

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA Y MEDICINA PREVENTIVA**

**ESTUDIO DE COHORTES COMPARANDO LOS
RESULTADOS OBTENIDOS TRAS LA
ESTADIFICACIÓN Y EL TRATAMIENTO
QUIRÚRGICO POR LAPAROTOMÍA FRENTE
AL REALIZADO POR LAPAROSCOPIA EN EL
CÁNCER PRIMARIO DE ENDOMETRIO
ESTADIO I CLÍNICO**

Tesis doctoral presentada por el licenciado Antonio Gil Moreno para

optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

A mis padres

A Imma, por estar siempre a mi lado

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Jordi Xercavins, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Área Materno-infantil del Hospital Vall d'Hebron, por su ejemplo, constante motivación y dirección en la realización del presente estudio.

Al Dr. José M^a Martínez i Palones, Jefe Clínico de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron, por su apoyo y confianza incondicional en todo momento, así como por la apuesta en las innovaciones que siempre ha mostrado.

Al profesor Lluís Cabero, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Área Materno-infantil del Hospital Vall d'Hebron, por el estímulo en la realización del presente trabajo.

A la Dra. Berta Díaz, médico adjunto de la Unidad de Ginecología Oncológica, por la ayuda fundamental en la recogida de datos que ha servido para la realización del trabajo.

A todos los miembros de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron, todos grandes compañeros y amigos, por sus constantes consejos y ayudas en el plano científico y humano.

A todos los miembros del Comité de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron que siempre me han estimulado a la elaboración del presente estudio, con mención especial al Dr. Angel García del Departamento de Anatomía Patológica por su asesoramiento y orientación.

Al Dr. Sergio Morchón, médico adjunto del Departamento de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital de Bellvitge, al que me une una gran amistad, por su asesoramiento y esfuerzo en el tratamiento estadístico de los datos del trabajo.

Al Equipo de Anestesiología y Reanimación del Hospital Vall d'Hebron, por su colaboración.

A todo el Equipo de Instrumentistas del Hospital Vall d'Hebron, por su constante apoyo, dedicación y paciencia en los momentos difíciles.

A todo el Equipo de Enfermería de la Planta 9º y de las consultas externas de Ginecología Oncológica, por constituirse en parte fundamental en la obtención de parte de los resultados de este trabajo.

ÍNDICE

	página
1. Introducción	9
1.1 Epidemiología y factores de riesgo	9
1.2 Aspectos genéticos y moleculares	22
1.2.1 Alteraciones en protooncogenes y genes supresores tumorales	25
1.2.2 Pérdida de heterozigosidad	30
1.2.3 Inestabilidad de microsatélites	31
1.2.4 Quimioresistencia	31
1.2.5 Perspectivas de futuro	32
1.3 Anatomía patológica	34
1.3.1 Clasificación histopatológica	37
1.3.2 Tipos histológicos	39
1.3.2.1 Carcinoma endometrioide	39
1.3.2.2 Carcinoma mucinoso	44
1.3.2.3 Carcinoma seroso	44
1.3.2.4 Carcinoma de célula clara	46
1.3.2.5 Carcinoma escamoso	47
1.3.2.6 Carcinoma indiferenciado	48
1.3.3 Factores morfológicos de pronóstico	48
1.3.3.1 Tipo histológico	49
1.3.3.2 Grado tumoral	50
1.3.3.3 Invasión miometrial	51
1.3.3.4 Invasión cervical	52
1.3.3.5 Invasión anexial	53
1.3.3.6 Afectación del espacio linfovascular	53
1.3.3.7 Citología peritoneal	54
1.3.3.8 Metástasis ganglionar	54
1.3.3.9 Marcadores biológicos	55
1.3.3.10 Factores clínicos de pronóstico	57
1.3.3.11 Modelos de predicción pronóstica	57
1.4 Presentación clínica y diagnóstico del carcinoma de endometrio	58
1.4.1 Protocolo diagnóstico Hospital Vall d'Hebron	65

1.5 Estadificación del cáncer de endometrio	66
1.6 Tratamiento	73
1.6.1 Tratamiento quirúrgico	73
1.6.1.1 Procedimiento quirúrgico	74
1.6.1.1.a Linfadenectomía pélvica y paraaórtica	81
1.6.1.2 Manejo quirúrgico del cáncer de endometrio según el estadio FIGO	94
1.6.2 Tratamiento radioterápico	98
1.6.2.1 Radioterapia externa	100
1.6.2.2 Braquiterapia	101
1.6.2.3 Radioterapia en el cáncer de endometrio	103
1.6.2.4 Manejo radioterápico según el estadio FIGO	109
1.6.3 Tratamiento quimioterápico	111
1.6.4 Tratamiento hormonal	113
1.6.5 Tratamiento en caso de diagnóstico posthisterectomía	114
1.6.6 Tratamiento de las recidivas.....	114
1.7 Seguimiento	115
2. Hipótesis	117
3. Objetivos y finalidad del estudio	119
3.1 Objetivo principal	119
3.1.1 Especificación del objetivo principal	119
3.2 Objetivos secundarios	120
4. Material y métodos	121
4.1 Diseño del estudio	121
4.2 Pacientes	122
4.3 Variables de estudio	123
4.4 Análisis estadístico	125
4.5 Plan de trabajo y aplicabilidad	126
5. Resultados	129
5.1 Grupo total de casos con estadio I clínico	129
5.1.1 Análisis descriptivo	129
5.1.2 Análisis estadístico bivalente	147
5.1.2.1 Análisis de la afectación ganglionar	147

5.1.2.2 Análisis de la recurrencia	151
5.1.3 Análisis estadístico de la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad	156
5.1.3.1 Supervivencia global	156
5.1.3.2 Tiempo libre de enfermedad	166
5.2 Grupo con abordaje quirúrgico laparoscópico	176
5.2.1 Análisis descriptivo	176
5.2.2 Análisis estadístico bivariente	186
5.3 Grupo con abordaje quirúrgico laparotómico	198
5.3.1 Análisis descriptivo	198
5.4 Análisis comparativo entre ambas vías de abordaje	208
5.4.1 Comparación de características basales	208
5.4.2 Análisis multivariable de la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad	215
5.4.2.1 Análisis multivariable mediante regresión de Cox para la supervivencia global	215
5.4.2.2 Análisis multivariable mediante regresión de Cox para el tiempo libre de enfermedad	219
6. Discusión	223
6.1 Dificultades y limitaciones	226
6.2 Comparación de datos quirúrgicos entre las dos vías de abordaje	228
6.2.1 Tiempo quirúrgico	228
6.2.2 Sangrado intraoperatorio y requerimiento de transfusión	233
6.2.3 Estancia hospitalaria	238
6.2.4 Ganglios retroperitoneales obtenidos (pélvicos y aórticos)	242
6.3 Comparación de complicaciones quirúrgicas entre las dos vías de abordaje	254
6.4 Comparación de la supervivencia global y tiempo libre de enfermedad entre las dos vías de abordaje	267
6.4.1 Comparación de la supervivencia global	267
6.4.2 Comparación del tiempo libre de enfermedad y análisis de la recurrencia	275
6.5 Rol de la radioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer de	

endometrio en estadio I	283
6.6 Análisis multivariantes para supervivencia global y tiempo libre de enfermedad.....	287
7. Conclusiones	291
8. Referencias bibliográficas	295
Anexo I. Índice de tablas	315
Anexo II. Índice de figuras	319
Anexo III. Cuaderno de recogida de datos	321
Anexo IV. Abreviaciones	327

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de cuerpo uterino es actualmente la neoplasia más frecuente del tracto genital inferior en los países desarrollados del mundo occidental, triplicando al cáncer de cérvix y prácticamente duplicando al carcinoma de ovario. Mundialmente, en global, es la segunda neoplasia más frecuente tras el cáncer de cérvix [1,2]. La frecuencia es mayor en edades superiores a los 50 años, mostrando un pico en la séptima década de la vida y se estima que sólo un 3-5% de los casos acontecen en mujeres con edad inferior a los 40 años [3,4]. El riesgo de cáncer endometrial a lo largo de la vida en la población general es del 1%.

Ocupa el cuarto lugar en incidencia de los cánceres que afectan a la mujer y el octavo en términos de mortalidad ajustada por edad [5].

En Estados Unidos se estima que lo desarrollan alrededor de 41.100 mujeres cada año, de las cuales mueren 6.800 [6]. Según las estadísticas publicadas por el Instituto Nacional del Cáncer del mismo país, la incidencia para todas las edades de 1991 a 1995 fue de 21,6 casos por 100.000 mujeres y en pacientes mayores de 65 años para el mismo período fue de 98,5 casos por 100.000 [7]. Se calcula que para 1999, el carcinoma de endometrio supondría el 6% del total de las neoplasias de la mujer y el 2% de las muertes por cáncer [5].

En los países de la Unión Europea la incidencia de cáncer de endometrio en 1990 ha sido de 10,7 casos por 100.000 mujeres, según los datos publicados por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer [8].

En otros países en vías de desarrollo de África, Asia y Sudamérica existe una incidencia cuatro veces menor si lo comparamos con los estados industrializados de Europa y Norteamérica.

La incidencia en nuestro país durante el año 1990 fue de 11,3 casos por 100.000 mujeres, con un total de 3.344 casos, siendo en frecuencia la tercera neoplasia en la mujer por detrás únicamente del cáncer de mama (46,2 por 100.000) y del cáncer de colon-recto (19,2 por 100.000). En términos de porcentaje representa el 7% de los cánceres de la mujer en España. Parkin et al, publicaron datos sobre nuestro país y estimaron una incidencia de 9,6 casos por 100.000 mujeres/año entre los años 1986 y 1992 [9].

En nuestro medio hospitalario, en el período comprendido entre 1985 y 1998, el cáncer de endometrio representó el 38% de todas las neoplasias del tracto genital inferior, mientras que el cérvix y el ovario representaron el 27% y el 12%, respectivamente [10]. La edad media de máxima incidencia es a los 61 años, pero puede presentarse antes de la menopausia hasta en un 20-25% de los casos [11]. La máxima incidencia recae en la sexta década de la vida.

Las tasas de mortalidad por cáncer endometrial sufrieron un declive de alrededor del 60% desde 1950. La incidencia, sin embargo, experimentó un marcado incremento a principios de los años setenta, seguida de una reducción a principios de los años ochenta hasta igualarse con los niveles previos [12]. Desde mediados de los años ochenta la incidencia ha permanecido estable.

Se han identificado múltiples factores de riesgo de cáncer endometrial. MacMahon [13] los divide en tres categorías: a) variantes de la anatomía o fisiología normales; b) anomalía o enfermedad franca, y c) exposición a carcinógenos externos. Como variantes de la anatomía y fisiología normales se incluyen la obesidad

(hiperestrogenismo secundario), la nuliparidad, y la menopausia tardía. En el grupo de anormalidad o enfermedad franca se recoge la diabetes mellitus y la hipertensión arterial (HTA). En el tercer grupo, carcinógenos externos, pueden incluirse fármacos como el tamoxifeno y la terapia hormonal sustitutiva basada en estrógenos sin oposición con progestágenos. Muchos de estos factores, incluso incluidos en categoría diferentes, tienen en común la producción de un aumento de estimulación hormonal de tipo estrogénico.

En 1983 Bokhman consideró la existencia de dos tipos etiopatogénicos de adenocarcinoma endometrial muy diferentes [14]:

a) Un tipo de adenocarcinoma endometrial generalmente bien diferenciado que se produce a una edad próxima a la menopausia y es el más frecuente, el cual supone alrededor del 70% de los casos (tipo I).

b) Un adenocarcinoma peor diferenciado, que se produce en mujeres de edad avanzada, generalmente más agresivo, con receptores esteroideos negativos, que corresponde a tipos histológicos de variedad seroso-papilar, de célula clara y adenoescamoso, el cual representa aproximadamente el 30% de los casos (tipo II).

Existen una serie de factores que se consideran de riesgo para el denominado tipo I, pero esto no es tan manifiesto en el tipo II. A continuación se enumeran los factores más importantes y de mayor relevancia clínica:

- **Nivel socio-económico**

Si bien en algunos estudios se observó un mayor riesgo de sufrir cáncer endometrial en mujeres de elevado nivel socio-económico [15,16], investigaciones posteriores no han apoyado este hecho [17]. La diferencia en los resultados pudo ser

explicada por el mayor uso de estrógenos sustitutivos en mujeres con mayor educación sanitaria o por un mejor acceso a los programas de atención médica.

- **Historia familiar**

En pequeños estudios en los que se ha evaluado la asociación o agrupación de cánceres dentro de una familia se ha hallado un incremento del riesgo de padecer cáncer endometrial en aquéllas con importante historia familiar de neoplasias. Algunos autores han descrito un incremento del riesgo, con cifras cercanas al 50%, para las pacientes con historia familiar de cáncer endometrial [18]. Particularmente, la historia familiar parece estar asociada con un mayor riesgo en mujeres jóvenes, de edad inferior a los 50 años [19]. Por otra parte, mujeres jóvenes con historia familiar de cáncer colorrectal parecen tener un incremento del riesgo de cáncer endometrial, posiblemente por alteraciones genéticas presentes en el cáncer colorrectal hereditario no polipoideo [20].

- **Factores menstruales**

Muchos estudios han relacionado una edad precoz de la menarquia (generalmente definida como aquélla que aparece antes de los 11 años) con un incremento del riesgo de cáncer endometrial, con un riesgo entre 1,5 y 4 veces superior al de la población general [16,21]. Este efecto es mayor en las neoplasias endometriales que afectan a mujeres premenopáusicas.

También se ha descrito una asociación entre cáncer endometrial y menopausia tardía [17,22]. En un estudio se examinó el efecto del “espacio de tiempo con menstruación” (años entre la menarquia y la menopausia, excluyendo el tiempo correspondiente a los periodos de gestación) y se observó que los casos con mayor

“espacio”, sobre todo mayor a 39 años, tenían un riesgo 4,2 veces superior de desarrollar un cáncer endometrial que los casos con un “espacio” menor a 25 años [23].

Otros factores como los trastornos menstruales, menorragias y síndrome premenstrual se han relacionado también con un incremento del riesgo de sufrir cáncer endometrial [24].

- **Factores reproductivos**

Inicialmente se observó en Inglaterra y Gales que mujeres solteras o nulíparas tenían una mayor tasa de muerte por cánceres de cuerpo uterino que aquéllas con una tasa importante de paridad [25]. Sucesivamente, diversos estudios caso-control han asociado la nuliparidad a un incremento del riesgo de cáncer de endometrio y una disminución del mismo cuanto mayor es el número de hijos [19,21,22]. Si la nuliparidad se asociaba a infertilidad el riesgo era mayor [21]. Otros estudios publicados que también han relacionado la nuliparidad con un incremento del riesgo lo atribuyen a la anovulación relacionada con la infertilidad [26].

Las causas de infertilidad (síndrome de Stein-Leventhal o síndrome del ovario poliquístico y los tumores de la granulosa) se asocian a cáncer endometrial [27,28].

A diferencia del cáncer de mama, el cáncer de endometrio no está relacionado con la edad de la primera gestación. Por otro lado, la edad tardía de gestación del último hijo se ha asociado con una disminución significativa del riesgo [29]. Cuando se asocian la paridad, la edad de la primera gestación, la edad de la última gestación y el tiempo transcurrido desde el último hijo hasta la menopausia es difícil establecer una correlación y separar estos factores como independientes.

- **Factor hormonal**

La mayoría de condiciones conocidas que tienen influencia en el cáncer de endometrio están relacionadas directa o indirectamente con las hormonas, en particular los estrógenos. Estimulan la proliferación endometrial y, sin oposición con progestágenos, pueden generar hiperplasia endometrial y cáncer.

- *Estrógenos endógenos*

Las mujeres con una elevada tasa de estrógenos endógenos tienen un riesgo incrementado de cáncer endometrial. La asociación del cáncer de endometrio con el síndrome de Stein-Leventhal se debe a los altos niveles de estrógenos endógenos que existen en esta condición [30], y es similar a lo que ocurre con la asociación que existe con los tumores ováricos productores de estrógenos. Esta asociación parece observarse sobre todo en los casos de adenocarcinoma endometrial que acontecen en mujeres premenopáusicas. Se ha observado que el síndrome de los ovarios poliquísticos está presente como antecedente hasta en un 30% de los casos de neoplasia endometrial que afecta a mujeres jóvenes [4].

- *Tratamiento hormonal sustitutivo*

La importante asociación entre tratamiento hormonal sustitutivo (THS) basada en estrógenos y el desarrollo de cáncer endometrial quedó demostrada a finales de los años setenta mediante estudios caso-control y se confirmó por la disminución de la incidencia de la enfermedad en los últimos treinta años [13,31]. Durante este periodo de tiempo se pasó de una incidencia ajustada por edad de 33,2 por 100.000 cuando se utilizaba el tratamiento con estrógenos no opuestos, hasta una tasa de 21,3 por 100.000 con el uso de THS combinado. Esto queda bien reflejado en otros artículos publicados,

como el de Ziel et al [32], en los que se observa un gran descenso en la incidencia del cáncer endometrial tras el uso de estrógenos opuestos con progesterona. Se ha demostrado que las mujeres que utilizan estrógenos no opuestos por un tiempo superior a dos años, tienen un incremento de dos a tres veces del riesgo de padecer cáncer endometrial, mientras que aquéllas que reciben progestágenos en oposición no tienen este riesgo. En referencia a lo anterior, Voigt et al [33] en un estudio caso-control, estimaron que la *odds ratio* (OR) era 5,7 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2,5-12,8) para el uso de estrógenos sin oposición y de 1,6 (IC95%: 0,6-3,9) para estrógenos con oposición. Brinton y Hoover [34], en otro estudio de casos y controles, informan de *odds ratio* de 3,4 (IC95%: 1,8-6,3) para estrógenos sin oposición y de 1,8 (IC95%: 0,6-4,9) para estrógenos opuestos.

En otro estudio caso-control realizado por Beresford SA [35] en el que se incluyeron 324 casos y 180 controles, tras ajustar los datos por edad e índice de masa corporal (IMC), el riesgo relativo de cáncer endometrial con la administración de estrógenos sin oposición fue de 4,0 (IC95%: 3,1-5,1). El uso de progestágenos posteriormente no eliminó el riesgo incrementado de padecer neoplasia endometrial. Las pacientes que recibieron combinación de estrógenos y progestágenos desde el inicio tuvieron un riesgo relativo de 1,4 (IC95%: 1,0-1,9). La duración mensual de la terapia con progestágenos, así como la duración total del THS, parecen jugar un papel primordial en el desarrollo de cáncer endometrial. De esta forma, cuando los gestágenos fueron utilizados de 10 a 21 días por mes, el riesgo relativo fue de 1,3, mientras que cuando fueron empleados menos de 10 días por mes, el riesgo relativo fue de 3,1. La administración de THS durante un tiempo superior a los 5 años se asoció a un aumento del riesgo de tener un cáncer endometrial independientemente de los días de ingesta de

gestágenos al mes. En la tabla 1 se pueden apreciar con más detalle los riesgos relativos de los estudios mencionados.

Tabla 1: Riesgo relativo de cáncer endometrial atribuible a terapia estrogénica sin oposición con progestágenos

Autor	Riesgo relativo (IC 95%)
Voigt	5,7 (2,5-12,8)
Brinton y Hoover	3,4 (1,8-6,3)
Beresford	4,0 (3,1-5,1)
Ziel y Finkie	7,6

El descenso en la incidencia de cáncer endometrial desde la década de los setenta se limita a las mujeres en edades perimenopáusicas, mientras que se ha observado un incremento leve en las mujeres mayores de sesenta años. Esto podría ser explicado por el envejecimiento de la población en general y probablemente no esté relacionado con el aumento de exposición a estrógenos [36].

- Contraceptivos orales

El papel de la estimulación con estrógenos sin oposición en la carcinogénesis es tan acusado que cualquier factor que ocasione este efecto, como la obesidad y la anovulación crónica, aumenta el riesgo. En contraposición, los factores que disminuyen la exposición del tejido endometrial a los estrógenos no balanceados reducen el riesgo de cáncer, como el uso de anticonceptivos hormonales o el hábito tabáquico. Algunos estudios caso-control han mostrado que el consumo de anticonceptivos orales combinados (estrógeno más progestágeno) durante al menos un año reduce el riesgo de cáncer endometrial en un 50%, y que la protección persiste al menos 15 años después

del abandono de los mismos [37,38]. La protección es más acentuada para mujeres de baja paridad, las cuales tienen un riesgo mayor de padecer la enfermedad. El efecto protector parece no depender de la dosis de gestágeno. En un metaanálisis sobre el uso de contraceptivos orales y riesgo de cáncer se concluyó que para reducir 197 nuevos casos de cáncer endometrial se requeriría tratar a 100.000 mujeres por un tiempo de 8 años o más [39].

- *Tamoxifeno*

Por otro lado, diferentes estudios sugieren que el tamoxifeno puede relacionarse con el desarrollo de cáncer endometrial. El tamoxifeno es una molécula no esteroidea que compite con los estrógenos a nivel de sus receptores y se considera un modulador selectivo de los receptores de estrógenos. Produce un efecto antiestrogénico, base del tratamiento adyuvante en el cáncer de mama, y un efecto *estrógeno-like* en determinados órganos que se manifiesta de forma independiente a la edad de la paciente.

Los efectos del tamoxifeno en el endometrio ocasionan varias patologías como atrofia quística, pólipos glándulo-quísticos, hiperplasia endometrial, adenomiosis y finalmente, enfermedad neoplásica. El 30% de las pacientes postmenopáusicas en tratamiento con tamoxifeno tienen síntomas derivados de su uso y la metrorragia es el más frecuente. En un estudio de cohortes 17 pacientes postmenopáusicas asintomáticas en tratamiento con tamoxifeno no desarrollaron hiperplasia ni cáncer endometrial a los tres años de seguimiento, pero sí pólipos benignos y atrofas glanduloquísticas. A los seis años de seguimiento y tratamiento, tres desarrollaron pólipos con focos de adenocarcinoma. En opinión de los autores, basándose en los datos de este estudio y

también en otros datos bibliográficos, deben estudiarse todos los pólipos en estas pacientes, aunque estén asintomáticas [40-42].

Se han descrito muchos casos de carcinoma endometrial en pacientes que recibían este fármaco por un antecedente de neoplasia mamaria [43], la mayoría en estadio I de la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Tres ensayos clínicos indicaron que mujeres tratadas con tamoxifeno por cáncer de mama tenían un riesgo incrementado de cáncer endometrial [44-46].

En un ensayo clínico controlado en el que se incluyeron 1.846 mujeres postmenopáusicas con neoplasia mamaria, se comparó tamoxifeno con un grupo control sin tratamiento adyuvante y se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de desarrollar cáncer endometrial en el grupo tratado con tamoxifeno [47]. El riesgo fue significativamente mayor en aquellas pacientes tratadas durante más de dos años. En otro estudio quedó demostrado el incremento del riesgo que se estimó en 1,7-3,3 [45]. El potencial efecto adverso que puede ocasionar el tamoxifeno en el endometrio es aceptable en el contexto del beneficio esperado para pacientes con cáncer de mama.

El riesgo incrementado de padecer cáncer endometrial se asocia a la duración del tratamiento, al antecedente de haber recibido THS y a la obesidad. En general, el incremento absoluto es modesto, de dos o tres casos por año y para 1.000 usuarias de tamoxifeno. En lo concerniente a la historia natural de estos tumores cabe decir que en los primeros estudios retrospectivos se describió una evolución desfavorable. Se detectaron adenocarcinomas endometrioides de alto grado, carcinomas serosos, sarcomas del estroma endometrial y carcinosarcomas que tenían peor pronóstico que aquéllos hallados en pacientes no usuarias de tamoxifeno. Los datos procedentes de ensayos clínicos han demostrado que los hallazgos histopatológicos y biológicos no

difieren de los descritos en tumores que asientan en pacientes no usuarias, y presentan un estadio, grado e histología similares; incluso su pronóstico se considera más favorable, pues prácticamente todos se diagnostican en estadio I [40,41,48,49].

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda efectuar un control en estas pacientes usuarias de tamoxifeno, de forma anual y con examen ginecológico. También se recomienda informar de los riesgos del tamoxifeno y de signos clínicos precoces que pueden alertar sobre la patología endometrial [50]. Desde un punto de vista económico, la monitorización endometrial mediante ecografía en mujeres postmenopáusicas asintomáticas usuarias de tamoxifeno no es coste-efectiva. No obstante, cualquier signo de sangrado vaginal anormal requiere histeroscopia y biopsia dirigida.

- **Masa corporal y dieta**

Un elevado IMC en general y la obesidad en particular se ha asociado a un incremento de riesgo de cáncer endometrial en muchos estudios. El riesgo relativo asociado con la obesidad se mueve en un rango que oscila entre 2 y 10. El efecto de la obesidad sobre el endometrio se relaciona con el aumento de la conversión periférica a estrógenos que existe en estas pacientes. La androstendiona se transforma en estrona en el adipocito y, una vez más, el efecto subyacente parece ser la estimulación estrogénica sin oposición. Se ha descrito que la obesidad de disposición central es un factor importante de riesgo [51]. Otros estudios refieren que la asociación entre un gran IMC y cáncer endometrial es cierta en mujeres postmenopáusicas, pero que no debe aplicarse tajantemente en mujeres jóvenes.

Otro factor importante a tener en cuenta en la etiopatogenia es la dieta rica en grasas animales, frecuente en el mundo occidental [52]. Aunque existen evidencias de

que la ingestión de lípidos y proteínas animales incrementa el riesgo de cáncer endometrial, y que las frutas, los vegetales y las fibras disminuyen este riesgo, el papel exacto de la dieta no está claro. Los estudios que han analizado la obesidad en esas pacientes revelan que, después de ajustar los datos para la edad, paridad y hábito tabáquico, las mujeres con grasa corporal de distribución superior o central tienen un riesgo tres veces mayor de padecer cáncer endometrial que las mujeres con una distribución inferior [51].

No obstante, cabe tener en cuenta que también pueden desarrollar cáncer endometrial las mujeres delgadas, con ciclos ovulatorios normales y multíparas. Estas mujeres representan un subgrupo cuyos perfiles endocrinos y metabólicos no son diferentes de la población general. Esto podría sugerir que estos tumores no están asociados a alteraciones de origen endocrino ni metabólico, o que son cánceres estrógeno-dependientes pero que asientan en endometrios refractarios al efecto de la progesterona [47].

- **Diabetes e hipertensión arterial**

La diabetes mellitus es otro factor muy relacionado con el cáncer endometrial [21,53,54], así como la HTA [55]. Una explicación de esta asociación es que ambas situaciones pueden asociarse con frecuencia a obesidad [56]. Algunos autores han encontrado que ambas asociaciones pierden consistencia después de efectuar el ajuste para el IMC, mientras que otros concluyen que sólo la diabetes muestra una asociación estadísticamente significativa [21]. También se ha sugerido que el aumento del riesgo ante la presencia de HTA y diabetes sólo se observa en las pacientes obesas [53]. No queda claro el papel de la diabetes cuando se diferencia entre el tipo 1 (insulina dependiente) y el tipo 2 (no insulina dependiente). En un estudio se observaron

diferencias significativas cuando se compararon ambos tipos, con una *odds ratio* de 1,5 para la diabetes tipo 2 y de 13,3 para la tipo 1 [53]. No obstante, algunos autores sugieren que el riesgo es mayor para la diabetes que acontece en la edad adulta (generalmente la tipo 2) [54]. Las conclusiones que se postulan es que la asociación de la diabetes con la neoplasia endometrial puede deberse a los elevados niveles de estrógenos existentes, a la hiperinsulinemia y a los elevados niveles de *insulin-like growth factor-I* (IGF-I) existentes [54].

- **Tabaco**

Numerosos estudios han asociado el consumo de cigarrillos con una disminución del riesgo de adenocarcinoma endometrial [57,58], si bien esta asociación parece más determinante en mujeres postmenopáusicas. No existen pruebas de dicha relación en las mujeres exfumadoras. También cabe decir que en numerosos estudios se ha observado que el efecto protector aumenta paralelamente al aumento del consumo de cigarrillos y del tiempo de hábito tabáquico [58]. El efecto protector se debería a la acción antiestrogénica del tabaco. Otro factor a tener en cuenta es que las pacientes fumadoras tienen una menopausia más precoz, con mayor asociación a osteoporosis y fracturas, lo cual es indicativo del bajo nivel de estrógenos existente en estas pacientes. No obstante, no siempre se hallan niveles menores de estrógenos circulantes en plasma [59].

- **Alcohol y ejercicio**

El consumo elevado de alcohol se asocia a incrementos de los niveles de estrógenos, pero la mayoría de estudios no muestran asociación con el cáncer de endometrio, aunque en algunos se comenta un posible efecto protector [22,60].

Por otro lado, la relación cerrada existente entre dieta, actividad física y masa corporal dificulta la búsqueda entre ellos de riesgos independientes para el cáncer endometrial. Sí está claro que el incremento de actividad física disminuye los niveles de estrógenos circulantes [52].

- **Edad**

Para un mismo estadio de la enfermedad, la edad avanzada representa un factor de mal pronóstico para la supervivencia. De esta forma, las pacientes de más de 75 años poseen un riesgo relativo de recurrencia de 1,8 comparado con otras de menos de 50 años. Las pacientes de edad avanzada también tienen una incidencia más alta de carcinoma serosopapilar o grados tumorales indiferenciados.

1.2 ASPECTOS GENÉTICOS Y MOLECULARES

Con el gran avance de la biología molecular se genera una información que se adivina crucial para el conocimiento de las alteraciones genéticas y moleculares de las patologías humanas. Todo ello se espera que repercuta en el diagnóstico, en las estrategias terapéuticas y, por consiguiente, en el pronóstico de estas enfermedades.

