riesgo intermedio- alto de recurrencia puede ser tributario de tratamiento quimioterápico: dos estudios randomizados han comparado el uso de quimioterapia vs radioterapia pélvica sin observar aumento de supervivencia en el primer grupo aunque son estudios con deficiencias y hay que interpretar los resultados con cautela (119, 120).

La quimioterapia (QT) puede ser beneficiosa en estadios avanzados de cáncer de endometrio a pesar de una correcta cirugía citorreductora y del tratamiento adyuvante con radioterapia pélvica.

El uso de la quimioterapia en el estadio III se basa un meta-análisis de 2013 que incluye los datos sobre dos estudios randomizados del GOG (121):

-GOG 122 (n: 620): comparación de radioterapia abdominal vs quimioterapia basada en doxorubicina + cisplatino en pacientes con estadios III o IV.

-GOG 184 (n: 522): comparación de dos regímenes de quimioterapia: doxorubicina + cisplatino+ paclitaxel (CDP) o doxorubicina + cisplatino (CD) en pacientes con estadios III o IV que también han sido tratadas con radioterapia.

Comparada con la radioterapia, la administración de quimioterapia basada en platino supuso :

- Aumento significativo de la supervivencia total: (hazard ratio [HR] 0.75, 95% CI 0.57-0.99)

- Aumento significativo del periodo libre de enfermedad: (HR 0.74, 95% CI 0.59-0.92)

Al realizar análisis por subgrupos no se observó diferencia en el beneficio de la quimioterapia entre los estadios III y IV y los estadios IIIA y IIIC.

No se observaron diferencias en las muertes relacionadas con el tratamiento entre el brazo de quimioterapia y radioterapia (8/309 versus 5/311; Risk Ratio (RR) 1.67, 95% CI 0.55-5.0).

No se observaron diferencias en el período libre de enfermedad entre el brazo CDP y CD (552 mujeres; HR 0.90, 95% CI 0.69-1.17), Se observaron más alteraciones neurológicas y hematológicas en el brazo CDP.

Actualmente la quimioterapia para el cáncer de endometrio se basa en carboplatino y paclitaxel, esta recomendación se basa en los resultados del GOG 209 (122) en los que se comparaba los resultados en 1300 pacientes con cáncer de endometrio avanzado tratadas con carboplatino + paclitaxel o TAP: se observó una supervivencia y un período libre de enfermedad equiparable con una menor toxicidad en el primer grupo.

El uso de la quimioterapia sola vs la asociación a radioterapia pélvica en estadios avanzados está en estudio, parece que esta última ayuda a controlar la enfermedad a nivel local y existir un beneficio en la supervivencia aunque no hay resultados claros. Se ha estudiado también la “técnica sándwich” que alternaría: 3 ciclos de quimioterapia- radioterapia pélvica- quimioterapia sin observarse beneficios frente a la terapia con quimioterapia y radioterapia posterior.

### **1.8.4 Hormonoterapia**

La hormonoterapia está indicada en las pacientes no candidatas a cirugía ni a quimioterapia neoadyuvante. La respuesta a la terapia hormonal es más favorable en casos de cánceres endometrioides grado 1 y 2 y presencia de receptores hormonales positivos.

Habitualmente se recomienda el acetato de megestrol alternado con tamoxifeno: el beneficio de la terapia secuencial se observó en un estudio fase II que incluyó a 56 pacientes tratadas con acetato de megestrol: 160 mg diarios durante 3 semanas alternado con tamoxifeno 40 mg diarios durante 3 semanas: se observó una respuesta al tratamiento del 27% con un periodo libre de enfermedad de 2.7 meses y una supervivencia media de 14 meses (123).

El acetato de medroxiprogesterona es otra opción de tratamiento, pero no hay evidencia de que haya mejor respuesta a mayor dosis.

Los inhibidores de la aromatasa no parecen tener gran efecto sobre el cáncer de endometrio: tanto el letrozol como el anastrozol se probaron en estudios Fase II sobre pacientes con enfermedad avanzada o recurrente con una tasa de respuesta inferior al 10%, además, los escasos datos que existen muestran que la positividad de receptores hormonales no se asocia a una mejor respuesta con estos agentes.



## **1.8.5 Protocolo de tratamiento adyuvante en el cáncer de endometrio**

### **Tipo I**

#### **1.8.5.1 Estadios iniciales**

En los estadios iniciales se establece una estadificación del riesgo de recidiva según el grado de infiltración miometrial y el grado tumoral. Parece establecido que en el grupo de bajo riesgo no sería necesaria la radioterapia adyuvante y que en el grupo de alto riesgo sí que debe aplicarse, existe entre ambos un grupo de riesgo intermedio donde existe controversia sobre la necesidad del tratamiento radioterápico adyuvante y donde cobra más peso la existencia de factores de riesgo adicionales ya mencionados.

Existe controversia también en el tipo de radioterapia a aplicar: los estudios PORTEC, PORTEC-2 y GOG-99 junto con la generalización de la estadificación ganglionar han puesto en duda la utilización de la radioterapia pélvica en los estadios iniciales del cáncer de endometrio. El estudio PORTEC y el GOG-99 demostraron la eficacia de la radioterapia en el control de las recidivas locorregionales en las pacientes tratadas con radioterapia frente a las no tratadas (PORTEC: 19 vs. 5 %; GOG-99: 9 vs. 1 %, a 4 años), sin embargo ninguno mostró mejoría en la supervivencia (PORTEC: 71 vs. 77 %, a los 8 años,  $p = 0,18$ ; GOG-99: 92 vs. 86 %, a los 4 años,  $p = 0,557$ ). Además en ambos estudios se mostró que el 75% de recidivas se produjeron en la vagina (117,118).

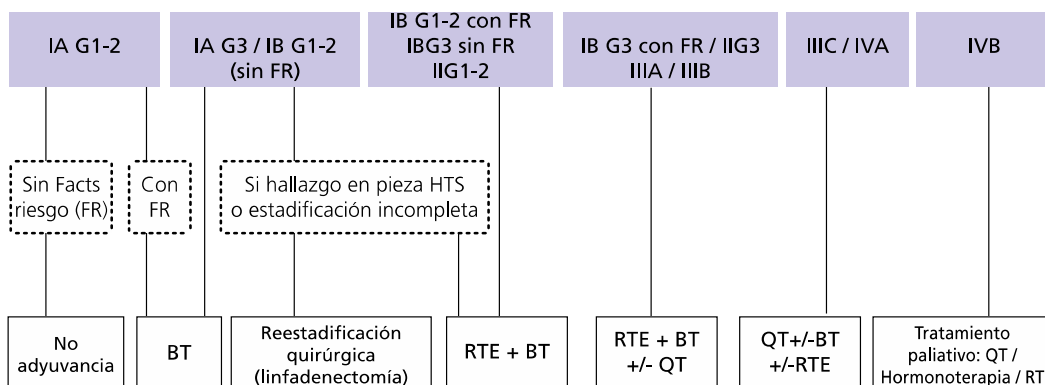
El estudio PORTEC-2 fue un ensayo randomizado que tenía como objetivo comparar la eficacia de la braquiterapia frente a la radioterapia externa, se incluyeron 427 pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto: no se observaron diferencias significativas en el control local de la enfermedad (4% de recidivas en braquiterapia vs 2,5%

en radioterapia externa), ni en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. La tasa de recidiva vaginal fue muy baja en ambos grupos: 0,9% en BV vs 1,9% en RTE).

La conclusión de estos estudios es que la radioterapia es efectiva en el control de la enfermedad local pero no reporta beneficio en la supervivencia.

Para establecer el tratamiento radioterápico se valoran factores pronósticos como la edad > 60 años, afectación del segmento uterino inferior y la presencia de infiltración linfovascular, así como la existencia de una correcta cirugía de estadificación con realización de linfadenectomía pélvica, en caso de no realizarse se considera que es una estadificación incompleta.

**Figura 7:** Esquema de tratamiento adyuvante en cáncer de endometrio Tipo I propuesto por la SEGO 2015



**Tabla 12:** Protocolo de tratamiento adyuvante del cáncer de endometrio Tipo I en Hospital Vall d'Hebron

Riesgo de recurrencia	Descripción	Tratamiento
Bajo	Estadio IA Endometrioide, G1-2, ILV negativa	Observación
Intermedio	Estadio IB Endometrioide, G1-2, ILV negativa	BT
	Estadio IA Endometrioide, G3, ILV negativa	BT
	Estadio IA Endometrioide, G1-3, ILV positiva ( tamaño tumoral > 5 cm y edad > 60 años)	BT o BT+RTE ( si otros factores de riesgo)
Alto	Estadio IB Endometrioide G3	RTE
	Estadio II G1, ILV negativa, IM<50%	BT
	Estadio II G2-3 o ILV + o IM>50%	RTE +/- BT +/- QT
	Estadio III sin enfermedad residual	QT + RTE +/- BT
Metastásico	Estadio III con enfermedad residual	QT
	Estadio IVA- IVB	QT

## **Bajo Riesgo**

En las pacientes en **estadio IA G1-2 sin ILV** se recomienda observación, debido al bajo riesgo de recaída.

## **Riesgo intermedio**

En el **estadio IA G3 con ILV negativa** los pocos datos existentes en la literatura sugieren que estas pacientes tienen un bajo riesgo de afectación ganglionar, por lo que tanto la observación como la braquiterapia vaginal (puede aportar beneficio en el control local, con escasa o nula toxicidad) parecen alternativas razonables de tratamiento.

En los **estadios IB G1-2 con ILV negativa** con una correcta estadificación quirúrgica la braquiterapia vaginal es la alternativa adecuada de tratamiento.

En los **estadios IB G1-G2 con ILV positiva** debe añadirse radioterapia externa. La tasa de recidiva vaginal tras braquiterapia como tratamiento único varía entre el 0-1,8 % y es similar a la que proporciona la radioterapia pélvica. La recaída pélvica tras braquiterapia está en relación con el estadio, el grado de diferenciación y si se ha realizado o no estadificación ganglionar linfática.

## **Alto riesgo**

En los **estadios IB G3**, que son considerados de alto riesgo de presentar ganglios pélvicos positivos, es importante que se haya realizado o no la estadificación quirúrgica ganglionar, ya que este grupo de pacientes tienen una alta incidencia de recidiva locorregional cuando son tratadas con braquiterapia exclusiva por lo que tienen indicación de radio-

terapia pélvica. En los casos con estadificación quirúrgica adecuada, la incidencia de recaídas pélvicas tras braquiterapia vaginal parece ser lo suficientemente baja (0-2,4 %) como para obviar la radioterapia externa pélvica. Sin embargo, aunque el nivel de evidencia no es alto, en las en las pacientes IB G3 y presencia de otros factores de mal pronóstico, es práctica habitual en nuestro medio que el tratamiento incluya radioterapia pélvica y braquiterapia vaginal. Además debido a los resultados del estudio PORTEC (118) en el que el grado 3 fue, en el análisis multivariante, el factor pronóstico más importante para recaída y muerte por cáncer de endometrio se recomienda el plantear añadir quimioterapia adyuvante en estas pacientes.

En el **estadio II G1 con ILV negativa e IM <50%** puede plantearse tratamiento sólo con braquiterapia.

En el **estadio II G1-G2** la invasión del estroma endocervical empeora claramente el pronóstico, por lo que las recomendaciones de tratamiento, aun en caso de linfadenectomía negativa, incluyen radioterapia pélvica debido al alto riesgo de recaída parametrial/pélvica y es muy posible que la mayoría de estas pacientes se beneficien de la braquiterapia vaginal tras la radioterapia pélvica.

En el **estadio II G3** estaría indicado asociar quimioterapia adyuvante a la radioterapia externa.

### **1.8.5.2 Estadios avanzados**

Comparadas con las mujeres en estadio I y II, las pacientes con estadio III tienen una supervivencia menor a los 5 años (60% vs 97% y 80% para estadio I y II respectivamente) (124).

#### **Estadio IIIA**

El pronóstico del estadio IIIA varía en función de si existe infiltración sólo de la serosa uterina o también existe infiltración anexial: Existen pocos trabajos que se fijen en la infiltración de la serosa uterina como factor pronóstico; Ashman (125) estudió 15 pacientes en estadio IIIA por afectación exclusiva de la serosa, en 9 de ellas se realizó muestreo ganglionar y en todas se administró radioterapia pélvica: la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 41,5 %, mientras que en enfermas en las que la infiltración de la serosa se asoció con otras localizaciones extrauterinas, la supervivencia a 5 años fue sólo del 20 %. Connel (126) estudió el pronóstico de 45 pacientes con cáncer de endometrio con afectación anexial, 12 casos correspondían a tumores serosos; cuando la afectación anexial fue aislada (12 casos), la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) a 5 años fue del 70,9 %, mientras que si se asoció a otro tipo de enfermedad extrauterina (33 casos), fue significativamente menor (16,2%).

Generalmente estas pacientes tienen una buena evolución con radioterapia pélvica.

Las enfermas que presenten alto grado histológico, histologías desfavorables, infiltración profunda miometrial y/o permeación linfovascular o enfermedad residual tras la cirugía podrían beneficiarse de tratamiento radioterápico y quimioterápico concurrente o secuencial.

## **Estadio IIIB**

El estadio IIIB se caracteriza por la presencia de infiltración vaginal al diagnóstico; si bien la infiltración vaginal se puede producir por contigüidad, después de la infiltración gruesa del cérvix, lo cierto es que la forma más típica de diseminación vaginal es por embolización del plexo linfático submucoso de la vagina; su localización más difícil de tratar es la metástasis vaginal baja de localización suburetral.

El manejo quirúrgico de las enfermas en estadio IIIB está condicionado por la localización de la diseminación vaginal que, si es baja, impide la cirugía por irresecabilidad, lo que haría necesario un tratamiento inicial con radioterapia  $\pm$  quimioterapia  $\pm$  braquiterapia endocavitaria vs. intersticial.

## **Estadio IIIC**

Las pacientes con ganglios pélvicos positivos se pueden beneficiar de radioterapia extendida a zona paraaórtica, tanto si están afectadas como si no, debido a la alta incidencia de recidivas retroperitoneales. La dosis es de 45 Gy y el límite superior será el de la vena renal izquierda. La realización de sobreimpresión (10 Gy) dependerá del n.º de ganglios o de la afectación extranodal, del residuo tumoral o de pruebas de imagen (TC/RM).

La asociación de quimioterapia es aconsejable, sobre todo en pacientes con alto índice de recaída locorregional como a distancia (> 2 ganglios pélvicos afectos y/o ganglios paraaórticos positivos o groseros en TC/RM).

## **Estadio IV A/ IVB**

La esperanza de curación de estas enfermas pasa por un manejo quirúrgico inicial agresivo (cirugía reglada de ovario) con citorreducción óptima (<1 cm de residuo) y su pronóstico estará íntimamente ligado al residuo tumoral, al grado y a su localización:

- a. En pacientes con residuo tumoral grosero, de localización extrapélvica, el manejo será quimioterapia y/o hormonoterapia, en función de su estado general.
- b. En pacientes con residuo tumoral grosero, confinado a pelvis o retroperitoneo, el manejo será quimioterapia u hormonoterapia; la utilización de radioterapia de consolidación a áreas afectas puede ser de ayuda en casos seleccionados a fin de aumentar el intervalo libre de progresión.
- c. En pacientes con residuo tumoral < 1 cm, de localización extrapélvica: se tratarán con quimioterapia u hormonoterapia. La utilización de radioterapia abdominal en estas enfermas solo se debe realizar dentro de protocolos de investigación.
- d. En pacientes sin residuo tumoral o con residuo tumoral pélvico < 1 cm, su manejo inicial, dependiendo del estado general de la paciente, será la administración de quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia abdominal. La utilización secuencial o concurrente de quimioterapia y radioterapia pélvica, o de quimioterapia y radioterapia abdominal secuencial se realizará dentro de protocolos de investigación.

### **1.8.5.3 Pacientes inoperables (ASA IV) o que rechazan cirugía**

Pueden ser tratadas con braquiterapia exclusiva o con radioterapia externa y braquiterapia.



#### **1.8.5.4 Enfermedad recurrente**

Si la paciente no ha recibido radioterapia previa, las recidivas confinadas a la pelvis se tratan mediante resección quirúrgica, siempre que sea posible, más radioterapia externa. Las recidivas vaginales se tratan mediante braquiterapia, valorando también tratamiento con radioterapia externa, con una tasa de supervivencia aproximada del 40 %, con peores resultados si además existe extensión pélvica o afectación ganglionar.

Si la paciente ya ha recibido radioterapia previa, se recomienda cirugía y tratamiento sistémico, tanto con quimioterapia como con hormonoterapia o ambas.

Sobre las recidivas ganglionares paraaórticas puede aplicarse radioterapia valorándose también el tratamiento sistémico.

En metástasis a distancia es preciso valorar la resección quirúrgica si la lesión es única y el tumor primario está controlado, pudiéndose valorar añadir radioterapia. Si las pacientes son inoperables se puede aplicar radioterapia paliativa sobre las metástasis.

## **2. HIPÓTESIS**

### **2.1 Hipótesis**

La estadificación quirúrgica completa incluyendo el análisis histopatológico de los ganglios pélvicos y paraaórticos puede suponer un beneficio en la supervivencia y el período libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio de recurrencia.

### **2.2 Objetivo principal**

Analizar el efecto sobre la supervivencia global y el período libre de enfermedad en las pacientes sometidas a cirugía completa de estadificación con cáncer de endometrio de riesgo intermedio de recurrencia.

### **2.3 Objetivos secundarios**

- 1) Análisis de los factores epidemiológicos en la serie de pacientes con riesgo intermedio de recurrencia.
- 2) Análisis de la concordancia del estudio pre y postoperatorio de imagen e histopatológico.
- 3) Análisis de las complicaciones acontecidas con la técnica quirúrgica y la tasa de realización de linfadenectomía.
- 4) Análisis de la afectación ganglionar en las pacientes de riesgo intermedio.

5) Análisis de los factores de pronóstico histopatológicos y su influencia sobre la afectación ganglionar.

6) Análisis de los factores pronóstico histopatológicos y su influencia sobre la aparición de recurrencias.

6) Análisis de los tratamientos adyuvantes realizados en las pacientes de riesgo intermedio y su relación con la afectación ganglionar y la aparición de recurrencias.

7) Comparación de la afectación ganglionar, recurrencia y supervivencia global y libre de enfermedad entre dos grupos previamente determinados: riesgo intermedio y alto riesgo de recurrencia.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1 Descripción del estudio**

Estudio descriptivo retrospectivo sobre base de datos de 726 pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio en el periodo de tiempo de Enero 1994 a Junio 2010 en el Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Los datos se recogieron a través de un formulario Acces (©Microsoft) específicamente diseñado para dicho estudio (Anexo 1).

El control evolutivo se realizó de manera prospectiva desde Junio 2010 hasta Junio 2015 según el protocolo de seguimiento de la Unidad de Ginecología Oncológica.