El cáncer es una enfermedad en la cual existe un crecimiento celular no controlado, debido a alteraciones en el ADN. Las investigaciones en biología molecular han servido para averiguar y entender que la transformación maligna acontece a nivel genético, si bien queda mucho por describir acerca de los mecanismos de carcinogénesis. De esta forma, se han descrito oncogenes que promueven el crecimiento celular y con capacidad de activación mediante los factores de crecimiento, así como

genes de supresión tumoral no regulados que dejan de inhibir el crecimiento de la célula. La medicina clínica actual, gracias a la biología molecular, dispone de unos hallazgos que podrían ser útiles en poco tiempo para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad neoplásica [61].

Existen diferentes mecanismos por los cuales el ADN de una célula se altera y el resultado conlleva una transformación maligna. A este proceso se le denomina carcinogénesis, y puede ser consecuencia de una mutación puntual, de la delección total o parcial de un gen, de la translocación de un cromosoma o de la conjunción de diversos de estos factores, resultando una reordenación genética.

Los genes que protagonizan un papel importante en el desarrollo del cáncer pueden dividirse en dos tipos: los oncogenes y los genes de supresión tumoral [62]. Algunos oncogenes codifican proteínas que actúan como factores de crecimiento, como receptores de dichos factores, como moduladores de mensajeros citoplasmáticos y como elementos que se unen al núcleo y actúan de factores de transcripción. Hasta la actualidad se han descrito más de 50 oncogenes en los cánceres humanos que se presentan de dos formas: oncogenes celulares que se hallan en el ADN de todas las células y oncogenes víricos, si bien estos últimos son necesarios para el crecimiento celular normal cuando se expresan correctamente. Los genes de supresión tumoral inhiben el crecimiento de la célula cuando existe un daño, y sus alteraciones implican la disregulación del ciclo celular. Destacan el p53 y el gen del retinoblastoma (Rb). Las mutaciones en el p53 son las alteraciones genéticas más frecuentes, encontrándose hasta en el 50% de las neoplasias de la especie humana. Este gen codifica una proteína que regula el ciclo celular. Esta proteína puede inducir en la célula la parada del mencionado ciclo o la apoptosis (muerte celular programada) según el grado de lesión en el ADN. Cuando el gen está dañado o mutado, no se producirá este último fenómeno. La proteína p53

induce la apoptosis cuando se sobreexpresa y, es requerida para dicha apoptosis ante un daño grave del ADN, ante la presencia de agentes quimioterápicos o ante la sobreexpresión del myc. La p53 actúa activando genes de muerte celular, como el bax, o genes que disminuyen la supervivencia celular, como el bcl-2. Los genes de supresión tumoral no funcionan como reparadores del ADN, sino que previenen que estas células dañadas en su ADN puedan replicarse.

Las alteraciones moleculares implicadas en las diferentes formas de cáncer genital dependen principalmente de diferentes agentes carcinogénicos. Mientras en el cáncer de cérvix uterino la transformación tumoral se relaciona con agentes externos como el virus del papiloma humano, el cáncer de endometrio se relaciona con estímulos hormonales y el cáncer de ovario está en relación con fenómenos reparativos del epitelio, que ocurren en el proceso de la ovulación.

El cáncer de endometrio es una patología de interés sanitario y científico debido a su incidencia y características clínico-patológicas.

Hay estudios que han demostrado una elevada incidencia de cáncer endometrial y mamario dentro de una misma familia, sugestivo de una predisposición genética, sobretodo en mujeres jóvenes premenopáusicas [63]. Así, se han propuesto dos formas de cáncer endometrial hereditario: a) un síndrome familiar de cáncer (síndrome de Lynch II) y b) una predisposición únicamente para cáncer endometrial [63,64]. En el síndrome de Lynch II tanto hombres como mujeres tienen un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer de colon y otros adenocarcinomas. La mayoría de los agrupamientos familiares de cáncer endometrial se asocian con cáncer colorrectal, formando parte del cáncer hereditario colorrectal no polipoideo [65,66]. Las mujeres tienen un incremento de riesgo para cáncer de ovario y se estima que un 20-30% de las pacientes con esta alteración genética tendrán un cáncer endometrial [47].

En algunos estudios se han identificado alteraciones moleculares en oncogenes que podrían estar implicadas en la génesis de un carcinoma endometrial. Por otro lado, alteraciones de genes supresores también influirían en dicha carcinogénesis. Las anomalías moleculares descritas más comunmente en este tumor son las que comprenden los genes c-fms, c-erbB2, K-ras y p53.

1.2.1 Alteraciones en proto-oncogenes y genes supresores tumorales

Kacinski et al encontraron niveles altos del protooncogen c-fms ARNm por hibridación *in situ* en carcinomas endometriales, así como una correlación positiva con el grado de diferenciación tumoral, con el estadio FIGO y con la profundidad de invasión miometrial. Además, resultó ser un factor predictivo para recurrencia y pronóstico [67]. Baiocchi et al, si bien no hallaron la correlación entre expresión del c-fms y los parámetros de agresividad evaluados por Kacinski, también concluyeron que su sobreexpresión se asociaba a una evolución clínica desfavorable [68].

Ha sido reflejado en la literatura la disminución del factor de crecimiento epidérmico (EGF), mediado por el oncogen erbB, en relación al grado de diferenciación del tumor endometrial. Reynolds et al en un estudio de 34 casos de adenocarcinoma endometrial encontraron cantidades normales de receptores EGF en 21. En 13 especímenes la cantidad de receptor EGF estaba disminuida de forma directamente proporcional al grado de indiferenciación tumoral [69].

La sobreexpresión o amplificación del gen HER-2/neu se ha hallado en un 30% de los casos de cáncer endometrial. Berchuck et al observaron que la sobreexpresión, detectada por inmunohistoquímica, se correlacionaba con un comportamiento clínico más

desfavorable, incluyendo una tasa superior de recurrencias y muerte por enfermedad [70].

Coronado et al no hallaron asociación entre la sobreexpresión del gen HER-2/neu y determinados factores de pronóstico analizados como el estadio, el tipo histológico, la invasión miometrial, el grado tumoral, la atipia citológica, el lavado peritoneal y el estado ganglionar. No obstante, sí hallaron una asociación con el índice de recurrencias, que fue mayor y estimado mediante un riesgo relativo de 17,5 (IC95%: 2,0-152,67) [71].

Pisani et al, al estudiar la sobreexpresión de HER-2/neu por inmunohistoquimia en 128 mujeres con cáncer endometrial, hallaron que el 11% la presentaban [72]. Los datos no fueron significativos para peor pronóstico cuando existía la sobreexpresión.

Otros autores han identificado la sobreexpresión del protooncogen HER-2/neu como un factor significativo de mal pronóstico en los análisis univariados, pero no se mantenía la significación estadística al efectuar análisis multivariados según el modelo de riesgos proporcionales de Cox [73]. Estudios más recientes han puesto de manifiesto que el estado de amplificación de HER-2/neu puede tener un uso potencial en la identificación de pacientes con un elevado riesgo de desarrollar cáncer de endometrio de mal pronóstico.

En la literatura existen referencias en cuanto a mutaciones del protooncogen K-ras en el 10-30% de los cánceres endometriales, con tendencia a mayor cantidad de metástasis a distancia en aquellas pacientes que presentaban K-ras mutante [74]. Ito et al hallaron que las pacientes de más de 60 años que presentaban una mutación del protooncogen tenían peor pronóstico. Al realizar el estudio multivariable, que incluía la mutación del K-ras, estadio de la enfermedad, grado de diferenciación tumoral y la edad, se observó que la presencia de mutación carecía de significación estadística y que,

en cambio, los otros tres parámetros sí fueron factores predictivos independientes de peor pronóstico [75]. Semczuk et al, en un estudio de 20 casos de diferentes lesiones endometriales, observaron que la incidencia de mutaciones del K-ras en carcinomas endometriales era poco frecuente (20%) y que estas alteraciones no se observaban en patología hiperplásica endometrial [76].

En otro estudio en 55 pacientes con carcinoma endometrial y mediante análisis por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de la activación del K-ras, Esteller et al encontraron mutaciones puntuales en el codon 12 del mencionado oncogen en el 14,5% de las muestras, pero no se detectaron amplificaciones del oncogen en ninguno de los casos, por lo que concluyeron que la mutación del K-ras es un evento bastante común en carcinomas endometriales aunque con un valor pronóstico incierto [77]. Por tanto, puede concluirse que la mutación del K-ras es relativamente común en el cáncer endometrial pero su valor como factor de pronóstico es todavía incierto.

El gen c-myc codifica una fosfoproteína nuclear que regula la transcripción de ADN, si bien las alteraciones de este gen no han sido identificadas en el cáncer de endometrio. Borst et al encontraron amplificación y sobreexpresión de este gen en 10 de 15 neoplasias endometriales [78]. Monk et al también estudiaron la amplificación del c-myc además de la expresión del HER-2/neu en una serie de 37 tumores endometriales de diferentes tipos histológicos. La activación del c-myc fue más común que la activación del HER-2/neu y se asociaba con neoplasias pobremente diferenciadas [79].

Buena parte de la proliferación celular está regulada por el gen supresor tumoral p53, también denominado “guardián del genoma”. El ciclo celular está, en gran parte, regulado por el p53, por lo cual sus mutaciones pueden tener grandes repercusiones en el control normal de la proliferación.

Las mutaciones de este gen pueden interferir en su funcionamiento normal y se ha visto sobreexpresado en un tercio de los cánceres endometriales [80]. Se ha determinado el grado de mutación de p53 en el cáncer de endometrio y se ha concluido que su expresión se halla ausente de mutaciones. Esto podría explicarse porque es posible que haya afectación de otros genes involucrados en fenómenos de apoptosis que se encuentran bajo la regulación de p53, como el bax o bcl 2 [81].

Se ha visto que el p53 se encuentra mutado y sobreexpresado en estadios avanzados de neoplasias de endometrio. Otra de las hipótesis que intenta aclarar el bajo nivel mutacional de p53 en estadios iniciales de la enfermedad, propone que podría ser por una estabilización de la proteína debida a causas epigenéticas [82].

Ambros et al describieron un aumento de la expresión determinada mediante inmunohistoquímica en 23 de los 59 casos de adenocarcinoma endometrial, correlacionando los niveles altos de p53 con tumores en fases avanzadas y con peores grados de diferenciación [83]. Pisani et al hallaron una sobreexpresión de p53 por inmunohistoquímica en el 15% de los tumores, y se asociaba a una supervivencia del 57% a los dos años, en comparación con una supervivencia del 96% en el subgrupo en el que la p53 era negativa ($p=0,0001$). La p53 fue el factor predictor más potente de supervivencia ($p=0,001$), seguido por el estadio, la invasión del espacio linfovascular, la ploidía, la histología, la expresión del HER-2/neu y el grado nuclear [72].

Lukes et al encontraron que la p53 tenía significación pronóstica en el análisis univariable pero no en el multivariable [73]. Otros estudios sí han encontrado significación pronóstica de la p53 en el análisis multivariable como predictor independiente [84].

Geisler et al estudiaron 46 pacientes con cáncer endometrial y la expresión de p53 y el estadio FIGO fueron los dos únicos indicadores con valor pronóstico

independiente en el análisis multivariable. Además, demostraron que la expresión de p53 estaba relacionada con el tipo histológico (45% para endometrioides y 91% para otros tipos; $p < 0,01$), el estadio de la enfermedad (85% para estadios avanzados y 53% para estadios iniciales; $p < 0,01$), el grado de diferenciación tumoral ($p = 0,006$), la invasión del espacio linfovascular ($p = 0,05$) y la profundidad de invasión miometrial ($p = 0,018$) [85].

Ben-Hur et al estudiaron el papel de diferentes métodos para la determinación de p53 en el diagnóstico de cáncer y patología endometrial. Examinaron la concentración de proteína p53 en suero y células de pacientes con adenocarcinoma endometrial y con hiperplasia no atípica. Hallaron un nivel de p53 significativamente superior en suero y núcleo celular de pacientes afectas de cáncer endometrial en comparación con aquellas que tenían patología benigna ($p < 0,05$) y concluyeron que las determinaciones séricas son fiables para la detección precoz de lesiones endometriales incluyendo los estadios iniciales de cáncer endometrial [86].

En nuestro hospital se han realizado investigaciones con el fin de examinar el polimorfismo de la proteína p53 como marcador molecular potencial de susceptibilidad a cáncer endometrial. Esteller et al encontraron el alelo p53PIN3 asociado de forma significativa a esta neoplasia, con una *odds ratio* (OR) de 2,5 (IC95%: 1,08-6,2; $p = 0,03$). La distribución de este alelo en pacientes con cáncer en función de la edad del diagnóstico, estadio FIGO y subtipo histológico no fue estadísticamente significativa. Hubo una asociación significativa entre el alelo p53PIN3 y los grados celulares de diferenciación G2-G3, con una *odds ratio* de 4,16 (IC95%: 1,43-12,32; $p = 0,006$). Concluyeron que existiría una sensibilidad genética a cáncer endometrial asociada con el alelo p53PIN3 [87]. Por otro lado, y también en nuestro hospital, se ha estudiado la detección de clonalidad en las biopsias endometriales mediante PCR y su utilidad en el

diagnóstico precoz de cáncer endometrial. Hubo 6 casos monoclonales, de los cuales 5 correspondían a carcinomas endometriales y uno a hiperplasia atípica. En cada caso el patrón de clonalidad fue el mismo cuando se comparó con el obtenido en el estudio de la pieza tras el tratamiento definitivo. Se concluía que la detección de clonalidad en las muestras endometriales de biopsia podría tener una gran utilidad en el diagnóstico precoz de los cánceres endometriales [88]. Finalmente se evaluó el papel del c-erbB-2/neu, marcador pronóstico en patología maligna de la mama, y el factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGF-3/INT-2) en el cáncer endometrial. La conclusión obtenida fue que hubo detección del c-erbB-2/neu y correlación de la amplificación del FGF-3/INT-2 con cáncer endometrial en estadio avanzado [89].

Estudios realizados posteriormente han puesto de manifiesto que la frecuencia de mutaciones de p53 y K-ras difiere en dos tipos histológicos de cáncer endometrial, el tipo endometriode y el tipo seroso papilar, demostrando que hay diferentes vías moleculares responsables del origen y desarrollo de estos dos tipos de carcinomas [90].

1.2.2 Pérdida de heterozigosidad

La pérdida de heterozigosidad se produce cuando una célula que contiene un alelo mutante y un alelo normal pierde éste último (normalmente un gen supresor tumoral).

En el cáncer endometrial esta pérdida ocurre frecuentemente en el locus 10q23.3 [91]. Un gen candidato es PTEN que codifica para una proteína fosfatasa con actividad dual Y y S/T quinasa. Esta proteína controla la vía de las PI₃K. Se ha visto que PTEN se halla mutado en el 50% de los carcinomas endometriales, y en particular en el 30% de los de tipo endometriode. Un trabajo publicado recientemente ha demostrado que

PTEN detiene el ciclo en G1 de forma específica en las células de cáncer endometrial con PTEN mutado [92].

1.2.3 Inestabilidad de microsatélites

Los microsatélites son secuencias repetidas de ADN que se encuentran a lo largo del genoma. La falta de reparación en los emparejamientos erróneos de bases de ADN se detecta en estas secuencias, y por eso se convierten en inestables.

Se ha encontrado un gen que está mutado en el carcinoma endometrial y que puede ser el posible responsable de la patología tumoral. Este gen es el MSH3, que codifica para una proteína de reparación del ADN. Los datos sugieren que el gen MSH3 codifica un producto que tiene función de reparación de algunos intermediarios premutacionales. Otros estudios han llegado a la conclusión de que las metilaciones en la proteína de reparación del ADN hMLH1 son frecuentes y se encuentran significativamente correlacionadas con la pérdida de expresión de la proteína hMLH1, MSI, los tumores diploides y la pérdida de sobreexpresión de la proteína p53 [93]. Otro estudio concluye que la inestabilidad de microsatélites es una anomalía genética común del carcinoma endometrial y parece ser más frecuente en el subtipo endometriode [94].

1.2.4 Quimioresistencia

La resistencia simultánea a diversos agentes quimioterápicos después de la exposición a uno de ellos, con características estructurales diferentes, es lo que se conoce como resistencia a múltiples fármacos (*multidrug resistance, MDR*) [95]. Se han

descrito dos tipos de mecanismos que pueden inducir este hecho: a) la sobreexpresión de una proteína transmembrana, la Pgp, producto del gen MDR-1, cuya función es la extrusión de fármacos al exterior celular, y b) la sobreexpresión de otra proteína transmembrana denominada "proteína asociada a la resistencia múltiple a fármacos" (*multidrug resistance-associated protein, MRP*).

De los estudios efectuados sobre resistencia a fármacos en el cáncer de endometrio, se puede deducir que es una neoplasia intrínsecamente resistente a la quimioterapia.

1.2.5 Perspectivas de futuro

A pesar de los estudios realizados en el ámbito del establecimiento de las bases moleculares del carcinoma endometrial, aún no se dispone de marcadores de pronóstico o diagnóstico de utilidad clínica, que sean eficaces y fiables.

Quizás, en un futuro próximo, el camino a seguir puede ser la identificación de genes implicados en la proliferación celular y en la progresión del cáncer ginecológico en cada uno de sus tipos. Concretamente, el objetivo sería buscar elementos que se expresen de manera diferencial en muestras con afectación tumoral y en muestras sanas, ya sea mediante sobreexpresión o bien mediante ausencia de la misma. Podrían determinarse genes que tuvieran utilidad como marcadores en el diagnóstico o pronóstico de la enfermedad tumoral. Podría decirse que la patología tumoral no depende de la expresión o no expresión de un único gen, sino de un amplio grupo de genes que actúan conjuntamente, ya sea de una forma directa o de manera indirecta, y que como resultado final conducen al origen y establecimiento del cáncer ginecológico. El éxito de estas investigaciones conduciría, además, a descifrar el complejo

conjunto de genes responsables de originar el mecanismo por el cual la célula huye del control normal de proliferación, se establece y se desarrolla desencadenando la patología tumoral.

Gran parte de estos logros requieren células y tejidos procedentes de pacientes afectados de la patología en cuestión, así como de sujetos sanos que conformarán el grupo control. En este sentido existe, cada vez más, un interés mayor en estudiar grandes muestras humanas con el fin de determinar marcadores moleculares relacionados con el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades (sobre todo neoplásicas), determinación de polimorfismos relacionados con la susceptibilidad a enfermedades, valoración de respuestas a tratamientos, etc. Por dichos motivos, se hacen necesarios los biobancos y determinadas técnicas innovadoras para la obtención de muestras.

Como sucede en otras neoplasias, es frecuente la interposición de tejido normal (endometrio atrófico de la menopausia) junto al tejido neoplásico. Este hecho puede dificultar la obtención de muestras y, por consiguiente, puede invalidar estudios moleculares posteriores en los cuales la pureza del tejido a estudiar no sea óptima. La idea de la creación de un biobanco tisular consiste en obtener un verdadero reservorio de tejidos, líneas celulares y muestras moleculares (ADN, ARN y proteínas), así como una correcta integración de los datos clínico-patológicos.

En la génesis del cáncer de endometrio existen alteraciones a nivel genético cuyo estudio va a requerir la obtención de una serie de muestras tisulares en diferentes grados de procesamiento (tejido fresco, tejido en congelación, tejido en parafina, etc).

Una red de bancos de tumores permite a los investigadores en oncología de cualquiera de los centros asociados disponer de muestras homogéneas de tejidos tumorales, tanto para investigación como para estudios clínicos y morfológicos.

1.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA

El cáncer de endometrio puede presentarse como lesión focal de tamaño variable y que asienta sobre un pólipo endometrial, o de forma difusa, afectando áreas diferentes o la totalidad de la superficie endometrial. Puede originarse en cualquier parte del útero, pero la mayoría (90%) lo hace en el cuerpo y el resto en el segmento inferior uterino. A menudo el útero está aumentado de tamaño, pero no es excepcional que las dimensiones sean normales para la edad. Cuando sólo está afectada una cara, es más frecuente que sea la posterior. Frecuentemente se presenta como una masa friable de coloración grisácea y focalmente ulcerada en su superficie. Cuando el tumor alcanza un gran volumen y se proyecta en el interior de la cavidad, existe una mayor probabilidad de invasión miometrial.

Localmente se extiende hacia el miometrio, con invasión en profundidad del mismo y pudiendo alcanzar incluso la serosa uterina, o hacia el cérvix, con afectación de la mucosa endocervical únicamente o también del estroma. En fases avanzadas puede invadir trompas, vagina, ovarios y cavidad peritoneal. La enfermedad detectada en las superficies peritoneales puede ser debida a extensión directa si el tumor infiltra la totalidad del miometrio o por liberación e implantación de células dentro de la cavidad abdominal. Las células procedentes de tumores intrauterinos pueden discurrir por las trompas de Falopio teniendo acceso directo al peritoneo, si bien se desconoce con exactitud su capacidad de oncogénesis. El carcinoma de endometrio también presenta capacidad de diseminación linfática y vascular. La embolización tumoral a través de los espacios linfovascuales causa diseminación a los ganglios linfáticos retroperitoneales o a órganos distales tales como pulmón, hígado, hueso y cerebro [47]. Todo ello viene

recogido en la estadificación quirúrgica de la FIGO, que define los diferentes estadios de la enfermedad.

Kurman et al proponen una clasificación del cáncer endometrial diferenciando dos tipos, basándose en las diferencias encontradas en su epidemiología, formas de presentación y comportamiento. Distinguen una forma estrógeno dependiente que ocurre en mujeres más jóvenes, en épocas de la perimenopausia y tiende a ser de bajo grado y una segunda forma más agresiva, que no tendría relación con la estimulación estrogénica, y que acontece en mujeres mayores, postmenopáusicas. Designan a la primera como Tipo I (estrógeno-dependiente) y la segunda como Tipo II (no estrógeno-dependiente) [47,96,97].

Al comparar pacientes con neoplasia endometrial usuarias de estrógenos con no usuarias, se ha observado que las mujeres que recibían la terapia estrogénica eran más jóvenes, tenían tumores en estadios más precoces, mejor diferenciados y con invasión miometrial normalmente superficial [98]. Apoya el razonamiento de que los estrógenos desempeñan un papel sólo en los tumores Tipo I reside el hallazgo de niveles significativamente más altos de receptores de progesterona (los cuales son incrementados por los estrógenos) en este grupo de mujeres, en comparación con el grupo Tipo II.

Se ha descrito una agrupación de carcinomas con subtipo histológico endometriode y mucinoso en el Tipo I, mientras que el subtipo seroso, el de célula clara y el adenoescamoso se agrupan en el Tipo II [98]. Estos hallazgos sugieren que los tumores Tipo I son carcinomas endometrioides de bajo grado, incluyendo los mucinosos y secretores, y los tumores Tipo II son carcinomas de célula clara y serosos pobremente diferenciados, incluyendo el carcinoma adenoescamoso [47], tal como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: Cáncer endometrial: tipos

	Tipo I	Tipo II
Estrógenos sin oposición	Presente	Ausente
Estado menopáusico	Pre y perimenopáusicas	Postmenopáusicas
Hiperplasia	Presente	Ausente
Raza	Blanca	Indistinto
Grado	Bajo	Alto
Invasión miometrial	Mínima	Profunda
Subtipos específicos	Endometrioides	Seroso y célula clara
Comportamiento	Estable	Progresivo

Cuando sea posible se recomienda el estudio peroperatorio de la pieza de histerectomía de cara a evaluar la profundidad de invasión del miometrio por parte del tumor y el grado histológico. Esto proporcionará una información útil para adecuar el pronóstico y la cirugía de estadificación. Para el estudio peroperatorio se recomienda remitir la pieza cerrada y una vez en el laboratorio proceder también a recoger tejido fresco para congelación, que permitirá disponer de un banco de tejidos o biobanco. Otra posibilidad, quizás mejor pero también dificultosa, representa acondicionar un espacio adyacente a la sala de operaciones para obtener todas estas informaciones comentadas anteriormente.

El procedimiento de manejo consiste en medir y abrir la pieza de histerectomía, practicar cortes adicionales en caso de existir masas tumorales o miomas para facilitar la fijación, tomar muestras para congelación si se ha efectuado un estudio peroperatorio, fijar la pieza en formol al 10% durante 8-10 horas, realizar cortes seriados comenzando en el orificio cervical interno y seguir cortando el cérvix y el canal endocervical.

La pieza recibida debe ser descrita, según el tipo de cirugía efectuada. Así, debe constar la forma del útero, deformaciones del mismo, nódulos, estado de la serosa y estado del cérvix. A continuación, deben describirse las características propias del

tumor, como su localización, tamaño, aspecto superficial, coloración, signos de necrosis y hemorragia, extensión endometrial, extensión cervical, infiltración miometrial, aspecto y grosor del endometrio no tumoral, extensión anexial y evaluación ganglionar.

1.3.1 Clasificación histopatológica

En la Tabla 3 se muestra la clasificación del cáncer endometrial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecólogos (ISGP)[99].

Tabla 3: Clasificación histopatológica del cáncer endometrial (OMS/ISGP)

Carcinoma endometriode

- Villoglandular
- Secretor
- Células ciliadas
- Con diferenciación escamosa (adenoacantoma, carcinoma adenoescamoso)

Carcinoma seroso

Carcinoma de célula clara

Carcinoma mucinoso

Carcinoma escamoso

Tipos mixtos de carcinoma

Carcinoma indiferenciado

Una nomenclatura más reciente ha reemplazado el término “adenoacantoma” por adenocarcinoma con metaplasia escamosa y el término “carcinoma adenoescamoso” por adenocarcinoma con diferenciación escamosa.

La clasificación de la OMS incluye una categoría de carcinoma seroso-papilar, pero no reconoce el carcinoma villoglandular como entidad separada. Aunque el

carcinoma seroso uterino frecuentemente se denomina papilar, el patrón de crecimiento papilar no está asociado con un tipo celular específico. Además del carcinoma seroso, algunos carcinomas endometrioides, principalmente el carcinoma villoglandular pero también los carcinomas mucinosos y de célula clara, pueden mostrar un patrón papilar. Por ello, la designación del término papilar es ambigua y puede conducir a error. Los hallazgos preliminares de un estudio del Grupo de Ginecólogos Oncólogos (G.O.G.) muestran un pronóstico significativamente mejor para las pacientes con carcinoma villoglandular en comparación con aquellas con carcinoma seroso papilar, de ahí que sea imprescindible una correcta clasificación e interpretación [47].

El carcinoma seroso y el de célula clara están diferenciados en la clasificación de la OMS, si bien se ha demostrado que los dos subtipos coexisten frecuentemente y a menudo están asociados tan íntimamente que no siempre pueden ser separados. Para Kurman et al [47], el carcinoma de célula clara del endometrio, como está definido actualmente, no representa una entidad clinicopatológica distinta, y basándose en las características morfológicas plantea que los patrones papilar y sólido del carcinoma de célula clara con alto grado nuclear deberían ser clasificados como variantes del carcinoma seroso. Por otro lado, los patrones tubulo-quístico y sólido del carcinoma de célula clara con bajo grado nuclear podrían ser clasificados como variantes de carcinoma endometriode. Los primeros tienen peor pronóstico en comparación con el pronóstico relativamente bueno de los últimos.

Los tumores mixtos son aquéllos con una constitución de otro tipo celular en un porcentaje superior al 10%.

1.3.2 Tipos histológicos

1.3.2.1 Carcinoma endometriode

Es la forma más común de cáncer endometrial, representando alrededor del 80-85% de todos los casos. Los tumores de esta categoría, por definición, no deben contener áreas mayores del 10% de diferenciación escamosa, serosa, mucinosa o de célula clara. Suelen presentarse en la sexta década de la vida, pero pueden diagnosticarse desde la segunda a la octava década. La mayoría de las pacientes son perimenopáusicas o menopáusicas, si bien un 20% de los casos acontecen antes de la menopausia. La manifestación inicial suele ser el sangrado vaginal anormal, aunque en ocasiones la paciente está asintomática y el diagnóstico se realiza en el contexto de un examen ginecológico de control con una ecografía sospechosa que obliga a un estudio endometrial.

La apariencia macroscópica del carcinoma endometriode es similar a otros subtipos histológicos, con la posible excepción del carcinoma seroso. La superficie endometrial es marrón, brillante y puede ser focalmente hemorrágica. El carcinoma endometriode es casi uniformemente exofítico incluso cuando invade el miometrio en profundidad. Puede ser focal o difuso, y en ocasiones parece estar compuesto de masas polipoideas separadas. La invasión miometrial puede provocar un aumento del tamaño uterino, pero un útero atrófico y pequeño puede albergar un carcinoma que invada difusamente el miometrio.

La apariencia microscópica del tumor viene determinada por el grado de diferenciación, el cual se basa en el patrón arquitectural, las características nucleares o ambos. El grado arquitectural está definido por el porcentaje de masas sólidas de células [Tabla 4]. El carcinoma endometriode incluye una amplia escala de diferenciación,

desde aquéllos de bajo grado difíciles de distinguir de una hiperplasia atípica a los tumores pobremente diferenciados. Se caracteriza por la presencia de pequeñas glándulas redondas, uniformes en tamaño y forma, o bien glándulas confluentes con patrón cribiforme. Las células que forman las glándulas de un carcinoma bien diferenciado son bastante uniformes en tamaño y forma, con unos núcleos ovales o redondos y en una hilera o moderada estratificación. Los nucleolos están presentes, pero no son prominentes y la actividad mitótica no es excesiva.

Tabla 4: Grado arquitectural del carcinoma endometrial

Grado 1	5% o menos del tumor compuesto por masas sólidas.
Grado 2	6-50% del tumor compuesto por masas sólidas.
Grado 3	Más del 50% del tumor compuesto por masas sólidas.

En carcinomas endometrioides con diferenciación escamosa es importante excluir las masas de epitelio escamoso al determinar el grado, pues el hecho de incluirlas podría elevarlo falsamente.

En la Clasificación Histopatológica de la OMS y en el Sistema de Estadificación de la FIGO se recomienda que el grado se determine usando tanto criterios arquitecturales como nucleares. El grado nuclear se determina por la variación en el tamaño y la forma nuclear, la distribución de la cromatina y el tamaño de los nucleolos [Tabla 5]. En presencia de atipia nuclear “notable” se debe aumentar en 1 el grado de tumores arquitecturalmente grado 1 ó 2. Aún cuando no se define lo considerado “notable” se considera como tal a la atipia grado 3.