Estudio aprobado ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Vall d'Hebron, número de registro: PR-MI-2000-99. Todos los datos se han mantenido en el anonimato y no se ha relacionado con información que identifique a las pacientes.

## 3.2 Descripción de la muestra

Descripción de la histología definitiva de las pacientes incluidas en nuestra base de datos con diagnóstico preoperatorio de cáncer de endometrio:

Número total de pacientes : 726 casos:

-Tipo I: 527 casos

- Adenocarcinoma endometrioide: 495 casos

- Variedad villoglandular: 17 casos

- Variedad mucinoso: 12 casos

- Variedad escamoso: 3 casos

- Tipo II: 130 casos

- Adenoescamoso: 29 casos

- Células claras: 35 casos

- Indiferenciado: 9 casos

- Seroso papilar: 57 casos

- Otras histologías: 55 casos

- Sarcoma: 42 casos

- Endometrio atrófico: 11 casos

- Hiperplasia atípica: 2 casos

- Ausencia de estudio histológico definitivo: 14 casos

### **3.2.1 Selección de la muestra**

Dentro de la base de datos general (n:726) seleccionamos aquellas con cáncer de endometrio de tipo I obteniendo 527 pacientes.

Dentro de Tipo I incluimos la el tipo histológico endometriode y las variedades: mucinoso, villoglandular y escamoso.

### **3.2.2 Clasificación de grupos a estudio**

Dividimos a las pacientes seleccionadas (n:527) en tres grupos según el riesgo de recurrencia según criterios histopatológicos del estudio de la pieza uterina.

La clasificación utilizada es la propuesta por la FIGO 2009.

#### **- Grupo de riesgo bajo de recurrencia (n: 69):**

Incluimos en este grupo las pacientes con Estadio IA y grado histológico 1 y 2

#### **- Grupo de riesgo intermedio de recurrencia (n: 383):**

Incluimos en este grupo las pacientes que cumplían en estudio de pieza quirúrgica:

-Infiltración miometrial menor al 50% con grado histológico 3

-Infiltración miometrial mayor con grado histológico 1 y 2

-Estadio IA con grado histológico 1 y 2 y que reunía alguno de los demás factores:

- Edad mayor a 60 años
- Tamaño tumoral mayor a 2 cm
- Presencia de infiltración linfovascular

### **- Grupo de alto riesgo de recurrencia (n: 75):**

Dicho grupo estaba formado por pacientes con estudio histológico definitivo de histología endometriode, infiltración miometrial mayor al 50% y grado histológico mal diferenciado.

## **3.3 Técnica quirúrgica**

A todas las pacientes seleccionadas para el estudio se les realizó cirugía de estadificación del cáncer de endometrio según los parámetros establecidos por la FIGO 2009.

En el grupo de riesgo intermedio de recurrencia se incluyó la realización de linfadenectomía pélvica en todos los casos menos en aquellos en los que existió contraindicación anestésica o dificultad quirúrgica.

La decisión de realización de linfadenectomía paraaórtica se basó en los siguientes criterios del estudio preoperatorio:

-Infiltración miometrial > 50%

-Grado histológico G3

-Presencia de afectación ganglionar pélvica y/o paraaórtica

En el grupo clasificado como de alto riesgo de recurrencia la cirugía de estadificación incluyó la linfadenectomía pélvica y paraaórtica en todos los casos, excluyendo aquellos en los que existía contraindicación.

La linfadenectomía paraaórtica se realizó por abordaje transperitoneal y retroperitoneal según las características clínicas de la paciente y la experiencia del cirujano en la técnica.

### 3.4 Variables a estudio

Las variables evaluadas fueron detalladas en la hoja de recogida de datos (Anexo 1) individualizada para cada paciente.

Las variables analizadas fueron:

- Datos personales de la paciente: edad y número de historia clínica, dato que se empleó para identificar a las pacientes.
- Antecedentes personales y familiares de cáncer, recogiendo específicamente los de mama, colon, ovario y endometrio.
- Antecedentes personales de interés: paridad, tratamientos hormonales realizados, comorbilidad asociada detallando específicamente la presencia de obesidad, hipertensión arterial y Diabetes Mellitus.
- Antecedentes de cirugía previa y tipo.
- Presentación clínica de la enfermedad y tiempo de evolución hasta el diagnóstico.
- Estudio anatomopatológico realizado para el diagnóstico y resultado.
- Estudio de imagen preoperatorio y tipo: ecografía, RM o TC.
- Realización o no de la cirugía y en caso de no realizarse causa de la contraindicación.
- Fecha de realización de la cirugía, vía de abordaje y extensión de la cirugía realizada detallando la realización o no de linfadenectomía pélvica y paraaórtica.
- Existencia de factores que contraindicaran la realización de alguno de los pasos de la estadificación quirúrgica.
- Variables quirúrgicas: tiempo operatorio, pérdida hemática, días de estancia hospitalaria, existencia de complicaciones intraquirúrgicas, precoces y tardías, extensión de la cirugía realizada, necesidad de transfusión de concentrados de hematíes, tasa de reconversión a laparotomía.



- El estudio histopatológico de la pieza quirúrgico que incluyó: tipo histológico, grado histológico, estructuras afectadas y resto de parámetros incluidos en la estadificación anatómicoquirúrgica de la FIGO 2009.
- Realización de tratamiento adyuvante, tipo y presencia de complicaciones asociadas.
- Tiempo de seguimiento, presencia de recurrencias y status vital en el último control.
- Fecha de muerte de la paciente y causa en caso de producirse.

### **3.5 Análisis estadístico**

- Análisis realizado con programa estadístico SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).
- La descripción de las variables se realizó mediante la media y las desviación típica en las variables continuas y mediante proporciones en las categóricas.
- Se empleó el test de la T de Student para la comparación de medias entre variables dicotómicas y el test de Chi Cuadrado para la comparación de proporciones entre variables categóricas.
- Se realizó la estimación de los factores de riesgo mediante Odd Ratios.
- Se empleó el Análisis de la varianza (ANOVA) de un factor y multivariante para comparar la diferencia de medias o proporciones en distintos grupos.
- Se estimó la supervivencia global y libre de enfermedad con el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.
- La comparación univariante de las curvas de supervivencia de los factores clínicos y morfológicos se realizó por medio del log-rank test.
- Se empleó el análisis de Regresión de Cox para identificar los factores de pronóstico independientes asociados a los eventos en relación con diferentes variables.

- Se consideraron estadísticamente significativos los valores "p" calculados menores a 0.05.

**Definiciones:**

-Supervivencia global: % de pacientes vivos en el último control clínico contando como tiempo de seguimiento los meses transcurridos desde la fecha de la cirugía.

-Supervivencia libre de enfermedad: % de pacientes libres de enfermedad (que no han presentado recurrencias) en el último control clínico contando como tiempo de seguimiento los meses transcurridos desde la fecha de la cirugía.

### **3.6 Plan de trabajo y aplicabilidad**

El estudio se desarrolló según los siguientes pasos:

#### **Inclusión de las pacientes**

Recogida de datos de las pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron desde Enero 1994 a Junio 2010.

#### **Selección de las pacientes**

Selección de las pacientes a estudio y clasificación en dos grupos diferenciados según los criterios clínicos e histopatológicos anteriormente descritos.

#### **Seguimiento de las pacientes**

Seguimiento clínico de las pacientes desde la Unidad de Ginecología Oncológica estableciendo un período mínimo de 5 años hasta Junio 2015 para poder identificar la aparición de complicaciones y diferencias en la supervivencia, periodo libre de enfermedad o recurrencias.

#### **Análisis de los datos y redacción del manuscrito**

El análisis de los datos, el estudio estadístico y la redacción de las conclusiones y discusión se realizó una vez finalizado el periodo de seguimiento.

La duración total del estudio desde el inicio de la recogida de datos hasta la finalización de la redacción ha sido de aproximadamente de 6 años.

## **4. RESULTADOS: CANCER ENDOMETRIOIDE DE RIESGO INTERMEDIO DE RECURRENCIA**

Para la realización del análisis de los datos a estudio del grupo de riesgo intermedio de recurrencia se incluyeron un total de 383 pacientes que representan un 71.7% del total de pacientes con cáncer endometrioide de nuestra serie.

Dicha selección de pacientes de riesgo intermedio de recurrencia se realizó basándonos en los datos clínicos e histopatológicos recogidos en el estudio de pieza quirúrgica:

- Invasión miometrial <50% con grado histológico 3
- Invasión miometrial >50% con grado histológico 1 y 2
- Invasión miometrial >50% con grado histológico 1 y 2 y presencia de uno o varios factores de mal pronóstico añadidos: edad mayor a 60 años, tamaño tumoral mayor a 2 cm, presencia de infiltración linfocelular
- Estadio II con grado histológico 1 y 2

### **4.1 Datos epidemiológicos**

La mediana de edad de las pacientes de nuestra serie fue de 65.5 (RIQ: 60-72) años con una paridad media de 2 hijos.

La mediana de IMC fue de 29 (RIQ: 26-34) que está calificada como sobrepeso según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (127).

**Tabla 14:** Distribución de la población según edad e IMC

	Edad	IMC	Embarazos a término (n)
Mediana	65.5	29	2
Rango Intercuartílico (RIQ)	60-72	26-34	1-3

#### 4.1.1 Distribución por edad

Un 75% de las pacientes tenían una edad igual o superior a 60 años al diagnóstico y sólo un 2.6% eran menores de 50 años.

En un 12% de los casos se realizó el diagnóstico en la premenopausia.

**Tabla 15:** Distribución de la población según la edad

Edad	<50 años	50-59 años	≥60 años
%	2.6%	21.9%	75.4%

#### 4.1.2 Patología asociada

Un 40.2% de las pacientes presentaban obesidad (IMC>30). En un 29% existía antecedente de hipertensión arterial y en un 13.1% Diabetes Mellitus.

**Tabla 16:** Frecuencia de patología asociada

HTA	Obesidad	DM
27.9%	40.3%	13.1%

#### 4.1.3 Antecedentes de neoplasia

##### - Antecedentes personales

Un 91.1% de las pacientes no tenían antecedentes personales de neoplasia.

Un 6.5% de las pacientes tenían antecedente de cáncer de mama, siendo el antecedente de neoplasia más frecuente en nuestra serie.

##### -Antecedentes familiares:

Un 79.1% de las pacientes no tenían antecedentes familiares de neoplasia.

Dentro de las pacientes con antecedentes, las neoplasias de origen digestivo fueron las más frecuentes.

**Tabla 17:** Distribución de antecedentes oncológicos

No antecedentes	Antecedentes personales	Antecedentes familiares
No antecedentes	91.1%	79.1%
Neoplasia de mama	6.5%	3.91%
Neoplasia de colon	0.8%	2.08%
Neoplasia digestiva	0.3%	6.26%
Neoplasia de ovario	1.3%	0.78%

#### 4.1.4 Antecedentes de tratamiento hormonal

Un 7.1% de las pacientes habían recibido tratamiento hormonal previo: el 5% tamoxifeno para disminución de la tasa de recurrencia de cáncer de mama y el 2.1% Terapia Hormonal Sustitutiva (THS).

#### 4.1.5 Antecedente de cirugía

Un 31.3% de las pacientes contaban con cirugía abdominal previa al momento del diagnóstico

**Tabla 18:** Frecuencia de antecedente de cirugía previa

Tipo de cirugía	%
Apendicectomía	15.9
Quistectomía ovárica	1
Anexectomía	1.3
Colecistectomía	7.8
Miomectomía	0.3
Cesárea	5
Total	31



## 4.2 Clínica al diagnóstico

Las pacientes consultaron en un 78.8% de los casos por haber presentado metrorragia postmenopáusica.

La mediana de tiempo de la clínica hasta que la paciente consulta y se realiza el diagnóstico fue de 6.5 meses.

Tan sólo en el 12.2% de los casos las pacientes se encontraban asintomáticas en el momento del diagnóstico y éste se realizó debido a revisión ginecológica habitual o a hallazgo en pieza de histerectomía por otro motivo.

**Tabla 19:** Frecuencia de presentación clínica

Clínica	N	%
Metrorragia postmenopáusica	302	78.8
Dolor pélvico	2	0.5
Piometra	4	1
Asintomática	47	12.2

## **4.3 Estudio preoperatorio**

### **4.3.1 Biopsia preoperatoria**

Se realizó biopsia preoperatoria en 369 pacientes que representan un 96.3% del total del grupo de riesgo intermedio.

En el 85.9% de las pacientes biopsiadas el diagnóstico preoperatorio fue de cáncer de endometrio Tipo I siendo en 84.6% de los mismos adenocarcinoma endometrioide.

Contamos con diagnóstico de grado histológico en biopsia preoperatoria en el 53.9% de las pacientes. Tan sólo un 8.1% presentaban un grado histológico mal diferenciado (G3).

**Tabla 20:** Distribución del tipo y grado histológico en biopsia preoperatoria

<b>Tipo histológico</b>	<b>%</b>	<b>Grado histológico</b>	<b>%</b>
<b>Adenoescamoso</b>	2.1	<b>G1</b>	31.3
<b>Células claras</b>	1	<b>G2</b>	12.5
<b>Endometrioide</b>	84.6	<b>G3</b>	8.1
<b>Escamoso</b>	0.3	<b>Desconocido</b>	46.1
<b>Mucinoso</b>	0.5		
<b>Seroso papilar</b>	6.3		
<b>Villoglandular</b>	0.5		
<b>Otros</b>	0.5		
<b>Desconocido</b>	3.65		

## - Tipo histológico preoperatorio y biopsia definitiva

Analizamos la sensibilidad y especificidad de la biopsia preoperatoria en el diagnóstico del tipo histológico por medio de la realización de intervalos de confianza.

Para el tipo histológico endometrioide observamos una sensibilidad de 0.85 y una especificidad de 0.30. Para los tipos histológicos escamoso, mucinoso y villoglandular no existen suficientes casos de estudio para poder hacer el cálculo correctamente.

**Tabla 21:** Frecuencias de tipo histológico en biopsia preoperatoria y en anatomía patológica (AP) definitiva de pieza quirúrgica

Tipo histológico	% en Biopsia preoperatoria	% en AP definitiva
Adenoescamoso	2.1	0
Células claras	1	0
Endometrioide	84.6	93.2
Escamoso	0.3	0.3
Mucinoso	0.5	2.6
Seroso	6.3	0
Villoglandular	0.5	3.9
Otros	0.5	0
Desconocido	0.5	0

## - Grado de diferenciación preoperatorio y biopsia definitiva

Analizamos el grado de exactitud en el diagnóstico del grado histológico entre la biopsia preoperatoria y el resultado anatomopatológico definitivo.

El porcentaje de acierto dentro del resultado definitivo con respecto a la biopsia previa fue del 46.6% para el G1, del 14% para el G2 y del 41.7% para el G3.

El Índice de Kappa para el análisis del grado histológico es débil  $K= 0.19$  (IC95%:0.091-0.29).

**Tabla 22:** Frecuencia de grado histológico en biopsia preoperatoria y en AP definitiva de pieza quirúrgica

Grado histológico	Biopsia preoperatoria	AP definitiva
G1	31.3%	24.8%
G2	12.5%	63.2%
G3	8.1%	9.7%
Desconocido	46.1%	2.3%

### 4.3.2 Estudio de imagen preoperatorio

Contamos con estudio de imagen preoperatorio por medio de resonancia magnética (RM) en 261 pacientes.

Del total del grupo un 63.3% fueron clasificados como estadios iniciales y un 4.3% como localmente avanzados, un 31.8% no contaban con estudio preoperatorio con RM.

**Tabla 23:** Estadificación por Resonancia Nuclear Magnética Estadios FIGO 2009

Estadio	N	%
IA	176	45.9
IB	41	10.7
II	26	6.78
IIIA	3	0.7
IIIB	2	0.5
IIIC	12	3.1
IVA	1	0.2
IVB	0	0
No RM	122	31.8

## - Análisis de infiltración miometrial

Evaluamos la capacidad de la RM para el estudio del grado de infiltración miometrial.

En el estudio de imagen preoperatorio con resonancia magnética 217 pacientes fueron clasificadas como estadio I.

Analizamos la sensibilidad y especificidad de dicha prueba diagnóstica para la evaluación de la infiltración miometrial: La sensibilidad observada fue de 0.33 y la especificidad de 0.88 con una exactitud de diagnóstico del 70.4% y un valor predictivo negativo (VPN) del 73%.

El Índice Kappa para el análisis de la infiltración miometrial entre la resonancia magnética y el estudio anatomopatológico definitivo es pobre: K: 0.24 (IC95%:0.08-0.39).

**Tabla 24:** Estudio preoperatorio de infiltración miometrial por resonancia magnética

RM	AP definitiva IM>50%	AP definitiva IM<50%
IM>50%	23	17
IM<50%	46	127

## **- Análisis de afectación ganglionar**

Para el estudio de la afectación ganglionar observamos que la RM tiene una sensibilidad de 0.33 y una especificidad de 0.97 con un VPN del 95% y una exactitud del 92%.

El Índice Kappa para el estudio de la afectación ganglionar entre el estudio de imagen preoperatorio con RM y el estudio anatomopatológico definitivo es bajo:  $K= 0.36$  (IC95%:0.091-0.29).



## 4.4 Estadificación quirúrgica

### 4.4.1 Vía de abordaje

El abordaje quirúrgico se realizó por tres vías diferentes: laparotómico, laparoscópico (incluyendo la vía vaginal asistida por laparoscopia: 73 casos y la vía íntegramente laparoscópica: 8 casos) o robótico. Tan sólo en un caso se realizó por vía vaginal en contexto de hallazgo casual en pieza quirúrgica tras histerectomía por prolapso uterino.

La decisión de la vía de abordaje de la cirugía de estadificación se basó en factores como la experiencia del cirujano, medios técnicos disponibles (la cirugía robótica no empezó a aplicarse en nuestro hospital hasta Junio 2009), las características clínicas de la paciente y la presencia de comorbilidad que pudiera representar una contraindicación para la realización del neumoperitoneo.

**Tabla 25:** Distribución de vía de abordaje

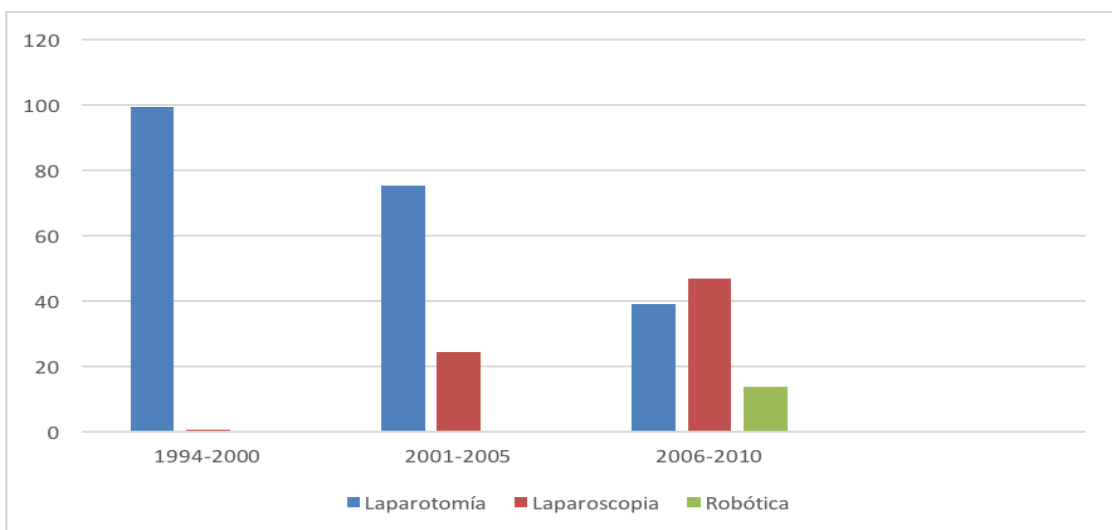
Vía de abordaje	N (%)
Laparotomía	285 (74.4%)
Laparoscopia	81 (21.14%)
Robótica	16 (4.17%)
Vaginal	1 (0.26%)

La vía de abordaje quirúrgico se ha ido modificando en los últimos 10 años gracias a la introducción en nuestro servicio de las técnicas endoscópicas, observando que en el último periodo (años 2006-2010) el 60.8% de las pacientes fueron intervenidas mediante cirugía mínimamente invasiva en contraste con un 0.4% en el periodo 1994-2000.

**Tabla 26:** Distribución de vía de abordaje quirúrgica según periodos de tiempo

	N	Laparotomía	Laparoscopia	Robótica
1994-2000	162	99.3%	0.7%	0%
2001-2005	106	75.4%	24.5%	0%
2006-2010	115	39.1%	46.9%	13.9%

**Figura 5:** Distribución de la vía de abordaje quirúrgica según periodos de tiempo



#### 4.4.2 Tasa de realización de linfadenectomía

Analizamos la tasa de realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica en nuestra serie:

En un 87.7% de los casos (336 pacientes) se realizó linfadenectomía pélvica y en un 26.9% linfadenectomía pélvica y paraaórtica (103 pacientes).

**Tabla 27:** Tasa de realización de linfadenectomía (LND)

Tipo linfadenectomía	Realizada	No realizada
LND pélvica	87.7%	12.3%
LND paraaórtica	26.9%	73.1%

### 4.4.3 Número de ganglios extraídos

Analizamos el número de ganglios extraídos en ambas linfadenectomías siendo la mediana 12 (RIQ: 8-17) en la linfadenectomía pélvica y de 3 (RIQ: 2-6) ganglios de mediana en la paraaórtica.

**Tabla 28:** Número de ganglios obtenidos para estudio anatomopatológico

	LND pélvica	LND paraaórtica
Mediana	12	3
RIQ	8-17	2-6

### 4.4.4 Causas que contraindicaron la linfadenectomía pélvica

En 17 casos no se realizó linfadenectomía pélvica. Al analizar las causas observamos que en la mayor parte se deben a un infradiagnóstico en el estudio preoperatorio y a comorbilidad asociada que contraindica el procedimiento.

En 4 casos la neoplasia fue un hallazgo casual en pieza de histerectomía realizada por patología benigna y en 15 casos el diagnóstico preoperatorio era de hiperplasia atípica, en todos ellos, al tratarse de tumores de bajo riesgo, no requirieron estadificación.

**Tabla 29:** Distribución de causas que imposibilitaron la linfadenectomía pélvica

N	Causa de no linfadenectomía
15	Diagnóstico preoperatorio de hiperplasia atípica
3	Diagnóstico de endometrioide estadio IA, G1, bien diferenciado
12	Dificultad técnica por obesidad
13	Contraindicación por edad avanzada y pluripatología
4	Hallazgo casual en pieza de histerectomía

#### 4.4.5 Complicaciones quirúrgicas asociadas a la linfadenectomía

La incidencia de complicaciones asociadas a la linfadenectomía fue de 2.08%

Hubo 7 casos que presentaron complicaciones, siendo graves tan sólo una de ellos en el que se produjo una lesión de la vena cava que se resolvió en el mismo acto quirúrgico.

En los otros 6 casos se observaron linfocelos pélvicos en el postoperatorio inmediato pero tan sólo uno de ellos requirió drenaje por vía laparoscópica.

## 4.5 Estudio histológico

### 4.5.1 Afectación ganglionar

Se realizó linfadenectomía pélvica en 336 casos y pélvica y paraaórtica en 103 casos.

Observamos una afectación pélvica del 6.25% (21/336) en cuanto al total de pacientes con linfadenectomía pélvica y de 6.79% (7/103) en cuanto al total de pacientes con linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

La afectación paraaórtica fue del 7.76% (8/103) y la afectación pélvica y paraaórtica concomitante se produjo en un 5.82% (6/103).

En un 91.2% de las pacientes sometidas a linfadenectomía pélvica y paraaórtica todos los ganglios resultaron negativos.

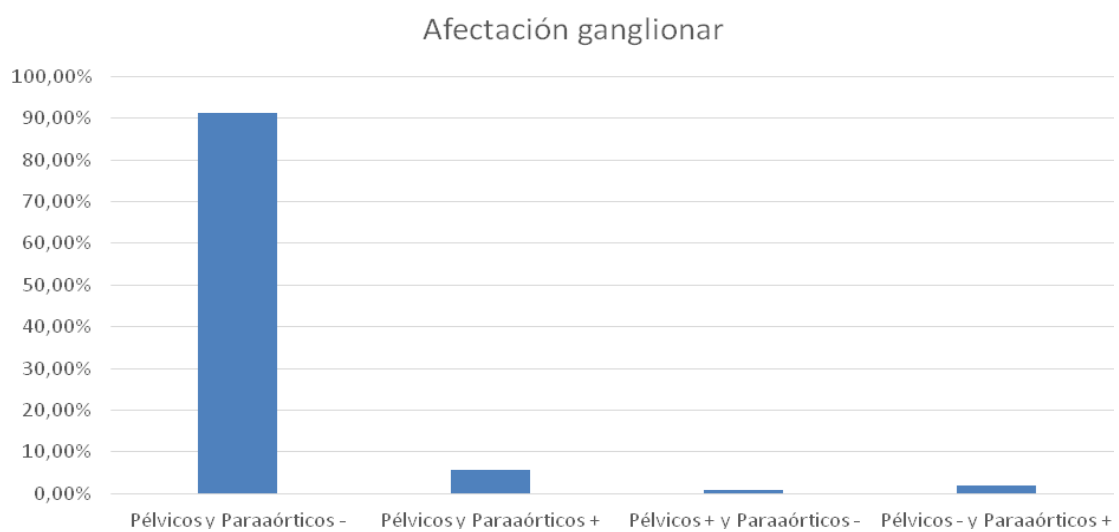
En un 22% de las pacientes con ganglios pélvicos afectados hubo a su vez afectación paraaórtica.

Se observó afectación paraaórtica con ganglios pélvicos negativos en un 1.94% de los casos estudiados.

**Tabla 30:** Afectación ganglionar en las pacientes con linfadenectomía pélvica y paraaórtica

Localización ganglios	% (n/total)
Pélvicos +	6.79% (7/103)
Paraaórticos +	7.7% (8/103)
Pélvicos - y Paraaórticos -	91,2% (94/103)
Pélvicos + y Paraaórticos -	0,97% (1/103)
Pélvicos + y Paraaórticos +	5.8% (6/103)
Pélvicos - y Paraaórticos +	1.94% (2/103)

**Figura 6:** Localización de la afectación ganglionar



## 4.5.2 Afectación ganglionar y grado de diferenciación

### -Afectación pélvica

Analizamos la relación entre el grado histológico indiferenciado (G3) y la afectación ganglionar pélvica observando que es estadísticamente significativa:  $p=0.021$ , OR: 3.5 (IC95%:1.2-6.3).

Observamos también un aumento del número de casos con afectación ganglionar a medida que aumenta el grado de diferenciación: 0% en G1, 7.9% en G2, 11.1% en G3.

### - Afectación paraaórtica

En el caso de los ganglios paraaórticos no se hayan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grado de diferenciación indiferenciado y la afectación ganglionar ( $p=0.182$ ), observando que todos los casos de ganglios afectados tenían grado histológico moderadamente diferenciado.

Es posible que el no haber observado relación sea debido al escaso número de ganglios paraaórticos positivos.



### 4.5.3 Afectación ganglionar e invasión miometrial

#### - Afectación pélvica

Analizamos la afectación ganglionar pélvica según la invasión miometrial observando una relación estadísticamente significativa entre infiltración miometrial mayor al 50% y afectación ganglionar pélvica positiva:  $p=0.001$ , OR:4.622 (IC95%: 1.72-12.3).

El 11.9% de las pacientes con infiltración miometrial >50% tenían ganglios pélvicos positivos, frente al 2.8% de aquellas con infiltración miometrial <50%.

**Tabla 31:** Relación de la afectación ganglionar pélvica y la infiltración miometrial

Ganglios pélvicos	Infiltración miometrial		Total
	<50%	>50%	
Negativos (n)	206	104	310
Positivos (n)	6	14	20
Total (n)	212	118	330

## - Afectación paraaórtica

En el estudio de la infiltración miometrial profunda y la afectación ganglionar paraaórtica también observamos una relación estadísticamente significativa:  $p=0.029$ , OR:7.778 (IC95:0.92-65.6).

El 13.5% de las pacientes con infiltración miometrial >50% tenían ganglios positivos frente al 2% en aquellas con infiltración menor al 50%.

**Tabla 32:** Relación de la afectación ganglionar paraaórtica y la infiltración miometrial

Ganglios paraaórticos	Infiltración miometrial		Total
	<50%	>50%	
Negativos (n)	50	45	95
Positivos (n)	1	7	8
Total (n)	51	52	103

#### 4.5.4 Afectación ganglionar paraaórtica aislada

La afectación paraaórtica con ganglios pélvicos negativos se produjo en un 1.94% de las pacientes sometidas a linfadenectomía pélvica y paraaórtica, todos ellos en tumores con grado histológico 2 e infiltración miometrial mayor al 50%.

**Tabla 33:** Distribución de la afectación ganglionar paraaórtica sin afectación pélvica según grado histológico e infiltración miometrial

Grado	Infiltración miometrial < 50%	Infiltración miometrial >50%
1	0	0
2	0	5%
3	0	0

#### 4.5.5 Afectación ganglionar según tamaño tumoral

Analizamos la relación entre la afectación ganglionar y el tamaño tumoral mayor a 2 cm sin observar diferencias significativas ni en la afectación pélvica ( $p=0.31$ ) ni en la paraaórtica ( $p=0.97$ ).

**Tabla 34:** Distribución de la afectación ganglionar según el tamaño tumoral

Localización ganglios	Tamaño tumoral $\leq 2$ cm	Tamaño tumoral $> 2$ cm	p
	% afectación linfática (n/total)		
Pélvicos	4.28 (3/70)	7.86 (14/178)	0.31
Paraaórticos	8.33 (1/12)	8.62 (5/58)	0.97

#### 4.5.6 Afectación ganglionar según invasión linfovascular

##### - Afectación pélvica

Observamos que existe relación estadísticamente significativa entre la afectación ganglionar pélvica y la presencia de infiltración linfovascular :  $p < 0.001$ , OR:12.85 (IC 95%: 4.8-34.3).

**Tabla 35:** Afectación ganglionar pélvica según la infiltración linfovascular

Ganglios pélvicos	Infiltración linfovascular		Total (n)	p
	No	Si		
Negativos (n)	270	21	291	<b>&lt;0.001</b>
Positivos (n)	10	10	20	
Total (n)	280	31	311	

### - Afectación paraaórtica

Al analizar la afectación ganglionar paraaórtica según la presencia de invasión linfocelular también observamos relación estadísticamente significativas entre las dos variables:  $p=0.007$ , OR: 7.5 (IC95%: 1,42-39.6).

**Tabla 36:** Afectación ganglionar paraaórtica según la infiltración linfocelular

Ganglios paraaórticos	Infiltración linfocelular		Total	p
	No	Si		
Negativos (n)	80	8	88	<b>0.007</b>
Positivos (n)	4	3	7	
Total (n)	84	11	95	

**Tabla 37:** Tabla resumen de factores pronósticos histopatológicos y afectación ganglionar

	Afectación ganglionar pélvica	Afectación ganglionar paraaórtica
Grado diferenciación	<b>p=0.021</b> OR:3.5(IC95%:1.2-6.3)	p=0.182
Infiltración miometrial >50%	<b>p&lt;0.001</b> OR:4.62(IC95%:1.7-12.3)	<b>p=0.029</b> OR:7.77(IC95%:0.95-65.6)
Tamaño tumoral >2 cm	p=0.31	p=0.97
Infiltración linfoscavular	<b>p&lt;0.001</b> OR:12.85 (IC 95%: 4.8-34.3)	<b>p=0.007</b> OR: 7.5 (IC95%: 1.42-39.6)

#### **4.5.7 Análisis multivariante de factores pronósticos sobre la afectación ganglionar**

Analizamos la relación entre el grado histológico y la infiltración miometrial observando que el mayor % de afectación se encuentra en los grupos con grado histológico 2 e infiltración miometrial mayor al 50%.

En el grado histológico 2 el 89.5% de los casos con afectación ganglionar contaban con una infiltración miometrial mayor al 50%.

En ningún caso se produce afectación ganglionar con grado histológico 1.

##### **- Ganglios pélvicos**

Al realizar el análisis multivariante observamos que existe relación entre los factores pronósticos: infiltración miometrial, infiltración linfovascular y grado de diferenciación sobre la afectación ganglionar pélvica ( $p < 0.001$ ), la mayor relación existe entre el aumento del grado de diferenciación y la afectación ganglionar.

##### **- Ganglios paraaórticos**

Al estudiar la afectación ganglionar paraaórtica observamos asociación entre la infiltración miometrial y la afectación linfovascular ( $p < 0.001$ ).



**Tabla 38:** Distribución de la afectación ganglionar según el grado histológico y la infiltración miometrial

Localización ganglios	Grado	Infiltración miometrial <50%	Infiltración miometrial >50%
		<b>% afectación linfática</b>	<b>% afectación linfática</b>
Pélvicos	1	0	0
	2	1.85	13.3
	3	11.76	0
Paraaórticos	1	0	0
	2	3.7	15.2
	3	0	0
Total	1	0	0
	2	1.69	11.57
	3	10.8	0

## 4.6 Estadificación definitiva

Realizamos la estadificación del cáncer de endometrio según la clasificación anatómico-quirúrgica de la FIGO 2009:

Un 66.5% de los casos eran estadios I en el momento del diagnóstico, un 23.4% tenían afectación cervical, un 2.34% eran localmente avanzados y en un 5.74% existía afectación ganglionar.

En un 0.26% de los casos existían metástasis a distancia.

**Tabla 39:** Estadificación definitiva según clasificación FIGO 2009

	N	%
IA	190	49.6
IB	65	16.9
II	90	23.4
IIIA	8	2.08
IIIB	1	0.26
IIIC	22	5.74
IVA	0	0
IVB	1	0.26

## 4.7 Recurrencias

Analizamos las recurrencias en nuestra serie dividiéndolas en recurrencia local (vaginal o pélvica) y recurrencia a distancia que incluye la recidiva ganglionar.

Se produjeron un total de 32 casos que presentaron recurrencias, algunos en la misma paciente en distinta localización.

En 13 casos la recidiva fue antes del año desde la cirugía.

En 15 casos fueron recidivas a nivel local: de localización vaginal y pélvica, en 17 fueron metástasis a distancia.

**Tabla 40:** Localización de las recidivas a distancia

Localización de la recidiva	N
Carcinomatosis	3
Ganglios aórticos	3
Hígado	3
Pulmón	3
Virchow	1
Hueso	1
Peritoneo	3

#### 4.7.1 Recurrencias según la realización de linfadenectomía

La mayor tasa de recurrencia local la observamos en el grupo en el que no se realizó linfadenectomía: 10.6%, siendo de 3.88% en el grupo sometido a linfadenectomía pélvica y paraaórtica y de 2.67% en el grupo de linfadenectomía pélvica, pero sin observar diferencias significativas entre la aparición de recurrencias a nivel local y la realización o no de linfadenectomía ( $p=0.41$ ).

Tampoco se observan diferencias en la tasa de recurrencias a distancia, incluyendo a nivel de ganglios aórticos, según la realización o no de linfadenectomía ( $p=0.25$ ).

**Tabla 41:** Comparación del % de casos con recurrencia según la realización de linfadenectomía

	Solo LND pélvica (n:233)	LND y paraaórtica (n:103)	No LND (n:47)	p
Local	4.3%	3.9%	8.5%	0.41
A distancia:	5.2%	5.8%	0%	0.25
Metástasis aórticas	0.59%	0.97%	0%	

#### 4.7.2 Recurrencias según afectación linfática

Analizamos la relación entre la afectación ganglionar y la aparición de recurrencias: en el grupo con afectación ganglionar (n=23) se produjeron 8 recurrencias mientras que en el grupo sin afectación (n=94) tan solo hubo 4 casos de recurrencia, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ).

Si analizamos las recurrencias según su localización, observamos que es mayor el número de metástasis a distancia en las pacientes con ganglios positivos, siendo la diferencia estadísticamente significativa: (6 vs 1) ( $p<0.001$ ) (OR: 32.8). En cambio no observamos diferencias en el número de recurrencias a nivel local entre las pacientes con ganglios positivos y negativos: (2 vs 3) ( $p=0.24$ ).

**Tabla 42:** Comparación del número de recurrencias según la afectación ganglionar

	Ganglios negativos (n:94)	Ganglios positivos (n:23)	Afectación ganglionar y presencia de recurrencia (p)
Local	3	2	$p=0.24$
Metástasis	1	6	$p<0.001$

### 4.7.3 Recurrencias según grado de diferenciación

La tasa de recidiva local entre los tres grupos es muy similar sin que existan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.29$ )

Aunque la tasa de recurrencias a distancia es mayor en el grado histológico mal diferenciado tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.10$ )

**Tabla 43:** Comparación de las recurrencias según el grado histológico

	Grado 1 (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	p
Local	4.2%	4.5%	2.7%	0.29
A distancia	2.1%	4.1%	10.8%	0.10

#### 4.7.4 Recurrencias según invasión miometrial

La tasa de recurrencia local y a distancia es muy similar entre el grupo con infiltración miometrial <50% y >50% respectivamente sin que existan diferencias estadísticamente significativas: ( $p=0.79$  para recurrencia local y  $p=0.65$  para recurrencia a distancia).

**Tabla 44:** Comparación de las recurrencias según la infiltración miometrial

Recurrencia	Infiltración miometrial		p
	<50% (%)	>50% (%)	
Local	4.13%	3.67%	0.79
A distancia	4.13%	5.14%	0.65

#### 4.7.5 Recurrencias según tamaño tumoral

No se observó relación estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral mayor a 2 centímetros y las recurrencias a nivel local ( $p=0.56$ ) ni a distancia ( $p=0.75$ ).