Tabla 5: Grado nuclear del carcinoma endometrial

Grado 1	Células con núcleos ovales y cromatina dispersa
Grado 2	Células con núcleos con características entre grado 1 y grado 3
Grado 3	Células con marcado aumento, núcleos pleomórficos mostrando cromatina irregular y nucleólo eosinófilo prominente.

- **Carcinoma villoglandular**

Es una variante del carcinoma endometriode que muestra una arquitectura papilar, con las prolongaciones papilares compuestas de un centro fibrovascular cubierto por células columnares con núcleos que generalmente muestran displasia leve o moderada (grado 1 ó 2). El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con el carcinoma seroso, ya que ambos tienen un patrón papilar prominente. En contraste con el carcinoma seroso, el carcinoma villoglandular tiene papilas cubiertas por células columnares con atipia nuclear leve o moderada, mientras que las células del carcinoma seroso tienden a formar pequeños grupos celulares desprendidos de las formaciones papilares (*papillary tufts*) y sus núcleos son altamente pleomórficos y atípicos (grado 3). Debido a que los patrones villoglandulares son un componente frecuente del carcinoma endometriode, el diagnóstico del subtipo villoglandular se reserva para tumores en los cuales la mayoría de la neoplasia tenga esta apariencia.

Los carcinomas villoglandulares generalmente se comportan de manera semejante a los carcinomas endometrioides de bajo grado, invadiendo raramente en profundidad o al cérvix, por lo que su pronóstico es favorable [47].

- **Carcinoma secretor**

Es otra variante del carcinoma endometriode en el que la mayoría de las células tienen vacuolas citoplasmáticas subnucleares o supranucleares que semejan el endometrio secretor temprano. Es un patrón raro que representa sólo el 1-2% de los carcinomas endometriales. Microscópicamente se observa un patrón glandular bien diferenciado, compuesto de células columnares con vacuolización. Usualmente los núcleos son grado 1.

Es importante distinguir el carcinoma secretor del carcinoma de célula clara en vista del excelente pronóstico del primero y desfavorable del último. Estos tumores se distinguen por su apariencia arquitectural y citológica, pues mientras el carcinoma secretor muestra una arquitectura glandular semejante al carcinoma endometriode y raramente es papilar, quístico o sólido, el carcinoma de célula clara con frecuencia tiene un patrón sólido y está asociado a una diferenciación serosa [47].

- **Carcinoma ciliado**

Es una forma rara de diferenciación del carcinoma endometriode de bajo grado y no es necesario clasificarlo de forma separada. Sin embargo, hay que tener presente que las proliferaciones endometriales con cilios pueden tratarse de carcinomas. Los estrógenos inducen la formación de cilios en el endometrio normal, y el carcinoma ciliado está asociado con el tratamiento con estrógenos exógenos.

Aunque algunos carcinomas ciliados son moderadamente diferenciados e invaden hasta el tercio medio del miometrio, no se han descrito casos de pacientes que hayan desarrollado recurrencias o hayan muerto por la enfermedad [47].

- **Carcinoma endometriode con diferenciación escamosa**

Muchos adenocarcinomas endometrioides contienen epitelio escamoso en cantidad variable. El elemento escamoso debe constituir al menos el 10% del tumor para ser etiquetado como adenocarcinoma con diferenciación escamosa. Tradicionalmente se han diferenciado aquellos tumores cuyo componente escamoso mostraba apariencia benigna (adenoacantoma) y los que presentan epitelio escamoso de apariencia maligna (carcinoma adenoescamoso). Ambas neoplasias difieren significativamente en su comportamiento; la supervivencia a los 5 años para el adenoacantoma es del 70-87%, mientras que es del 19-40% para el carcinoma adenoescamoso. Esto condujo a pensar que el adenoacantoma es un carcinoma relativamente bien diferenciado con un pronóstico excelente mientras que el carcinoma adenoescamoso es un carcinoma pobremente diferenciado con pronóstico desfavorable.

Actualmente hay datos que indican que la diferencia en el comportamiento entre el adenoacantoma y el carcinoma adenoescamoso viene condicionada principalmente por el grado de diferenciación del componente glandular de estos tumores, aunque dicho grado generalmente va paralelo al grado citológico de los elementos escamosos [100]. El comportamiento biológico de los adenocarcinomas con elementos escamosos es similar al carcinoma endometriode sin epitelio escamoso.

De acuerdo a esto se recomienda que los carcinomas endometrioides con epitelio escamoso se clasifiquen simplemente como carcinomas endometrioides con diferenciación escamosa y su grado se asigne en función del componente glandular [47].

1.3.2.2 Carcinoma mucinoso

Es un tipo carcinoma endometrial poco frecuente y con apariencia similar al carcinoma mucinoso de endocérvix. Aunque está presente como componente focal hasta en un 42% de los carcinomas endometrioides, representa la población celular dominante en sólo un 1-9% de los casos. Para etiquetar a un carcinoma como mucinoso, más de la mitad de la población celular debe contener mucina intracitoplasmática diastasa-resistente, PAS-positiva.

El patrón arquitectural más frecuente es glandular, usualmente en configuración villoglandular. Son típicas las glándulas dilatadas quísticamente llenas de mucina y las prolongaciones papilares rodeadas por lagos extracelulares de la misma, conteniendo neutrófilos.

A igualdad de estadio, grado de diferenciación y profundidad de invasión miometrial, los tumores mucinosos y los carcinomas endometrioides se comportan de forma similar. Tienden a ser de bajo grado y mínimamente invasivos, por lo que como grupo tienen un excelente pronóstico [47].

1.3.2.3 Carcinoma seroso

Esta neoplasia muestra una gran diversidad en sus características arquitecturales y citológicas. Aunque típicamente predomina un patrón papilar, también se pueden ver patrones glandulares y sólidos. Originalmente se describió con papilas gruesas y cortas, pero algunos estudios posteriores han demostrado que las papilas delgadas pueden estar presentes en más de la mitad de ellos. Las características citológicas también son muy variadas. Se pueden ver con frecuencia células poligonales con citoplasma claro y

eosinófilo, pero las células en tachuela (*hobnail*) también se observan con frecuencia. La atipia nuclear marcada es una característica común. Las células muestran un alto grado citológico con mitosis frecuentes e incluso anómalas.

La prevalencia del carcinoma seroso descrita por centros de referencia es del 10%, pero estudios basados en la población general han mostrado una prevalencia del 1 al 3%. Aún así, es el más frecuente de los carcinomas no endometrioides. Las pacientes, en comparación con las afectas de carcinoma endometriode, son de mayor edad, con un promedio de edad de 70 años, y por lo general no han recibido tratamiento estrogénico previo. Es inusual que se asocie a hiperplasia.

Al examen macroscópico, los úteros con este tipo de tumor son frecuentemente pequeños y atróficos. La profundidad de invasión es difícil de delimitar en el examen macroscópico. El tumor, incluso en úteros pequeños sin evidencia macroscópica de invasión miometrial, puede extenderse e invadir los espacios vasculares miometriales, con lo cual la diseminación a otros órganos es precoz. De esta forma, no es infrecuente que tumores limitados al endometrio recurran en peritoneo, sugiriendo que el carcinoma seroso endometrial puede formar parte de un proceso neoplásico multicéntrico. En el 30% de los casos se halla asociado al tipo de célula clara. También se ha descrito en pólipos endometriales, con capacidad de metastatizar incluso cuando no existe invasión miometrial.

Microscópicamente, el componente exofítico de un carcinoma seroso tiene una arquitectura papilar compleja, semejante al carcinoma seroso de origen ovárico. Las prolongaciones papilares pueden ser cortas y densamente fibróticas o largas y delicadas. Las células que cubren las papilas y limitan las glándulas forman pequeños grupos papilares, muchos de los cuales pueden estar sueltos y flotar libremente en los espacios entre papilas y en los lúmenes glandulares. Las células contienen abundante citoplasma

granular eosinófilo o claro. Existe considerable variabilidad citológica en el tumor. En un tercio de los casos se encuentran Cuerpos de Psammoma. El componente invasivo de la neoplasia se puede observar como crecimiento invertido del proceso papilar o como masas sólidas. No es raro el hallazgo de nidos de células tumorales dentro de los espacios vasculares. En la mayoría de los casos el endometrio no tumoral es atrófico. En general no muestra receptores hormonales, el estudio del ADN muestra aneuploidía y existe sobreexpresión de la proteína p53 mutada.

1.3.2.4 Carcinoma de célula clara

La prevalencia del carcinoma de célula clara varía entre el 1% y el 5% en la mayoría de las series. Las pacientes tienden a ser de edad más avanzada que las pacientes con carcinoma endometriode. Frecuentemente invade el miometrio en profundidad.

El carcinoma de célula clara puede encontrarse con patrones diferentes: sólido, papilar, tubular y quístico. Las células usualmente son grandes, con citoplasma eosinófilo ligeramente teñido o claro. El citoplasma claro es debido a la presencia de glucógeno. Las células que han descargado su glucógeno y perdido, por tanto, la mayoría del citoplasma, muestran un núcleo desnudo y se denominan células en tachuela (*hobnail*). La proporción de célula clara/tachuela no parece influir en el comportamiento del tumor. Estas células pueden desarrollarse en un patrón tubular, papilar, sólido o mixto y aunque no está claramente establecido, parece existir un mejor pronóstico en los casos con disposición tubular y sólido. Usualmente hay una marcada atipia nuclear, con núcleos aumentados, pleomórficos y múltiples. Los nucleolos suelen ser prominentes.

Puede coexistir con la variedad serosa. El diagnóstico diferencial no adquiere una importancia crucial debido a que ambos subtipos poseen un pronóstico desfavorable, si bien las recurrencias en peritoneo son más frecuentes en la variedad seroso-papilar.

1.3.2.5 Carcinoma escamoso

El carcinoma escamoso del endometrio es extremadamente raro. Para clasificar un carcinoma endometrial como escamoso se deben cumplir tres criterios: a) no debe haber componente de adenocarcinoma en el endometrio; b) el carcinoma escamoso del endometrio no debe tener conexión con el epitelio escamoso del cervix, y c) no debe haber carcinoma escamoso en el cérvix [47].

Goodman et al publicaron un estudio de 8 casos de carcinoma de células escamosas del endometrio en el que se resumen las características clínico-patológicas de esta neoplasia. El uso de estrógenos o la obesidad no se halló que fuesen factores de riesgo predisponentes. En cambio, la nuliparidad, presente en el 36% de las pacientes, y la existencia previa de piometra crónica en 31% de los casos, parecen estar asociadas al carcinoma de células escamosas. El diagnóstico fue en general difícil, lo que conllevó demoras en el inicio del tratamiento. El síntoma más frecuente fue la metrorragia y los frotis citológicos cervicales fueron anormales en la mitad de los casos. El material para examen histológico procedente del legrado mostró en una gran proporción de casos epitelio escamoso de apariencia altamente diferenciada. La invasión del espacio vascular y el estadio de la enfermedad se correlacionaron con una menor supervivencia [101].

1.3.2.6 Carcinoma indiferenciado

Los cánceres que no muestran evidencia de diferenciación escamosa o glandular son clasificados como carcinomas indiferenciados. Su prevalencia oscila entre el 1% y el 2%. El promedio de edad de las pacientes es de 65 años. Las características epidemiológicas de las mujeres con carcinoma indiferenciado, tales como edad, paridad, HTA y diabetes mellitus son similares a las del carcinoma endometrioide.

Se han dividido en dos subtipos, de célula grande y de célula pequeña, pero el comportamiento clínico parece ser similar. Las tasas de supervivencia a 5 años de los carcinomas de células grandes comparada con la de los carcinomas de células pequeñas e intermedias no difiere de forma estadísticamente significativa (54% frente a 64% respectivamente). Globalmente, la supervivencia del carcinoma indiferenciado a 5 y 10 años es del 58% y 48% respectivamente, similar a la de los carcinomas endometrioides grado 3 [47].

1.3.3 Factores morfológicos de pronóstico

La mayoría de los casos de cáncer endometrial se presentan como un tumor confinado al útero (estadios I y II), con una supervivencia global en este subgrupo es del 75-90%. Uno de los mayores problemas con los que tuvo que enfrentarse el profesional médico fue indagar aquellos casos en estadio I de la enfermedad que tienen un riesgo incrementado de recurrencia. En grandes series de pacientes se ha constatado que los factores de riesgo pueden dividirse en factores uterinos (el tipo histológico, grado histológico, profundidad de invasión miometrial, afectación cervical, invasión linfática vascular, hiperplasia endometrial concomitante, estado de los receptores hormonales y

estudio de la ploidía) y en factores extrauterinos (afectación anexial, metástasis intraperitoneales, citología peritoneal y metástasis en ganglios pélvicos y paraaórticos).

Las pacientes que no presentan enfermedad extrauterina, afectación cervical ni invasión vascular tienen un porcentaje bajo de recurrencias. En estas pacientes los factores más importantes a considerar serán la invasión miometrial y el grado histológico tumoral. En caso de presentar afectación cervical, invasión vascular o enfermedad fuera del útero, el riesgo de recidiva es alto, alrededor del 20% si existe un factor positivo y del 60% cuando los tres factores están presentes.

1.3.3.1 Tipo histológico

El adenocarcinoma endometriode constituye aproximadamente el 80% del total de tumores endometriales, con un patrón histológico variable dependiendo del grado de diferenciación. Las formas más diferenciadas (80%) se caracterizan por una proliferación compleja de estructuras glandulares y papilares. En las formas más indiferenciadas (20%), el tumor tiende a formar masas sólidas, con pocas glándulas y células con núcleos atípicos. Dicho subtipo histológico se asocia con frecuencia a la exposición de estrógenos sin oposición a gestágenos, a la obesidad y al antecedente de hiperplasia endometrial.

Los subtipos seroso-papilar y de célula clara representan una entidad clínica e histopatológica diferente, peor diferenciados, con mal pronóstico y suelen darse a una edad media superior. Por ejemplo, el tipo seroso-papilar es extremadamente maligno, con metástasis extrauterinas hasta en un 70% de los casos y con supervivencias a los 5 años que oscilan entre un 35-40% para los estadios I y II, y prácticamente nula para estadios III y IV.

1.3.3.2 Grado tumoral

El grado tumoral es altamente predictivo de la extensión de la enfermedad, sobre todo a ganglios regionales. Los tumores bien diferenciados tienen menos de un 10% de posibilidades de tener ganglios regionales afectados. Por otra parte, es un marcador predictivo de supervivencia a 5 años, siendo del 87% para mujeres con tumores grado 1, 75% para el grado 2 y 58% para el grado 3, independientemente de otros factores pronósticos. El grado tumoral puede variar entre el hallado en la biopsia y el definitivo de la pieza quirúrgica. En nuestro hospital se ha observado que el grado definitivo era superior al de la biopsia hasta en un 40% de los casos. Se correlaciona de forma uniforme con la invasión miometrial, como queda reflejado en las tablas 6 y 7 con datos del 24th *Annual Report* [102].

Tabla 6: Grado tumoral, profundidad de invasión miometrial y metástasis en ganglios regionales. 24th *Annual Report*

Profundidad de invasión	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 1	Grado 2	Grado 3
	(% de ganglios pélvicos +			(% de ganglios para-aórt. +		
Sólo endometrio	0	3	0	0	3	0
< 50%	3	5	9	1	4	4
50%	0	9	4	5	0	0
> 50%	11	19	34	6	14	23

Tabla 7: Estado ganglionar según el grado tumoral y la profundidad de invasión tumoral, según datos recogidos en 24th Annual Report

	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Mo	0,38%	0,46%	2,97%	0	0,96%	1,98%
M<50%	1,22%	3,02%	5,45%	0,17%	0,76%	2,42%
M>50%	15,75%	15,72%	23,83%	3,51%	6,02%	10,2%
	P +			A +		

P= ganglios pélvicos; A= ganglios aórticos; M= profundidad de invasión miometrial; G= grado

1.3.3.3 Invasión miometrial

La invasión miometrial se mide desde el nivel del endometrio no tumoral adyacente al tumor. Los tumores se clasifican en los limitados al endometrio, aquéllos que afectan a la mitad interna del miometrio y aquéllos que afectan más de la mitad del grosor de la pared uterina. También es recomendable medir la máxima profundidad de la invasión en milímetros.

Es posiblemente el factor pronóstico más importante en los estadios I y II, tal y como también se refleja en las tablas anteriores. Se correlaciona con la presencia de metástasis ganglionares, con el índice de recurrencias y con la tasa de supervivencia global. No obstante, la estimación precisa de este parámetro puede ser compleja por la dificultad en identificar la unión endo-miometrial, por el diferente grosor miometrial según la zona uterina o por la presencia de otras patologías sobreañadidas como miomas o adenomiosis. El adenocarcinoma que afecta a una adenomiosis generalmente está asociado con tratamiento estrogénico previo, es de bajo grado tumoral y, por tanto, tiene buen pronóstico.

Cuando existen dudas sobre la invasión miometrial se puede emplear un método que mide la distancia desde la serosa al punto de máxima invasión tumoral. Asimismo, también se describen adenocarcinomas que aparecen sobre un pólipo endometrial ya existente, con lo cual puede ser difícil saber si existe invasión del miometrio.

1.3.3.4 Invasión cervical

La invasión cervical determina la clasificación de un tumor en estadio II, tal como se recoge en la estadificación de la FIGO. Ocasionalmente, la afectación cervical no es directa y sí por implantes o extensión linfática. Su afectación se correlaciona con grados tumorales peor diferenciados, con mayor volumen tumoral, con mayor profundidad de invasión miometrial, con permeación linfovascular y con afectación ganglionar, sobre todo en el subestadio IIb. Asimismo, se ha visto que estos tumores recurren localmente con más frecuencia. La presencia de fragmentos de tumor en la muestra endocervical de un legrado fraccionado no implica necesariamente que el cérvix esté invadido, y ni siquiera la histeroscopia es capaz de valorar si dicha afectación es glandular o estromal. Sin embargo, cabe tener en cuenta el denominado implante cervical tras legrado practicado, que posee un pronóstico equiparable al estadio IIa. En estos casos, los focos de tumor a nivel de la superficie endocervical no tienen conexión con el tumor endometrial, muestran un tejido de granulación circundante y existen glándulas no neoplásicas.

1.3.3.5 Invasión anexial

Se ha correlacionado con tumores peor diferenciados y con mayor porcentaje de afectación de ganglios regionales. El 8% de los cánceres endometriales se acompañan de afectación ovárica simultánea, generalmente el subtipo endometriode. Deben aplicarse criterios anatomopatológicos para diferenciar si la afectación ovárica es metastásica o si es un tumor sincrónico. Algunos criterios para considerar la lesión ovárica como metástasis del endometrio pueden ser el hallazgo de unos ovarios pequeños (inferiores a 4-5 cm), la afectación bilateral, el patrón de desarrollo multinodular, la presencia de múltiples implantes en la superficie ovárica y la invasión vascular estromal.

1.3.3.6 Afectación del espacio linfovascular

Se detecta aproximadamente en el 15-20% de todos los cánceres de endometrio. En algunos estudios es un factor predictivo de afectación ganglionar y de recurrencia (hasta un 35%), aunque también se correlaciona con el tipo histológico, el grado tumoral y la profundidad de invasión miometrial. En un estudio realizado en nuestra unidad se ha comprobado que representa un factor pronóstico estadísticamente significativo para supervivencia global en el análisis multivariable [10]. Se ha calculado que el riesgo relativo de muerte cuando existe afectación linfovascular es de 4,45 (IC95%: 2,39-8,29). En nuestro estudio se encontró relación entre la permeación linfovascular y la profundidad de invasión miometrial, pero pudo observarse la presencia de células tumorales en el interior de los vasos en un 14% de los casos en que no había infiltración del miometrio o ésta era menor del 50%. Debido a estos resultados

pensamos que la permeación linfovascular se debe determinar de manera específica en el análisis histopatológico, aunque no forme parte del sistema actual de estadificación FIGO.

1.3.3.7 Citología peritoneal

La presencia de células atípicas en el líquido peritoneal se recoge en el sistema de estadificación como estadio IIIa, y ocurre en un 12-20% de los casos de mujeres con cáncer endometrial (10% en estadios I). En algunos estudios se ha relacionado con tumores de peor pronóstico y con un mayor riesgo de recurrencias abdominales y a distancia. No obstante, también existen estudios en casos de tumores limitados al útero donde su positividad no ha demostrado ser un factor pronóstico independiente.

1.3.3.8 Metástasis ganglionar

Deben especificarse el número de ganglios infiltrados y el número total de detectados, si es posible diferenciando las cadenas ganglionares. Se hallan con más frecuencia en tumores con mayor invasión miometrial, peor diferenciados, con invasión vascular y con afectación cervical. Hasta un 10% de las pacientes en estadio I clínico tendrán ganglios pélvicos positivos en la cirugía de estadificación y paraaórticos en un 4-6%. Alrededor de un tercio de las pacientes con ganglios pélvicos positivos tendrán también afectación ganglionar aórtica. Es un factor predictivo independiente de supervivencia. La supervivencia libre de recidiva a los 5 años con ganglios pélvicos y

aórticos negativos es del orden del 85%, con pélvicos positivos y aórticos negativos del orden del 70% y con ambos grupos afectados del 35%.

1.3.3.9 Marcadores biológicos

Es bien conocido que elevados niveles de receptores de estrógenos y progesterona se relacionan con tumores poco invasivos, mejor diferenciados y con baja probabilidad de afectación ganglionar. El estado de los receptores de progesterona parece tener más importancia como factor de riesgo que el estado de los receptores de estrógenos. La negatividad de los receptores de progesterona es uno de los cuatro factores pronósticos adversos en pacientes con carcinoma en estadio I y grado 1. Estos receptores se asocian al subtipo histológico endometriode, a tumores de bajo grado, a mujeres jóvenes, a bajas tasas de recurrencia y a mayor supervivencia global. En contraste, los receptores positivos de estrógenos se asocian a una baja tasa de recidiva, pero no se asocian a un tipo histológico definido ni grado tumoral. Ninguno de los dos se relaciona con el estadio, la invasión miometrial, la citología peritoneal o las metástasis ganglionares retroperitoneales. Por otro lado, la determinación de los receptores hormonales puede tener implicaciones terapéuticas, ya que tumores con receptores positivos de progesterona pueden responder a tratamientos con progestágenos. Esto no siempre es así, quizás debido a que los receptores pueden ser heterogéneos o porque existe discordancia entre los receptores del tumor primario y los del tumor metastásico.

Las medidas cromosómicas de actividad tumoral como la aneuploidía del ADN y el índice proliferativo de ADN se han asociado con peor supervivencia. La aneuploidía ocurre sólo en el 16% de los tumores en estadio I y la mitad de los tumores

que recidivan son aneuploides. Existen estudios que consideran este factor determinante en el pronóstico, incluso superior a la invasión miometrial, pero hay otros con resultados totalmente opuestos ya que los estudios se centralizan fundamentalmente en tumores de alto grado y en tipos histológicos de mal pronóstico de antemano.

Por otra parte, la sobreexpresión de determinados genes como el HER-2/neu y mutaciones en el p53, ya comentadas anteriormente, se han asociado con tumores más agresivos en estadios más avanzados, con peor grado tumoral y con mal pronóstico. No obstante, las implicaciones de estos marcadores en el tratamiento aún no son claras.

Todo lo comentado sirve para distinguir dos tipos de mujeres con cáncer endometrial, con factores de pronóstico diferentes, tal y como se citó anteriormente en la tabla 2. Las mujeres con tumor tipo 1 tienen una historia frecuente de factores de riesgo estrogénicos como obesidad, nuliparidad y terapia estrogénica no contrarrestada, y poseen un pronóstico excelente para estadios iniciales. Las mujeres con tumor tipo 2 tienen unos hallazgos histológicos adversos, como grado tumoral poco diferenciado, tipos histológicos de mal pronóstico, mayor invasión miometrial y enfermedad extrauterina [tabla 8]. Los factores de riesgo para este tipo 2 de cáncer endometrial, con probado peor pronóstico, no han podido identificarse.

Tabla 8: Tipos de cáncer endometrial en relación a factores de pronóstico y factores histopatológicos

Características	Tipo 1	Tipo 2
Uso de estrógenos o hiperestrogenismo	Presente	Ausente
Obesidad	Presente	Ausente
Tumor		
• Grado	Grado 1 ó 2	Grado 3
• Profund. Invasión	Superficial	Profundo
• Ganglios +	Infrecuente	Frecuente
Estadio	Bajo	Alto
Pronóstico	Excelente	Malo

1.3.3.10 Factores clínicos de pronóstico

Dentro de un mismo estadio de la enfermedad la edad avanzada representa un factor de mal pronóstico para la supervivencia. De esta forma, las pacientes de más de 75 años poseen un riesgo relativo de recurrencia de 1,8 comparado con otras de edad igual o inferior a 50 años. Las pacientes mayores también tienen una incidencia más alta de carcinoma serosopapilar o grados tumorales indiferenciados.

1.3.3.11 Modelos de predicción pronóstica

El comportamiento real del tumor está basado en una compleja interacción de diferentes factores mencionados anteriormente. Se han desarrollado modelos en los que se evalúan diversos factores y que proporcionan mayor fiabilidad sobre la valoración pronóstica. Por análisis multivariante se ha encontrado que la invasión miometrial unida al grado de diferenciación tumoral proporciona un modelo real de predicción de la evolución, diferenciando entre pacientes de bajo y alto riesgo de recidivas mejor de lo que lo hacían factores de riesgo tradicionales, como el grado tumoral.

La inclusión del estudio de la ploidía permite también diferenciar pacientes de bajo y alto riesgo, tal como mencionábamos en el subapartado correspondiente. Este hecho se ve fortalecido cuando se unen la invasión miometrial y la invasión vascular.

Sería importante, pues, crear un modelo basado en la información histopatológica y molecular para asignar un riesgo relativo de pronóstico individualmente, a modo de fórmula matemática.

1.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO

El diagnóstico del carcinoma endometrial suele ocurrir generalmente en estadios iniciales porque presenta clínica precoz en forma de metrorragias en el 75% de las pacientes. El rol del cribado en la población general para el carcinoma de endometrio no está establecido y su uso no se recomienda actualmente. Puede servir para mujeres de alto riesgo: obesidad importante, historia de lesiones de hiperplasia, terapia estrogénica sin gestágenos y uso de tamoxifeno. En recientes revisiones retrospectivas de mujeres tratadas con tamoxifeno como la de nuestro hospital, con más de 800 pacientes que fueron sometidas a una biopsia endometrial dirigida bajo visión histeroscópica, se halló que sólo aquellas que presentaban sintomatología de sangrado vaginal tenían riesgo de padecer cáncer uterino. El proceso diagnóstico debe incluir:

- **Anamnesis**

Es necesario identificar los factores de riesgo, entre los cuales destacan:

- Factores reproductivos y menstruales: nuliparidad, menopausia tardía (especialmente por encima de los 55 años) y patología ovárica causante de hiperestrogenismo (quiste folicular, síndrome del ovario poliquístico).
- Triada de diabetes mellitus-obesidad-HTA.
- Recepción de hormonas: THS con estrógenos no asociados a gestágenos, uso de anticonceptivos orales secuenciales y tratamiento con tamoxifeno.
- Antecedentes familiares de cáncer: tanto de cáncer de endometrio como de cáncer colo-rectal hereditario no polipoideo, mama u ovario.

- **Clínica**

La manifestación clínica más frecuente del cáncer de endometrio es la metrorragia. Este síntoma suele ser el de presentación inicial y se detecta como una metrorragia postmenopáusica o bien como una hipermenorrea o pérdida intercíclica en la paciente premenopáusica. Las mujeres postmenopáusicas que presenten esta sintomatología deben ser evaluadas para descartar la presencia de cáncer endometrial, si bien sólo el 20% de ellas lo tendrán. Pueden presentarse otras manifestaciones clínicas, pero suelen tener relación con la pérdida hemática, como son la hidroleucorrea rosada o purulenta. El dolor no es un síntoma constante.

En las pacientes jóvenes debe tenerse un alto grado de sospecha para llegar al diagnóstico y deberá efectuarse una biopsia para estudio. Deberán tenerse en cuenta los mencionados factores de riesgo.

- **Citología cérvicovaginal**

Hasta el momento no hay ningún método diagnóstico que pueda ser usado como cribado para detectar las pacientes con cáncer endometrial en estadios más precoces. El coste de la realización de pruebas de cribado en el total de la población resultaría económicamente poco rentable. Habitualmente se aplican los procedimientos diagnósticos cuando aparecen síntomas sospechosos de patología endometrial o si la paciente presenta factores de riesgo importantes. No obstante, se habían buscado métodos de cribado que fueran efectivos para el diagnóstico precoz del cáncer endometrial, como la citología. La citología no es una prueba específica de diagnóstico, si bien un 50% de las pacientes afectas pueden tener frotis alterados con presencia de células malignas. Esto se explica porque la toma no se realiza directamente de la lesión. Cuando la toma se realiza dentro de la cavidad endometrial se encuentran células

malignas con más frecuencia. Como norma general puede decirse que se requiere estudio de la cavidad endometrial cuando aparecen células normales endometriales en la postmenopausia y muy especialmente si el frotis es hiperestrogénico. La presencia de histiocitos del estroma después del 11º día del ciclo se considera también un signo indirecto de patología endometrial.

Algunos autores han publicado datos que sostienen la utilidad de la citología endometrial en toma directa de la cavidad endouterina como método de cribado, con una sensibilidad del 69,35% para malignidad y 98,96% para benignidad, y una especificidad del 92,67% para malignidad y 94,47% para benignidad [103]. Demirkiran et al observaron que la positividad de la citología para células neoplásicas era más frecuente en los tipos histopatológicos de alto grado, véase tumores serosos, de célula clara y adenoescamosos [104]. También encontraron relación con el grado de diferenciación tumoral ($p < 0,001$), la profundidad de invasión miometrial ($p < 0,001$) y el estadio de la enfermedad ($p < 0,05$).