**Tabla 45:** Comparación de las recurrencias según el tamaño tumoral

Recurrencia	Tamaño tumoral		p
	$\leq 2\text{cm}$	$> 2\text{cm}$	
Local (n)	5	9	0.56
A distancia (n)	3	9	0.75

#### 4.7.6 Recurrencias según invasión linfovascular

Analizamos la relación entre la presencia de infiltración linfovascular y las recurrencias locales sin hallar diferencias estadísticamente significativas  $p=0.65$ .

Sí observamos diferencias entre la afectación del espacio linfovascular y la presencia de metástasis a distancia ( $p<0.001$ ) OR: 8.4 (IC 95%:2.7-25.4).

**Tabla 46:** Tabla resumen factores pronósticos histopatológicos y presencia de recurrencias

	Recurrencia Local	Recurrencia a distancia
Grado histológico	$p=0.29$	$p=0.10$
Infiltración miometrial	$p=0.79$	$p=0.65$
Infiltración linfovascular	$p=0.65$	<b><math>p&lt;0.001</math></b> OR:8.4 (IC 95%:2.7-25.4)
Tamaño tumoral	$p=0.56$	$p=0.75$



## 4.8 Tratamiento adyuvante

Analizamos el tratamiento adyuvante recibido dividiendo a las pacientes según la realización o no de linfadenectomía.

**Tabla 47:** Comparación del tratamiento adyuvante según realización de linfadenectomía

	LND pélvica (n: 233) (%)	LND pélvica y paraaórtica (n: 103) (%)	No LND (n: 47) (%)
RTE	31.7%	25.2%	12.7%
BQT		5.8%	
RTE + BQT	16.3%	33%	21.2%
Radioterapia Lum- boaórtica		2.4%	
QT		0.9%	2.1%
QT + RTE	4.7%		
QT + BQT	0.4%		
No tratamiento ad- yuvante	46.9%	32.7%	64%

#### **4.8.1 Tratamiento adyuvante según afectación ganglionar**

Un 90% de las pacientes con ganglios pélvicos positivos recibieron radioterapia externa (RTE). En aquellas en las que no se aplicó se debió a comorbilidad que contraindicaba el tratamiento o a enfermedad avanzada donde se consideró más adecuado el tratamiento quimioterápico.

La pauta quimioterápica más utilizada se basó en carboplatino y taxol en un 75% de los casos.

En el 100% de las pacientes con afectación ganglionar aórtica se aplicó radioterapia lumboaórtica.

**Tabla 48:** Tratamiento adyuvante según la afectación ganglionar

	PE y PA + (n:6)	PE - y PA - (n:94)	PE - y PA + (n:2)	PE + y PA desc (n:15)	PE - y PA desc (n:219)	Total
RTE	66.6%	23.4%	0	53.3%	30.1%	17.2%
BQT		6.3%	0	0	00	1.5%
RTE + BQT	16.6%	35.1%	0	33.3%	15%	21.4%
RT lum- boaórtica	100%	0	100%	0	0	2%
QT	16.6%	0	0	13.3%	0	0.5%
QT + RTE	0	0	0	33.3%	0	1.3%
QT + BQT	0	0	0	0	0	0.2%

PE: ganglios pélvicos

PA: ganglios paraaórticos

Desc: desconocido

#### 4.8.2 Recurrencias según tratamiento adyuvante

Analizamos las recurrencias locales y a distancia según el tratamiento adyuvante administrado.

Observamos que el grupo sometido a radioterapia lumboaórtica no presentó ningún caso de recidiva aórtica.

Aunque la tasa de recurrencia local fue mayor en el grupo al que no se le realizó tratamiento adyuvante con radioterapia (5% vs 3.6%), no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.48$ ).

**Tabla 49:** Distribución de las recurrencias según tratamiento adyuvante administrado

	Local (n)	A distancia (n)
RT externa (n:66)	1	1
RTE + BQT (n:82)	4	4
BQT (n:23)	1	0
RTE + Lumboaórtica (n:8)	0	0
QT + RTE (n:5)	0	3
QT + BQT (n:1)	0	0
QT (n:2)	0	0
No tratamiento adyuvante (n:200)	10	4

## 4.9 Supervivencia

La mediana de seguimiento de las pacientes del grupo de riesgo intermedio de recurrencia fue de 142.5 meses (RIQ: 40-103).

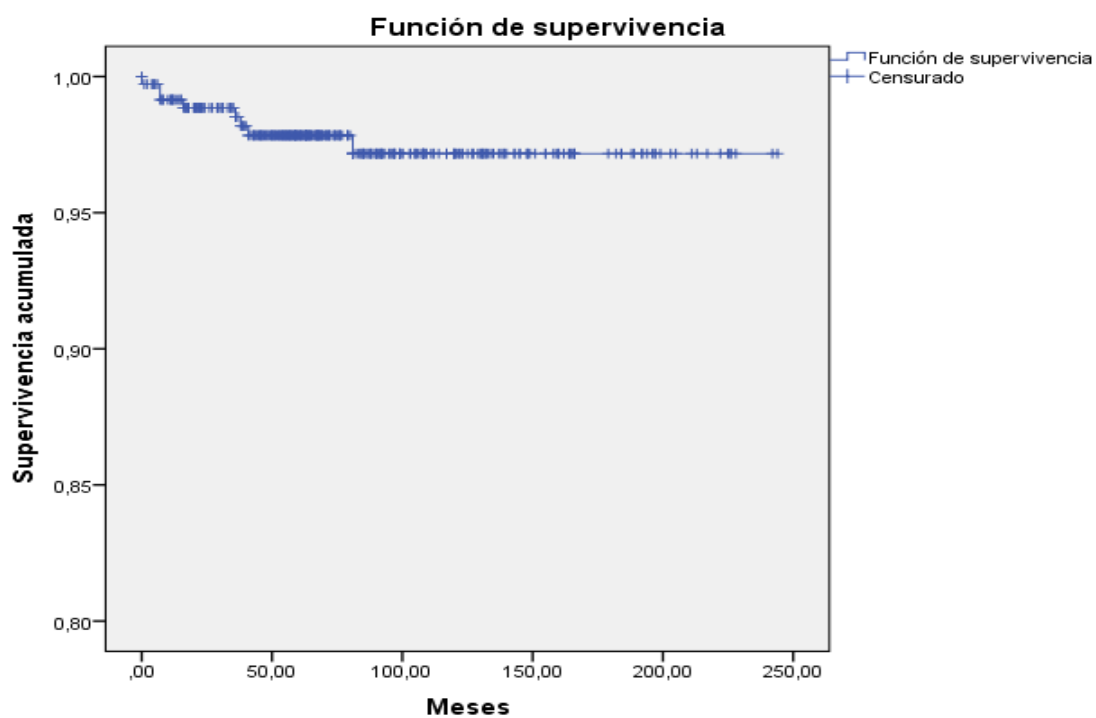
En un 4.69% de los casos se produjeron pérdidas de seguimiento.

### 4.9.1 Supervivencia en el grupo de riesgo intermedio (n:383)

#### - Supervivencia global

La media de supervivencia global (SG) del grupo de riesgo intermedio de recurrencia fue de 238.1 meses (234-242.2, IC: 95%). La tasa de supervivencia global fue de 97.8%

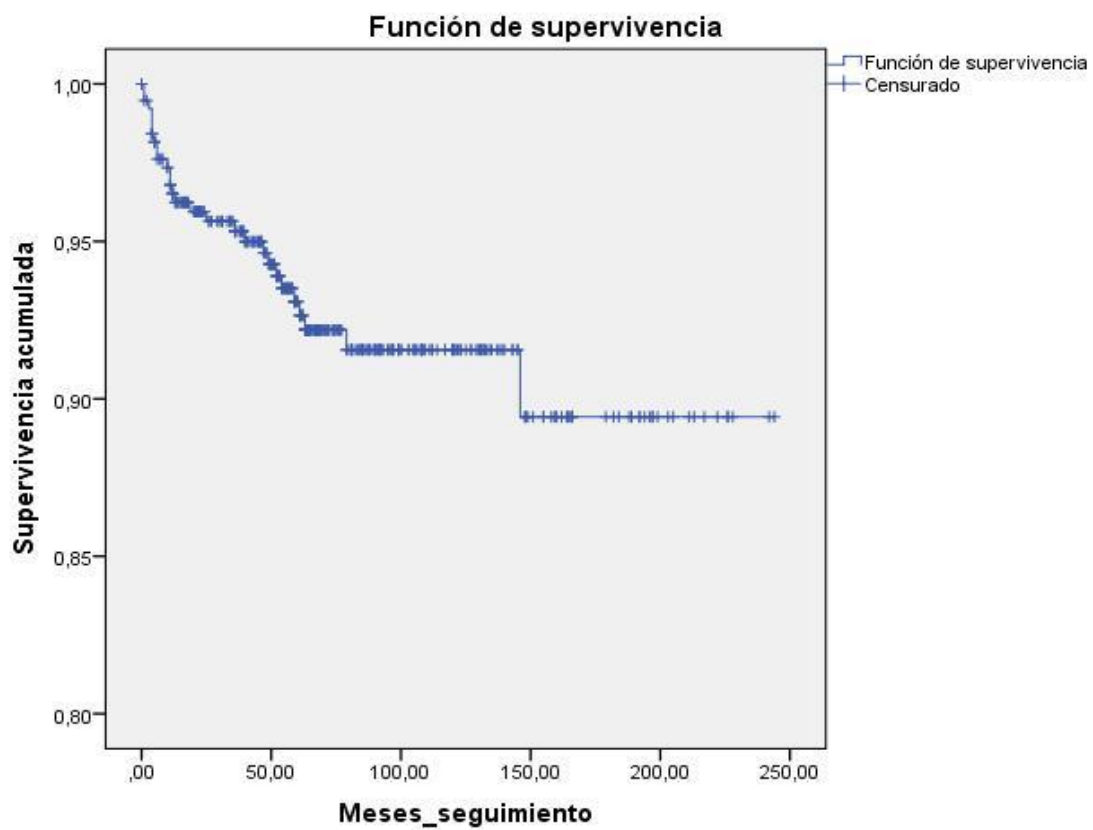
**Figura 7:** Supervivencia global del grupo de riesgo intermedio



## - Supervivencia libre de enfermedad

La tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) del total del grupo de riesgo intermedio fue de 92.9%, la media de supervivencia fue de 223.9 meses (216.2-231.7, IC: 95%).

**Figura 8:** Supervivencia libre de enfermedad del grupo de riesgo intermedio



## 4.9.2 Supervivencia según realización de linfadenectomía

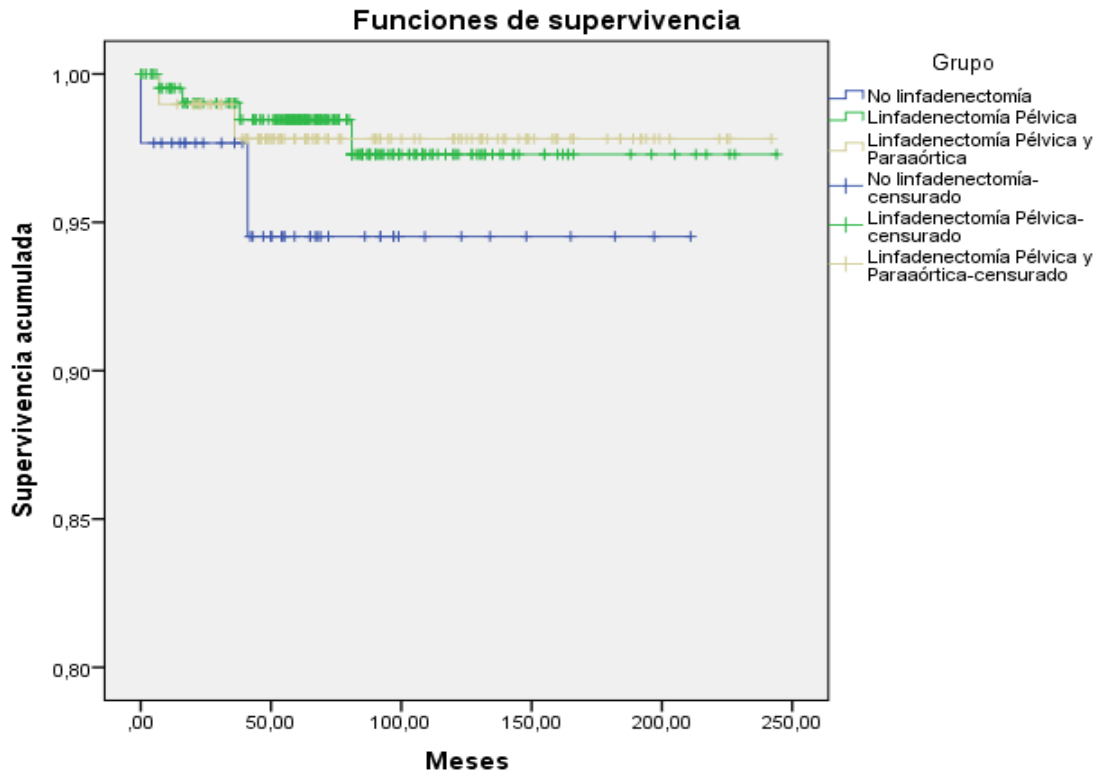
### - Supervivencia global

La comparación univariante mediante el log-rank test no mostró significación para la distribución de las curvas de supervivencia total en referencia a la realización o no de linfadenectomía pélvica (n: 217), de realización o no de linfadenectomía pélvica y paraaórtica (n: 98) y no linfadenectomía (n: 43) (p=0.46).

**Tabla 50:** Supervivencia total según realización o no de linfadenectomía: no linfadenectomía vs linfadenectomía pélvica vs linfadenectomía pélvica y paraaórtica

	N total	Muertes (n)	Tiempo medio de supervivencia, meses (IC: 95%)	% Supervivencia global	p
LND pélvica	217	4	238.6 (233.3-243.9)	98.2	
Ambas LND	98	2	237.2 (230.6-243.7)	98	
No LND	43	2	200.5 (186.3-214.6)	95.3	
Global	358	8	238.1 (234-242.2)	97.8	0.46

Figura 9: Supervivencia global según realización de linfadenectomía



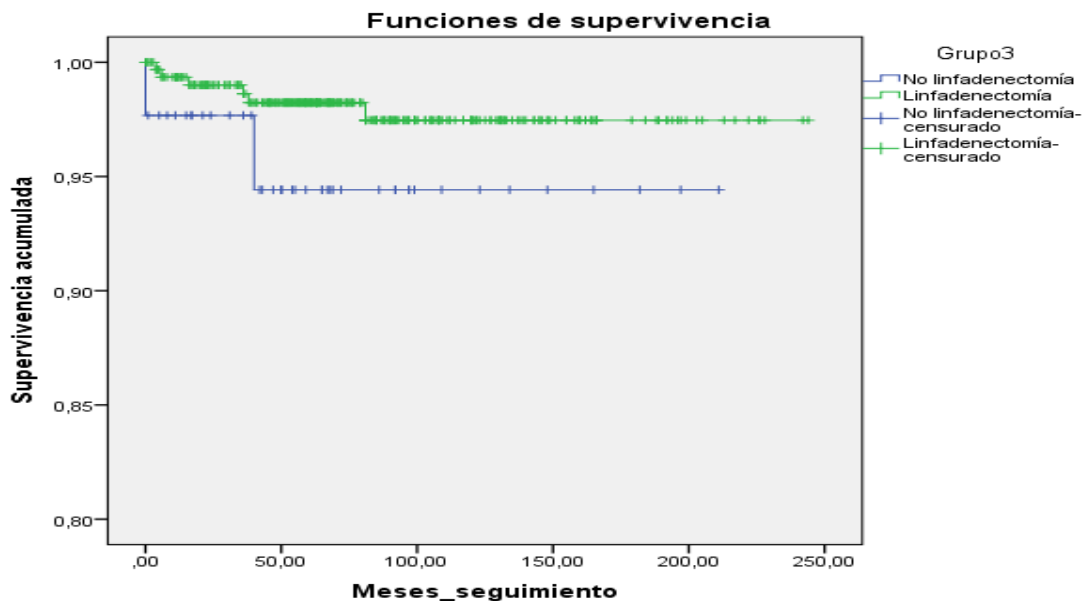


Al dividir la serie entre pacientes con linfadenectomía (pélvica o pélvica + paraaórtica) (n: 315) y pacientes sin linfadenectomía (n: 43) la comparación univariante mediante el Log-rank test no mostró tampoco una significación para la distribución de las curvas de supervivencia global (p=0.21).

**Tabla 51:** Supervivencia global según realización de linfadenectomía: sí linfadenectomía vs no linfadenectomía

	N	Recurrencias (N)	Tiempo medio de supervivencia, meses (IC: 95%)	% Supervivencia global	p
Si LND	315	6	238.8 (234.6-242.9)	98.1	
No LND	43	2	200.5 (186.3-214.6)	95.3	
Total	358	8	237.9 (233.8-242.1)	97.8	0.21

**Figura 10:** Supervivencia global según realización o no de linfadenectomía



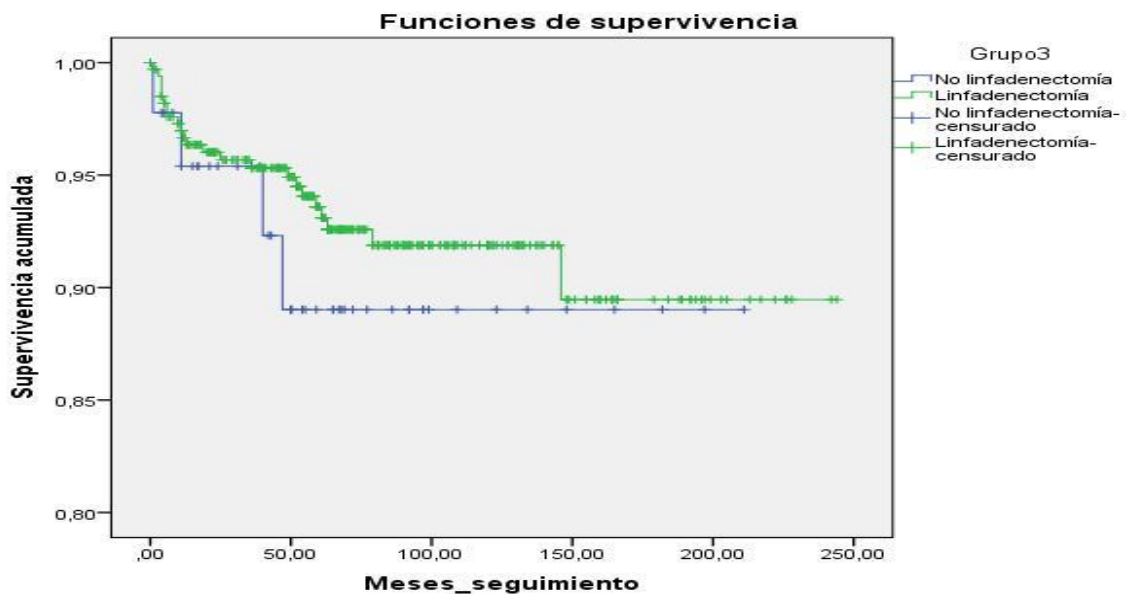
## - Supervivencia libre de enfermedad

La comparación univariante mediante el Log-rank test no mostró tampoco una significación para la distribución de las curvas de supervivencia libre de enfermedad en referencia a la diferenciación entre grupo con linfadenectomía o sin linfadenectomía (p=0.52).

**Tabla 52:** Supervivencia libre de enfermedad según realización de linfadenectomía

	N	Recurrencias (n)	Tiempo medio de SLE, meses (IC:95%)	% SLE	p
SI LND	336	23	224.4 (216.1-232.7)	93.2	
No LND	46	4	190.8 (172.1-209.6)	91.3	
Total	382	27	223.9 (216.2-231.7)	92.9	0.52

**Figura 11:** Supervivencia libre de enfermedad según realización de linfadenectomía



### 4.9.3 Supervivencia según afectación ganglionar

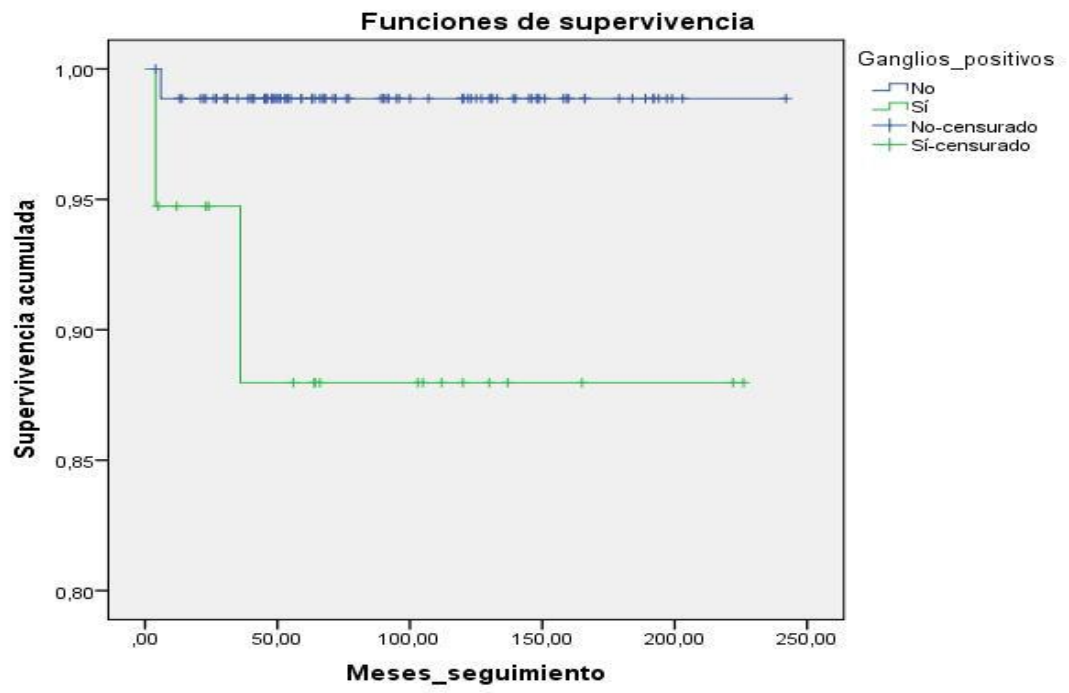
#### - Supervivencia global

El Log-rank test sí muestra significación para la distribución de las curvas de supervivencia global en referencia a la presencia de afectación ganglionar ( $p=0.01$ ). La supervivencia global es mayor en aquellas pacientes sin afectación ganglionar: 98.9% frente al 89.5%.

**Tabla 53:** Supervivencia global según afectación ganglionar

	N	Muertes (n)	Tiempo medio de supervivencia global, meses (IC 95%)	% Supervivencia global	p
Ganglios negativos	89	1	239.3 (234-244.5)	98.9	
Ganglios positivos	19	2	201.4 (169.4-233.5)	89.5	
Total	108	3	235.3 (227.8-242.7)	97.2	<b>0.01</b>

**Figura 12:** Supervivencia global según afectación linfática



## - Supervivencia libre de enfermedad

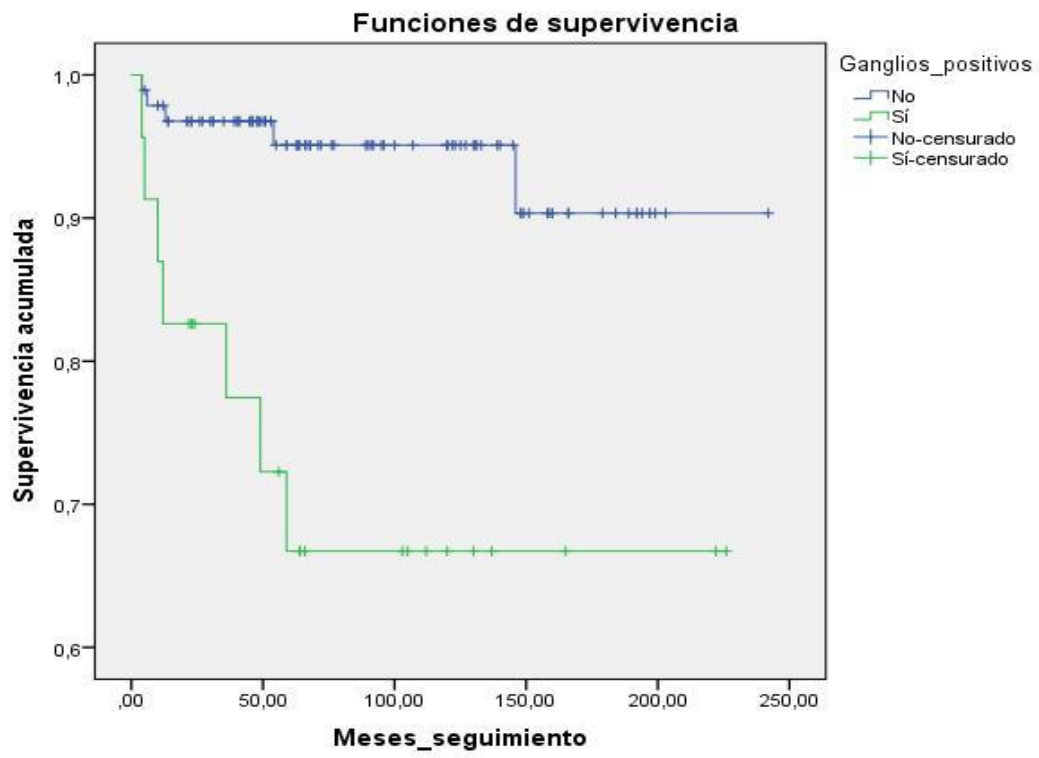
La supervivencia libre de enfermedad también es significativamente mayor en el grupo sin afectación ganglionar: 94.7% vs 69.6%.

El Log-rank test muestra una importante significación para la distribución de las curvas de supervivencia libre de enfermedad en referencia a la presencia de afectación ganglionar ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 54:** Supervivencia libre de enfermedad según afectación linfática

	N	Recurrencias (n)	Tiempo medio de SLE, meses (IC:95%)	% SLE	p
Ganglios negativos	94	5	226.7 (213.3-240)	94.7	
Ganglios positivos	23	7	159.8 (119.2-200.3)	69.6	
Total	117	12	214.9 (200.2-229.6)	89.7	<b>&lt;0.001</b>

**Figura 13:** Supervivencia libre de enfermedad según afectación linfática



#### 4.9.4 Análisis multivariante de factores pronósticos sobre la supervivencia global

Analizamos el efecto de los distintos factores independientes: edad, IMC, afectación ganglionar y realización de linfadenectomía sobre la supervivencia global y libre de enfermedad.

Observamos que el único factor de los estudiados que supone un factor de riesgo independiente sobre la supervivencia (tanto global como libre de enfermedad) es la presencia de afectación ganglionar.

**Tabla 55:** Análisis multivariante sobre la supervivencia global

Factores		p	Hazard ratio	IC 95%
Edad	≤ 60 años	referencia	referencia	referencia
	> 60 años	0.89	0.85	(0.75-9.65)
IMC	≤ 35	referencia	referencia	referencia
	> 35	0.99	0	0
Realización de linfadenectomía	No	referencia	referencia	referencia
	Si	0.92	1.23	(0.46-6.35)
Afectación ganglionar	No	referencia	referencia	referencia
	Si	<b>0.03</b>	13.8	(1.22-155)

**Tabla 56:** Análisis multivariante sobre la supervivencia libre de enfermedad

Factores		p	Hazard ratio	IC 95%
Edad	≤ 60 años	referencia		
	> 60 años	0.79	1.19	(0.33-4.27)
IMC	≤ 35	referencia	referencia	referencia
	> 35	0.89	1.09	(0.26-4.59)
Realización de linfadenectomía	Si	referencia	referencia	referencia
	No	0.75	0.9	(0.17-5.25)
Afectación ganglionar	No	referencia	referencia	referencia
	Si	<b>0.001</b>	8.46	(2.34-30.46)





## 5. RESULTADOS: CANCER DE ENDOMETRIO ENDO- METRIOIDE DE ALTO RIESGO DE RECURRENCIA

### 5.1. Datos epidemiológicos

Según nuestra clasificación de riesgo de recurrencia del cáncer endometrioide contamos con 75 pacientes clasificadas como alto riesgo.

La mediana de edad del grupo fue de 70 años con una mediana de índice de masa corporal (IMC) de 29.

Un 88% de las pacientes eran igual o mayores a 60 años.

Tan solo un 2.6% de las pacientes eran premenopáusicas en el momento del diagnóstico.

**Tabla 57:** Distribución del grupo según edad, IMC y paridad

	Edad	IMC	Embarazos a término
Mediana	70	29	2
RIQ	64-78	26-31	1-3

## 5.2 Estadificación quirúrgica

### 5.2.1 Tasa de realización de linfadenectomía

En el grupo de alto riesgo se realizó la linfadenectomía pélvica en un 85.3% de los casos y la paraaórtica en un 44%.

**Tabla 58:** Tasa de realización de linfadenectomía

	% realización	% afectación ganglionar
Linfadenectomía pélvica	85.3%	12,5%
Linfadenectomía paraaórtica	44%	21,2%

### 5.2.2 Número de ganglios extraídos

La mediana de ganglios extraídos fue de 12 (RIQ: 9-16,2) en la linfadenectomía pélvica y de 4 (RIQ: 3-6) en la paraaórtica.

**Tabla 59:** Número de ganglios obtenidos para estudio

	LND pélvica (n:64)	LND paraaórtica (n:33)
Mediana	12	4
RIQ	9-16.2	3-6

## 5.3 Estudio histopatológico

### 5.3.1 Afectación linfática

La afectación linfática pélvica en el grupo de alto riesgo de recurrencia fue del 12.5% sobre el total de pacientes con linfadenectomía pélvica.

La tasa de afectación paraaórtica fue del 21.2% sobre el total de pacientes sobre el que se había realizado linfadenectomía paraaórtica.

Cuando hubo afectación pélvica, en un 62.5% de los casos también existió paraaórtica.

Observamos 2 casos de afectación paraaórtica sin afectación pélvica (6.06% del total).

**Tabla 60:** Distribución de la afectación linfática en pacientes con linfadenectomía pélvica y paraaórtica

Localización	% (n/total)
Paraaórticos +	21.2% (7/33)
Pélvicos y PA-	69.6% (23/33)
Pélvicos + y PA -	3.03% (1/33)
Pélvicos y PA +	15.1% (5/33)
Pélvicos - y PA +	6.06% (2/33)

### 5.3.2 Estadificación FIGO

En el estudio histopatológico definitivo el 70.9% de los tumores fueron estadios iniciales, el 11.8% localmente avanzados, el 10.5% tenían afectación ganglionar y el 1.3% presentaron metástasis a distancia.

**Tabla 61:** Estadificación FIGO

Estadio FIGO	N	%
IA	2	2.63
IB	28	36.8
II	24	31.5
IIIA	7	9.2
IIIB	2	2.6
IIIC	8	10.5
IVA	1	1.3
Desconocido	3	3.9

## 5.4 Recurrencias

El 8 % de las pacientes presentaron recidiva a nivel local.

El 24% de las pacientes presentaron metástasis a distancia de las cuales un 25% fueron a nivel aórtico.

**Tabla 62:** Localización de las recurrencias según afectación ganglionar

	PE y PA – (n:23)	PE + y PA – (n:1)	PE y PA + (n:5)	PE– y PA + (n:2)	Solo LND pélvica (n:33)	No LND (n:11)	N % total
Recurrencia local (n)	1	0	0	0	3	2	6 (8%)
Recurrencias a distancia (n)	8	0	0	0	6	4	18 (24%)
Metástasis aórticas (n)	2	0	0	0	2	1	5 (6.6%)

## 5.5 Supervivencia

La mediana de seguimiento en el grupo de alto riesgo de recurrencia fue de 134 meses (RIQ: 21.5-150.5).

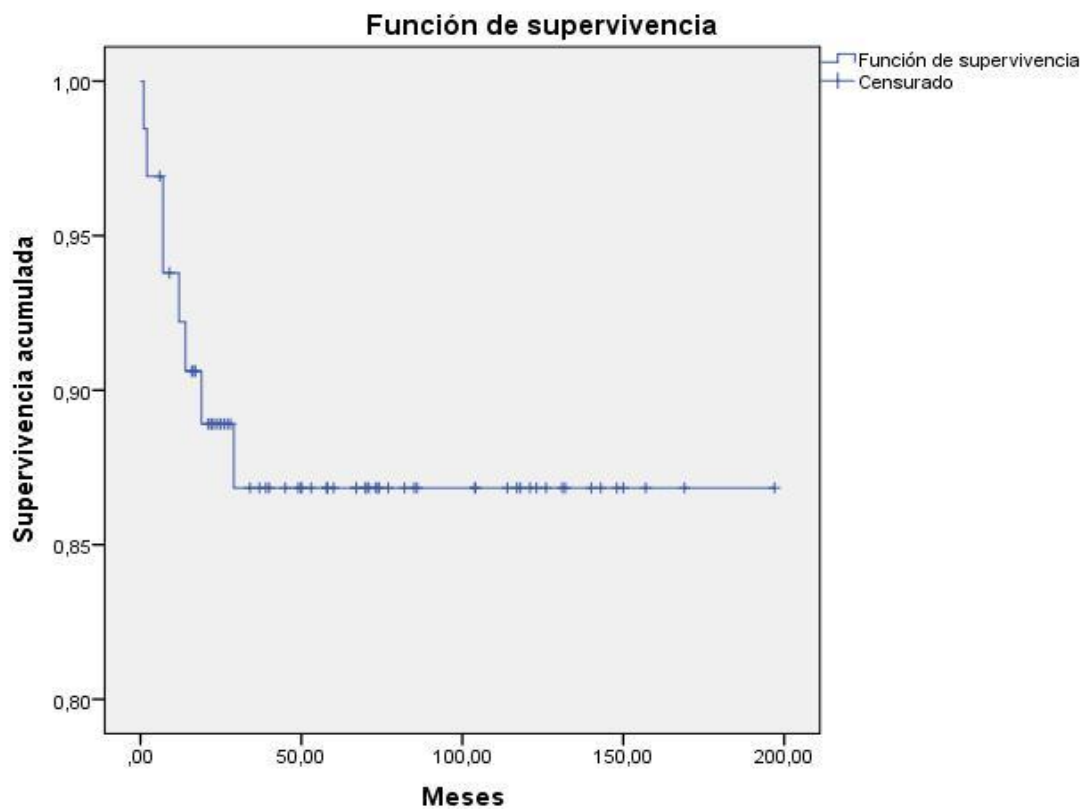
Contamos con un 10.5% de pérdidas de seguimiento.

### -Supervivencia global

La tasa de supervivencia global fue del 87.7%

La media de tiempo en meses de supervivencia global fue de 172.6 meses (156.8-188.4, IC: 95%).

**Figura 14:** Supervivencia global en grupo de alto riesgo de recurrencia

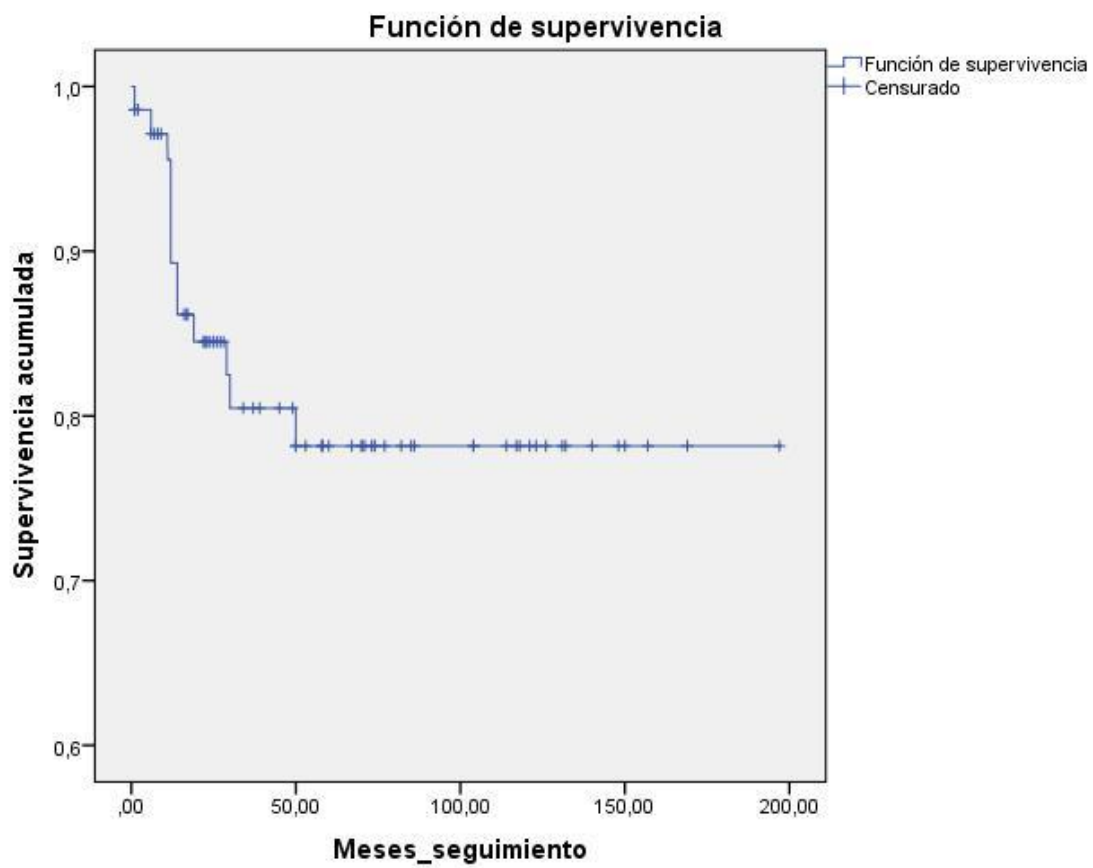


## -Supervivencia libre de enfermedad

La tasa de supervivencia libre de enfermedad fue del 81.7%.