- **Biopsia endometrial**

A pesar del indudable valor en el diagnóstico de las técnicas citológicas, la importancia del diagnóstico histológico es incuestionable. Existen diversas posibilidades a la hora de efectuarla: biopsia dirigida con control histeroscópico sobre el tejido patológico (método de elección) y biopsia por aspiración (cánula de Cournier) con una sensibilidad cercana al 90%. Normalmente, ambas técnicas pueden efectuarse de forma ambulatoria y sin necesidad de anestesia.

En caso de dificultades técnicas o cuando la exploración resulta dolorosa se procede en quirófano a practicar una histeroscopia con biopsia y/o legrado. Una nota importante es que en el informe anatomopatológico deberá constar el tipo y el grado

histológico, así como los receptores de estrógeno y progesterona si es posible. En cualquier caso, la toma de una muestra endometrial de forma ambulatoria debe constituir el primer paso diagnóstico.

En un estudio de 699 pacientes, la histeroscopia en las pacientes postmenopáusicas con hemorragia uterina anormal mostró una sensibilidad para el diagnóstico de adenocarcinoma del 92,8%, una especificidad del 97,7%, un valor predictivo positivo (VPP) del 81,2% y un valor predictivo negativo (VPN) del 99,2%. Cuando se trataron de mujeres premenopáusicas los porcentajes fueron estadísticamente peores [105].

En nuestro hospital (Hospital Vall d'Hebron) efectuamos una revisión de los casos de cánceres de endometrio diagnosticados por histeroscopia para determinar si el procedimiento aumentaba el riesgo de obtener una citología peritoneal positiva al realizar la cirugía de estadificación. Si bien el porcentaje de citologías peritoneales positivas en las pacientes sometidas a histeroscopia fue ligeramente superior al de las diagnosticadas mediante aspirado endometrial, 15,38% y 9,09% respectivamente, la diferencia no fue estadísticamente significativa [106].

- **Ecografía transvaginal y Doppler**

La ecografía y el doppler de flujo son técnicas útiles de sospecha de patología endometrial, pero no pueden sustituir al estudio histológico para realizar el diagnóstico ni siquiera en mujeres con metrorragia postmenopáusica. Si la línea endometrial es homogénea y tiene un grosor de menos de 4 mm. puede evitarse la práctica de una histeroscopia-biopsia pues las posibilidades de hallar un carcinoma endometrial son muy escasas, alrededor del 1% [107].

Dorum et al evaluaron el grosor endometrial medido por ultrasonidos en mujeres menopáusicas con hemorragia uterina anormal, informando de una sensibilidad para detectar malignidad del 80%, una especificidad del 60%, un VPP del 26% y un VPN del 94,4% [108]. Estos autores concluyen que con estos valores tan bajos de sensibilidad y valor predictivo no es posible que esta exploración reemplace al examen histopatológico.

Un reciente metaanálisis de 35 estudios concluyó que un examen ecográfico negativo reduce el riesgo de tener un cáncer endometrial al 1% [109].

La medida del grosor endometrial debe incluir ambas capas del endometrio y evitar mediciones adicionales secundarias a colecciones líquidas. La no visualización de la línea endometrial debe considerarse como anormal.

Por otro lado, existen algunas técnicas que pueden incrementar su capacidad diagnóstica, como la sonohisterografía que ofrece la posibilidad de discriminar entre lesiones estructurales (pólipo endometrial o mioma submucoso) e hiperplasia o carcinoma. Otra técnica a tener en cuenta sería el doppler, valorando los índices de resistencia y pulsatilidad a nivel de las arterias uterinas, arcuatas y radiales. Los índices de resistencia bajos se asocian con mayor riesgo de carcinoma de endometrio, y esto se debe a que los vasos neoformados en el proceso de angiogénesis carecen de capa muscular y la resistencia al paso de la sangre es sensiblemente inferior.

Cuando se tiene el diagnóstico de carcinoma endometrial se puede utilizar la ecografía para determinar la invasión miometrial en profundidad, una posible afectación cervical y valorar el volumen uterino de cara al eventual abordaje vaginal, ya que es necesario mantener la integridad de la pieza cuando realizamos la extracción. Además, puede aportar información del estado de los anejos y descartar patología concomitante, que por otro lado podría hacer desistir un hipotético abordaje vaginal.

- **Resonancia magnética y tomografía axial computerizada**

Se ha observado en la actualidad una buena correlación entre la invasión miometrial y/o cervical estudiadas por resonancia magnética (RM) pélvica-abdominal y la histología. En nuestro Servicio y dentro de un protocolo de estudio, se ha visto para los primeros 50 casos (datos no publicados) que su sensibilidad para detectar infiltración miometrial fue de un 92,7% en tanto que la especificidad fue de sólo un 33,3%, con un VPP del 86,4% y un VPN del 50%. Para la evaluación de la afectación cervical mostró una sensibilidad del 50% y una especificidad del 87% (VPP= 81,3%; VPN= 60,6%). El estudio de los ganglios retroperitoneales fue capaz de determinar la ausencia de enfermedad (no se observaron o eran menores de 1 cm) en el 91,17% de los casos en que la biopsia no reportó invasión neoplásica.

El análisis de los ganglios retroperitoneales con técnicas de imagen, sobre todo tomografía axial computerizada (TAC) y RM, tiene una sensibilidad no mayor del 60-80% [110]. En ausencia de demostración radiológica de adenomegalias, el riesgo de afectación ganglionar en el estadio I clínico de la enfermedad quedó establecido tras un ensayo clínico del G.O.G, en el cual se determinó que existía un 12% de casos con ganglios positivos [111]. El riesgo se relacionó con el grado tumoral y la profundidad de afectación miometrial. Las metástasis fueron en los ganglios pélvicos únicamente en el 6% de los casos, en pélvicos y aórticos en el 4% y únicamente en aórticos en el 2%.

Se ha comparado la efectividad para detectar la profundidad de invasión miometrial por parte del carcinoma mediante ecografía vaginal, TAC y RM. Los resultados en cuanto a sensibilidad/especificidad fueron 50%/81%, 40%/75% y 90%/98% respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas a favor de la RM [112]. También ha sido descrito que la RM presenta una alta sensibilidad en el diagnóstico del cáncer endometrial, pero con una pérdida en la especificidad [113].

Como pauta general puede decirse que aquellas pacientes con afectación cervical en el examen clínico o con resultados positivos o no concluyentes del legrado endocervical deben ser estudiadas con RM y ecografía porque está demostrado que pueden valorar la extensión de la afectación cervical.

El TAC resulta de mayor utilidad para el estudio de las adenomegalias retroperitoneales, así como para estudiar vísceras intraabdominales susceptibles de tener metástasis o cuando existe ascitis.

- **Marcadores tumorales**

En determinados subtipos histológicos, seroso-papilar y de célula clara, puede ser útil la determinación de marcadores tumorales (Ca 125) sobre todo en estadios avanzados. La monitorización del marcador tumoral puede servir como indicador de recurrencias.

También se utilizan otros procedimientos en el proceso diagnóstico de la enfermedad, pero su valor radica más en la estadificación y planificación del tratamiento que en ser usados como métodos diagnósticos de neoplasia. La estadificación clínica no puede determinar la afectación ganglionar, la profundidad de afectación miometrial, los implantes peritoneales o anexiales, la afectación cervical ni la afectación del espacio linfovascular. No obstante, en el caso de sospecharse afectación de algún órgano se pueden solicitar pruebas complementarias como cistoscopia, rectoscopia, pielografía, gammagrafía ósea y otras técnicas de imagen.

1.4.1 Protocolo diagnóstico Hospital Vall d'Hebron

En nuestro hospital disponemos de un protocolo diagnóstico en el cual reflejamos los diferentes pasos a seguir ante la sospecha de un cáncer endometrial, utilizando los diferentes procedimientos anteriormente mencionados. Puede plantearse de forma diferente según sea la paciente sintomática o asintomática.

- **Paciente sintomática**

- Definición: Toda mujer postmenopáusica con hemorragias uterinas o las mujeres en edad premenopáusica con hemorragias disfuncionales e intermenstruales.
- Diagnóstico: En estas pacientes debe realizarse una biopsia de endometrio mediante aspiración o dirigida por histeroscopia.
- Actuación según el resultado de la biopsia:
 - ? Positiva para adenocarcinoma, aplicar tratamiento.
 - ? Negativa: ? Control mediante ecografía vaginal para evaluar el grosor endometrial y determinar aquellas pacientes con mayor riesgo.
 - ? Si persiste la sintomatología o la ecografía es anormal, nueva biopsia por histeroscopia.
 - ? Si la sintomatología no persiste pasará al grupo de pacientes asintomáticas con riesgo.

- **Paciente asintomática**

- Definición: Toda mujer que no presenta ninguna sintomatología de carcinoma de endometrio. En ese caso se deben identificar las pacientes con mayor riesgo de

desarrollar un carcinoma endometrial. La población a estudiar será aquella que presente uno o más factores de riesgo reseñados en la tabla 9.

- Pruebas a realizar: Ecografía vaginal. En pacientes de riesgo elevado se realizará una biopsia endometrial. Si las pruebas son negativas se efectuarán controles anuales.

Tabla 9: Riesgos estimados para cáncer endometrial, de acuerdo con factores de riesgo seleccionados

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Obesidad	
· Incremento de 9-23 Kg	3,0
· Incremento de >23 Kg	10,0
Nulípara (frente a 1 hijo)	2,0
Nulípara (frente a 5 hijos)	5,0
Menopausia tardía (>52 frente a <49 años)	2,4
Terapia con tamoxifeno	2,2
Terapia estrogénica sin oposición	6,0
Uso de contraceptivos orales no secuenciales	0,5 (protector)

1.5 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Desde 1950 la FIGO ha dictado las normas de estadificación para el carcinoma de endometrio. Inicialmente, el sistema se basaba en la exploración clínica y proponía el estadio I para la enfermedad uterina y el estadio II para la enfermedad extrauterina. A partir de 1961, tras revisión de la clasificación inicial, se propuso el siguiente esquema:

- Estadio I: enfermedad limitada al cuerpo uterino
- Estadio II: extensión al cérvix

- Estadio III: enfermedad confinada a la pelvis
- Estadio IV: diseminación extrapélvica

En 1971 se incorporó a la clasificación el tamaño uterino y el grado histológico [Tabla 10] [114]. La última revisión de la FIGO fue en 1988 en Río de Janeiro, tomando en consideración la información de ensayos clínicos que remarcaban la importancia de determinados factores de riesgo de diseminación extrauterina y enfermedad recurrente [111,115-117]. La actual estadificación es quirúrgico-patológica, en la cual se incluyen factores que están relacionados con el riesgo de recurrencia y factores de pronóstico de supervivencia, tales como la profundidad de invasión miometrial, grado histológico, invasión cervical, afectación de otros órganos pélvicos vecinos, presencia de células malignas en el lavado peritoneal, metástasis en ganglios retroperitoneales pélvicos y aórticos y metástasis a distancia [Tablas 11-13] [Figura 1] [118]. Dicha clasificación fue posteriormente refrendada en 1995 [119] y en el año 2000 [120].

Tabla 10: Estadificación clínica de la FIGO (1971)

Estadio	Localización
Estadio 0	Hiperplasia atípica. Carcinoma <i>in situ</i>
Estadio Ia	El carcinoma está confinado al cuerpo y la longitud de la cavidad uterina es =8 cm
Estadio Ib	El carcinoma está confinado al cuerpo y la longitud de la cavidad uterina es >8 cm
Estadio II	El carcinoma ha comprometido el cuerpo y el cérvix, pero sin extensión fuera del útero
Estadio III	El carcinoma se extiende fuera del útero, pero no fuera de la pelvis verdadera
Estadio IVa	El carcinoma se extiende fuera del útero y compromete la mucosa de la vejiga o del recto (la presencia de edema bulloso no es suficiente para clasificarse de Estadio IV)
Estadio IVb	El carcinoma se extiende fuera de la pelvis verdadera y aparecen metástasis a distancia

Tabla 11: Estadificación quirúrgico-patológica de la FIGO (1988)

Estadio	Subestadio	Localización	Grado	
Estadio 0	-	Carcinoma <i>in situ</i> (preinvasivo)	-	
Estadio I	Ia	Tumor limitado al endometrio	G1. G2.	
	Ib	Invasión igual o menor al 50% del miometrio	G3	
	Ic	Invasión superior al 50% del miometrio		
Estadio II	IIa	Invasión endocervical: sólo glándulas	G1 G2	
	IIb	Invasión cervical estromal	G3	
Estadio III	IIIa	Invasión de la serosa y/o anejos (extensión directa o metástasis) y/o citología positiva en ascitis o lavados peritoneales	G1 G2 G3	
			IIIb	Afectación vaginal (directa o metástasis)
			IIIc	Metástasis en ganglios pélvicos y/o aórticos
Estadio IV	IVa	Invasión de la mucosa: vejiga y/o intestinal *	G1 G2	
	IVb	Metástasis a distancia, incluyendo metástasis intraabdominal y/o ganglios inguinales	G3	

* La presencia de edema buloso no es suficiente para clasificarse de Estadio IV; G1: bien diferenciado; G2: moderadamente diferenciado; G3: mal diferenciado.

Tabla 12: Clasificación TNM del carcinoma endometrial y correlación con la clasificación FIGO

Estadio FIGO	UICC		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	N1	M0
IVA	T4	Cualquier N	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

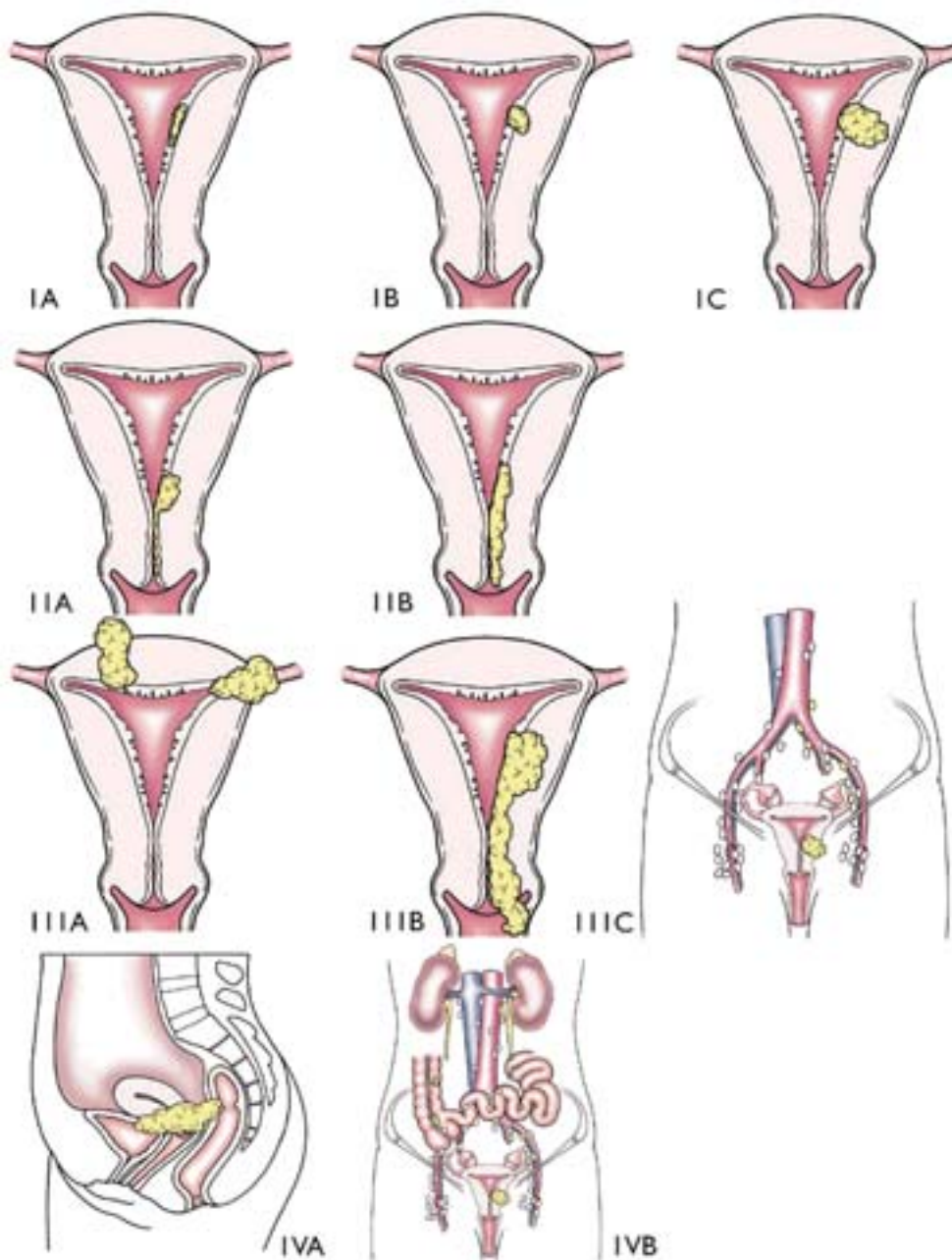
N0: ausencia de metástasis en ganglios regionales
N1: metástasis en ganglios regionales

M0: ausencia de metástasis a distancia
M1: metástasis a distancia

Tabla 13: Grados en el carcinoma de endometrio

<i>Grado arquitectural</i>
G1: No más del 5% del tumor constituido por masas sólidas
G2: Entre 6-50% del tumor constituido por masas sólidas
G3: >50% del tumor constituido por masas sólidas
<i>Grado nuclear</i>
G1: Núcleo oval. Cromatina distribuida de forma uniforme
G2: Núcleos con características entre G1 y G3
G3: Núcleos grandes, pleomórficos, con cromatina distribuida de forma irregular
<i>Notas aclaratorias al sistema de gradación</i>
1. La presencia de atipia nuclear notable, inapropiada para el grado arquitectural, incrementa en un punto el grado de los tumores que arquitecturalmente son G1 ó G2
2. En carcinomas serosos y de célula clara el grado nuclear tiene preferencia
3. El grado en los adenocarcinomas con diferenciación escamosa se efectuará según el núcleo del componente glandular

Figura 1: Clasificación por estadios de la FIGO (*Annual Report*)



Se puede deducir de esta clasificación que el tratamiento inicial del carcinoma de endometrio es quirúrgico, y que el abordaje estándar consiste en laparotomía media supra-infraumbilical que permita una exploración adecuada de la cavidad abdominal, para realizar citologías de lavado peritoneal, histerectomía total con anexectomía

bilateral, linfadenectomía ilíaca bilateral y para-aórtica, y extirpación de cualquier lesión sospechosa intraabdominal.

La evaluación intraperitoneal y retroperitoneal deben ser consideradas aspectos igualmente importantes de la estadificación quirúrgica. La importancia de la exploración minuciosa de la cavidad abdominal radica en que pueden existir metástasis intestinales o epiploicas aisladas, pero potencialmente curables, en pacientes con enfermedad en presuntos estadios iniciales.

Siguiendo los protocolos de procedimiento de la G.O.G. [121] se recomienda que la linfadenectomía pélvica incluya los territorios de la arteria ilíaca externa e interna, el espacio obturador y la arteria ilíaca común. Para la linfadenectomía para-aórtica se recomienda el abordaje y extirpación del tejido linfoganglionar hasta la arteria mesentérica inferior, si bien podría obviarse en pacientes con variedad histológica endometriode de buen pronóstico y que presentan ganglios pélvicos negativos. En caso de afectación de estos ganglios aórticos inframesentéricos o en tumores con histología de alto riesgo se debe completar la disección aórtica hasta la vena renal izquierda.

En casos de tumores con tipos histológicos de riesgo, como seroso-papilar y de célula clara, muchos autores abogan por la realización sistemática de una omentectomía inframesocólica y apendicectomía. El carcinoma seroso-papilar de endometrio es extremadamente maligno y en recientes series se demuestra que las metástasis extrauterinas pueden alcanzar el 70% y la supervivencia a los 5 años para estadios I y II es del 36-40% y casi nula para estadios III-IV [122,123].

De acuerdo a los resultados anatómo-patológicos se efectuará la estadificación definitiva y se decidirá el tratamiento adyuvante en caso de ser necesario. Existen 2 motivos fundamentales para realizar una correcta cirugía de estadificación (laparotómica/laparoscópica): a) establecer un adecuado pronóstico de la enfermedad

para cada paciente, y b) conocer aquéllas que presentarán un mayor riesgo de recurrencia y que deberán seguir un tratamiento adyuvante.

La cirugía correcta y reglada establece el grado de extensión. El análisis de determinados factores de pronóstico como la afectación del espacio linfovascular, el estado de los ganglios retroperitoneales y el grado histológico permitirá establecer de forma más fidedigna el pronóstico de la enferma.

Diversos estudios han mostrado que la profundidad de invasión miometrial y el aumento del grado tumoral incrementan el riesgo de afectación ganglionar y enfermedad extrauterina, con el consiguiente peor pronóstico.

Ya que menos del 30% de las metástasis ganglionares pélvicas son palpables [124], éste método no es adecuado para la evaluación retroperitoneal. La mayoría del compromiso ganglionar ocurre en ganglios menores o iguales a 1 cm. El análisis de los ganglios retroperitoneales con técnicas de imagen, sobre todo TAC y RM, tiene una sensibilidad no mayor del 60-80% [110]. La linfadenectomía pélvica y sobre todo para-aórtica no es un procedimiento de fácil realización, principalmente en las pacientes obesas, si bien con experiencia adecuada es posible realizarla de forma segura hasta en el 97% de las pacientes [125].

Dichos procedimientos quirúrgicos son igualmente abordables por cirugía endoscópica combinada con cirugía vaginal, con igual radicabilidad e intencionalidad curativa. Lógicamente, esta cirugía oncológica debería ser realizada por un equipo quirúrgico con personal preparado en cirugía oncológica y en cirugía endoscópica.

1.6 TRATAMIENTO

1.6.1 Tratamiento quirúrgico

La cirugía cumple dos fundamentos en los cánceres ginecológicos: diagnóstico y estudio de extensión por una parte y terapéutico por otra. En Ginecología Oncológica la cirugía es una parte de los protocolos oncológicos decididos de forma multidisciplinaria. Una cirugía de estadificación correcta es básica para documentar la decisión terapéutica más óptima.

El tratamiento primario del carcinoma de endometrio es básicamente quirúrgico, siendo posible obtener unas cifras de operabilidad que oscilan entre el 92 y el 96% de las pacientes. Además de tratar primariamente la enfermedad con intención curativa, podemos obtener la información histopatológica necesaria para conocer factores de riesgo y para conocer aquellas pacientes tributarias de tratamiento adyuvante, básicamente radioterápico. Se ha visto que hay mayor supervivencia en aquellas pacientes en las que el tratamiento quirúrgico fue adecuado.

Durante largo tiempo se restó importancia a la enfermedad neoplásica endometrial y el tratamiento quedó en manos de ginecólogos generales. Para optimizar el papel de la cirugía, la evaluación preoperatoria cuidadosa es esencial y debe ser rigurosa. Es fundamental la información del patólogo en la biopsia, la información radiológica preoperatoria acerca de la extensión de la enfermedad y la evaluación del estado físico para la anestesia. Por todo esto se cree que la cirugía debe ser realizada por ginecólogos oncólogos, dentro de un contexto multidisciplinario de tratamiento del cáncer ginecológico.

La mayoría de los tumores endometriales son del tipo histológico endometriode, pero los tipos de alto grado seroso papilar, de célula clara y adenoescamoso poseen peor pronóstico, de ahí que una correcta identificación preoperatoria sea relevante para planificar la estrategia terapéutica [126]. Estos tumores de alto riesgo tienen mayor capacidad de metastatizar en los ganglios linfáticos regionales. No obstante, en cuanto al grado tumoral, es necesario comentar que no siempre es posible su determinación preoperatoria con la biopsia y además en un porcentaje no despreciable es inferior al grado definitivo obtenido con el examen de la pieza quirúrgica [10].

Otro aspecto importante a considerar es que pueden existir alteraciones endometriales que asemejen un verdadero cáncer endometrial, pero sin invasión miometrial. Serían lesiones que equivaldrían a un carcinoma endometrial estadio Ia FIGO. Existen hiperplasias atípicas severas difícilmente diferenciables de un carcinoma, que en mujeres postmenopáusicas no representan ninguna dificultad a la hora de realizar el tratamiento quirúrgico, pero que en pacientes jóvenes con deseos reproductivos sí se podrá considerar la necesidad de un tratamiento conservador.

En resumen, puede decirse que antes de cualquier decisión que incluya el procedimiento quirúrgico, la evaluación preoperatoria será fundamental. Deberá incluir la determinación del grado tumoral y tipo histológico, la profundidad de invasión tumoral por imagen, el riesgo de afectación ganglionar, el riesgo de afectación cervical y los riesgos perioperatorios.

1.6.1.1 Procedimiento quirúrgico

El procedimiento quirúrgico considerado estándar incluye:

- Laparotomía media infraumbilical y supraumbilical.

- Revisión sistemática de cavidad peritoneal y lavados peritoneales para citología (espacio de Douglas, espacios parietocólicos derecho e izquierdo y bases subdiafragmáticas).
- Histerectomía total abdominal extrafascial: No es necesaria la intervención de Wertheim-Meigs (histerectomía radical) o la extirpación de un "manguito" vaginal amplio. Es aconsejable la oclusión de las trompas para evitar una diseminación celular transcelómica. La histerectomía radical puede estar indicada cuando existe evidencia prequirúrgica de afectación del cérvix, si bien, es un tema en discusión.
- Salpingooforectomía bilateral.
- Linfadenectomía ilíaco-aórtica. Si se dispone intraoperatoriamente de la negatividad de los ganglios ilíacos, no será necesaria la extracción de los paraórticos. Se recomienda que la linfadenectomía pélvica incluya los territorios de la arteria ilíaca externa e interna, el espacio obturador y la arteria ilíaca común. Para la linfadenectomía para-aórtica se recomienda el abordaje y extirpación del tejido linfoganglionar hasta la arteria mesentérica inferior, si bien podría obviarse en pacientes con variedad histológica endometriode de buen pronóstico y que presentan ganglios pélvicos negativos. En tipos histológicos de pronóstico desfavorable, básicamente seroso-papilar y de célula clara, se recomienda la linfadenectomía aórtica hasta los vasos renales izquierdos.
- Exéresis de cualquier nódulo intraperitoneal sospechoso.
- En estadios avanzados y tipos histológicos de mal pronóstico (carcinoma seroso-papilar, de célula clara y adenoescamoso) realizaremos una omentectomía inframesocólica.

Cada vez se realiza más una citorreducción en los estadios avanzados, de la misma manera que se trata un cáncer de ovario avanzado.

Actualmente hay estudios en marcha que están comparando este tipo de cirugía con la combinación de cirugía laparoscópica y cirugía vaginal en los estadios iniciales (estadios I-IIA) con unos resultados que, por el momento, resultan esperanzadores y totalmente equiparables en cuanto a cumplimiento de los requisitos oncológicos. El procedimiento quirúrgico consiste en:

- Revisión sistemática de la cavidad abdominal y lavados peritoneales para citología.
- Linfadenectomía pélvica o pélvica-aórtica laparoscópica.
- Histerectomía vaginal asistida por laparoscopia.
- Salpingooforectomía bilateral.
- Exéresis de cualquier nódulo intraperitoneal sospechoso.

En el estadio I clínico existen una serie de contraindicaciones a la vía laparoscópica y vaginal.

De la vía laparoscópica:

- Generales: insuficiencia cardio-respiratoria severa o contraindicación anestésica
- Síndrome adherencial importante
- Obesidad mórbida, si bien es una contraindicación relativa.

De la vía vaginal:

- Masa abdominal o anexial asociada
- Diámetro uterino >8 cm
- Estrechez vaginal y cérvix poco móvil sin grado de prolapso, si bien es una contraindicación relativa.
- Coxoartrosis mayor

Ante la posibilidad de la utilización de la cirugía endoscópica y vaginal para el tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio cada vez son más los autores que modifican sus estrategias terapéuticas al conseguir, con menor agresión quirúrgica, semejantes porcentajes de radicabilidad neoplásica y tasas de supervivencia que la vía laparotómica. El desarrollo tecnológico permite, cada vez más, adecuar los instrumentos endoscópicos a las necesidades del cirujano ginecológico oncológico. La cirugía endoscópica permite, como hemos adelantado: a) acceso a la cavidad intraperitoneal y examen de la misma; b) obtener lavados peritoneales para estudio citológico; c) garantías de valorar y realizar la anexectomía en todos los casos; d) linfadenectomía pélvica y para-aórtica reglada como parte de la cirugía de extensión y e) valoración exacta del tamaño y características del útero para proseguir sin problemas con la histerectomía vaginal o incluso laparoscópica.

Todos estos actos son posibles para el tratamiento del carcinoma de endometrio estadio I clínico, con menor morbilidad que la cirugía laparotómica. Desde 1988 se realiza la linfadenectomía pélvica laparoscópica para estudio de los ganglios retroperitoneales en el cáncer de endometrio y publicaciones posteriores describen la linfadenectomía para-aórtica por dicha vía como procedimiento de estadificación de determinados cánceres ginecológicos [127-134], si bien, en la mayoría de casos se tratan de estudios retrospectivos. Otros autores como Holub et al [135] realizaron un estudio prospectivo y multicéntrico, aunque con variables poco definidas y sesgos que disminuyeron la credibilidad del mismo. No existen datos definitivos que establezcan cuál es la técnica que proporcionará mejores resultados a largo plazo pero, los existentes hoy día, permiten concluir que los resultados obtenidos con la aplicación de las nuevas técnicas laparoscópicas no variarán sustancialmente de los de las técnicas consideradas convencionales [136].

Se requieren estudios prospectivos y randomizados en los que la única variable a estudiar sea la vía quirúrgica, laparotomía o laparoscopia. Dicho estudio fue puesto en marcha por la G.O.G., protocolo LAP-2, para tratamiento del adenocarcinoma de endometrio y sarcoma estadios I y IIA con grados 1-3, en el cual se randomizaba a vía laparotómica o laparoscópica y se realizaba la cirugía de extensión completa. Dicho estudio fue interrumpido debido a la falta de criterios unificados y por dificultad a la hora de establecer si la vía de abordaje había cumplido los requisitos preestablecidos inicialmente.

En nuestro centro, siguiendo este principio, desde enero de 2000 hasta junio de 2001 se han intervenido un total de 90 cánceres de endometrio estadio I clínico, 60 por vía laparotómica y 30 vía vaginal asistida por laparoscopia (66.6% y 33.3% respectivamente). Por el momento, no existen diferencias significativas en cuanto a la tasa de complicaciones, si bien el grupo de cirugía vaginal-laparoscópica presenta en el análisis inicial un menor tiempo de hospitalización (media de 4.1 días) y un menor sangrado intraoperatorio [137].

El carcinoma de endometrio estadio I clínico posee buen pronóstico globalmente, si bien es preciso conocer aquellos factores morfológicos de pronóstico que diferenciarán las pacientes de mayor riesgo. Esto ha hecho que algunos autores, valiéndose del grado histológico tumoral y de la profundidad de invasión tumoral, desarrollen esquemas de actuación quirúrgica endoscópica más o menos completos en función de los hallazgos histopatológicos en el análisis peroperatorio [132,136,138]. Esto puede disminuir la morbilidad al no realizar la linfadenectomía, pero actualmente, en nuestro hospital, el grado tumoral sólo alcanza el 60% de concordancia entre la biopsia preoperatoria y la pieza quirúrgica definitiva, por lo que se opta por completar la cirugía de estadificación siempre que sea posible. Por otra parte, el hallazgo de ganglios

para-aórticos positivos cuando los pélvicos son negativos es inferior al 2%. Por este motivo, el estudio peroperatorio de los ganglios pélvicos podría obviar la linfadenectomía aórtica en un importante número de casos.

Otra posibilidad es la recepción de pacientes a las cuales no se les ha efectuado la total cirugía de extensión y acuden con el diagnóstico histopatológico de carcinoma de endometrio en posible estadio I pero con factores de mal pronóstico. Estas pacientes también podrían ser tributarias de estudio laparoscópico ganglionar y abdominal para completar la estadificación lo más pronto posible [139]. El objetivo, claro está, sería conocer el estadio verdadero, los factores pronósticos y evitar los sobretamientos; y todo ello, sin aumentar en exceso la morbilidad.

Un factor importante a tener en cuenta, con respecto a la aplicación de las técnicas de laparoscopia en el campo de la ginecología oncológica, es la necesidad de formación de un equipo especializado de cirujanos dentro de las unidades de ginecología oncológica de los hospitales de referencia. Con ello se persigue, una vez superadas las curvas de aprendizaje, reducir al mínimo la posible morbilidad derivada de su uso además de reducir de manera importante el tiempo operatorio invertido en cada uno de los procedimientos. Dicho equipo de cirujanos no únicamente ha de tener una formación y entrenamientos adecuados en técnicas avanzadas de laparoscopia sino que habrán de estar muy familiarizados con las técnicas quirúrgicas laparotómicas radicales, tradicionalmente aplicadas en la oncología.

Por tanto, es lógico pensar que estos procedimientos deben efectuarse en hospitales con equipos oncológicos que previamente poseen una amplia experiencia en cirugía oncológica abdominal, que permitirá asimismo un aprendizaje más rápido, reglado y sistemático de las técnicas laparoscópicas. Actualmente, se deben dominar todas las vías de abordaje quirúrgico para el tratamiento del cáncer, siempre con el

mismo objetivo y grado de radicalidad. La curva de aprendizaje en la cirugía endoscópica es bastante más rápida pues el cirujano aprovecha los conocimientos en cirugía oncológica para aplicarlos en este campo. Sin embargo, cabe remarcar que el tiempo quirúrgico es mayor [132,135,136,140,141].

La cirugía endoscópica va a permitir, a pesar de trabajar con menor campo quirúrgico, una menor agresión, un mayor logro estético, una rápida incorporación a la vida activa, un menor sangrado intraoperatorio, un menor número de transfusiones sanguíneas y una menor estancia hospitalaria [131-133,136].

Existen datos bibliográficos que relatan un mayor número de complicaciones por esta vía [138,141], sobre todo al principio del uso de esta técnica, que es cuando existe una mayor inexperiencia [142,143]; si bien, como referíamos anteriormente, la curva de aprendizaje es más acelerada. Dichas lesiones acontecen en uréteres, vejiga, intestino grueso y delgado, en grandes vasos o vasos epigástricos, y que incluso requieren transfusión sanguínea, conversiones a laparotomía y reintervenciones. No obstante, y también es importante remarcarlo, los autores con series más importantes coinciden en que es una técnica segura y que el porcentaje de complicaciones y conversiones a cirugía abierta es pequeño [133,136]. Las posibles contraindicaciones que se informan para el uso de esta técnica son la obesidad importante, si bien es una contraindicación relativa, y la patología cardiorrespiratoria de base que imposibilite la obtención del neumoperitoneo necesario en la posición de Trendelenburg [132,135,142,144,145]. La patologías comunes en estas pacientes como diabetes mellitus, HTA, en incluso cirugías previas, no representan una contraindicación formal.

En cuanto a los costes de dichos procedimientos cabe decir que el uso de material desechable en cirugía laparoscópica comporta un incremento de los mismos, si bien esto puede verse contrarrestado por el menor tiempo hospitalario que requieren

estas pacientes [131,132]. El coste económico de la linfadenectomía laparoscópica, en definitiva, resulta ser más elevado, sobre todo si tenemos en cuenta el elevado coste del material no inventariable que se utiliza. La justificación de este uso debe estar en función de las ventajas que representa para la paciente y para el sistema sanitario, al reducir la tasa de complicaciones intraoperatorias, estancias hospitalarias y bajas laborales.

1.6.1.1.a Linfadenectomía pélvica y paraaórtica

La linfadenectomía es un procedimiento quirúrgico que persigue la extirpación de los ganglios regionales a través de los cuales se extiende cada una de las neoplasias ginecológicas. Dicha linfadenectomía puede ser selectiva o radical, considerando como selectiva (*sampling* o muestreo ganglionar) aquélla en la que se extrae solamente una muestra ganglionar representativa para completar la estadificación del tumor. La linfadenectomía radical consiste en la extirpación reglada de todos los grupos ganglionares que pueden afectarse si existe diseminación de la neoplasia, por lo que tiene intención diagnóstica y de estadificación, además de posible intencionalidad terapéutica. Sin embargo, no existe consenso sobre cual debe ser el tipo de linfadenectomía a utilizar, el mínimo número de ganglios a extirpar ni sobre la extensión de la misma. La introducción de nuevas técnicas de estudio anatomopatológico de los ganglios linfáticos, mediante biología molecular, probablemente pueda en un futuro próximo limitar la extensión de la linfadenectomía.

Para uniformizar los criterios de la linfadenectomía nosotros utilizamos las normas del G.O.G. [121] con respecto a la extensión y límites de la intervención. Los grupos ganglionares que más frecuentemente pueden verse afectados en las neoplasias ginecológicas y que por tanto

debemos extirpar son los ilíacos primitivos, ilíacos externos, hipogástricos, obturadores, y en ocasiones paraaórticos.

El objetivo de la linfadenectomía es la extirpación de aquel tejido ganglionar tributario de invasión neoplásica, ya sea de una manera radical o selectiva. La primera consideración es que se trata de un procedimiento que debe efectuarse de igual manera, y con los mismos resultados, por laparotomía que por laparoscopia [132,141]. El principal obstáculo expuesto por algunos autores a las técnicas de linfadenectomía laparoscópica es que se consigue una menor radicalidad que con las técnicas laparotómicas. En realidad, debemos considerar a la laparotomía como el siguiente paso terapéutico en aquéllos casos en que tenemos complicaciones laparoscópicas o no conseguimos la radicalidad que exige la neoplasia que estamos tratando.

La decisión de realizar la linfadenectomía por vía laparoscópica depende de la experiencia y de los protocolos de cada grupo de trabajo. Existen, no obstante, opiniones controvertidas en cuanto a que actualmente no se pueden contrastar los resultados obtenidos por cada una de las diferentes técnicas, debido a la ausencia de estudios prospectivos comparativos randomizados sobre la eficacia de cada una de ellas y de la influencia sobre la supervivencia en cada tipo de neoplasia genital. Como hemos mencionado, la principal objeción proviene de la falta de radicalidad que se conseguiría con el abordaje laparoscópico; sin embargo, estudios como el de Schneider en 1996 [146], demostraron que el número de ganglios obtenidos aumenta de manera directamente proporcional a medida que aumenta la experiencia del equipo quirúrgico, sin registrarse posteriormente diferencias entre ambas vías de acceso. Lécuru et al en 1997, en un estudio comparativo en modelo anatómico (cerdos), encuentra que al realizar laparotomía después de laparoscopia queda un 13,3 % de tejido ganglionar residual y ello se produce especialmente en casos de obesidad y cirugía previa [147]. Por otra parte, encuentra que la aparición de complicaciones es más frecuente durante los primeros casos y concluye que

son necesarias 10-15 linfadenectomías pélvicas para adquirir seguridad y para que disminuir la tasa de conversión a laparotomía. En nuestra opinión, creemos que la curva de aprendizaje está en función de la experiencia previa en laparoscopia avanzada o compleja. Otra de las dudas que plantean algunos autores es el largo tiempo necesario para la realización de la linfadenectomía por vía laparoscópica, si bien Schneider describe que el tiempo disminuye en 30 minutos a partir de las 10 primeras [146].

- **Vías de acceso**

En cuanto a las vías de acceso podemos resumirlas en transperitoneal y extraperitoneal o preperitoneal. La vía transperitoneal es, en estos momentos, la más frecuentemente utilizada en ginecología oncológica a pesar de que debemos atravesar dos veces el peritoneo para realizar la linfadenectomía, y ello es debido a su menor complejidad y probablemente porque es la vía que mejor nos permite realizar simultáneamente procedimientos oncológicos combinados e inspeccionar la totalidad de la cavidad abdominal. La vía extraperitoneal o preperitoneal permite el acceso a los grandes vasos evitando lesiones intestinales por la protección del saco peritoneal y podría reducir el riesgo de adherencias posteriores. Este acceso para la linfadenectomía aórtica puede conseguirse mediante una incisión ilíaca bilateral o únicamente por una incisión ilíaca izquierda. Dargent et al en un estudio retrospectivo, en cáncer de cérvix, compara los resultados obtenidos con la realización consecutiva de linfadenectomía transperitoneal, extraperitoneal con incisiones bilaterales y extraperitoneal con acceso izquierdo, observando que ésta última es factible aunque se obtiene menor número de ganglios aórticos derechos. No obstante, consigue disminuir la manipulación tisular reduciendo el riesgo de desgarros y adherencias peritoneales [148].

- **Técnica quirúrgica de la linfadenectomía mediante abordaje laparoscópico**

La realización de una linfadenectomía pélvica y paraaórtica, como cualquier procedimiento laparoscópico, debe ser precedida de una serie de normas de seguridad:

a) preparación mecánica intestinal 24 horas antes del acto quirúrgico, con soluciones electrolíticas por vía oral o enemas, similar a la efectuada en cirugía digestiva, b) colocación de cateterismo vesical y sonda nasogástrica y c) anestesia general, relajación de la paciente y control del estado hemodinámico y gasométrico.

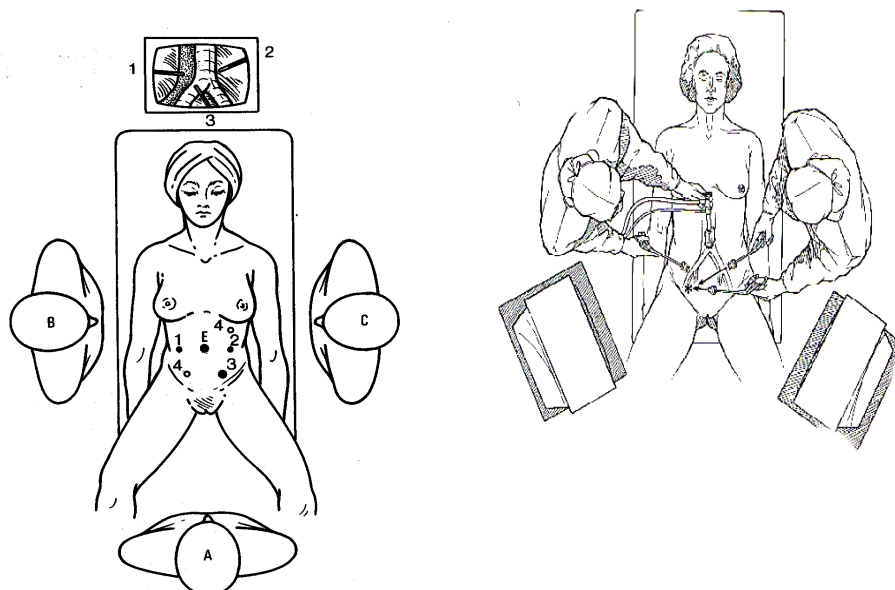
- *Linfadenectomía pélvica*

Se coloca a la paciente en decúbito supino, con las extremidades inferiores situadas en perneras y en abducción. Es necesario recordar que este procedimiento laparoscópico está englobado en el nivel IV de dificultad de la clasificación del *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* de Londres [149], lo que implica que el equipo quirúrgico debe poseer amplia experiencia tanto en la cirugía ginecológica oncológica como en cirugía laparoscópica.

La correcta interrelación de los cirujanos es fundamental para trabajar en las mejores condiciones ergonómicas posibles y conseguir el máximo rendimiento quirúrgico oncológico. Es necesario obtener unas condiciones óptimas de visión y exposición del campo operatorio, lo cual permitirá trabajar de forma más cómoda y eficaz. Es importante volver a remarcar que debe procurarse que el equipo quirúrgico acostumbre a ser siempre el mismo pues se facilita el entendimiento mutuo y se consigue acortar las curvas de aprendizaje, con el consiguiente beneficio para la paciente en cuanto a eficacia y disminución del número de complicaciones. Este punto, asimismo, también es extensible al resto de personal de quirófano, véase, instrumentistas, anestesistas y resto del personal de enfermería.

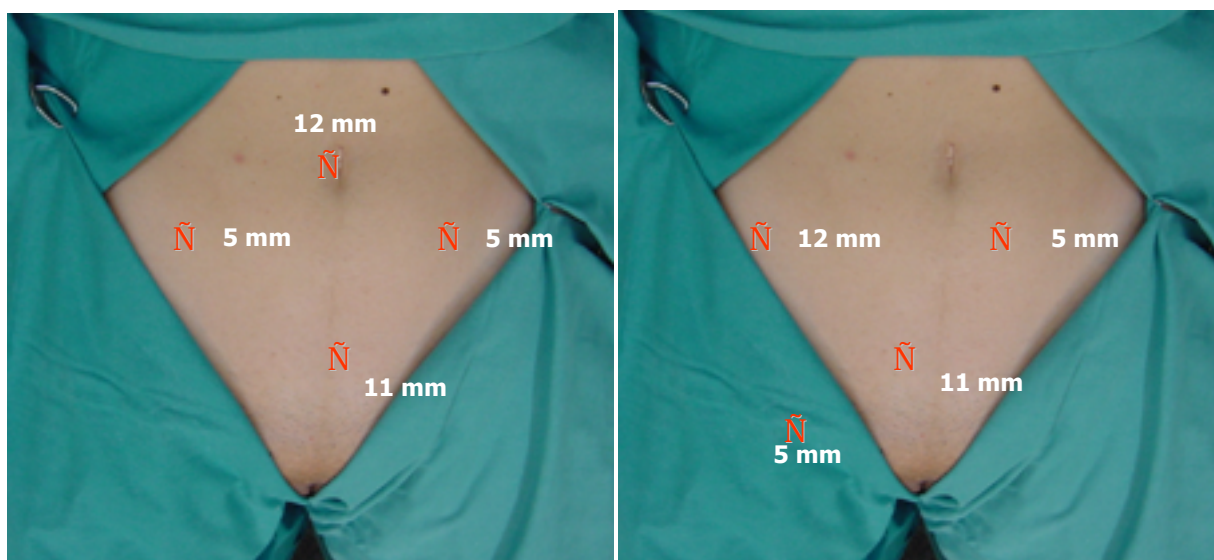
En cuanto a la disposición de los cirujanos en el campo operatorio cabe decir que existen varias opciones dependiendo de la experiencia de cada centro, de la región anatómica en la que se esté trabajando y del equipo de laparoscopia disponible. Del mismo modo, el número de puertas de entrada y sus ubicaciones también pueden variar en función de las mismas premisas. Generalmente, el cirujano suele colocarse a la izquierda de la paciente, si bien puede cambiar de lado para trabajar en la hemipelvis contralateral. El ayudante principal, que maneja la cámara y una pinza auxiliar, se dispone en el lado contrario al cirujano. Opcionalmente, un segundo ayudante se coloca frente a la pelvis de la paciente, entre ambas extremidades inferiores, lo que permite manejar el movilizador uterino, si se decidiera su uso. La mesa de instrumentación se coloca a la izquierda del cirujano y el equipo con el monitor, en caso de ser único, en el lado derecho de los pies de la paciente [Figura 2]. Para trabajar en la región aórtica el cirujano suele colocarse en lado derecho de la paciente o entre las extremidades inferiores de la misma, y el monitor en el lado derecho de la cabecera.

Figura 2: Cirugía laparoscópica: disposición del equipo quirúrgico e instrumentos de trabajo



La puerta de entrada subumbilical se utiliza básicamente para la introducción de la óptica laparoscópica y permite acceder a la región pélvica, región aórtica y hemiabdomen superior. Podemos utilizar ópticas con diferentes ángulos de visión, desde 0° hasta 30°. Normalmente se requieren 3 puertas de entrada accesorias que se reservan para los instrumentos de trabajo quirúrgico, dos laterales de 5 mm. ubicadas en ambas fosas ilíacas y otra de 10-12 mm. situada a nivel suprapúbico que puede servir para la extracción del tejido linfoganglionar y para la colocación del laparoscopio cuando se trabaja sobre la región paraaórtica, consiguiéndose un mejor ángulo de visión en determinadas situaciones [Figura 3]. En nuestro centro solemos utilizar 4 ó 5 trócares a la hora de efectuar la linfadenectomía pélvica y paraaórtica, si bien hemos modificado la situación de uno de los trócares de 5 mm. que se introduce cercano a la región subcostal izquierda y del trócar de 10-12 mm. suprapúbico que se sitúa a nivel de la fosa ilíaca izquierda [Figura 4]. De esta forma, con ayuda de cambios en la posición lateral de la mesa, es posible trabajar sobre ambas fosas ilíacas sin necesidad de cambiar la posición.

Figura 3-4: Ubicación estándar de los lugares de introducción de los trócares en la pared abdominal para la cirugía laparoscópica (figura 3) y ubicación de los trócares modificada (figura 4)



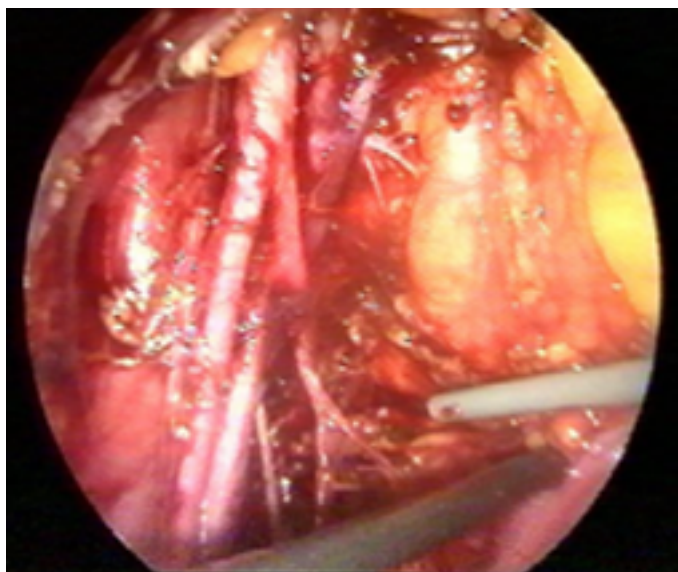
Asimismo, durante la linfadenectomía paraaórtica, esta disposición puede facilitar la exposición del campo operatorio con ayuda de un endorretractor que separa el paquete intestinal.

Una vez se tienen introducidos los instrumentos de trabajo debemos comenzar por realizar una inspección sistemática de la cavidad abdominal. Con ello se persigue, en primer lugar, descartar una lesión traumática producida durante el tiempo ciego de la laparoscopia, además de observar una patología intraabdominal asociada, la presencia de metástasis intraabdominales, valorar la viabilidad del procedimiento laparoscópico y por último, obtener citologías de lavados peritoneales como parte de la estadificación en el cáncer de endometrio [136].

La técnica quirúrgica de la linfadenectomía pélvica laparoscópica se asemeja a la realizada habitualmente por vía laparotómica. La correcta visualización de la pelvis se facilita por la colocación de la paciente en posición de Trendelenburg, con 20-30° de inclinación, y con la ayuda de un movilizador intrauterino que permite observar la región anatómica del saco de Douglas. En primer lugar se moviliza el útero hacia el lado opuesto, quedando expuesto un espacio triangular, mejor reconocido si la paciente no es demasiado obesa, y cuyos límites son el ligamento redondo, los vasos ilíacos externos y el ligamento infundibulopélvico. El acceso al espacio retroperitoneal se consigue mediante una incisión a nivel de la parte media de dicho triángulo con una tijera endoscópica, a menudo previa coagulación con corriente monopolar. Dicha incisión se amplía por encima la bifurcación de los vasos ilíacos en sentido craneal y hasta el ligamento redondo en dirección caudal, el cual puede seccionarse al principio o posteriormente dependiendo de las necesidades del campo quirúrgico.

La región que reviste un mayor interés desde el punto de vista quirúrgico es aquella correspondiente a los vasos ilíacos externos y a la fosa obturatriz [Figura 5].

Figura 5: Espacio retroperitoneal pélvico. Detalle laparoscópico de linfadenectomía ilíaca izquierda donde puede verse arteria y vena ilíaca externa, fosa obturatriz con fascia endopélvica al fondo y trayecto de nervio obturador y nervio genitocrural sobre músculo psoas.



Deben localizarse y disecarse los espacios avasculares correspondientes a las fosas paravesical y pararrectal respectivamente, para así poder identificar y disecar más fácilmente el tejido ganglionar regional. Los vasos ilíacos externos se hallan situados a lo largo del borde medial del músculo psoas-ilíaco, con la vena en localización más profunda. Paralelamente a los vasos y sobre el mismo músculo discurre el nervio genitocrural, que debemos conservar. Por debajo de los vasos ilíacos externos se sitúa la fosa obturatriz ocupada por el nervio obturador, vasos del mismo nombre y tejido linfoganglionar. Es necesaria la disección del nervio para completar la correcta extirpación de los grupos ganglionares a este nivel, para lo cual nos ayudaremos de disectores endoscópicos, pinzas atraumáticas y demás material endoscópico.

Los límites anatómicos de la linfadenectomía pélvica vienen representados por la bifurcación de los vasos ilíacos comunes en sentido craneal, caudalmente por el ligamento inguinal, lateralmente por los vasos ilíacos externos y profundamente por el

nervio obturador. Según los protocolos sobre procedimientos de la G.O.G. [121] para las linfadenectomías, que seguimos en nuestro centro, la técnica debe comprender la extirpación bilateral de todo tejido ganglionar y la disección de todos los vasos sanguíneos comprendidos desde la porción media de la arteria ilíaca común hasta la vena circunfleja de la vena ilíaca; lateralmente desde la porción media del músculo psoas hasta el uréter que deberá ser identificado y liberado, incluyendo los vasos hipogástricos; y desde la porción anterior de la fosa obturatriz al nervio obturador. Los ganglios obtenidos pueden extraerse mediante pinzas endoscópicas directamente o, más aconsejable, mediante bolsas extractoras que evitan una potencial contaminación neoplásica de la pared abdominal [Figura 6].

Figura 6: Detalle de extracción de tejido ganglionar mediante bolsa extractora



Existe gran controversia en cuanto al número de ganglios que deben ser extraídos para obtener una óptima información del estado ganglionar; si bien se puede considerar que una linfadenectomía pélvico-aórtica es sistemática si ha sido extirpada una cantidad de nódulos linfáticos superior o igual a 20; es selectiva cuando el número

oscila entre 5 y 20; y es considerada como una biopsia ganglionar si el recuento es inferior a 5 [150].

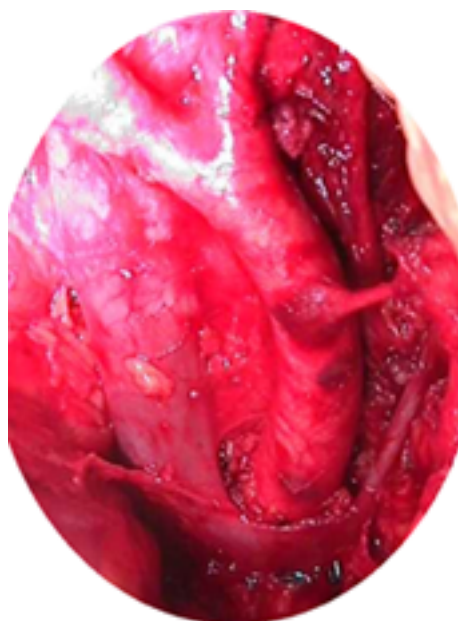
- *Linfadenectomía paraaórtica*

Las cadenas ganglionares retroperitoneales de la región lumboaórtica siguen el trayecto de los grandes vasos, arteria aorta y vena cava inferior, en su recorrido intraabdominal. Dichas estaciones linfáticas sirven de drenaje a los órganos pélvicos. Si bien no hay un claro consenso en cuanto a definir los territorios de dicho drenaje y sus límites, podemos diferenciar dos áreas en relación a la arteria mesentérica inferior. La linfadenectomía inframesentérica tendría su principal indicación en la cirugía de estadificación de los carcinomas de endometrio y cérvix. En el cáncer de ovario, en casos constatados de afectación ganglionar aórtica de los tumores de endometrio y cuello mencionados anteriormente y en nódulos palpables sospechosos, la disección debe prolongarse en sentido ascendente hasta los vasos renales. El acuerdo general es que deben incluirse como mínimo los grupos ganglionares preaórticos, paraaórticos, precavos e interaortocavos.

El acceso laparoscópico de esta región resulta más dificultoso por la interposición del intestino delgado, omento y colon transversal, los cuales deben ser desplazados en dirección craneal gracias a un mayor ángulo de inclinación en la posición de Trendelenburg, a una correcta relajación de la paciente, a un correcto vaciado gástrico y a la ayuda frecuente de endorretractores endoscópicos. La técnica quirúrgica no difiere esencialmente de la realizada a cielo abierto y se siguen los procedimientos establecidos por la G.O.G. [121]. Una vez tenemos visualizado el peritoneo parietal posterior se escinde a nivel de la arteria ilíaca común derecha hasta el ángulo de Treitz a lo largo de la raíz del mesenterio. Se abre la hoja peritoneal con lo

cual ambos uréteres, que discurren unidos al peritoneo parietal, quedan separados del área quirúrgica y se amplía adecuadamente el campo operatorio. Es necesario tener identificados en todo momento los grandes vasos, uréteres, vasos ováricos, músculo psoas y arteria mesentérica inferior. El tejido linfoganglionar es liberado de la superficie de la aorta y de la vena cava inferior con la ayuda de disectores y tijeras endoscópicas con o sin coagulación monopolar, o bien mediante hidrodissección. Esta operación debe ser especialmente cuidadosa cuando se trabaja sobre la vena cava debido a la fragilidad de su pared. Asimismo, ante accidentes hemorrágicos de pequeños vasos colaterales podemos beneficiarnos de la aplicación de medidas compresoras, endoclips vasculares o de coagulación bipolar. En la linfadenectomía supramesentérica la disección se prolonga en sentido ascendente hasta el cruce de la vena renal izquierda teniendo en cuenta su relación con la vena ovárica izquierda [Figura 7]. Asimismo, la extracción se efectuará mediante una pinza endoscópica o mediante una bolsa extractora.

Figura 7: Espacio retroperitoneal lumboaórtico. Aspecto anatómico tras linfadenectomía paraaórtica: aorta, cava inferior, vena renal izquierda, arteria mesentérica inferior, vena ovárica izquierda y trayecto ureteral izquierdo



- **Nuevas aplicaciones tecnológicas en cirugía laparoscópica**

La técnica laparoscópica, beneficiándose de las innovaciones tecnológicas, incorpora una serie de avances que están logrando una revolución en este campo y que consiguen convertir este procedimiento en más seguro y eficaz. El creciente auge de esta forma de cirugía hace que las casas industriales proporcionen utensilios cada vez más fiables, prácticos y seguros, que posibilitan obtener unos éxitos quirúrgicos difícilmente imaginables hace pocos años. Por otra parte, gracias a dicho material, el cirujano puede acometer progresivamente tareas más dificultosas con garantías de obtener buenos resultados, incluso en el campo de la ginecología oncológica.

No obstante, siempre ha de tenerse presente que el objetivo principal en esta subespecialidad será lograr la misma radicalidad que la obtenida por cirugía convencional, con igual porcentaje de supervivencia, si bien podemos conseguir una serie de ventajas inherentes a la propia técnica que repercutirán en una mejor y más rápida recuperación de la paciente.

Las aplicaciones técnicas en este campo son numerosísimas por lo que nos centraremos en comentar únicamente algunas que hemos creído interesantes, entre las que se hallan el bisturí armónico (*Ultracision*), el láser de argón y el sistema de sellado de vasos (*LigaSure*).