La media de supervivencia libre de enfermedad fue de 158.1 meses (139.2-177, IC: 95%)

**Figura 15:** Supervivencia libre de enfermedad en grupo de alto riesgo







## 6. RESULTADOS: COMPARACIÓN RIESGO INTERMEDIO/ALTO RIESGO

### 6.1 Comparación de la afectación ganglionar

#### 6.1.1 Afectación ganglionar con respecto al total de las pacientes: riesgo intermedio (n: 383) y alto riesgo (n: 75)

Si analizamos la afectación pélvica con respecto al total de ambos grupos observamos que en el grupo de riesgo intermedio es de 7.04% y en el de alto riesgo de 17.1% y la afectación paraaórtica es de 2.08% en el grupo de riesgo intermedio y del 9.2% en el grupo de alto riesgo.

En ambos casos la diferencia es estadísticamente significativa:  $p=0.004$  y  $p=0.001$  respectivamente.

**Tabla 63:** Comparación de afectación ganglionar en el total de pacientes (riesgo intermedio vs alto riesgo)

Localización ganglionar	Riesgo intermedio (n/total)	Alto Riesgo (n/total)	p
Pélvicos +	27/383	13/76	0.004
Paraaórticos +	8/383	7/76	0.001

### 6.1.2 Afectación ganglionar con respecto a las pacientes con linfadenectomía

Si analizamos la afectación ganglionar pélvica con respecto al total de pacientes con linfadenectomía pélvica (n: 336 en riesgo intermedio y n: 64 en alto riesgo) observamos que es mayor en el grupo de alto riesgo: (6.25% vs 12.5%) pero sin existir diferencias estadísticamente significativas. (p: 0.07).

**Tabla 64:** Comparación de afectación ganglionar pélvica en pacientes con sólo linfadenectomía pélvica (riesgo intermedio vs alto riesgo)

Localización ganglionar	Riesgo intermedio (n/total)	Alto riesgo (n/total)	p
Pélvicos +	6.25% (21/336)	12.5% (8/64)	0.07

Si analizamos la afectación ganglionar paraaórtica con respecto a las pacientes con linfadenectomía paraaórtica observamos que es mayor en el grupo de alto riesgo: 7.7% vs 21.2% siendo la diferencia estadísticamente significativa (p: 0.03).

**Tabla 65:** Comparación de afectación ganglionar paraaórtica en pacientes con linfadenectomía paraaórtica

Localización ganglionar	Riesgo intermedio (n/total)	Alto riesgo (n/total)	p
Paraaórticos +	7.7% (8/103)	21.2% (7/33)	0.03

**Tabla 66:** Comparación de afectación ganglionar en pacientes con linfadenectomía pélvica y paraaórtica (riesgo intermedio vs alto riesgo)

Localización ganglionar	Riesgo intermedio (n/total)	Alto riesgo (n/total)	p
Paraaórticos +	7.76% (8/103)	21.2% (7/33)	<b>0.03</b>
Pélvicos - y PA -	91.2% (94/103)	69.6% (23/33)	<b>0.004</b>
Pélvicos + y PA -	0.97% (1/103)	3.03% (1/33)	0.39
Pélvicos + y PA +	5.82% (6/103)	15.1% (5/33)	<b>0.08</b>
Pélvico - y PA +	1.94% (2/103)	6.06% (2/33)	0.22

## 6.2 Comparación de estadificación FIGO 2009

En la estadificación definitiva los estadios iniciales representaron el 89.9% de los tumores de riesgo intermedio y el 70.9% de los de alto riesgo, los estadios localmente avanzados el 2,34% en el riesgo intermedio y el 11.8% en el grupo de alto riesgo, hubo afectación ganglionar en el 5.7% del grupo de riesgo intermedio y en el 10.5% del grupo de alto riesgo y se hallaron metástasis a distancia en el 0.2% del grupo de riesgo intermedio y en el 1.3% del alto riesgo.

**Tabla 67:** Estadificación FIGO 2009 riesgo intermedio/alto riesgo

Estadio FIGO	% Riesgo intermedio	% Alto riesgo
IA	49.6	2.63
IB	16.9	36.8
II	23.4	31.5
IIIA	2.08	9.2
IIIB	0.26	2.6
IIIC	5.7	10.5
IVA	0	1.3
IVB	0.2	0
Desconocido	0	3.9

### 6.3 Comparación de recurrencia local y metástasis

Al analizar la tasa de recurrencias entre ambos grupos no hallamos diferencias significativas en el número de recurrencias a nivel local ( $p=0.19$ ).

En cambio sí que hallamos diferencias en la tasa de recurrencias a distancia entre ambos grupos ( $p=0.001$ ).

**Tabla 68:** Comparación de recurrencias entre riesgo intermedio y alto riesgo

	Riesgo intermedio (n/total)	Alto riesgo (n/total)	p
Recurrencia local	5,22% (20/383)	8% (6/75)	0.19
Recurrencia a distancia	4,96% (19/383)	25% (19/75)	<b>0.001</b>

## 6.4 Comparación de supervivencia riesgo intermedio/alto riesgo

### 6.4.1 Supervivencia global

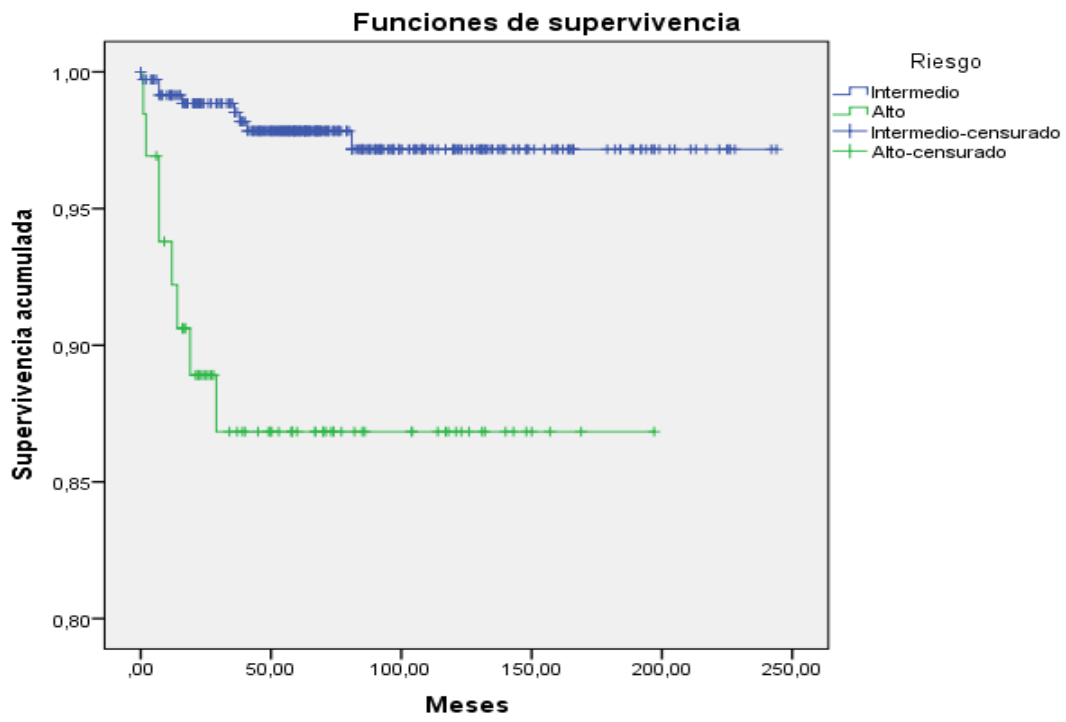
El Log-rank test muestra significación para la distribución de las curvas de supervivencia global en referencia a la clasificación como tumor endometrioide de intermedio o alto riesgo de recurrencia, con una  $p < 0.001$

La tasa de supervivencia global fue de 97.8 y 87.7 % respectivamente

**Tabla 69:** Supervivencia global según riesgo de recurrencia

	N	Muertes (n)	Tiempo de media de supervivencia, meses (IC: 95%)	% Superviven- cia global	p
Riesgo intermedio	358	8	238.1 (234-242.2)	97.8	
Alto riesgo	65	8	172.6 (156.8-188.4)	87.7	
Total	423	16	234.3 (229.6-239)	96.2	<b>&lt;0.001</b>

Figura 16: Supervivencia global según riesgo de recurrencia





### 6.4.2 Supervivencia libre de enfermedad

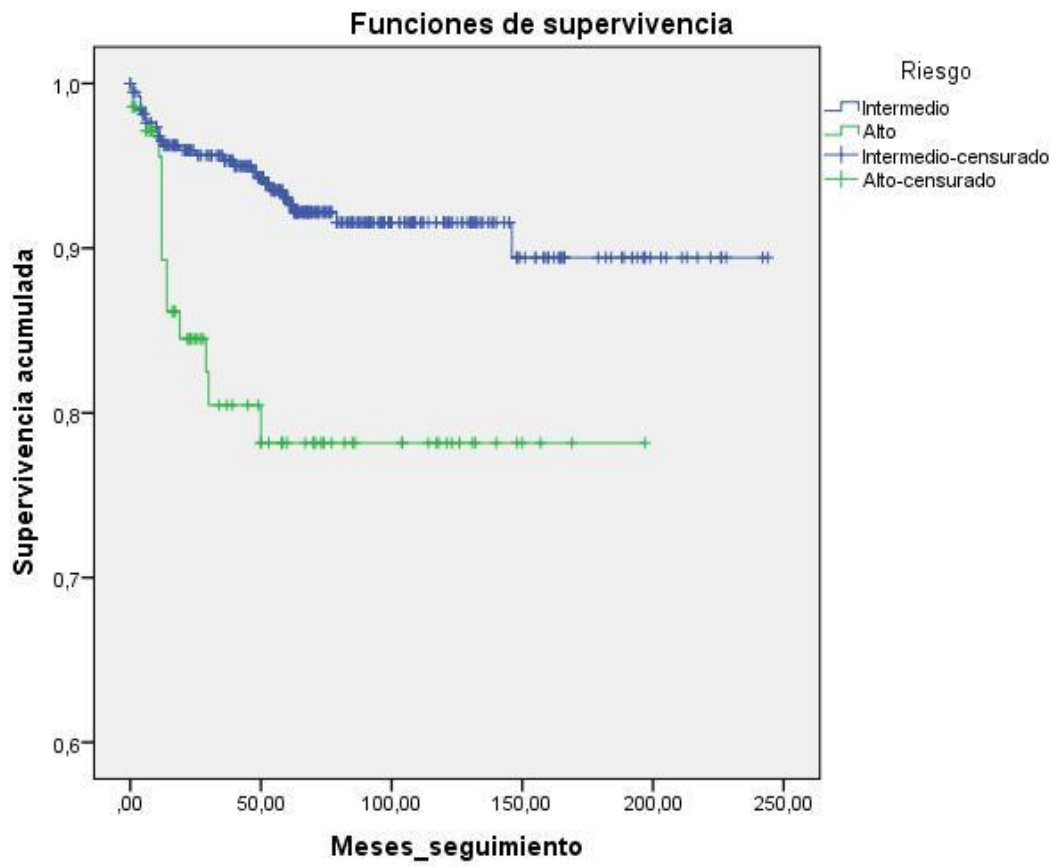
La supervivencia libre de enfermedad según el riesgo recurrencia (intermedio vs alto riesgo) fue de 92.9% vs 81.7%.

La comparación univariante mediante el Log-rank test mostró una clara significación para la distribución de las curvas de supervivencia en referencia al riesgo de recurrencia ( $p=0.001$ ).

**Tabla 70:** Supervivencia libre de enfermedad según riesgo de recurrencia

	N	Recurrencias (n)	Tiempo de supervivencia libre de enfermedad, meses (IC: 95%)	% SLE	p
Riesgo intermedio	382	27	223.9 (216.2-231.7)	92.9	
Alto riesgo	71	13	158.2 (139.2-177)	81.7	
Total	453	40	219.6 (212-227.2)	91.2	<b>0.001</b>

**Figura 17:** Supervivencia libre de enfermedad según riesgo de recurrencia





## 7. DISCUSIÓN

### 7.1 Aportaciones del estudio

Contamos con una amplia base de datos de 726 pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio que nos ofrece datos epidemiológicos e histopatológicos útiles sobre la población de nuestra área.

Dentro de la base de datos general tenemos recogidos 383 casos de cáncer de endometrio de riesgo intermedio de recurrencia, creemos que es una n suficiente para poder analizar las características clínicas e histopatológicas de dicho grupo.

Nuestro estudio abarca un periodo de 15 años, con una mediana de 142.5 meses de seguimiento postoperatorio que nos permite realizar una valoración adecuada de la supervivencia total y libre de enfermedad del cáncer de endometrio y una observación de la evolución en las técnicas quirúrgicas en nuestro centro.

Al no existir estudios randomizados adecuados sobre la idoneidad de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica en el grupo de riesgo intermedio de recurrencia del cáncer endometrioide creemos que nuestra serie nos permite sacar conclusiones sobre el estudio preoperatorio, la afectación ganglionar tratamiento recibido y seguimiento de las mismas.

Todos los miembros del equipo quirúrgico de nuestra unidad están especializados en ginecología oncológica con un periodo de formación adecuado para dicha subespecialidad, por lo tanto están capacitados para realizar la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio de una manera adecuada y homogénea.

## 7.2 Limitaciones del estudio

Aunque nuestro número de pacientes es comparable al de otros estudios sobre el tema existentes en la literatura, el hecho de que sea un estudio de tipo descriptivo hace que existan limitaciones en la potencia estadística del mismo: la ausencia de un grupo control para la comparación de las variables no nos permite calcular cuan exactamente nuestros resultados dependen de factores aleatorios diferentes a los evaluados.

Al realizar la selección de pacientes de manera retrospectiva, una vez analizados los resultados anatomopatológicos definitivos, no se ha podido influir sobre el tratamiento quirúrgico a realizar en primera instancia.

La falta de concordancia entre el estudio preoperatorio y el resultado definitivo, tanto a nivel histológico como de imagen y la imposibilidad de estudio intraoperatorio, hace que existan casos de infratratamiento quirúrgico, ya que la decisión terapéutica se basó en la información preoperatoria.

Al tratarse de un estudio retrospectivo que abarca un período de tiempo de 15 años puede existir cierta variabilidad en los protocolos de tratamiento tanto quirúrgicos como de tratamiento adyuvante, aplicados a las pacientes en nuestro centro, por lo que esto añade un sesgo extra al cálculo de los resultados.

Al abarcar un período de tiempo tan amplio tenemos una tasa de pérdidas de seguimiento (4.69%) que también pueden representar un sesgo en el cálculo final de la supervivencia total y el período libre de enfermedad.

### **7.3 Comparación de nuestros resultados con la literatura existente**

La FIGO estableció en 1988 y continuó recomendando en la revisión de 2009, que la estadificación del cáncer de endometrio inicial era quirúrgica, siendo preceptiva la realización de histerectomía más doble anexectomía y linfadenectomía pélvica y paraaórtica (61).

Dicha estadificación se basaba en unos factores pronósticos de supervivencia tales como la infiltración miometrial, el grado de diferenciación, la afectación cervical, la afectación ganglionar, la afectación anexial y la presencia de metástasis abdominales y a distancia. La mayoría de estos factores histopatológicos se han estudiado en todos los casos de nuestra en los que la cirugía de estadificación se basó en las histerectomía total + anexectomía bilateral.

El estudio ganglionar en cambio sólo se ha realizado en algunos: la linfadenectomía pélvica se realizó en todos los casos menos en aquellos que existió una contraindicación quirúrgica para la técnica. La linfadenectomía paraaórtica, en cambio, se realizó sólo en aquellos casos que cumplieron ciertos criterios en el estudio preoperatorio:

- Infiltración miometrial > 50%
- Grado histológico G3
- Presencia de afectación ganglionar pélvica y/o paraaórtica

La discusión sobre la necesidad o no del estudio histopatológico de los ganglios en los estadios iniciales del cáncer endometrioide sigue siendo el tema más controvertido en el tratamiento del cáncer de endometrio.

Debido a que la tasa de afectación ganglionar no es muy alta: 9% de afectación ganglionar pélvica y 6% paraaórtica con estadio I clínico inicial (76), algunos autores creen que no está justificado someter a la paciente a la morbilidad y a los posibles riesgos de lesión de estructuras vecinas que la técnica conlleva.

Los defensores del estudio ganglionar se basan en que su realización permite un diagnóstico y un pronóstico más ajustado de la enfermedad, un posible efecto debulking y una mejor planificación del tratamiento adyuvante (128).

### **7.3.1 Afectación ganglionar sobre supervivencia global y periodo libre de enfermedad**

La afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos independientes más importantes en el cáncer de endometrio.

En nuestra serie de 527 pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio endometriode la afectación ganglionar observada en el grupo de bajo riesgo fue del 1.42%, que concuerda con lo publicado en la literatura, mientras que en el grupo de Riesgo Intermedio fue del 7% y en el de alto riesgo del 17%.

También la afectación paraaórtica aislada en el grupo de Riesgo Intermedio (1.94%) concuerda con lo publicado por Mariani (80).

En el grupo de Riesgo Intermedio hemos observado una supervivencia total del grupo de riesgo intermedio del 97.8%.

Aunque la supervivencia total y la supervivencia libre de enfermedad son mayores en las pacientes a las que se realizó linfadenectomía, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: 98.1% vs 95.3% ( $p=0.21$ ) y 93.2% vs 91.2% ( $p=0.52$ ) respectivamente.

En cambio, sí que hallamos diferencias significativas en la supervivencia global según la existencia de afectación ganglionar o no: 89.5% vs 98.9% respectivamente ( $p=0.01$ ), La supervivencia libre de enfermedad también es estadísticamente menor cuando existe afectación ganglionar: 69.6% vs 94.7% ( $p<0.001$ ).

Creasman (76) ya halló una supervivencia de hasta el 90% a los 5 años en los estadios iniciales del cáncer de endometrio que disminuía hasta un 57% si existía afectación ganglionar. La supervivencia total en nuestro grupo y su disminución conforme existe afectación ganglionar coincide con lo publicado en la literatura.

Hasta ahora múltiples estudios (81,82) no habían hallado beneficio en la supervivencia en las pacientes sometidas a linfadenectomía con cáncer de endometrio inicial, aunque recientemente Eggeman ha publicado mejoría en la supervivencia tras linfadenectomía pélvica en el grupo de riesgo intermedio y alto (129).