El bisturí armónico o ultrasónico de 5 mm. es de uso sencillo, eficaz y seguro; incluso en lugares comprometidos de la cirugía laparoscópica. Permite la realización de incisión y hemostasia de forma concomitante, mediante un mecanismo de vibración ultrasónica a razón de 55.500 ciclos/segundo. Posee la ventaja de no producir humos que entorpecen la correcta visión y no afecta el diagnóstico histopatológico. Únicamente se crean microgotas de agua rápidamente absorbidas por la superficie peritoneal. Dentro del campo endoscópico ha sido utilizado en la práctica de histerectomías,

miomectomías, endometriosis, gestaciones extrauterinas, anexectomías y cirugía oncológica (ginecológica, urológica y digestiva, entre otras), con óptimos resultados [151].

El láser de argón utiliza una corriente de coagulación de 30-50 W. Proporciona una rápida y eficaz hemostasia con mínima lesión de los tejidos adyacentes, y no causa distorsiones de visión por humo. El resultado de estas ventajas es la reducción del tiempo operatorio y de las complicaciones. Si bien podría tener un papel muy importante en la cirugía oncológica para la realización de la linfadenectomía, pues permite alcanzar una gran seguridad, se utiliza también para otros procesos como la endometriosis, lisis de adherencias, neurectomías presacras, etc [152]. También se ha probado en miomectomías e incluso para el tratamiento de los linfocitos.

Por último, el sistema de sellado de vasos o *LigaSure* representa un revolucionario sistema de hemostasia que actúa fusionando el colágeno de las paredes vasculares de forma permanente. Permite su aplicación en vasos de calibre considerado sin necesidad de previa disección, y al no crear una gran dispersión térmica es seguro para los tejidos adyacentes. El inconveniente de estos utensilios es su coste inicial excesivo aunque a largo plazo puede ser subsanado por el uso de menor material desechable.

Los resultados de la cirugía endoscópica son independientes de la modalidad quirúrgica seleccionada. El cirujano hábil y experto puede tener preferencia por una o varias técnicas, y esto unido a la correcta selección de las pacientes, puede jugar un rol importante para el éxito del tratamiento.

1.6.1.2 Manejo quirúrgico del cáncer de endometrio según el estadio FIGO

- *Estadio I*

Muchos autores realizan la histerectomía y la anexectomía bilateral como procedimiento quirúrgico estándar. Después, de forma intraoperatoria, abren el útero e inspeccionan la cavidad uterina para analizar la profundidad de invasión miometrial que determinará si continúan con la linfadenectomía pélvica o pélvica-aórtica.

Un estudio prospectivo reciente concluyó que la inspección visual de la profundidad de invasión miometrial, menor o mayor al 50%, se correspondía con la evaluación microscópica en el 85% de los casos [153]. La ventaja de este tratamiento “conservador” es que la cirugía es sencilla, pero la desventaja es que no cumple la completa y correcta cirugía de estadificación, con el consiguiente inconveniente a la hora de conocer los factores de pronóstico histopatológicos. Durante los últimos años, este modelo inicialmente tradicional ha sido cuestionado por las siguientes razones, entre otras:

- Es necesario una estadificación quirúrgica completa tal y como describe el sistema de estadificación FIGO.
- Es mejor obtener información de los posibles ganglios comprometidos que dejarlos y luego irradiarlos, o que dejarlos y no irradiarlos.
- La palpación de los ganglios pélvicos es un método insuficiente, pues tiene una baja sensibilidad, tal y como lo demuestra un estudio reciente prospectivo [154].
- La linfadenectomía con estudio negativo de los ganglios puede ser suficiente para evitar un posible tratamiento adyuvante mediante radioterapia (RT).

A pesar de la importancia de los puntos anteriormente descritos, aún hay muchas mujeres en todo el mundo que no reciben una correcta cirugía de estadificación. Las posibles razones es que no hay una evidencia convincente de que la cirugía de estadificación sea más efectiva en términos de mejoría de supervivencia y porque muchos ginecólogos no están familiarizados con técnicas de linfadenectomías ni con el concepto de cirugía de estadificación.

No existen ensayos clínicos sobre el valor terapéutico de la linfadenectomía. Únicamente existen datos de series retrospectivas que no son totalmente útiles para valorar esta premisa.

La única forma clara de evaluar el efecto terapéutico de la linfadenectomía es mediante un ensayo clínico randomizado como el que se está realizando actualmente en el Reino Unido bajo la coordinación del *Medical Research Council*. En este ensayo todas la mujeres en estadio I clínico se aleatorizan a recibir el tratamiento a base de histerectomía y anexectomía bilateral, o a este mismo tratamiento con linfadenectomía. La cirugía debe ser realizada por ginecólogos oncólogos, con experiencia en linfadenectomías. Un aspecto importante de este ensayo es que la RT adyuvante no se decide en función del estado ganglionar sino que se randomiza en función de los hallazgos histopatológicos habituales. De esta forma, el efecto independiente de la linfadenectomía no se verá confundido por el de la RT y se obtendrán pruebas importantes acerca de los beneficios de la radiación adyuvante. Esto es particularmente importante por los hallazgos del reciente estudio PORTEC [155], que muestra que no existían beneficios en la supervivencia global en las mujeres irradiadas con enfermedad de riesgo intermedio. Este estudio mostró una reducción de las recidivas pélvicas en el grupo de pacientes irradiadas. Los tumores indiferenciados y la edad superior a 60 años fueron factores estadísticamente asociados a menor supervivencia.

Quizás sería importante hacer hincapié ahora, tras este comentario, que la cirugía de estadificación pretende sólo conocer el verdadero estado de la enfermedad, tal y como establece la FIGO. La linfadenectomía no pretendería tener un papel terapéutico y sí de pronóstico de la enfermedad, para conocer aquéllas pacientes que se beneficiarían de un tratamiento adyuvante basado en RT o quimio-radioterapia, según el estadio y el tipo histológico. Por otra parte, el estado de los ganglios aórticos en determinados casos de alto riesgo también sería relevante pues se podría aumentar la supervivencia y disminuir las recurrencias con la aplicación de estrategias terapéuticas adyuvantes, como la RT lumboaórtica. Por último, también sería discutible el hecho de si la linfadenectomía podría tener un papel terapéutico en determinados casos con enfermedad ganglionar macroscópica, en los cuales el *debulking* ganglionar podría aumentar la supervivencia global y libre de enfermedad.

La histerectomía vaginal asistida por laparoscopia y la linfadenectomía pélvica +/- aórtica, para el tratamiento del cáncer endometrial estadio I clínico, ha sido descrita y comparada favorablemente con la cirugía laparotómica, pero no existen ensayos clínicos randomizados que comparen ambas vías de abordaje. Serían necesarios dichos ensayos para establecer que la cirugía laparoscópica es efectiva y con mejor baremo en términos de eficiencia.

Teniendo en cuenta ciertos aspectos no demostrados, el abordaje quirúrgico estándar puede dividirse según la paciente sea de bajo o de alto riesgo.

Los casos de bajo riesgo incluyen los grados 1 y 2 (bien y moderadamente diferenciados) de tumores tipo endometrioides con afectación miometrial inferior al 50% (estadio FIGO Ib) y que no presentan adenomegalias en el estudio preoperatorio de imagen. En estas pacientes se efectuaría una histerectomía con doble anexectomía y

citologías de lavados peritoneales, sea cual sea la edad de la paciente. La linfadenectomía no sería indispensable.

En casos de riesgo elevado se debería efectuar siempre la linfadenectomía, al menos pélvica, para realizar una correcta estadificación quirúrgica. En los casos de tumores serosos se debe efectuar una búsqueda cuidadosa de metástasis peritoneales y practicar una omentectomía a semejanza del tratamiento quirúrgico que se efectúa en el cáncer de ovario.

- *Estadio II*

Cuando existe un compromiso cervical obvio muchos autores preconizan la realización de una histerectomía radical como parte de la cirugía de estadificación, ya que representa un factor de riesgo de progresión linfática. No obstante, no existe evidencia de que ello repercuta en un aumento de la supervivencia y parece que sí puede incrementar la toxicidad de un tratamiento radioterápico adyuvante. El protocolo terapéutico de nuestro hospital no recoge la realización sistemática de la histerectomía radical, y sí la obtención de un manguito vaginal. El tratamiento complementario se efectuará con RT externa y braquiterapia, si bien el estadio IIa puede tratarse como el estadio I.

- *Estadios III y IV*

En principio, el tratamiento debe ser quirúrgico siempre que sea posible, excepto en el estadio IIIb en el que existe afectación vaginal y que es tratado mediante RT de forma primaria, si bien muchos de estos estadios también poseen afectación ganglionar.

Cuando existe una afectación anexial o de la serosa uterina debe completarse siempre la cirugía de estadificación, aunque en determinados casos no resecables puede

iniciarse el tratamiento mediante RT seguida de rescate quirúrgico. La positividad de los lavados peritoneales de forma aislada puede implicar un peor pronóstico pero es un tema altamente debatido y controvertido en la literatura. Cuando se realiza un análisis multivariable, el hallazgo de una citología positiva aislada no parece implicar una peor supervivencia global.

En los casos de afectación ganglionar, pélvica y/o aórtica, estamos ante el estadio IIIc de la FIGO. En estos casos el tratamiento adyuvante debe realizarse con RT adecuando para cada caso los campos de irradiación.

Ante casos de estadio IVa, con afectación de órganos vecinos (vejiga y/o recto), puede optarse por una exenteración en casos seleccionados. Dicha cirugía ultraradical será anterior, posterior o total dependiendo de la afectación tumoral. Cuando existen metástasis a distancia, incluso intraabdominales, cabe decir que el papel de la cirugía de citorreducción no está aún bien establecido. Bristow et al [156] publican una serie de 65 casos de pacientes con estadio IVb tratados mediante cirugía citoreductora seguido de poliquimioterapia y RT. Este estudio diferencia los casos con tumor residual tras la cirugía de tamaño mayor o menor a 1 centímetro y encuentra diferencias estadísticamente significativas para supervivencia global, 11 y 34 meses respectivamente.

1.6.2 Tratamiento radioterápico

La RT, al igual que la cirugía, es un tratamiento locorregional, por lo que conocer bien el drenaje linfático del aparato genital, así como sus relaciones de vecindad con órganos, supone un punto fundamental para entender las bases del tratamiento radioterápico. Normalmente, todos los cánceres ginecológicos siguen una

diseminación ordenada y escalonada, tanto en lo que se refiere al drenaje linfático como al vascular, y también en lo concerniente a la afectación de órganos vecinos, si bien el ovario puede constituir una excepción.

Es importante el proceso de simulación y planificación del tratamiento. El simulador es un aparato de “rayos X” adaptado a las mismas funciones que las unidades de tratamiento, con finalidad de reproducir la técnica a utilizar en cada caso. Mediante imágenes de TAC se determina el volumen a tratar diseñando la técnica más acorde y calculando la dosimetría. Es importante identificar la extensión distal del tumor o del cérvix o fómex vaginal, y para ello se introduce en la vagina un aplicador de metacrilato. Otro dato importante será definir la posición de la paciente en la mesa que deberá ser reproducida mientras dure el tratamiento, y para eso se tatuarán en piel 5 puntos que definen un plano. Para la planificación por TAC, una vez alineada la paciente, se realizarán los cortes que reproducirán el volumen blanco a tratar, tanto en lo que se refiere al volumen tumoral como a las cadenas de drenaje linfático. Estos volúmenes se determinarán cuando las imágenes obtenidas se introduzcan en el ordenador. Posteriormente, el trabajo realizado por el Servicio de Física facilitará la técnica más apropiada con el número de campos que se estime oportuno para cada caso y luego se verificará la técnica en el simulador para ver que es correcta.

En cuanto a la técnica de la RT podemos decir que hay tipos: la irradiación externa y la braquiterapia, si bien frecuentemente se combinan. La irradiación externa tiene como objetivo tratar un volumen que comprende toda la cavidad pélvica, incluyendo los órganos ginecológicos, los parametrios y las cadenas de drenaje linfático hasta la ilíaca común o hasta la paraaórtica. La braquiterapia o RT intracavitaria tiene como objetivo irradiar la enfermedad central, véase los órganos ginecológicos y los parametrios en su porción proximal, y en contacto con el tumor. El desarrollo de nuevos

aplicadores y técnicas que permiten distribuir mejor la dosis, un uso más seguro de los radionúclidos y el desarrollo de programas computerizados que mejoran la distribución dentro del volumen implantado, han sido los avances más innovadores.

1.6.2.1 Radioterapia externa

Cuando el oncólogo radioterapeuta propone un tratamiento tiene claro unas consideraciones. En primer lugar, sabe que existe un volumen tumoral o no dependiendo de si existe cirugía previa, y en segundo lugar sabe de la existencia de una zona en la que puede haber restos microscópicos tumorales. Todas estas consideraciones deben ser homogéneas y consensuadas, por lo que la ICRU (Comisión Internacional De Unidades de Radiación y Medidas) en 1993 proporcionó normas para definir los volúmenes mínimos que se deben cubrir en una planificación.

La técnica más recomendada para abarcar todas las estructuras pélvicas mencionadas anteriormente es la técnica de 4 campos en caja conformados, centrados sobre la pelvis. Siempre es obligado irradiar a una dosis correcta los ganglios linfáticos en función del estadio de la enfermedad. Para cubrir la cadena ganglionar ilíaca externa e hipogástrica hasta el inicio de la cadena ilíaca común hay que elevar el límite superior a nivel de L4-L5, y superiormente cuando esté indicado irradiar la cadena aórtica, si bien en este último caso deberemos modificar la técnica de 4 campos. Los límites laterales deben sobrepasar aproximadamente 2 centímetros el margen del hueso pélvico. El límite inferior, si no existe afectación vaginal, se sitúa por debajo de los agujeros obturadores. Cuando exista afectación vaginal distal el campo llegará hasta el introito y deberemos plantearnos cubrir las cadenas linfáticas inguinales. El límite anterior se sitúa en la sínfisis púbica y el posterior abarcando el 50% del recto, dependiendo del estadio.

Cuando existe un gran volumen a irradiar se utiliza la técnica en 2 campos conformados anteroposteriores, abarcando toda la enfermedad. Cuando se tiene que irradiar la cadena linfática paraaórtica se utiliza una técnica de 2 campos anteroposteriores, conformados en forma de “raqueta”, siendo el mango de la misma la que cubriría la cadena ganglionar hasta L1-D12. En estos casos, con la finalidad de no sobrepasar la dosis de tolerancia medular (45-50 Gy), se cambia la técnica antes y se separan 2 volúmenes al alcanzar los 36 Gy: el pélvico, sobre el cual se prosigue el tratamiento mediante una técnica habitual de 4 campos en caja, y el aórtico, que se trata mediante múltiples cortes oblicuos, de cara a evitar el cordón medular.

En lo concerniente a la energía que debe utilizarse para la RT externa, y debido al espesor de la pelvis, son preferibles los fotones de elevada energía, del orden o superior a 10 MV, normalmente de 18 MV. Con estas energías se consigue mayor homogeneidad y mejor protección de los órganos vecinos al tratarse de energías con mayor penetrabilidad. Se ha visto que con estas energías existen menos complicaciones y mejor control pélvico y supervivencia.

La dosis óptima de tratamiento se consigue con la combinación de irradiación externa y braquiterapia endocavitaria. Así, en la RT externa se sitúa alrededor de 50 Gy, con un fraccionamiento habitual de 2 Gy por día, 5 días por semana. En algunos casos especiales o cuando exista un gran volumen a irradiar, la dosis diaria será de 1.8 Gy.

1.6.2.2 Braquiterapia

Puede ser adyuvante a la cirugía (pre o postoperatoria) o radical por sí misma, si bien suele combinarse con la RT externa. Al inicio se describieron 3 sistemas para braquiterapia ginecológica: sistema París, sistema Estocolmo y sistema Manchester, que

difieren en el tipo de aplicador, en la intensidad y energía de la fuente y en el tiempo de administración. El sistema Manchester utiliza como medida la dosis recibida en el punto A, que es el punto situado 2 cm. por encima de la mucosa del fórnix vaginal y 2 cm. lateral al centro del canal uterino. Esta área corresponde al triángulo paracervical, donde los vasos uterinos cruzan a los uréteres. El punto B se sitúa 3 cm. lateral al punto A, teóricamente cerca de los ganglios obturadores. Antiguamente el único radioisótopo utilizado en la práctica clínica era el radium (^{226}Ra). Posteriormente, fue sustituido por otros isótopos como el Iridio-192, el Cesio-137 y el Cobalto-60, creándose el denominado ICRU 38, que son unas recomendaciones publicadas por la Comisión Internacional sobre Medidas y Unidades de Radiación sobre la especificación de dosis y volumen para practicar la terapia endocavitaria en ginecología. Con estas recomendaciones se definen, al igual que sucede en la RT externa, una serie de volúmenes: volumen blanco, volumen de tratamiento, volumen de referencia y volumen irradiado, así como los órganos de riesgo y los puntos críticos. Debe especificarse el tipo de aplicador utilizado, la conexión de las fuentes vaginales y uterinas y si existe protección en el aplicador vaginal. El volumen de referencia se aconseja que sea de 60 Gy, es decir el que contenga la isodosis que junto con la dosis de RT externa sumen 60 Gy. Otro dato a tener en cuenta es la duración de la aplicación. En cuanto a la técnica de aplicación, a modo de resumen, la paciente debe recibir un enema previamente, luego sometida a anestesia epidural o sedación profunda si hay que dilatar el cuello uterino, colocación del campo estéril y sondaje vesical con 7 cc. de contraste radioactivo durante el tratamiento. A continuación se exploran los aplicadores elegidos, se realiza la dosimetría, y se traslada la paciente a la habitación donde el aplicador se conecta con una máquina de carga diferida y remota (con Cesio-137). Las pacientes reciben analgesia y profilaxis heparínica hasta 4 días después de finalizar el proceso.

Cuando la braquiterapia es complementaria a la irradiación externa la dosis total no debe superar los 70 Gy. La técnica de molde vaginal se utiliza, postquirúrgicamente, para irradiar los tejidos del ápex vaginal con una o varias fuentes. El volumen blanco incluye la cúpula vaginal, incluso el tejido cicatricial, y los tejidos paravaginales de los 2 primeros centímetros de longitud vaginal a partir de la cúpula. Dicha técnica también se usa cuando existe afectación vaginal. La braquiterapia postoperatoria se administra colocando un molde vaginal o bien colpostatos de carga diferida (ovoides o cilíndricos). La tasa de dosis puede ser variable y representa un tema controvertido, diferenciándose entre baja tasa de dosis cuando se administra entre 0.4 y 2 Gy/hora, media tasa de dosis entre 2 y 12 Gy/hora y alta tasa de dosis si es más de 12 Gy/hora. Algunos autores han utilizado braquiterapia de alta dosis multifraccionada concomitante con irradiación externa, lo cual podría conseguir un elevado porcentaje de control local y supervivencia [157]. Las complicaciones graves (grado IV) [158,159], citadas en mayor número en la alta tasa, se reducen cuando al utilizarla de forma pulsada. Por otro lado, está claro que un factor pronóstico importante es el tiempo transcurrido entre la administración de la RT externa y la braquiterapia.

1.6.2.3 Radioterapia en el cáncer de endometrio

Las características morfológicas del tumor se han utilizado para seleccionar el grupo tributario de RT adyuvante a la cirugía. Está establecido que las pacientes con afectación extrauterina representan un grupo de riesgo y han de tratarse mediante RT adyuvante. Sin embargo, en las pacientes con enfermedad limitada al útero, debemos seleccionar aquéllas que deberán recibir dicho tratamiento por el riesgo de recurrencia local y a distancia. En un estudio prospectivo, de Kucera et al [160] sobre 605 pacientes

con estadio I de la enfermedad que recibieron irradiación vaginal postoperatoria, se seleccionaron aquéllas con factores de mal pronóstico (grado 2-3 con invasión miometrial del 1/3 medio-1/3 externo) para recibir adicionalmente RT pélvica. La supervivencia del grupo de buen pronóstico, que únicamente había recibido irradiación vaginal, fue similar (91%) a la del grupo con factores desfavorables (87.7%), que también recibió RT pélvica. Concluyeron que la enfermedad subclínica de las pacientes con uno o más factores de mal pronóstico era controlada por la RT adyuvante.

Hace décadas que se conoce que el cáncer de endometrio en estadio inicial puede ser curado con cirugía o con RT. También es conocido que en las series quirúrgicas existía un lugar de recurrencia frecuente localizado en la cúpula vaginal y en los tejidos paracervicales, y que en las series radioterápicas era frecuente la persistencia de enfermedad en el útero. Durante muchos años, el tratamiento radioterápico se efectuó mediante braquiterapia preoperatoria seguida de cirugía a las 4-6 semanas. Con dicho esquema, la incidencia de recurrencia local era del 1-3%. Con el desarrollo de los aceleradores lineales, la RT externa sobre la pelvis sustituyó el radium intracavitario. La RT postoperatoria, si bien no previene la diseminación potencial del acto quirúrgico, ha demostrado ser tan efectiva como la administrada de forma preoperatoria, en cuanto a disminuir las recidivas loco-regionales. Este hecho es importante pues apoya el hecho de que una correcta estadificación quirúrgica primaria determinará mejor el alcance de la enfermedad para luego administrar el tratamiento adyuvante a aquellas pacientes que lo requieran y con la extensión adecuada, y todo ello sin empeorar el número de recurrencias. Ahora bien, también es cierto que dicha estrategia terapéutica comporta un mayor riesgo de efectos secundarios y secuelas.

La necesidad de un tratamiento coadyuvante depende de los hallazgos histológicos encontrados, y las pacientes pueden dividirse en alto, intermedio o bajo

riesgo de recurrencia [Tabla 14]. Después de un tratamiento quirúrgico, la extensión de la enfermedad puede ser determinada y los campos para RT adyuvante pueden ser confeccionados de forma más apropiada; limitarse a la pelvis, a la región lumboaórtica o a todo el abdomen (holoabdominal) [Tabla 15]. El tratamiento con RT en el carcinoma de endometrio está indicado en 4 situaciones diferentes:

- RT adyuvante postoperatoria (externa y braquiterapia)
- RT neoadyuvante
- RT radical
- RT paliativa

- **Radioterapia adyuvante postoperatoria**

La evaluación patológica postoperatoria nos informará de los factores con implicaciones de pronóstico. Como hemos referido, en base al riesgo de recurrencia, las pacientes pueden dividirse en pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo.

Tabla 14: Clasificación del riesgo de recurrencia en mujeres con carcinoma endometrial

<i>Bajo riesgo</i>	Estadio I, grado 1 ó 2, no seroso-papilar ni célula clara y afectación miometrial <1/2
<i>Riesgo intermedio</i>	Estadio I, grado 1, 2 ó 3, no seroso-papilar ni célula clara, con invasión miometrial >1/2
<i>Alto riesgo</i>	Estadios II, III ó IV o carcinoma seroso-papilar o célula clara

De esta forma, sólo recibirán RT postoperatoria un 25-50% de las pacientes. La morbilidad de irradiar el campo lumboaórtico es motivo para no realizarlo en base sólo

a factores de riesgo uterinos, de ahí la importancia de completar la cirugía de estadificación.

Tabla 15: Tratamiento de estadios I de alto riesgo y de estadios avanzados de cáncer endometrial

Estadio	Tratamiento
Estadio I, grado 3	Estadificación quirúrgica RT pélvica externa (45-50 Gy)
Estadio Ic o IIa	Estadificación quirúrgica RT pélvica externa (45-50 Gy)
Estadio IIb	Estadificación quirúrgica RT pélvica externa (45-50 Gy) RT intracavitaria (braquiterapia, 15 Gy)
Estadio III	Estadificación quirúrgica RT pélvica (45-50) Gy Si ganglios aórticos + : RT aórtica (45 Gy) Posible RT pélvica y abdominal (holoabdominal)
Estadio IV	Posible RT pélvica y abdominal Posible terapia con gestágenos Posible quimioterapia Posible cirugía de exenteración/citorreducción

El tipo de terapia realizada depende de las guías de tratamiento de cada centro. No existe ningún estudio randomizado que evalúe el papel de la braquiterapia como único tratamiento adyuvante o de la sobreimpresión parametrial después de la

irradiación externa. En líneas generales podría resumirse que el protocolo en nuestro hospital es el siguiente:

- Los estadios Ia, G1 y G2 no necesitan RT adyuvante (no mejora la supervivencia). El estadio Ia G3, sin permeación linfovascular ni otros factores de riesgo, tampoco requiere tratamiento adyuvante.

- Igualmente no requieren tratamiento adyuvante los estadios Ib G1-G2. En el resto de estadios iniciales (resto de estadios I y II), a pesar de que la mejora de la supervivencia es discutible, se ha observado una disminución en las recidivas locales al aplicar la irradiación. El estadio IIa G1 y G2 también representa un punto controvertido a la hora de administrar un tratamiento adyuvante con RT, tal y como sucedía con el Ia G3. Los datos de diversos ensayos clínicos randomizados indican que la RT postoperatoria en estadio I y II reduce la tasa de recidivas locorregionales, pero no tiene impacto significativo en la supervivencia global. Como resumen:

- * E Ib G1-2: No RT adyuvante

- * E Ib G3: RT externa

- * E Ic G1-2-3: RT externa

- * E II: RT externa + braquiterapia (pero si se realizó histerectomía radical y no existen factores de mal pronóstico puede obviarse el tratamiento con RT).

- En los estadios avanzados (III y IV) y dependiendo de la extensión de la enfermedad, se realizaría RT externa sobre cadenas ganglionares pélvicas-aórticas y/o holoabdominal, si bien en muchos casos el tratamiento debe individualizarse. En este sentido han de mencionarse los últimos trabajos prospectivos de la G.O.G. que comparan la RT holoabdominal y la poliquimioterapia incluyendo cisplatino y doxorubicina, aún sin resultados definitivos. En los casos de estadios IIIc el tratamiento adyuvante ofrece resultados diversos, con supervivencias del 31-70% a los 5 años. La

región aórtica sólo se tratará si los ganglios están histológicamente afectados, con supervivencias del 30 al 50% a los 5 años. Estas pacientes pueden ser tributarias de ser incluidas en ensayos clínicos.

El papel de la RT también puede tener un papel paliativo realizando un control local de la enfermedad, con prevención del sangrado y de las complicaciones locales.

Como resumen:

- * E IIIa: RT externa pélvica, a excepción de casos que tengan citología peritoneal positiva sin otros factores de riesgo.
- * E IIIb: RT neoadyuvante (RT externa + braquiterapia) + cirugía
- * E IIIc: RT pélvica externa + RT lumboaórtica si ganglios aórticos positivos
- * E IVa: Incluir en protocolos de ensayos clínicos.

- **Radioterapia neoadyuvante**

En los casos de extensión vaginal y parametrial del tumor, estadio IIIb, la cirugía es técnicamente difícil. Estos casos se tratarán primariamente con RT (externa + braquiterapia). Se administran 60 Gy a la isodosis de referencia localizada a 0.5 cm. de profundidad de la superficie de la mucosa vaginal.

- **Radioterapia radical (primaria)**

Se reserva para pacientes con contraindicación quirúrgica, incluyendo mujeres de edad avanzada con múltiples patologías médicas (obesidad mórbida, enfermedad cardiopulmonar severa, etc). En función de la estadificación clínica (FIGO 1971) se tratarán con braquiterapia únicamente o combinaciones de braquiterapia y RT externa.

- **Radioterapia paliativa**

Las indicaciones de una RT paliativa son el estadio IVb o enfermedad recurrente que provoca dolor pélvico o sangrado activo, si bien son enfermas que difícilmente soportan una dosis con fraccionamiento convencional. La irradiación pélvica paliativa puede efectuarse con diferentes modalidades: mediante una aplicación de braquiterapia a dosis de 55 Gy que controle el sangrado o mediante RT externa en fracciones semanales hasta alcanzar 30 Gy o desaparición de la sintomatología (10 Gy/semana). Suele utilizarse una técnica de 2 campos anteroposteriores conformados abarcando toda la pelvis. La técnica de irradiación de metástasis sigue las directrices de tratamiento semejantes a las de otros tumores y dependerá de la localización de las mismas.

1.6.2.4 Manejo radioterápico según el estadio FIGO

- *Estadio I*

Las pacientes consideradas de bajo riesgo de recurrencia, menor al 5%, son aquéllas que poseen las siguientes características:

- * Grado 1-2 y menos del 50% de profundidad de invasión miometrial
- * G3 sin invasión miometrial
- * No invasión del cérvix uterino ni istmo
- * Citología peritoneal negativa
- * No invasión del espacio linfovascular
- * No evidencia de metástasis

Estas pacientes equivalen a los estadios Ia G1-2-3 y Ib G1-2, y no recibirán tratamientos adyuvantes.

Las pacientes consideradas de alto riesgo de recurrencia, superior al 10%, son aquellas que:

- * Tienen metástasis en los anejos o de la serosa uterina
- * Grado 3 y cualquier grado de afectación miometrial
- * Grado 1-2 e invasión miometrial superior al 50%
- * Afectación del cérvix o istmo
- * Metástasis ganglionares pélvicas
- * Invasión del espacio linfovascular

Estas pacientes vienen representadas por los estadios Ib G3, Ic G1-2-3, IIa-b, IIIa y IIIc. Son pacientes candidatas a recibir tratamiento radioterápico adyuvante sobre pelvis, con 50 Gy. Si existe afectación ganglionar aórtica, en ausencia de metástasis a distancia, la RT se efectuará con un campo extendido lumboaórtico.

- *Estadio II*

La afectación cervical se considera factor de riesgo de recurrencia en cúpula vaginal. El tratamiento adyuvante se efectuará mediante RT externa sobre pelvis (45 Gy) y sobreimpresión sobre cúpula con braquiterapia (15 Gy).

- *Estadio III*

El tratamiento en estos estadios tiene tendencia a la individualización. Representa un estadio con grupos pronósticos muy heterogéneos. Por ejemplo, se considera un subgrupo favorable dentro del estadio III la afectación aislada de los anejos, estadio IIIa, con supervivencias libres de enfermedad a los 5 años del 80%. El tratamiento adyuvante, en ausencia de ganglios aórticos afectados, será mediante RT pélvica (50 Gy). Por otro lado, hasta un 15% de las pacientes con estadio I clínico

tendrán una citología peritoneal positiva, resultando un estadio IIIa. Ahora bien, la citología positiva tiene una correlación elevada (alrededor del 50-60%) con diseminación tumoral extrauterina y no queda claro si es un factor de pronóstico independiente.

De otra forma, hasta un 10% de las pacientes consideradas en estadio I clínico tendrán afectación ganglionar pélvica, y un 5% tendrán afectación ganglionar aórtica. Una tercera parte de las pacientes con ganglios pélvicos positivos también tendrán diseminación a los ganglios aórticos. El tratamiento adyuvante estándar para las enfermas quirúrgicamente estadificadas con adenopatías pélvicas es la RT pélvica, pero si hay más de 2 ganglios pélvicos positivos o si, obviamente, existe afectación ganglionar en el territorio lumboaórtico, la RT será pélvica y aórtica.

La mayoría de pacientes con extensión vaginal, el denominado estadio IIIb de la FIGO, no son buenas candidatas a un tratamiento quirúrgico primario y deben tratarse con RT de forma preoperatoria seguida de cirugía de rescate.

- *Estadio IV*

Estos estadios deben tratarse de forma individual, si bien la RT puede tener un papel importante como adyuvante a la cirugía, sobre todo en casos de afectación de órganos vecinos, como la vejiga y el recto (estadio IVa).

1.6.3 Tratamiento quimioterápico

Últimamente se ha planteado el tratamiento poliquimioterápico en pacientes de riesgo elevado, con enfermedad primaria diseminada o recurrencia extrapélvica que no responde al tratamiento hormonal, obteniéndose una tasa de respuestas del orden del

15%. Partiendo de la base de que se consideró un tumor quimiorresistente, los fármacos más activos, con respuestas superiores al 25%, son el platino, la adriamicina, la epirrubicina, el taxol y la ifosfamida [Tabla 16]. La supervivencia media con estos citostáticos es de 10-15 meses. Los resultados publicados del tratamiento con quimioterapia son superiores en cuanto a supervivencia si se compara con los obtenidos mediante tratamiento hormonal. No obstante, no existen estudios comparativos randomizados con resultados concluyentes.

Tabla 16: Principales agentes quimioterápicos utilizados en el cáncer de endometrio

Fármacos	Tasa respuesta	Duración respuesta
Adriamicina	19 - 37 %	5 m
Cisplatino	20 - 40 %	2 - 4 m
Carboplatino	30 %	4.8 m
Taxol	36 %	-
PAC	45 %	6 - 8 m

- *Quimioterapia en estadios iniciales (I y II)*

Habría dos supuestos casos en los que el tratamiento mencionado podría ser beneficioso: tumores G2 o G3 con citologías peritoneales positivas y en los tipos histológicos seroso-papilar y de célula clara. El tratamiento consiste en cisplatino 50 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² + adriamicina 50 mg/m².

- *Quimioterapia en estadios avanzados (III y IV)*

Existen ensayos clínicos en marcha que pretenden comparar la quimioterapia adyuvante utilizando cisplatino y doxorrubicina (adriamicina), ante la RT holoabdominal complementaria en el tratamiento de los estadios avanzados.

1.6.4 Tratamiento hormonal

El tratamiento hormonal se basa en la hormonodependencia de ciertos tumores en sus procesos de crecimiento, diferenciación y desarrollo celular. En casos de tumores bien diferenciados la presencia de receptores hormonales llega al 70%, en los moderadamente diferenciados alrededor del 55% y en los indiferenciados alcanza el 40%. A mayor positividad de receptores esteroideos mayor tasa de respuestas.

A pesar de que este tratamiento ha sido ampliamente utilizado en adyuvancia con anterioridad, los resultados de diversos ensayos clínicos randomizados se analizaron en un metaanálisis con 2960 pacientes que probó su escaso impacto en la supervivencia [161]. Este estudio ha hecho que muchos equipos oncológicos decidan no utilizarlo actualmente, a pesar de su escasa toxicidad. Hoy por hoy se utiliza básicamente en tres situaciones y casi siempre con una intención paliativa, con respuestas del 20-35% [162], si bien puede llegar a ser del 80% en casos de receptores esteroideos positivos, independientemente del tipo de gestágeno [163]. Estas situaciones son: a) ante una recidiva en una paciente sin más posibilidad de tratamiento, b) ante una paciente en la que está contraindicada la cirugía o bien otro tipo de tratamiento complementario y c) enfermedad diseminada en la cual el tratamiento hormonal previo a la quimioterapia es una opción razonable, reservando dicha quimioterapia y su toxicidad para cuando haya

un fallo de respuesta. Parece que la respuesta al tratamiento citostático no se altera por la terapia hormonal previa.

El fármaco de elección es el acetato de medroxiprogesterona a dosis de 100-200 mg. al día vía oral o 500-1000 mg. semanales vía intramuscular, o acetato de megestrol a dosis de 80 mgr., 2-3 veces al día, vía oral. El tratamiento debe continuarse hasta hallar progresión de enfermedad.

Otros fármacos utilizados como tratamiento hormonal son el tamoxifeno, con respuestas del 20% [164] y los análogos de la GnRH con respuestas del 15-20%.

1.6.5 Tratamiento en caso de diagnóstico posthisterectomía

No es infrecuente que podamos obtener un diagnóstico de cáncer de endometrio tras cirugía por patología benigna. En estos casos, si aparece una lesión grado 3, invasión miometrial >50% o afectación del espacio linfovascular, serán candidatas a nueva cirugía para completar la estadificación. Alternativamente y en estos casos, la aplicación de RT externa representa una opción.

1.6.6 Tratamiento de las recidivas

El tratamiento de las recidivas dependerá del lugar donde se produzcan y de los tratamientos que se hayan efectuado anteriormente. El 25% de los casos se producen en el muñón vaginal y uno de los factores de pronóstico más importante es el antecedente de RT previa. Tal y como se realiza en el tratamiento primario del cáncer endometrial la primera intención es siempre quirúrgica, con o sin RT complementaria. En aquellos casos en que la lesión es extensa y no se puede abordar quirúrgicamente con las

suficientes garantías se propone: a) si no ha recibido RT previa se administrará braquiterapia y/o RT externa y b) si ha recibido RT previa se administrará hormonoterapia o quimioterapia (dependiendo de la diferenciación tumoral y de los receptores hormonales). La terapia con gestágenos debe continuar mientras la enfermedad permanezca estable o en remisión. La máxima respuesta clínica puede no ser aparente hasta 3 meses o más después del inicio de ser administrados.

Sólo se planteará una cirugía ultraradical, tipo exenteración pélvica, en aquellos casos de recidivas locales amplias en pacientes con un estado general conservado [165].

En casos de recidiva extrapélvica el régimen terapéutico a seguir debe individualizarse, consistiendo en combinaciones de poliquimioterapia, RT y hormonoterapia. De todas maneras, el tratamiento de las recidivas ha de valorarse de forma individual.

1.7 SEGUIMIENTO

El seguimiento del carcinoma endometrial persigue dos objetivos fundamentales: a) la detección precoz de las recidivas locales potencialmente curables y b) el diagnóstico de metástasis a distancia, si bien esto último no conllevará un aumento de la supervivencia. Los objetivos secundarios podrían ser la vigilancia de aparición de eventuales segundas neoplasias (síndromes familiares de cáncer) y controlar determinadas morbilidades y secuelas de los tratamientos aplicados. Las recidivas en el adenocarcinoma de endometrio son más frecuentes los dos primeros años post-tratamiento (entre un 70 y un 90%) [166-168]. Por este motivo se ha de realizar un

control especial en este período. Se propone a continuación la siguiente pauta de seguimiento [Tabla 17].

Tabla 17: Seguimiento post-tratamiento en el cáncer de endometrio

Periodo	Anamnesis Exploración Citología Colposcopia	Analítica	Rx de tórax
2 primeros años	cada 3 meses	cada 3 meses	cada año
3^{er}-5^o año	cada 6 meses	cada 6 meses	cada año
> 5 años	cada año	cada año	no es necesario

En referencia al frotis vaginal que se efectúa durante el seguimiento existe una gran controversia y es muy discutido. En el estudio de Reddoch et al [169] observaron una única recidiva diagnosticada por citología en 5420 frotis correspondientes a 412 pacientes. Por otro lado, el mismo autor, halló un único caso de metástasis pulmonar en el seguimiento con radiología, sobre 1822 placas.

Si hay sospecha clínica, citológica o colposcópica de recidiva local deberemos efectuar una biopsia de confirmación. Si hay sospecha clínica de metástasis a distancia se estudiará según la localización.

Se ha demostrado que el THS no está contraindicado en las pacientes que han sido tratadas por un adenocarcinoma de endometrio, e incluso se han registrado mejores tasas de supervivencia en pacientes con estadios iniciales de la enfermedad que posteriormente han recibido THS [170,171]. A estas pacientes, a pesar de que están histerectomizadas, se les administra estrógenos asociados a gestágenos. En estadios I y II se puede administrar después del tratamiento completo. En estadios III y IV, se puede administrar después de tres años si las pacientes están libres de enfermedad.

2 HIPÓTESIS

El cáncer de endometrio es la primera causa de cáncer ginecológico en nuestro medio y la segunda causa de muerte por cáncer genital. La disminución de la mortalidad global por cáncer de cérvix y por cáncer de endometrio se ha producido no sólo gracias a las campañas de cribado, sino al esfuerzo llevado a cabo en el campo del diagnóstico precoz y al tratamiento cada vez mejor de estas patologías. El mejor conocimiento de su biología y de aquellos factores que intervienen en su evolución nos pueden permitir mejorar los resultados, que habían permanecido invariables desde hace aproximadamente dos décadas.

La elevada prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio, sea por la concentración de patología o sea por el envejecimiento de la población, nos ha de conducir a tener más conocimientos sobre la biología de esta neoplasia, sobre el pronóstico, sobre el tratamiento y, por supuesto, también sobre la supervivencia y mejora de la atención a la paciente.

La cirugía mínimamente invasiva, representada por el abordaje laparoscópico-vaginal, presenta una ventaja sobre la cirugía abdominal en el estudio de extensión y tratamiento del carcinoma de endometrio: las complicaciones pueden ser menores y la recuperación, más rápida. Sin embargo, se pueden conseguir los mismos resultados que con la cirugía abierta en cuanto a supervivencia y tiempo libre de enfermedad. De esta manera, si los resultados de la cirugía por laparoscopia en cuanto a supervivencia son iguales y las complicaciones son menores, presentará ventajas obvias para las pacientes en las que se pueda realizar.

Nuestra hipótesis de trabajo plantea que la cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer de endometrio estadio I clínico intervenidas en nuestro centro puede conseguir resultados equiparables a la cirugía abdominal en cuanto a supervivencia y tiempo libre de enfermedad, sin un mayor número de complicaciones.

3 OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar los resultados en cuanto a supervivencia global, periodo libre de enfermedad y complicaciones de las pacientes con carcinoma de endometrio estadio I clínico tratadas y estadificadas mediante abordaje laparoscópico-vaginal frente a las tratadas y estadificadas mediante laparotomía estándar.

3.1.1 Especificación del objetivo principal

Se pretende comparar los siguientes resultados para los distintos tipos de cirugía, abierta o laparotómica frente a cerrada o laparoscópica-vaginal:

- Supervivencia global, medida tanto en proporción de pacientes vivos como en media de tiempo de vida (en meses) después del tratamiento.

- Supervivencia estratificada por estadios FIGO de la enfermedad, medida tanto en proporción de pacientes vivos como en media de tiempo de vida (en meses) después del tratamiento.

- Período libre de enfermedad (sin que se haya diagnosticado una recurrencia de la enfermedad), medida tanto en proporción de pacientes vivos como en media de tiempo de vida (en meses) después del tratamiento.

- Período libre de enfermedad estratificado por estadios FIGO de la enfermedad, medida tanto en proporción de pacientes vivos como en media de tiempo de vida (en meses) después del tratamiento.

- Complicaciones del tratamiento: intraoperatorias, determinadas durante las primeras 6 semanas postratamiento (42 días), denominadas complicaciones precoces, y después de 6 semanas postratamiento, denominadas complicaciones tardías.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Como objetivos secundarios se pretende:

- Comparar los datos quirúrgicos de las pacientes tratadas mediante cirugía laparoscópica frente a las tratadas mediante abordaje con laparotomía, en términos de: tiempo operatorio, sangrado quirúrgico, número de transfusiones y ganglios pélvicos y/o aórticos obtenidos.

- Comparar la estancia media hospitalaria de las pacientes tratadas con cirugía abierta frente a las tratadas con cirugía cerrada.

- Comparar los resultados de la cirugía de estadificación por laparoscopia en el cáncer de endometrio obtenido por nuestro grupo con los resultados publicados en la literatura mundial, en términos de: posibilidad de realización, supervivencia global, periodo libre de enfermedad, recurrencias y complicaciones.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes comparando los resultados del estudio de extensión y del tratamiento quirúrgico en el cáncer de endometrio estadio I clínico en dos grupos de pacientes: a) un grupo, iniciado en enero de 1995, intervenido mediante abordaje laparotómico, y b) un segundo grupo, iniciado en noviembre de 1998, intervenido mediante un abordaje combinado laparoscópico-vaginal.

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron desde 1998 hasta diciembre de 2002. Las pacientes intervenidas durante este periodo, ya sea por laparoscopia o laparotomía, fueron estudiadas prospectivamente, mientras que algunos datos sobre pacientes intervenidas con anterioridad se recogieron de forma retrospectiva.

La intervención se realizó por laparoscopia cuando se pudieron cumplir los requisitos propuestos para la estadificación del cáncer de endometrio del Comité de Tumores Ginecológicos del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. En caso de no poderse realizar la intervención por laparoscopia, se anotaría el motivo, al igual que en caso de procederse a una laparotomía por cualquier complicación durante la técnica (conversión).

En ambos casos, la estadificación quirúrgica incluyó la realización de los siguientes actos quirúrgicos:

- Citología peritoneal, idealmente del fondo de saco de Douglas, ambas gotieras paracólicas y espacios subdiafragmáticos.

- Histerectomía extrafascial (tipo I de Piver), con salpingooforectomía bilateral.
- Linfadenectomía pélvica bilateral +/- paraaórtica.
- Exéresis de cualquier nódulo y/o metástasis intraperitoneal sospechosos.
- Omentectomía y biopsias randomizadas en pacientes con tipos histológicos de alto riesgo.

En el caso del abordaje con laparoscopia:

- La linfadenectomía pélvica y eventualmente paraaórtica se realizó con la colocación de 4 ó 5 trócares según las necesidades (2 trócares de 11 ó 12 mm. de diámetro, uno de los cuales fue para la óptica, y 2 ó 3 de 5 mm.),
- La histerectomía se realizó por vía vaginal asistida por laparoscopia (celioasistida) o, eventualmente, completamente por vía laparoscópica.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Todos los datos se han mantenido en el anonimato y no se han relacionado con información que identifique a las pacientes.

4.2 PACIENTES

Todas las pacientes diagnosticadas de un cáncer primario de endometrio estadio I clínico en el Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron, en las cuales el primer tratamiento pretenda ser la cirugía.

Se incluyeron las pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de endometrio a partir de enero de 1995, fecha de comienzo de la estadificación quirúrgica sistemática en todas las pacientes afectas de carcinoma de endometrio, por acuerdo del Comité de

tumores ginecológicos de nuestro Hospital. La información sobre las pacientes intervenidas desde la fecha en que se inició el estudio se obtuvo prospectivamente y los datos sobre el resto de pacientes, retrospectivamente (en el grupo de abordaje mediante laparotomía), mediante la revisión de los datos de la historia clínica. Con la inclusión de pacientes intervenidas mediante laparotomía en los años previos se pretendió incluir los dos períodos de aprendizaje de ambas técnicas para reducir la posibilidad de sesgos.

Se excluyeron del estudio las pacientes en las cuales no se pretendió realizar un tratamiento quirúrgico primario, ya fuera por el estado general de la paciente, por enfermedad diseminada o por ambos. También se excluyeron aquellas pacientes con estadios clínicos superiores al estadio I, diagnosticadas por exploración ginecológica o por técnicas de imagen.

Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado sobre el procedimiento concreto, conocedoras de sus ventajas y de sus complicaciones, así como de cualquier acto quirúrgico adicional. También firmaron el consentimiento del Servicio de Anestesiología y fueron informadas del tipo de anestesia, que fue general con intubación traqueal +/- epidural.

4.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables que se evaluaron fueron especificadas en la hoja de recogida de datos (véase Anexo 1), individualizada para cada paciente.

Se analizaron las siguientes variables:

- Datos personales de las pacientes, donde se incluyeron filiación, edad y número de historia clínica (que sirvió como número de identificación exclusivo).

- Antecedentes familiares de algún tipo de cáncer, haciendo mención especial a los cánceres de mama, colon, ovario y endometrio.
- Antecedentes personales de interés: paridad de la paciente, antecedentes de tratamientos hormonales y características de los mismos, y antecedente de algún tipo de cáncer personal previo.
- Sintomatología antes del diagnóstico, tipo y duración. Se hizo mención especial a la presencia de metrorragias.
- Si se realizó con anterioridad el diagnóstico de sospecha por algún método de imagen (ecografía, TAC, RM).
- Estudio de extensión previo al tratamiento: qué métodos se utilizaron y cuál fue el resultado.
- Variables del tratamiento quirúrgico, especificando en qué grupo se incluyó a la paciente (laparoscopia o laparotomía), y describiendo todos los actos quirúrgicos realizados. Se especificó si, a juicio del cirujano responsable y del Comité de Tumores, el tratamiento se consideró como óptimo.
- El estudio histológico de la pieza, que incluyó: tipo histológico, grado histológico, estructuras afectadas y resto de parámetros incluidos en la estadificación anatómo-quirúrgica de la FIGO (1988).
- Si se realizó RT: tipo y complicaciones.
- Si se practicó quimioterapia: tipo y complicaciones.
- Si se presentaron efectos secundarios y/o complicaciones debidos al tratamiento recibido, diferenciando entre intraoperatorios, precoces y tardíos.
- Por último, en el seguimiento se recogieron: el tiempo transcurrido hasta el último control, el estado de la paciente y de su enfermedad, y si tuvo alguna recurrencia o

metástasis, así como su localización. También se intentaron detallar los tratamientos posteriores recibidos.

Los datos se recopilaron en una base de datos de *Microsoft Access* especialmente diseñada para este estudio, de manera que posteriormente pudo ser analizada con el paquete estadístico SPSS 11.0.

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de las variables a estudiar se realizó mediante la media y la desviación típica en las variables continuas, y mediante proporciones en las categóricas. Para la comparación de medias entre variables dicotómicas se empleó el test de la t de Student y para la comparación de proporciones entre variables categóricas se utilizó el test de la Chi-cuadrado. Cuando el número de sujetos, o su distribución no normal, no permitió la utilización de pruebas paramétricas, se utilizó el test de la U de Mann-Whitney para la comparación de medias entre variables dicotómicas y el test de Kruskal-Wallis para las variables de más de dos categorías. Se utilizó el test de Kappa para obtener la significación de la concordancia entre diferentes pruebas diagnósticas.

Las estimaciones de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad se realizaron utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan y Meier [172], y la comparación univariante de las curvas de supervivencia para los factores clínicos y morfológicos se realizó utilizando el log-rank test [173]. Para cada evento de interés (muerte, recurrencia), las asociaciones entre el tiempo de aparición y los distintos factores clínicos y morfológicos, ajustados para otras covariantes, se analizaron

utilizando el modelo de los riesgos proporcionales de Cox [174]. Se utilizó el análisis de regresión de Cox, ajustado para todas las variables, para identificar los factores de pronóstico independientes asociados a los eventos en relación con las diferentes variables. Los valores “p” calculados menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS (versión 11.0, INC, Chicago,IL).

4.5 PLAN DE TRABAJO Y APLICABILIDAD

El trabajo se desarrolló conforme a los siguientes pasos:

- *Inclusión de pacientes en el estudio*

El número de pacientes con carcinoma primario de endometrio que se tratan en el Hospital Universitario Materno-infantil Vall d’Hebron es aproximadamente de 60-70 casos por año.

Al inicio del estudio se recogieron datos de pacientes tratadas mediante abordaje laparotómico desde 1995 y se continuaron recogiendo mientras duró el proceso de inclusión de pacientes. En 1999 se realizaron 12 procedimientos por laparoscopia (16% del total), en el 2000 se calculó que 1/3 de los procedimientos se realizarían por laparoscopia (20 pacientes) y en el 2001 se calculó que se llegaría aproximadamente a la mitad de los casos (30 pacientes).

Entre noviembre de 1998 y junio de 2001 se recogieron 55 casos intervenidos mediante abordaje laparoscópico, de forma prospectiva.

- *Seguimiento de las pacientes*

Se necesitaron 2 años más después de la etapa de inclusión de pacientes para establecer un periodo de seguimiento mínimo que permitiera identificar diferencias en la supervivencia, período libre de enfermedad, recurrencias o complicaciones del tratamiento.

- *Análisis de los datos y realización del manuscrito*

El análisis de todos los datos definitivos, con el estudio estadístico y la redacción de las conclusiones se realizaron posteriormente a la finalización del periodo de seguimiento, en los últimos meses del estudio. La duración total del estudio, desde su inicio a la redacción de resultados, ha sido aproximadamente de 5 años.

5 RESULTADOS

5.1 GRUPO TOTAL DE CASOS CON ESTADIO I CLÍNICO

5.1.1 Análisis descriptivo

Al hacer el análisis que ha motivado la realización de este estudio comparativo para el tratamiento del cáncer de endometrio se han seleccionado un total de 371 pacientes tratadas en nuestra Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron, en el periodo comprendido entre enero de 1995 y junio de 2001. Todas ellas se hallaban en estadio I clínico de la enfermedad en el momento del diagnóstico y recibieron tratamiento quirúrgico de forma primaria. Se descartaron aquellas pacientes que se hallaban en estadios clínicos más avanzados de la enfermedad de cara a homogeneizar los grupos a estudiar y para evitar sesgos de selección. Durante el periodo referido fueron diagnosticados un total de 391 cánceres endometriales en nuestro hospital y, por lo tanto, únicamente se seleccionaron el 94,88% para este análisis, que son las correspondientes al referido estadio I clínico. Las 20 pacientes descartadas presentaban, clínicamente o por técnicas de imagen, franca afectación de órganos vecinos (anejos, vejiga, recto o vagina), de ganglios retroperitoneales, carcinomatosis peritoneal o metástasis a distancia.

Todos los casos fueron intervenidos quirúrgicamente de forma primaria mediante cirugía de estadificación tal y como propone nuestro protocolo y la FIGO. De ellas, en un total de 315 casos (84,91%) se realizó mediante abordaje estándar laparotómico, y en 55 casos (14,82%) mediante abordaje laparoscópico-vaginal o

íntegramente laparoscópico (3 casos) [Tabla 18]. Sólo 11 pacientes del total (2,96%) recibieron cirugía de re-estadificación debido a que fueron tratadas por patología ginecológica benigna y se halló de forma casual el carcinoma endometrial en el estudio histológico, siempre confinado al cuerpo uterino. De ellas, 9 fueron intervenidas para completar la estadificación mediante laparotomía y 2 mediante cirugía laparoscópica. Únicamente una paciente recibió tratamiento quimiorradioterápico primario por patología médica que contraindicaba la anestesia. Se trataba de una paciente de 75 años, con cardiopatía grave, con riesgo anestésico ASA III-IV [175], con IMC de 52 y con tipo histológico de adenocarcinoma mixto.

Tabla 18: Tipo de abordaje quirúrgico en el tratamiento del cáncer de endometrio.

Tipo de abordaje quirúrgico	N	Porcentaje
Laparotómico	315	85,2%
Laparoscópico-vaginal	55	14,8%
No cirugía primaria	1	0,27%
Global	371	100%

El grupo de casos tratados por vía laparoscópica fue estudiado de forma prospectiva a partir de 1998, mientras que el grupo de pacientes tratadas por el procedimiento estándar mediante laparotomía fueron estudiadas retrospectivamente hasta el año 1998 y de forma prospectiva posteriormente.

Todos los casos fueron introducidos en una base de datos Access (Microsoft Inc®), mediante formularios especialmente confeccionados al respecto, con más de 140 campos o variables, y analizados mediante el paquete estadístico SPSS 11.0 para Windows.

En referencia al estudio de las variables epidemiológicas inicialmente se determinaron la edad de la paciente, la edad de la menarquia, la edad de la menopausia, la paridad y el IMC.

La edad media de las pacientes estudiadas fue de 64,3 años (SD±10,6; rango 26-88). La edad media de presentación de la menarquia en nuestra serie fue de 12,6 años (SD±1,8; rango 8-20). La edad media de menopausia fue de 50,1 años (SD±4,1; rango 33-60) en las 337 pacientes que la presentaron (90,8%). La paridad media fue de 1,94 hijos, rango 0-8. El IMC medio presentado por nuestra población fue de 30 (SD±6,32; rango 18-57). Cuando se dividió el IMC en diferentes categorías, según el resultado del mismo, se obtuvo que un 15,6% tenían un índice inferior a 25, que se denominaron pacientes con normopeso; un 38,3% tenían un IMC entre 25 y 30, que eran casos con sobrepeso y un 45,6% tenían un IMC superior a 30, las llamadas pacientes con obesidad [Tabla 19]. Como puede desprenderse de estos datos, un porcentaje importante de pacientes tenían un peso excesivo lo cual está íntimamente ligado a esta neoplasia.

Tabla 19: Estratificación del IMC en las pacientes de nuestra población con cáncer endometrial

IMC recodificado	N	Porcentaje
IMC subdividido		
Normal (<25)	58	15,6%
Sobrepeso (25-30)	142	38,3%
Obesidad (>30)	169	45,6%
Global	369	99,5%

Otros datos epidemiológicos de interés fueron recogidos, tales como antecedentes familiares de neoplasia, THS, tratamiento con tamoxifeno, HTA, diabetes

mellitus, antecedentes quirúrgicos, antecedentes de neoplasia previa a la actual y clínica de presentación en el momento del diagnóstico.

Los antecedentes familiares de neoplasia estuvieron presentes en 78 casos (21%). El más frecuente fue el cáncer digestivo seguido del cáncer de mama (5,7% y 4,3% respectivamente).

El THS se administró en el 3,5% de las pacientes. El tratamiento adyuvante con tamoxifeno por antecedente de neoplasia de mama estaba presente en el 5,7% de las pacientes. Los antecedentes de HTA y de diabetes se presentaron en el 45,6% y 21,6% de los casos respectivamente.

Los antecedentes quirúrgicos abdominales estuvieron presentes en 154 pacientes, que supone el 41,5% del total. Las cirugías previas más frecuentes fueron la apendicectomía (20,2% de las pacientes), la colecistectomía (8,6%), la cesárea (7%), la herniorrafia umbilical (2,7%), la quistectomía ovárica (1,9%) y la anexectomía por patología anexial benigna (1,6%). Cabe decir que algunas de las pacientes tenían antecedentes de varias cirugías abdominales previas, concretamente el 7,5%. Otros antecedentes de procedimientos quirúrgicos abdominales descritos fueron la corrección de incontinencia urinaria, la hemicolectomía, la gastrectomía, la nefrectomía y la laparoscopia para esterilización tubárica.

Como antecedentes neoplásicos personales o patología cervical preinvasora, que se dieron en el 9,7% de las pacientes, destacó el historial de cáncer de mama sobre todos los demás (6,7%).

La sintomatología más frecuente en el momento del diagnóstico fue la metrorragia postmenopáusica, presente en el 81,9% de las enfermas. Otros síntomas y signos menos frecuentes fueron la coitorragia (1,9%), el dolor (1,6%) y el piometra (0,3%). Sí es importante resaltar que un total de 39 pacientes (10,5%) se hallaban

asintomáticas en el momento del diagnóstico, las cuales acudieron a nuestra Unidad por hallazgo de patología endometrial determinada por examen ecográfico rutinario y que motivó el estudio histológico endocavitario. No hubo ningún caso de ascitis en el momento del diagnóstico. El tiempo medio transcurrido entre la aparición de sintomatología y la fecha del diagnóstico fue de 5,5 meses ($SD \pm 7,3$; rango 0-48 meses). El diagnóstico de cáncer endometrial se efectuó en todos los casos mediante biopsia endometrial, ya fuera por aspirado endometrial o bien mediante biopsia dirigida durante la histeroscopia. En la muestra obtenida por biopsia pudo determinarse el tipo histológico de forma concreta en el 59,3% y el grado histológico en el 49,6%.

El estudio de extensión prequirúrgico se realizó con exploración clínica y con dos técnicas de imagen, la ecografía transvaginal con doppler y sobretodo la RM.

La práctica de ultrasonografía se realizó al 84,1% de las pacientes, y el grosor medio endometrial que se halló fue de 18,8 mm, con un rango de 2-69 mm, considerado francamente patológico según el baremo de nuestro Hospital (normal < 5 mm). Se exploraron, asimismo, los índices de resistencia mediante doppler de la arteria uterina y de las arterias subendometriales, con unos resultados medios de 0,72 (rango 0,3-1) y 0,41 (rango 0,22-0,89) respectivamente.

El empleo de la RM en la estadificación preoperatoria se ha venido realizando en nuestro Hospital dentro de un protocolo de estudio prospectivo que permanece abierto. Se realizó a un total de 274 pacientes (73,85%) [Tabla 20], si bien cabe decir que en ningún caso supuso un retraso para la aplicación del tratamiento. Algunas de las pacientes con fecha quirúrgica programada no pudieron efectuarse la técnica de imagen para no demorar el tratamiento.

Según la RM, un total de 216 pacientes (78,8%) se hallaron en estadio I de la enfermedad. De ellas, 166 casos (60,6%) con afectación únicamente endometrial o

miometrial inferior al 50% y 50 casos (18,2%) con afectación miometrial superior al 50%. Según el estudio con RM existió afectación cervical en 33 casos (12%) y afectación ganglionar pélvica o pélvica-aórtica en 18 casos (6,6%) cuando se observaron adenomegalias de tamaño igual o superior a 1 centímetro.