### **7.3.2 Clasificación de riesgo de recurrencia y afectación ganglionar y factores histopatológicos de pronóstico**

En 1987 el grupo de Creasman elaboró una clasificación de riesgo de afectación ganglionar del cáncer de endometrio basada en la profundidad de la invasión miometrial y en el grado histológico (76). Posteriormente, en el año 2000, Mariani publicó los Criterios de Mayo: criterios histopatológicos de la pieza quirúrgica en los que se basaba para clasificar los cánceres endometrioides en bajo y alto riesgo de afectación ganglionar. El grupo de bajo riesgo eran aquellos tumores que contaban con grado histológico 1 y 2, tamaño tumoral menor o igual a 2 cm e infiltración miometrial menor o igual al 50%. En este estudio observó una afectación ganglionar del 5% y una supervivencia del 97% en el grupo clasificado como de bajo riesgo según dichos criterios (128). Posteriormente



publicó la correlación de dichos factores con la afectación ganglionar en 422 pacientes (80). Otros estudios posteriores han apoyado la potencia de predicción de la afectación ganglionar de esta clasificación observando tan sólo una afectación ganglionar del 0.8% en aquellos tumores clasificados como de bajo riesgo (130).

En nuestro centro seguimos una clasificación de riesgo de recurrencia basada en la estadificación FIGO de 2009.

**Tabla 71:** Clasificación de riesgo de recurrencia en estadios iniciales según FIGO 2009

Grupo de riesgo	Estadio y grado histológico
Bajo riesgo	IA G1 y G2
Riesgo intermedio	IA G3 IB G1 y G2 II G1 y G2
Alto riesgo	IB G3 II G3 Cualquier Tipo II
Factores de mal pronóstico adicionales	Edad mayor a 60 años Tamaño tumoral mayor a 2 cm Infiltración linfovascular

### 7.3.3 Estudio preoperatorio

#### -Estudio histopatológico

En nuestro centro el estudio histológico preoperatorio es la base sobre la que tomamos las actitudes terapéuticas ya que no contamos con la posibilidad de estudio intraoperatorio.

Como método para tomar la muestra utilizamos el aspirado endometrial, como está recomendado en las guías de práctica clínica, ya que en más de un 90% de los casos puede tomarse una muestra adecuada para estudio (88).

Analizamos los resultados de nuestra serie en cuanto a la exactitud en el diagnóstico de la biopsia preoperatoria observando una sensibilidad de 0.85 y una especificidad de 0.30 para el diagnóstico del tipo histológico endometriode.

Para los tipos histológicos escamoso, mucinoso y villoglandular no existe un número suficiente de casos para realizar un análisis adecuado.

La correlación del grado histológico preoperatorio y definitivo no fue muy alta: una concordancia del 46.6% para el G1 (sobrestimado en casi un 10% de los casos), del 14% para el G2 y del 41.7% para el G3 (infraestimado en un 27% de los casos).

### **-Estudio de imagen**

La resonancia magnética (RM) es considerada la prueba de imagen más exacta actualmente para el análisis de la infiltración miometrial debido a la calidad de la resolución del contraste entre los tejidos blandos (131).

En nuestra serie hemos observado una sensibilidad de 0.33 y una especificidad de 0.88, con una exactitud en el test del 70.4% y un valor predictivo negativo del 73%. Dichos resultados son inferiores a los publicados en el estudio de Leisby (132) que obtiene una sensibilidad de 0.87 y especificidad de 0.57, aunque no tan diferentes de otros estudios con mayor variabilidad en los resultados con sensibilidades del 50 al 89% y especificidad del 81 al 100% (133,134).

Para el estudio de la afectación ganglionar observamos una sensibilidad de 0.33 y una especificidad de 0.97 con un VPN del 95% y una exactitud del 92%. Estos resultados sí que coinciden con otros estudios que observan sensibilidades bajas pero con una alta especificidad para el diagnóstico de la afectación ganglionar (135) en el cáncer de endometrio endometriode.

### **7.3.4 Relación de factores pronósticos y afectación ganglionar**

Tras analizar la relación de los factores pronósticos histopatológicos y la afectación ganglionar en nuestra serie observamos que la infiltración miometrial mayor al 50% y la presencia de infiltración linfovascular fueron los dos factores más intensamente asociados a la presencia de afectación ganglionar pélvica: OR:4.6(IC95%:1.7-12.3) y OR: 12,8(IC95%: 4.8-34.3) respectivamente) y paraaórtica: OR:7.7(IC95%:0.95-65.6) y 7,5 (IC95%: 1,42-39.6) respectivamente. El aumento del grado de diferenciación no se correlacionó con aumento de riesgo de afectación ganglionar paraaórtica, sí de aumento de riesgo de afectación pélvica ( $p=0.021$ ). Tampoco la edad mayor a 60 años se asoció a una mayor presencia de afectación ganglionar ( $p= 0.27$ ).

Por lo tanto, de los tres Criterios de Mayo enunciados por Mariani, dos de ellos, grado histológico e infiltración miometrial mayor al 50% sí que se relacionan en nuestra serie con una mayor afectación ganglionar, mientras que en el caso del tamaño tumoral mayor a 2 cm no se observó esta relación.

En nuestro estudio, la correlación entre el grado de diferenciación y la afectación ganglionar coinciden con lo publicado por Mariani: <2% de afectación linfática en los bien

diferenciados (G1) y > 7% en los tumores moderadamente diferenciados (donde el 89.5% de los casos tenían infiltración miometrial mayor al 50%) (128).

Según una revisión de la SEER publicada en 2014 (136) debido a la baja incidencia de afectación ganglionar en grado histológico 1 deberían considerarse de bajo riesgo de recurrencia y por tanto obviarse la linfadenectomía aquellos tumores con grado histológico 1 y tamaño tumoral menor a 3 cm en la biopsia peroperatoria. En nuestra serie no encontramos ningún caso de afectación linfática con grado histológico 1 a pesar de que el 50.5% de los casos tienen un tamaño tumoral mayor a 2 cm. Ante estos resultados, el contar con la posibilidad de biopsia intraoperatoria nos permitiría obviar la linfadenectomía en un espectro de tumores con afectación ganglionar muy baja a los que actualmente les estamos realizando la técnica, ya que la biopsia preoperatoria nos informa de un grado histológico superior al que existe en la biopsia definitiva en un 9.4% de los casos.

### **7.3.5 Factores pronósticos y efecto sobre recurrencias**

Acorde con lo publicado en la literatura, en nuestro estudio el único factor pronóstico histopatológico que se relacionó con un aumento de las recurrencias a distancia es la presencia de infiltración linfovascular ( $p < 0.001$ ).

La realización o no de linfadenectomía no representó una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de recurrencias ni a nivel local ni a distancia.

Al contrario de lo observado en otros estudios (117), nosotros no observamos una disminución estadísticamente significativa en las recurrencias locales en las pacientes sometidas a radioterapia.

### 7.3.6 Tratamiento adyuvante

Como indica la guía ASRO (137), en aquellas pacientes con afectación ganglionar está indicada la realización de radioterapia externa pélvica con extensión lumboaórtica en caso de existir afectación paraaórtica.

En nuestro estudio un 90% de las pacientes con ganglios pélvicos positivos recibieron radioterapia externa, en aquellas en las que no se aplicó se debió a comorbilidad que contraindicaba el tratamiento o a enfermedad avanzada donde se consideró más adecuado el tratamiento quimioterápico, en el 75% de estos casos la pauta quimioterápica más utilizada se basó en carboplatino y taxol.

Existe una modificación de los criterios del tratamiento adyuvante, basada en las recomendaciones de las ESMO de 2008, que amplía el uso de la quimioterapia en los cánceres de endometrio endometriode, hecho que representa un nuevo sesgo en el análisis de resultados de nuestra serie al compararlo con las pacientes tratadas en los años previos.

El 100% de las pacientes con afectación paraaórtica recibieron RT lumboaórtica por lo que la información histopatológica de la afectación ganglionar se empleó para planificar el tratamiento adyuvante en todos los casos.

En nuestra serie observamos que el grupo que se sometió a tratamiento radioterápico presentó menor tasa de recurrencia local que el que no la recibió pero no existieron diferencias significativas (3.6% vs 5%,  $p=0.48$ ).

### **7.3.7 Análisis del grupo de alto riesgo de recurrencia y comparación con el grupo de riesgo intermedio**

Al comparar los dos grupos según la clasificación de riesgo de recurrencia observamos diferencias evidentes en la historia natural del tumor que confirman la necesidad de clasificarlos en entidades histopatológicas distintas:

-Tanto la afectación pélvica (6.25% vs 12.5%) como paraaórtica (7.7% vs 21.2%) fue mayor en el grupo de alto riesgo aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas.

-Observamos un aumento significativo en la tasa de metástasis a distancia en el grupo de alto riesgo (25.3% vs 4.9%) ( $p=0.001$ ).

-La supervivencia total y libre de enfermedad fueron significativamente menores en el grupo de alto riesgo frente al de riesgo intermedio: 87.7% vs 97.8% ( $p<0.001$ ) y 81.7% vs 92.9% ( $p=0.001$ ) respectivamente.

## **7.4 Consideraciones sobre la necesidad y Extensión de la linfadenectomía**

La necesidad de linfadenectomía y la extensión de la disección ganglionar en el cáncer de riesgo intermedio de recurrencia es un tema en continua revisión.

Estudios retrospectivos con grandes bases de datos han comparado el efecto de la linfadenectomía en los estadios iniciales del cáncer de endometrio endometriode, observando tan sólo beneficio en la supervivencia en aquellos casos con grado histológico mal diferenciado (138), no así en los grados histológicos bien diferenciados.

Los únicos dos estudios randomizados publicados sobre linfadenectomía en cáncer de endometrio:

El estudio de Panici contaba con 514 pacientes (82) y el estudio ASTEC con 1408 (81), ninguno de los dos observaron diferencias en la supervivencia ni en el período libre de enfermedad entre el grupo al que se realizó linfadenectomía y al que no, siendo su recomendación la no realización de linfadenectomía en dichos estadios, aunque ambos estudios fueron cuestionados por no emplear los datos histopatológicos del estudio ganglionar para planificar el tratamiento adyuvante.

Otros autores defienden la necesidad del estudio ganglionar para un correcto tratamiento adyuvante en todos los casos no clasificados como de bajo riesgo: Mariani en 2008 ya publicó una afectación ganglionar del 16% en los cánceres endometrioides de riesgo intermedio y alto de recurrencia.

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo con 1502 pacientes en las que se dividió según su riesgo de recurrencia y sí se realizó linfadenectomía o no, se observó

que la realización de linfadenectomía, tanto sólo pélvica, como pélvica y paraaórtica, conllevó una reducción en la mortalidad en el grupo de riesgo intermedio (129).

En cuanto a los límites anatómicos de la disección de la linfadenectomía en ambos están establecidos: La linfadenectomía pélvica debe abarcar los territorios de los vasos ilíacos internos y externos y del espacio obturador y la linfadenectomía paraaórtica debe abarcar desde el territorio de la arteria ilíaca común hasta la vena renal.

Pero en el cáncer endometriode de riesgo intermedio no está clara la necesidad de la realización de la linfadenectomía y por lo tanto tampoco la extensión y el número de ganglios que debe tener la misma.

Algunos autores creen que la palpación y extracción de aquellas adenopatías visibles si las hubiera es suficiente. Otros autores apoyan la realización de un muestreo ganglionar y un tercer grupo cree en la realización de una linfadenectomía pélvica y paraaórtica completa dentro de los límites anatómicos ya descritos, ya que, como describió Mariani en 2008 (80), el 77% de las pacientes que cuentan con enfermedad ganglionar paraaórtica ésta se localiza por encima de la arteria mesentérica superior.

En estudios retrospectivos se ha observado que el muestreo ganglionar amplio ha reportado mejorías en la supervivencia frente a aquellos casos en los que se ha hecho un muestro menor (139).

Además el número de ganglios extraídos para que se considere que la linfadenectomía ha sido correctamente realizada tampoco está establecido. Según la base de datos del National Cancer Institute un contaje correcto de ganglios sería de 21 a 25 ganglios por linfadenectomía (140) por lo que según esta estimación, el número de ganglios extraídos en nuestra serie (mediana de 12 ganglios pélvicos y 3 ganglios paraaórticos) sería claramente inferior.



Aunque el número de ganglios extraídos en nuestra serie es inferior a lo ideal, sobretodo en el caso de la linfadenectomía pélvica, las cifras de afectación ganglionar observadas en nuestra población: 6.25% de afectación pélvica y 7.76% de afectación paraaórtica (incluyendo 2 casos de afectación paraaórtica sin afectación pélvica) creemos que justifican la realización de la técnica.

Además la tasa de complicaciones acontecidas asociadas a la linfadenectomía fue baja (2.08%, siendo tan sólo caso complicación grave) por lo que creemos que no representa un motivo para contraindicar la técnica en manos de cirujanos expertos.

## **7.5 Consideraciones sobre el estudio de pieza quirúrgica: intra vs postoperatoria**

El estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica es una herramienta diagnóstica muy útil para planificar la extensión de la estadificación quirúrgica, dicho estudio nos aporta información del tamaño del tumor, el grado de infiltración tumoral y el tipo y grado histológico, como hemos comentado en nuestra serie no contamos con ningún caso de afectación ganglionar en grados bien diferenciados.

Lamentablemente en nuestro servicio no contamos con este estudio por lo que debemos guiarnos por el estudio preoperatorio (de imagen e histopatológico) y los hallazgos encontrados durante la cirugía.

De todas formas, datos como la presencia de infiltración linfovascular, que en nuestra serie es el factor que más se correlaciona con la afectación ganglionar, no se podrían obtener del estudio intraoperatorio.

## 7.6 Consideraciones sobre el ganglio centinela

Una de las mayores críticas a la realización de linfadenectomía es la presencia de complicaciones asociadas, principalmente el linfedema postquirúrgico y la lesión de estructuras vasculares vecinas, sobretodo en la región paraaórtica.

Para disminuir la incidencia de complicaciones y ajustar el tratamiento quirúrgico a las pacientes que realmente pueden beneficiarse del estudio ganglionar, en los últimos años se ha empezado a introducir la técnica del ganglio centinela en el ganglio de endometrio. Debido al doble drenaje linfático del útero, a los vasos ilíacos por los vasos uterinos y a la aorta a través de los vasos gonadales, la técnica de inyección del ganglio centinela no está establecida.

Están descritos principalmente dos vías: la inyección cervical y la inyección peritumoral por vía histeroscópica. Se cree que la primera reflejaría más fielmente el drenaje del cuerpo uterino y la segunda el drenaje del tumor. Pero en los últimos años parece que los buenos resultados de detección obtenidos con la técnica cervical superan a los de la inyección intratumoral, posiblemente debido a la facilidad de la técnica que conlleva una menor curva de aprendizaje (136). En un meta-análisis de 26 estudios se observó que la técnica que se relacionaba con una mayor tasa de detección fue la de la inyección a nivel cervical (111).

Por otro lado, tampoco está establecido cual es el trazador idóneo, clásicamente se ha utilizado el nanocoloide de tecnecio a veces asociado a la inyección de un colorante como el azul de metileno, pero dicha técnica requiere de la colaboración con el servicio de medicina nuclear para su detección. Recientemente se han publicado estudios con verde de indocianina que parece mejorar los resultados de los trazadores previos para identificar las rutas linfáticas (141).

Son necesarios futuros estudios para determinar cuándo está indicada la técnica del ganglio centinela, cuál es el trazador adecuado y cuál es el mejor lugar para realizar la inyección del mismo.

En nuestro hospital actualmente no se está realizando esta técnica, quizá en un futuro próximo comience a aplicarse en los casos de carcinoma endometrioide con riesgo intermedio de recurrencia.



## 8. CONCLUSIONES

- 1) Aunque no hemos observado que la realización de linfadenectomía conlleve un aumento significativo de la supervivencia global y del periodo libre de enfermedad, sí que la presencia de afectación ganglionar ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para la disminución de ambos ( $p=0.03$  y  $p=0.001$  respectivamente).
- 2) El estudio preoperatorio, histopatológico y de imagen, ayuda en la planificación de la cirugía de estadificación y la necesidad de realización de linfadenectomía.
- 3) La invasión miometrial profunda, el grado histológico indiferenciado y afectación linfovascular son factores de riesgo de afectación ganglionar en el análisis univariante.
- 4) Tan sólo la afectación del espacio linfovascular ha demostrado ser un factor de riesgo en análisis multivariante para el desarrollo de recurrencias a distancia ( $p<0.001$ ).
- 5) El conocimiento del status ganglionar en la planificación del tratamiento adyuvante, con ampliación del campo de radioterapia a zona lumboaórtica en las

pacientes con ganglios aórticos afectos, ha sido beneficioso en el control de la recurrencia ha dicho nivel.

6) El grupo de alto riesgo de recurrencia es una entidad con un pronóstico más desfavorable que el cáncer de riesgo intermedio, ya que presenta una mayor tasa de afectación ganglionar, un mayor número de recurrencias a distancia y una disminución de la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad.

7) Debido a la disminución en la supervivencia global y periodo libre de enfermedad de las pacientes con afectación ganglionar y a la baja tasa de complicaciones de la linfadenectomía, creemos preceptiva su realización en el cáncer de riesgo intermedio de recurrencia.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Jemal A, Brey F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61 (2): 69-90.
- 2) WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012.
- 3) Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Oct;119 Supl 2:S110-7.
- 4) <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
- 5) Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317.
- 6) Barakat RR, Park RC, Grigsby PW, et al. Corpus: Epithelial Tumors . IN: Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 2nd, Hoskins WH, Perez CA, Young RC(Eds), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997. P 859.
- 7) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Tamoxifen and endometrial Cancer. Committee opinion 232. ACOG 2000; Washington, DC.
- 8) Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1640.
- 9) Persson I, Adami HO, Bergkvist L, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with estrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989; 298: 147.



- 10) Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormones replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543.
- 11) The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA*. 1996 Feb 7;275 (5):370-5.
- 12) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin L, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2011; 378:771.
- 13) Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jonsson L, Eriksen PS, Ottesen B. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 23-9.
- 14) Kalandidi A, Tzonou A, Lipworth L, Gamatsi I, Filippa D, Trichopoulos D. A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables. *Oncology* 1996; 53: 354-59.
- 15) Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2007; 107:159.
- 16) Kwon JS, Scott JL, Gilks CB , et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch Syndrome . *J Clin Oncol* 2011; 29:2247.
- 17) Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358.

- 18) Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis, *Br J Cancer* 2008; 99:434.
- 19) Soliman PT, Wu D, Tortolero- Luna G et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106: 2376.
- 20) Stockwell HG, Lyman GH. Cigarette smoking and the risk of female reproductive cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 35-40.
- 21) Lawrence C, Tessaro I, Durgerian S, Caputo T, Richart R, Jacobson H, Greenwald P. Smoking, body weight, and early-stage endometrial cancer. *Cancer* 1987; 59: 1665-69.
- 22) Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132:3456S.
- 23) Norasate Samarntjai et al, Molecular Profiling of Endometrial Malignancies. *Obstetrics and Gynecology International*, volume 2010.
- 24) Bokham et al, Two pathogenetic types of endometrial carcinoma, *Gynecologic Oncology*, vol 15, no.1, pp.10—17, 1983.
- 25) S. N. Westin et al, Molecular clustering of endometrial carcinoma based on estrogen-induced gene expression. *Cancer biology and Therapy*, vol. 8, no.22, pp 2126-2135, 2009.
- 26) J.LHecht and G.L. Mutter, Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of Clinical Oncology*, vol.24, no.29, pp4783-4791.
- 27) X Matias-guiu et al, Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Human pathology*, vol.32, no.6, pp.569-577, 2001.

- 28) L. A. Meyer et al. Endometrial cáncer and Lynch Syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer control*, vol, 16, no.1, pp 14-22, 2009.
- 29) A. Di Cristofano et al. Endometrial carcinoma. *Annual review of pathology*, vol.2, pp.57-85, 2007.
- 30) Molecular genetic changes in epithelial stromal and mixed neoplasms of the endometrium. *Pathology*, vol 39, no. 1, pp.46-54, 2007.
- 31) D.Llobet et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and the therapeutic viewpoints. *Journal of clinical pathology*, vol. 62, no.9, pp. 777-785, 2009.
- 32) J. Prat, A. Gallardo, M Cuatrecasas, and L. Catasús. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*, vol.39, no.1, pp.72-87,2007.
- 33) A Doll et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, vol.108, no.3-5,pp 221-229,2008.
- 34) L Catasus et al. Concomitant PI3K-AKT and p-53 alterations in endometrial carcinoma are associated with poor prognosis. *Modern pathology*, vol, 22, no4, pp.522-529, 2009.
- 35) N.Bansal et al. The molecular biology of endometrial cancers and the implication for pathogenesis, classification and targeted therapies. *Cancer control*, vol 16, no.1, pp 8-13, 2009.
- 36) Y Karamurzin et al. DNA mismatch repair deficiency in endometrial carcinoma. *International journal of Gynecological Pathology*, vol 28, no.3, pp.239-255, 2009.

- 37) M.E. Shermas et al: p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Human Pathology* , vol 26, no.11, pp.1268-1274,1995.
- 38) F-S Liu. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwanese Journal of obstetrics and Gynecology*, vol.46, no.1, pp.26-32, 2007.
- 39) Grimes DA, Economy KE: Primary prevention of gynecologic cancers. *Am j Obstet Gynecol* 172:227-235, 1995.
- 40) Mutter GL et al. Changes in endometrial PTEN expression through-out the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 85:177-185, 2001.
- 41) Zheng W et al. Involution of PTEN-null endometrial glands with progestin therapy. *Gynecol Oncol* 92:1008-1013, 2004.
- 42) Wu H et al. Hypomethylation-linked activation of PAX2 mediates tamoxifen-stimulated endometrial carcinogenesis. *Nature* 438:981-987, 2005.
- 43) S.F. Lax et al. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows archv*, vol.444, no.3, pp.213-233, 2004.
- 44) R. Pilarski. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *Journal of the genetic counseling*. Vol.18, pp.1, pp.13-27, 2009.
- 45) S. M. Trmkin et al. Current treatment of metastatic endometrial cancer. *Cancer control*, vol.16, no.1,pp.38-45,2009.
- 46) A gaducci et al. Molecular target therapies in endometrial cancer: from the basic research to the clinic. *Gynecological Endocrinology* vol.24, no.5, pp.239-249, 2008.

- 47) A. A Kamat et al. Clinical and biological significance of vascular endothelial growth factor in endometrial cancer. *Clinical cancer research*, vol.13, no.24, pp.7487-7495,2007.
- 48) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. *Nature*. 2013 May 2; 497(7447):67-73. Erratum in: *Nature*. 2013 Aug 8; 500(7461):242.
- 49) Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial carcinoma. En: Kurman RJ. Editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Nueva York: Springer-Verlag, 1995: 439-86.
- 50) Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, Advani H. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma: Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1991; 68: 2293-302.
- 51) Friedman AJ, Ravnkar VA, Barbieri RL. Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and nonsmokers. *Fertil Steril* 1987; 47: 398-401.
- 52) Sivridis E, Giatromanolaki A. Endometrial adenocarcinoma: beliefs and scepticism. *Int J Surg Pathol* 2004; 12:99-105).
- 53) Taylor RR, Zeller J, Libermann RW, et al. An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74:3-6.
- 54) Lax S, Kurman RJ, Pizer ES, et al. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advanced-stage tumors

- with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1201-1208.
- 55) Ross JC et al, Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. *Am J Surg Pathol* 7:715-729.
- 56) Abeler VM et al, Undifferentiated carcinoma of the endometrium. A histopathologic and clinical study of 31 cases. *Cancer* 68:98-105.
- 57) Sherman JE et al, Uterine serous carcinoma . A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J surg Pathol* 16: 600-610.
- 58) Prat J. Prognostic parameters in endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 35:649-662.
- 59) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, 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* 1991; 40:55-65.
- 60) International Colaboration on Cancer Reporting (ICCR), *Int J Gynecol Pathol* 2013, 32:45-65
- 61) The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecologic Oncology* 115 (2009) 325–328
- 62) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 86:38–44.
- 63) Takeshima N, Nishida H, Tabata T, et al. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001; 82:470–3.

- 64) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Stage IIIc endometrioid corpus cancer includes distinct subgroups. *Gynecol Oncol* 2002; 87:112–117.
- 65) McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, et al. Analysis of FIGO Stage IIIc endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2001; 81:273–278.
- 66) Antonio Gil-Moreno, MD, PhD, Berta Díaz-Feijoo, MD, Sergio Morchón, MD, and Jordi Xercavins, MD, PhD. Analysis of survival after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy compared with the conventional abdominal approach for early-stage endometrial carcinoma: A review of the literature. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2006;13, 26–35
- 67) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009; 27(32):5331–6.
- 68) Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(8):763–71.
- 69) Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol* 2000; 13:309-327.
- 70) Hanson MB, van Nagell JR, Powell DE. The prognostic significance of lymphovascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55:1753-1757.
- 71) Sivridis E, Buckley CH, Fox H. The prognostic significance of lymphatic vascular space invasion in endometrial adenocarcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:991-994.

- 72) Gal D, Recio FO, Zamurovic D, et al. Lymphovascular space involvement: A prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1991; 42:142-145.
- 73) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 2003; 89:236-242.
- 74) Crum CP, Lee KR (eds). *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Elsevier-Saunders: Philadelphia 2006
- 75) Boronow RC. Surgical staging of endometrial cancer: Evolution, evaluation, and responsible challenge. A personal perspective. *Gynecol Oncol* 1997; 66:179-189.
- 76) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035.
- 77) N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant, T. Bosse, A. González-Martín, J. Ledermann, C. Marth, R. Nout, D. Querleu, M.R. Mirza & C. Sessa the ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group<sup>†</sup> ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup> *Annals of Oncology* 0: 1–26, 2015.
- 78) Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16):3668–75.



- 79) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;376(9741):594.
- 80) Andrea Mariani, Sean C. Dowdy, William A. Cliby, Bobbie S. Gostout, Monica B. Jones, Timothy O. Wilson. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic Oncology* 109 (2008) 11–18.
- 81) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009; 373(9658):125–36.
- 82) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1707–16.
- 83) Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34:717.
- 84) Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:368.
- 85) Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int* 2010; 16:9.

- 86) Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280:1510.
- 87) Torres ML, Weaver AL, Kumar S, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol* 2012; 120:998.
- 88) Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89:1765.
- 89) Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:558.
- 90) Beddy P, Moyle P, Kataoka M, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2012; 262:530.
- 91) Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008; 8:8.
- 92) Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108:486.

- 93) Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol* 2009; 19:1529.
- 94) Haldorsen IS, Salvesen HB. Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques. *Clin Radiol* Jan 2012;67(1):2-12.
- 95) Olawaiye AB, Rauh-Hain JA, Withiam-Leitch M, et al. Utility of pre-operative serum CA-125 in the management of uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 110:293.
- 96) Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, et al. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:243.e1.
- 97) Patsavas K, Woessner J, Giolda B, et al. Optimal surgical debulking in uterine papillary serous carcinoma affects survival. *Gynecol Oncol* 2011; 121:581.
- 98) Shih KK, Yun E, Gardner GJ, et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 122:608.
- 99) Palomba S, Falbo A, Mocciaro R, et al. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol* 2009; 112:415.
- 100) De la Orden SG, Reza MM, Blasco JA, et al. Laparoscopic hysterectomy in the treatment of endometrial cancer: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15:395.

- 101) Gaia G, Holloway RW, Santoro L, et al. Robotic-assisted hysterectomy for endometrial cancer compared with traditional laparoscopic and laparotomy approaches: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1422.
- 102) Escobar PF, Fader AN, Rasool N, Espalliat LR. Single-port laparoscopic pelvic and para-aortic lymph node sampling or lymphadenectomy: development of a technique and instrumentation. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:1268.
- 103) 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.
- 104) Pierga JY, Dieras V, Paraiso D, et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with combination of etoposide, cisplatin, and 5-fluorouracil: a phase II study. *Gynecol Oncol* 1996; 60:59.
- 105) Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, et al. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:905.
- 106) 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.
- 107) Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:463.
- 108) Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005; 105:487.

- 109) Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010; 119:60.
- 110) Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006; 103:714.
- 111) Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011; 123:522.
- 112) Robison K, Holman LL, Moore RG. Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23:8.
- 113) Mavromatis ID, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, et al. Validity of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91:779.
- 114) Case AS, Rocconi 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.
- 115) Egle D, Grisseemann B, Zeimet AG, et al. Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 110:286.
- 116) Marks LB, Yorke ED, Jackson A. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 76:S.

- 117) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:744.
- 118) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M, PORTEC Study Group *Gynecol Oncol*. 2003; 89(2):201.
- 119) Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108(1):226–33.
- 120) Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95(3):266–71.
- 121) Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, et al. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5:CD010681.
- 122) Miller DS, Filiaci G, Mannel R, et al. Randomized Phase III Noninferiority Trial of First Line Chemotherapy for Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. LBA2. Presented at the 2012 Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting, Austin, TX.

- 123) Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:10.
- 124) Kosary C. Cancer of the Corpus Uteri. In SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. NCI, SEER Program, National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.
- 125) Ashman JB, Connell PP, Yamada D, et al. Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of the uterine serosa.
- 126) Connell PP, Rotmensch J, Waggoner S, et al. The significance of adnexal involvement in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;74:74-9. *Gynecol Oncol* 2001;82:338-43.
- 127) Organización Mundial de la Salud. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Agosto de 2010, de: [http://whqlibdoc.who.int/trs/who\\_trs\\_894.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_894.pdf).
- 128) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506–19.
- 129) Eggemann H1, Ignatov T1, Kaiser K1, Burger E2, Costa SD1, Ignatov A3. Survival advantage of lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Jan 8.
- 130) Michael R. Milam MD, MPH, James Java, MA, Joan L. Walker, MD, Daniel S. Metzinger, MD, Lynn P. Parker, MD, Robert L. Coleman, MD, and for the

Gynecologic Oncology Group Nodal Metastasis Risk in Endometrioid Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2012 Feb; 119(2 Pt 1): 286–292.

- 131) Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clin Radiol* Jul 2006;61(7):545–55
- 132) Sofie Leisby Antonsen , Lisa Neerup Jensen , Annika Loft , Anne Kiil Bertelsen , Junia Costa ,Ann Tabor. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer — A multicenter prospective comparative study. *Gynecologic Oncology* 128 (2013) 300–308
- 133) Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* May 2008; 31(5):560–6.
- 134) Chung HH, Kang SB, Cho JY, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* Mar 2007; 104(3):654–9.
- 135) Inubashiri E, Hata K, Kanenishi K, Shiota A, Ohno M, Yamamoto Y, et al. Positronemission tomography with the glucose analog [F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose forevaluating pelvic lymph node metastasis in uterine corpus cancer: comparison with CT and MRI findings. *J Obstet Gynaecol Res* Feb 2009;35(1):26–34.
- 136) Roberto Vargas a,b, J. Alejandro Rauh-Hain a, Joel Clemmer a, Rachel M. Clark a, Annekathryn Goodman a,Whitfield B. Growdon. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecologic Oncology* 133



(2014) 216–220.

- 137) Ann Klopp MD, PhD a, Benjamin D. Smith MD a, Kaled Alektiar MD b, Alvin Cabrera MD c, Antonio L. Damato PhD d, Beth Erickson MD. The role of post-operative radiation therapy for endometrial cancer: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* (2014) 4, 137–144
- 138) Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71(3):340–3.
- 139) Kilgore LC, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56(1):29–33.
- 140) Chan JK, Urgan R, Cheung MK, et al. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. *Cancer*. 2007;109: 2454–2460.
- 141) Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, Fontanelli R, Vecchione F, Maccauro M, et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:435-9.

## 10. GLOSARIO

BQT: braquiterapia

CEI: carcinoma intra epitelial

DM: diabetes mellitus

GOG: gynecologic oncology group

FIGO : federación internacional de ginecología y obstetricia

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

ILV: infiltración linfovascular

IM: infiltración miometrial

IMC: índice de masa corporal

IMS: inestabilidad de microsatélites

K: índice de Kappa

LND: linfadenectomía

OMS: organización mundial de la salud

OR: odd ratio

RTE: radioterapia externa

RM: resonancia magnética

PA: ganglios paraaórticos

PE: ganglios pélvicos

PET : tomografía por emisión de positrones

QT: quimioterapia

RIQ: rango intercuartílico

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

TC: tomografía Computerizada

THS: terapia hormonal sustitutiva

VEGF : factor de crecimiento vascular

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

# 11. ANEXOS

## Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos

NHC:  
Nombre y apellidos:  
Fecha nacimiento:  
Teléfono:

### HOJA RECOGIDA DE DATOS CA ENDOMETRIO

Nº biopsia:

Antecedentes familiares neoplásicos: NO

SI Tipo de neoplasia: 1. Ovario  
2. Mama  
3. Colon  
4. Digestivo  
5. SIL  
6. Otros  
99. Desconocido

Antecedentes patológicos personales:

Menarquia: TPAL:

Menopausia: THS: 1. SI  
2. NO  
99. Desconocido

Cirugía anterior abdominal: NO  
SI Tipo intervención: 1. Apendicectomía  
2. Quistectomía  
3. Anexectomía  
4. Colectomía  
5. Miomectomía  
6. Salpinguectomía  
7. Otras  
99. Desconocido

Neoplasia previa: NO  
SI Tipo de neoplasia: 1. Ovario  
2. Mama  
3. Colon  
4. Digestivo  
5. SIL  
6. Otras  
99. Desconocido

Sintomatología:

1. Asintomática 4. Coitorragias 7. Otros  
2. Dolor 5. Piometra 99. Desconocido  
3. Metrorragia postmenopáusica 6. Ascitis

Tiempo de inicio (meses):

**Diagnóstico:**

Biopsia (AP): NO

- SI Grado de diferenciación: 1. Bien diferenciado (G1)  
2. Moderadamente diferenciado (G2)  
3. Mal diferenciado (G3)  
99. Desconocido

- Tipo histológico: 1. Endometrioide  
2. Escamoso  
3. Adenoescamoso  
4. Células claras  
5. Seroso papilar  
6. Indiferenciado  
7. Mucinoso  
8. Villoglandular  
9. Adenocarcinoma  
10. Otros  
99.

Imagen: NO

- SI 1. ECO  
2. TAC  
3. RNM  
4. Histeroscopia

**Diagnóstico de extensión:**

- Estadificación clínica: 1. I  
2. II  
3. III  
4. IV  
99. Desconocido

- Estadificación radiológica: RNM: 1. Ia 4. IIa 6. IIIa 9. IVa  
2. Ib 5. IIb 7. IIIb 10. IVb  
3. Ic 8. IIIc 99. Desconocido

Eco (endometrio, mm):

Doppler: IR art. uterina:  
IR art. arcuata:  
IR art endometrial:

**Tratamiento quirúrgico:**

NO Motivo:  
SI  
Fecha de intervención:

- Vía de abordaje: 1. Laparotómico  
2. Laparoscópico + vaginal  
3. Laparoscópico exclusivo  
4. Vaginal exclusivo



**Anatomía patológica:**

Tipo histológico: 1. Endometrioide  
2. Escamoso  
3. Adenoescamoso  
4. Células claras  
5. Seroso papilar  
6. Indiferenciado  
7. Mucinoso  
8. Villoglandular  
9. Adenocarcinoma  
10. Otros  
99. Desconocido

Grado de diferenciación: 1. Bien diferenciado (G1)  
2. Moderadamente diferenciado (G2)  
3. Mal diferenciado (G3)  
4. Desconocido

Permeación linfovascular: SI  
NO  
Desconocido

Profundidad invasión miometrial: 1. <50%  
2. >50%  
3. Desconocido

Citología peritoneal: 1.+  
2.-  
3. Desconocido

Ganglios: - Nº ganglios pélvicos extraídos/afectos:  
- Nº ganglios aórticos extraídos/afectos:

**Estadificación FIGO:**

1. Ia	4. IIa	6. IIIa	9. IVa
2. Ib	5. IIb	7. IIIb	10. IVb
3. Ic		8. IIIc	99.

**Radioterapia:**

RT adyuvante: NO  
SI 1. Dosis total (cGY)

2. Tipo: - RT externa NO  
SI Fecha inicio:  
Fecha finalización:

- Braquiterapia: NO  
SI Fecha inicio:  
Fecha finalización:

- Sobreimpresión: NO  
SI Fecha inicio:  
Fecha finalización:

- Lumboaórtica: NO  
SI Fecha inicio:  
Fecha finalización:

Complicaciones RT: NO  
SI

Tipo de complicaciones(RTP) y grado: 1. Enteritis  
2. Rectorragia  
3. Mucositis  
4. Cistitis  
5. Suboclusión intestinal  
6. Otra

Fecha complicación:

**Quimioterapia:**

QT adyuvante: NO  
SI

1. Tipo:  
2. Fecha inicio:  
3. Nº ciclos:  
4. Fecha finalización:  
5. Complicaciones: NO

SI Tipo complicación:

QT paliativa: NO  
SI

**Hormonoterapia:** NO  
SI

**Seguimiento:**

VISITA 1 - Fecha último control:

- Status: 1. Vivo sin evidencia de enfermedad  
2. Vivo con enfermedad  
3. Vivo, estado de la enfermedad desconocido  
4. Muerto por enfermedad  
5. Muerto, complicación del tratamiento  
6. Muerto, por patología de base o desconocido

- Recurrencias: NO

SI 1. Vaginal Fecha de recurrencia:  
2. Pélvica  
3. Metástasis: a. Ganglios aórticos  
b. Pulmón  
c. Recto  
d. Vejiga  
e. Hueso



f. SNC

g. Virchow (supraclavicular)

h. Hígado

i. Otros

- Tratamiento de la recurrencia:

1. Cirugía (tipo)

2. QT (tipo)

3. RT (tipo)

VISITA 2:

VISITA 3:

**Recogida de muestra para biología molecular (Biobanco):**

SI

NO