Tabla 20: Estadificación prequirúrgica mediante resonancia magnética (RM)

Estadificación por RM		N	Porcentaje (%)	Porcentaje válido (%)
Estadio	Ia	83	22,4	30,3
	Ib	83	22,4	30,3
	Ic	50	13,5	18,2
	IIa	17	4,6	6,2
	IIb	16	4,3	5,8
	IIIa	3	0,8	1,1
	IIIb	1	0,3	0,4
	IIIc	18	4,9	6,6
	IVa	3	0,8	1,1
Total		274	73,9	100
Perdidos (no RM)		97	26,1	
Total		371	100	

Se compararon los hallazgos de la RM con los hallazgos histopatológicos de la pieza quirúrgica definitiva, tomando ésta última como *gold standar*. Se analizó la concordancia para invasión miometrial dentro del estadio I, para la afectación cervical y para la afectación ganglionar retroperitoneal, mediante el cálculo de la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

Para la invasión miometrial en el estadio I fueron evaluables un total de 216 pacientes, hallándose una sensibilidad del 90,8%, una especificidad del 40,62%, un VPP del 65,7% y un VPN del 78% [Tabla 21]. Para la concordancia en afectación cervical se obtuvieron un total de 273 pacientes evaluables, con una sensibilidad del 24,7%, una

especificidad del 92,5%, un VPP del 54,5% y un VPN del 77,1% [Tabla 22]. Para la afectación ganglionar fueron evaluables la totalidad de pacientes, con unos resultados de sensibilidad del 28,6%, especificidad del 96,65%, VPP del 55,5% y VPN del 90,2% [Tabla 23].

Tabla 21: Tabla de contingencia de la invasión miometrial determinada por RM y determinada por estadificación FIGO

	Invasión miometrial FIGO		Total
	< 50%	> 50%	
Invasión miometrial RM < 50%	109	57	166
> 50%	11	39	50
Total	120	96	216

Tabla 22: Tabla de contingencia de la afectación cervical determinada por RM y determinada por estadificación FIGO

	Afectación cervical FIGO		Total
	Sí	No	
Afectación cervical RM Sí	18	15	33
No	55	185	240
Total	73	200	273

Tabla 23: Tabla de contingencia de la afectación ganglionar determinada por RM y determinada por estadificación FIGO

	Afectación ganglionar FIGO		Total
	Sí	No	
Afectación ganglionar RM Sí	10	8	18
No	25	231	256
Total	35	239	274

Se realizó cirugía óptima en un total de 367 pacientes (98,9%). Sólo 4 pacientes fueron tratadas mediante cirugía no considerada como totalmente óptima, de las cuales 3 pertenecían al grupo de abordaje laparotómico y una al grupo laparoscópico (no se completó la cirugía de estadificación).

Dentro de los procedimientos recogidos en la correcta cirugía de estadificación, la linfadenectomía pélvica se realizó en el 91,1% de los casos (338 pacientes). Se realizó en el 100% de los casos cuando la vía de abordaje fue la laparoscopia y en el 89,56% de los casos mediante abordaje laparotómico. La linfadenectomía paraaórtica infra o supramesentérica fue efectuada en el 49,6% de los casos (184 pacientes). Se realizó en el 50,9% de los casos intervenidos mediante laparoscopia y en el 49,4% de los casos intervenidos mediante laparotomía estándar. Sólo se realizó histerectomía radical en 3 casos de cáncer endometrial por posible afectación cervical sospechada en la exploración efectuada de forma intraoperatoria.

Por lo que se refiere al análisis de los factores morfológicos que determinan el pronóstico de la enfermedad y la necesidad de tratamientos adyuvantes, se valoraron el tipo histológico definitivo de la pieza quirúrgica, el grado de diferenciación tumoral, la presencia de permeación linfovascular, la profundidad de invasión miometrial, la citología peritoneal procedente de los lavados con suero fisiológico de la cavidad abdominal, la extensión tumoral, el estado de los ganglios retroperitoneales pélvicos y aórticos, entre otros, los cuales casi todos están recogidos en la estadificación de la FIGO. Por último, también se evaluó el estadio FIGO definitivo.

En cuanto al tipo histológico, el más frecuente fue el endometrioides presente en 274 casos (73,9%), seguido en frecuencia por el carcinoma seroso papilar (7%), el de célula clara (5,4%), el adenoescamoso (3,8%) y el mucinoso (3,5%). El resto correspondió a carcinomas escamosos, indiferenciados y villoglandular, entre otros

[Tabla 24]. Al unir los denominados tumores de alto riesgo, correspondientes a los tipos seroso papilar, de célula clara y adenoescamoso, se obtuvo una cifra de 60 casos (16,2%).

En lo referente al grado histológico definitivo, tras examen de la pieza operatoria completa, el más frecuente fue el moderadamente diferenciado o G2, con una proporción del 50,7% (188 casos), seguido por el mal diferenciado o G3 (27,5%) y por el bien diferenciado o G1 (20,2%) [Tabla 25].

Tabla 24: Tipo histológico obtenido tras la cirugía de estadificación (grupo total)

Tipo histológico definitivo	N	Porcentaje
Endometrioide	274	73,9%
Escamoso	2	0,5%
Adenoescamoso	14	3,8%
Célula clara	20	5,4%
Seroso papilar	26	7%
Indiferenciado	5	1,3%
Mucinoso	13	3,5%
Villoglandular	11	3%
Adenocarcinoma	1	0,3%
Otros	5	1,3%
Total	371	100%

Tabla 25: Grado histológico obtenido tras la cirugía de estadificación (grupo total)

Grado histológico definitivo	N	Porcentaje
Bien diferenciado (G1)	75	20,2%
Moderadamente diferenciado (G2)	188	50,7%
Mal diferenciado (G3)	102	27,5%
Desconocido (no evaluado)	6	1,6%
Total	371	100%

La permeación vascular o linfática se estudió en el 98,1% del total de piezas remitidas al Departamento de Anatomía Patológica, a pesar de ser un factor de pronóstico no recogido en la actual estadificación quirúrgico-patológica que determina la FIGO. Hubo presencia de células neoplásicas en estos vasos en el 12,9% de los casos (48 casos).

La afectación del miometrio en profundidad fue subdividida entre inferior al 50% (“subestadios Ia y Ib”, en ausencia de afectación de otras localizaciones) y superior al 50% (“subestadio Ic”). El porcentaje de casos con invasión miometrial menor a la mitad fue del 53,9% y mayor a la mitad del 45,6% para un total de 369 casos evaluados.

La citología peritoneal se determinó en el 97,6% de los casos y fue positiva en el 4,6% de ellos (17 casos).

La media de ganglios pélvicos extirpados para estudio histológico fue de 11,9 con un rango de 1-43. Hubo un total de 36 pacientes con ganglios pélvicos positivos, lo que representó un 9,7% del total de pacientes y el rango de ganglios afectos fue de 1 a 8. Teniendo en cuenta que la linfadenectomía pélvica fue practicada a una cifra de 338 pacientes puede decirse que fue positiva en el 10,7% de ellas.

La media de ganglios aórticos resecaados fue de 4,1 con un rango de 1-13. Hubo un total de 16 casos con ganglios aórticos positivos cuando se realizó la linfadenectomía aórtica, de los cuales 11 también tuvieron ganglios pélvicos positivos, lo que representó un 4,3% del total y el rango de ganglios positivos osciló entre 1 y 5. Teniendo en cuenta que la linfadenectomía paraaórtica fue practicada a 181 casos, inicialmente tributarios para ello, puede decirse que fue positiva en el 8,8% de los casos estudiados. Sólo 5 pacientes tuvieron ganglios aórticos positivos en ausencia de afectación ganglionar pélvica, lo que supone el 2,7% de los casos con linfadenectomía completa efectuada (pélvica y aórtica).

En conjunto, un total de 41 pacientes tuvieron afectación ganglionar, ya fuera del territorio pélvico, del territorio aórtico o de ambos, que representó el 11,1% de la totalidad de las pacientes y el 22,3% de las pacientes a las cuales se efectuó una estadificación ganglionar completa, es decir, pélvica y aórtica. En la tabla 26 se puede observar la distribución de estas pacientes según fuera la vía de abordaje.

Tabla 26: Distribución de las pacientes según el territorio de afectación ganglionar y la vía de abordaje quirúrgica

Estado ganglionar según vía de abordaje	P + Ao -	P- Ao +	P+ Ao +	Ganglios +
Laparotomía Estadio IIIc	19	4	10	33
Estadio IVa	1	1	1	3
Laparoscopia Estadio IIIc	5	0	0	5
Total de pacientes	25	5	11	41

P: ganglios pélvicos; Ao: ganglios paraaórticos; P +: ganglios pélvicos positivos; Ao +: ganglios aórticos positivos; P -: ganglios pélvicos negativos; Ao -: ganglios aórticos negativos

Otros procedimientos efectuados durante la cirugía de estadificación fueron apendicectomía en el 1,9% de las pacientes, omentectomía en casos de alto riesgo en el 5,9%, citorreducción en un caso y biopsias randomizadas en casos de alto riesgo en el 4,3%.

En cuanto a la estadificación FIGO definitiva, y de forma lógica, el estadio más frecuente fue el estadio I con un total de 215 casos (58% del total), seguido del estadio II (24,6%), del estadio III (15,6%) y del estadio IV (1,6%) [Tabla 27].

Tabla 27: Distribución de los casos según la estadificación FIGO (I)

Estadio FIGO	N	Porcentaje
Estadio I	215	58%
Estadio II	91	24,6%
Estadio III	58	15,6%
Estadio IV	6	1,6%
Total	370	100%

Dentro del estadio I, el más frecuente, es importante referir que 152 casos (70,7% de los estadios I) infiltraban el músculo miometrial en una proporción inferior al 50%. La infiltración era superior al 50% en únicamente 63 pacientes (29,3%). También es importante reseñar que dentro del estadio II la mayoría afectaban al estroma cervical (subestadio IIb), con una proporción del 87,9% de los casos en este estadio. Por otro lado, la mayoría de los casos con afectación ganglionar pélvica y/o aórtica correspondieron al subestadio IIIc y fueron 38, que suponen el 10,3% del total de casos, el 11,2% de los casos en que se efectuó estudio ganglionar y el 65,5% de los casos en estadio III. Cabe decir que únicamente existieron 5 pacientes con ganglios retroperitoneales aórticos positivos en ausencia de ganglios pélvicos positivos (4 casos de estadios IIIc y 1 caso estadio IVa), representando el 1,3% del total de pacientes y el 2,7% de los casos estudiados, es decir, pacientes en las cuales se efectuó linfadenectomía pélvica y aórtica. Hubo 6 casos de estadios IVa, tres de los cuales presentaban afectación ganglionar retroperitoneal (50%) [Tabla 28].

Tabla 28: Distribución de los casos según la estadificación FIGO (II)

Estadio FIGO definitivo		N	Porcentaje	% por estadio
Estadio	Ia	75	20,3%	I=58%
	Ib	77	20,8%	
	Ic	63	17%	
	IIa	11	3%	II=24,6%
	IIb	80	21,6%	
	IIIa	18	4,9%	III=15,6%
	IIIb	2	0,5%	
	IIIc	38	10,3%	
	IVa	6	1,6%	IV=1,6%
Total		370	100%	100%

Por lo que respecta a las variables quirúrgicas se recogió información sobre los siguientes parámetros: el tiempo medio quirúrgico, desde la inducción anestésica, fue de 157 minutos (SD±40; rango 60-380 m), y el sangrado medio intraoperatorio que fue de 408 mL (SD±308; rango 100-3.700 mL).

Se constataron un total de 78 complicaciones quirúrgicas en las dos vías de abordaje estudiadas (21%). De ellas, 9 fueron intraoperatorias, 52 fueron complicaciones precoces en los primeros 42 días del postoperatorio (6 semanas) y 17 fueron tardías, ocurridas después de los 42 días del postoperatorio.

Las 9 complicaciones intraoperatorias se dividieron en: 4 lesiones vasculares, 3 lesiones vesicales, 1 lesión intestinal y 1 lesión del nervio obturador. Las complicaciones precoces se dividieron en: 27 abdominales, 15 infecciosas, 4 neumológicas y 6 vasculares, apareciendo la mayoría de ellas y las más graves en el

grupo laparotómico. Las complicaciones tardías fueron 17 abdominales, todas en el grupo de abordaje mediante laparotomía, que correspondieron a hernias laparotómicas y de las cuales algunas precisaron corrección quirúrgica a lo largo del seguimiento de estas pacientes, con la aplicación de una malla de Marlex®. No hubo ningún caso de muerte durante el acto quirúrgico y sólo se produjo un caso de muerte en el postoperatorio inmediato, por isquemia intestinal masiva.

Se tuvo que realizar transfusión sanguínea en el postoperatorio a un total de 22 pacientes, que representaron el 5,9% de los casos.

La estancia media hospitalaria fue de 9 días ($SD \pm 7,3$; rango 1-50), si bien sólo 33 pacientes (8,9%) tuvieron una estancia que se prolongó más de 14 días.

El tipo de anestesia aplicado fue general en el 74,4%, combinada en el 23,7% y loco-regional en el 1,3%. Únicamente se registraron 6 complicaciones debidas al procedimiento anestésico (1,6%), cinco en el grupo laparotómico y una en el grupo laparoscópico.

La RT adyuvante fue administrada a un total de 216 pacientes (58,2%), si bien la braquiterapia sólo se proporcionó a un 29,1% de los casos, la sobreimpresión parametrial a un 8,6% y la irradiación lumboaórtica a un 4,6% (17 casos). La irradiación aórtica de campo extendido fue administrada en casos de afectación ganglionar aórtica determinada histológicamente o bien cuando existieron ganglios pélvicos positivos sin existir determinación histológica de los territorios ganglionares aórticos. Este bajo porcentaje de RT extendida se debió a que en la mayoría de los casos de riesgo elevado hubo constatación quirúrgica del estado ganglionar a este nivel.

Se evidenciaron complicaciones del tratamiento adyuvante con RT en el 25,9% de los casos irradiados, siendo la más frecuente la de causa intestinal en forma de enteritis con 35 casos, seguida de la suboclusión intestinal, la rectorragia, la cistitis y la

mucositis, entre otras. Hubo un caso de muerte por toxicidad tardía en forma de enteritis grave, a los 38 meses del tratamiento, el cual se trataba de un estadio IIIa intervenido mediante laparotomía.

La quimioterapia adyuvante se administró en el 3,2% de pacientes, todas ellas casos de riesgo elevado por su histología y consistió en regímenes variables de poliquimioterapia con adriamicina, ciclofosfamida, platino y paclitaxel. Se constataron 4 complicaciones debidas a dicho tratamiento que supuso el 33% de los tratamientos.

La hormonoterapia se administró únicamente en el 2,4% de los casos, a veces de forma adyuvante, si bien la mayoría fue de forma paliativa para casos de recurrencia a distancia.

En cuanto al estado de las pacientes en el último control, y tras recibir tratamiento, con un seguimiento medio de 40,74 meses (rango 1-103), el 84,4% permanecen vivas sin evidencia de enfermedad, un 3,2% están vivas con enfermedad, un 4,6% estaban vivas y perdidas durante el seguimiento, un 5,7% murieron debido a la enfermedad neoplásica, un 0,5% (2 pacientes) murieron a consecuencia de efectos derivados del tratamiento y el 1,6% (6 pacientes) murieron por enfermedad de base o desconocida [Tabla 29]. Todas las muertes ocurrieron en el grupo laparotómico. Las dos muertes debidas al tratamiento fueron una complicación después de la cirugía en forma de isquemia istestinal masiva y otra en forma de enteritis grave por la RT. Las muertes por patología de base fueron: tres por causas cardiorespiratorias, una por cirrosis hepática, una por metástasis neurológica de un carcinoma de mama y otra por senectud.

Tabla 29: Estado de las pacientes con cáncer endometrial en el último seguimiento

Estado de las pacientes (último control de seguimiento)	N	Porcentaje (%)
Vivo sin evidencia de enfermedad	313	84,4
Vivo con enfermedad	12	3,2
Vivo, estado de la enfermedad desconocido	17	4,6
Muerto por enfermedad	21	5,7
Muerto, complicación de tratamiento	2	0,5
Muerto, por patología de base o desconocido	6	1,6
Total	371	100%

Hubo un total de 32 recurrencias durante el seguimiento de las pacientes (8,63%), de las cuales 31 se produjeron en el grupo de abordaje mediante laparotomía y sólo una en el grupo de abordaje laparoscópico, si bien el tiempo medio de seguimiento es menor en este grupo. Se realizó un análisis mediante el test exacto de Fisher para ver si existían diferencias en referencia al número de recurrencias según la vía de abordaje, no hallándose significación estadística, $p=0,06$ [Tabla 38]. Cabe decir que también hubo 6 pacientes muertas en las cuales no hubo constatación de recurrencia previa durante el seguimiento, todas ellas en el grupo laparotómico.

Se valoraron las recidivas en relación al sistema de estadificación FIGO [Tabla 30], y se calculó la supervivencia media tras la recidiva así como el tratamiento de rescate y el estado de las pacientes a la hora de cerrar la recogida de datos de esta serie.

También se constató el lugar de la recurrencia según el subestadio FIGO [Tabla 31], según el método de abordaje quirúrgico [Tabla 38], según el grado tumoral [Tabla 39], según la profundidad de invasión miometrial [Tabla 40], según la permeación linfovascular [Tabla 41] y según el tipo histológico [Tabla 42].

El lugar de la recurrencia se diferenci6 entre vaginal, p6lvica, abdominal, met6stasis a distancia (incluidas las de v6sceras abdominales y ganglios a6rticos), local m6s met6stasis y desconocido. Las m6s frecuentes fueron en forma de met6stasis, bien de forma aislada o bien conjuntamente con recidivas locales (62,5%). El lugar m6s frecuente donde hubo met6stasis fue el pulm6n (65% de las met6stasis), seguido del h6gado.

Tabla 30: Determinaci6n de las recurrencias en el c6ncer endometrial seg6n el estadio FIGO

Estadio FIGO	N	N° recurrencias	% recurrencias
Estadio I	215	6	2,79
Estadio II	91	6	6,59
Estadio III	58	16	27,58
Estadio IV	6	4	66,66
Global	370	32	8,65

Tabla 31: Lugar de la recurrencia seg6n el estadio FIGO definitivo

Estadio FIGO (N)	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	IVa	M	T
Lugar de recurrencia	(75)	(77)	(63)	(11)	(80)	(18)	(2)	(38)	(6)		
Vaginal	3	-	-	-	-	-	-	-	-		3
P6lvica	-	-	-	1	1	1	-	-	-		3
Abdominal	-	1	-	-	-	2	-	3	-		6
Met6stasis	-	-	1	-	1	2	-	6	1		11
Local + met6stasis	-	1	-	-	3	-	-	2	3		9
Desconocido	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Total	3	2	1	1	5	5	-	11	4	6*	32

* hubieron 6 casos fallecidos sin constataci6n de recidiva; M: missing; T: total de recurrencias

De la gráfica anterior se deduce que la mayoría de recidivas ocurrieron en los estadios más avanzados, concretamente el 62,5% en estadios III-IV y el 37,5% en estadios I-II, y que dichas recurrencias fueron sobretodo en forma de metástasis a distancia en los mencionados estadios III-IV. No obstante, cabe remarcar que los 3 casos de recidiva vaginal aislada tuvieron lugar en estadios Ia.

La supervivencia media de las pacientes después de la recidiva fue de 17,9 meses hasta el cierre de la recogida de datos, y el estado de las mismas se recoge en la tabla 32.

De las 32 recidivas, un total de 25 pacientes (78%) recibieron diferentes terapias basadas en cirugía, RT, quimioterapia y hormonoterapia, de forma aislada o en diferentes combinaciones. Únicamente 7 pacientes no recibieron ninguna terapéutica, por edad avanzada, por mal estado general o por evolución fatal inminente.

Tabla 32: Evolución de los casos de recurrencia en el último seguimiento

Estado de las pacientes con recurrencia, N= 32 (en el último seguimiento)	N	Porcentaje (%)
Vivo sin evidencia de enfermedad	4	12,5
Vivo con enfermedad	11	34,4
Vivo, estado de la enfermedad desconocido	1	3,1
Muerto por enfermedad	15	46,9
Muerto, complicación de tratamiento	-	-
Muerto, por patología de base o desconocido	1	3,1
Total	32	100%

5.1.2 Análisis estadístico bivariante

5.1.2.1 Análisis de la afectación ganglionar

Se realizó un análisis mediante chi-cuadrado de las pacientes con afectación ganglionar retroperitoneal (41 casos), y se relacionó este hallazgo con diversos parámetros morfológicos, tales como la profundidad de invasión miometrial, la permeación del espacio linfo-vascular, el tipo histológico (bajo y alto riesgo) y el grado de diferenciación tumoral.

En primer lugar, la asociación entre afectación ganglionar (pélvica y/o aórtica) e invasión tumoral del músculo miometrial mostró significación estadística ($p < 0,001$), de tal forma que los tumores que mayor grado de infiltración alcanzaban, mayor porcentaje de ganglios positivos tenían. Únicamente existió afectación ganglionar en el 4,5% de los tumores que infiltraban menos de la mitad del miometrio y, en cambio, hubo positividad ganglionar en el 18,9% de los casos con cánceres que invadían el miometrio en más de la mitad de su espesor [Tabla 33].

Tabla 33: Determinación de los casos con afectación linfática según el grado de invasión miometrial (M)

Estado ganglionar según invasión miometrial*	P + Ao -	P- Ao +	P+ Ao +	Ganglios + (N; %)	% sobre M
M < 50% (N= 200; 53,9%)	7	1	1	9 (22%)	4,5%
M > 50% (N= 169; 45,6%)	18	4	10	32 (78%)	18,9%
Total de pacientes	25	5	11	41 (100%)	p=0,0002

$p < 0,001$; * sobre 369 casos evaluados

N; %: número de pacientes, porcentaje

P: ganglios pélvicos; Ao: ganglios paraaórticos; P +: ganglios pélvicos positivos; Ao +: ganglios aórticos positivos; P - : ganglios pélvicos negativos; Ao - : ganglios aórticos negativos; M < 50%: invasión miometrial inferior al 50%; M > 50%: invasión miometrial superior al 50%

La asociación entre afectación ganglionar (pélvica y/o aórtica) e invasión del espacio linfovascular mostró significación estadística ($p < 0,001$), de tal forma que aquellos tumores con presencia de células cancerosas en la luz vascular tenían mayor porcentaje de afectación ganglionar de forma significativa. Únicamente el 6,3% de los tumores con permeación negativa se asociaron a positividad ganglionar retroperitoneal, mientras que cuando hubo permeación linfovascular positiva la tasa de ganglios positivos alcanzó el 43,7% [Tabla 34].

Tabla 34: Distribución de las pacientes con afectación ganglionar según la permeación vásculo-linfática (ESV)

Estado ganglionar según invasión linfovascular*	P + Ao -	P- Ao +	P+ Ao +	Ganglios + (N; %)	% sobre ESV
ESV - (N= 316; 85,2%)	10	4	6	20 (48,8%)	6,3%
ESV + (N= 48; 12,9%)	15	1	5	21 (51,2%)	43,7%
Total de pacientes	25	5	11	41 (100%)	p<0,001

$p < 0,001$; * sobre 364 casos evaluados

N; %: número de pacientes, porcentaje

P: ganglios pélvicos; Ao: ganglios paraaórticos; P +: ganglios pélvicos positivos; Ao +: ganglios aórticos positivos; P - : ganglios pélvicos negativos; Ao - : ganglios aórticos negativos; ESV - : permeación negativa; ESV +: permeación positiva

La asociación entre afectación ganglionar (pélvica y/o aórtica) y tipo histológico dividido entre bajo riesgo (endometriode), alto riesgo (seroso, célula clara y adenoescamoso) y otros tipos también mostró significación estadística ($p < 0,05$). Los tumores considerados de mal pronóstico o de riesgo elevado tenían mayor afectación ganglionar de forma significativa. Únicamente el 5,8% de los tumores endometrioides (bajo riesgo) tuvieron afectación ganglionar, mientras que hubo positividad ganglionar en el 35% de los cánceres considerados de riesgo elevado [Tabla 35].

Tabla 35: Distribución de los casos con afectación ganglionar retroperitoneal según el tipo histológico

Estado ganglionar según el tipo histológico*	P + Ao -	P- Ao +	P+ Ao +	Ganglios + (N; %)	% sobre tipo His.
Endomet. N=274; 73,9%)	7	3	6	16 (39%)	5,8%
Alto riesgo (N= 60; 16,2%)	15	2	4	21 (51,2%)	35%
Otros (N= 37; 9,9%)	3	0	1	4 (9,7%)	10,8%
Total de pacientes	25	5	11	41 (100%)	p<0,05

p<0,05; * sobre 371 casos evaluados

N; %: número de pacientes, porcentaje

P: ganglios pélvicos; Ao: ganglios paraaórticos; P +: ganglios pélvicos positivos; Ao +: ganglios aórticos positivos; P - : ganglios pélvicos negativos; Ao - : ganglios aórticos negativos; Endomet: endometrioide (o bajo riesgo)

También se hallaron diferencias significativas al analizar el estado ganglionar según el grado de diferenciación tumoral, $p < 0,001$ [Tabla 36]. Los tumores mal diferenciados o G3 mostraron mayor frecuencia de afectación ganglionar de forma significativa al compararlos con los grados G1-G2 conjuntamente. El 27,45% de los tumores G3 tuvieron afectación ganglionar en los diferentes territorios retroperitoneales. No existió ningún caso de tumor bien diferenciado o G1 con afectación de los ganglios linfáticos cuando se realizó el estudio. Por otro lado, también se vieron diferencias cuando se correlacionó el grado de diferenciación y la invasión miometrial con la positividad de los ganglios retroperitoneales [Tabla 37]. Los tumores peor diferenciados y más infiltrantes poseían significativamente mayor afectación de los ganglios pélvicos y/o aórticos. Cabe destacar que más del 50% de los casos con hallazgo de ganglios positivos, concretamente el 51,2%, fueron cánceres G3 y que invadían el espesor miometrial en un porcentaje superior a la mitad.

Tabla 36: Afectación ganglionar según el grado de diferenciación tumoral (G)

Estado ganglionar según grado tumoral*	P + Ao -	P- Ao +	P+ Ao +	Ganglios + (N; %)	% sobre grado
G1 (N= 75; 20,2%)	0	0	0	0	0%
G2 (N= 188; 50,7%)	6	2	5	13 (31,7%)	6,91%
G3 (N= 102; 27,5%)	19	3	6	28 (68,3%)	27,45%
Total de pacientes	25	5	11	41 (100%)	p<0,001

p<0,001; * sobre 365 casos evaluados

N; %: número de pacientes, porcentaje

P: ganglios pélvicos; Ao: ganglios paraaórticos; P +: ganglios pélvicos positivos; Ao +: ganglios aórticos positivos; P - : ganglios pélvicos negativos; Ao - : ganglios aórticos negativos; G1: bien diferenciado; G2: moderadamente diferenciado; G3: mal diferenciado

Tabla 37: Afectación ganglionar según la invasión miometrial y el grado tumoral (M y G)

Estado ganglionar según invasión miometrial y grado tumoral	P + Ao -	P- Ao +	P+ Ao +	Ganglios + (N; %)
M < 50%				
G1	0	0	0	0
G2	1	0	1	2 (4,9%)
G3	6	1	0	7 (17%)
Total	7	1	1	9 (21,9%)
M > 50%				
G1	0	0	0	0
G2	5	2	4	11 (26,8%)
G3	13	2	6	21 (51,2%)
Total	18	4	10	32 (78,1%)
Total de pacientes	25	5	11	41 (100%)

N; %: número de pacientes, porcentaje

P: ganglios pélvicos; Ao: ganglios paraaórticos; P +: ganglios pélvicos positivos; Ao +: ganglios aórticos positivos; P - : ganglios pélvicos negativos; Ao - : ganglios aórticos negativos; G1: bien diferenciado; G2: moderadamente diferenciado; G3: mal diferenciado; M < 50%: invasión miometrial inferior al 50%; M > 50%: invasión miometrial superior al 50%

5.1.2.2 Análisis de la recurrencia

Se realizó un análisis mediante test exacto de Fisher y chi-cuadrado con las pacientes que tuvieron una recurrencia (32 casos), y se relacionó este hallazgo con el abordaje quirúrgico seleccionado [Tabla 38] y con diversos parámetros morfológicos, tales como el grado de diferenciación tumoral [Tabla 39], la profundidad de invasión miometrial [Tabla 40], la permeación del espacio linfo-vascular [Tabla 41] y el tipo histológico (bajo y alto riesgo) [Tabla 42]. Para el análisis no se tuvo en consideración el lugar de la recidiva.

Tabla 38: Lugar de la recurrencia según el abordaje quirúrgico

Tipo de cirugía (N) Lugar de recurrencia	Laparotomía (315)	Laparoscopia (55)	Total (370)
Vaginal	3	-	3
Pélvica	2	1	3
Abdominal	6	-	6
Metástasis	11	-	11
Local + metástasis	9	-	9
Desconocido	-	-	-
Total	31	1	32

p=0,06

Se constataron diferencias significativas cuando se analizaron las recidivas en función del grado tumoral (independientemente del lugar de la misma), con un valor de $p < 0,001$ [Tabla 39]. El 62,5% de las recurrencias fueron en tumores G3, y el 37,5% fueron en tumores G1-G2. No obstante, también cabe remarcar que 3 recidivas

vaginales ocurrieron en grados bien diferenciados o G1, los cuales eran estadios Ia, mencionados con anterioridad.

Tabla 39: Lugar de la recurrencia según el grado tumoral definitivo (G)

Grado tumoral (N) Lugar de recurrencia	G1 (75)	G2 (188)	G3 (102)	Total (365)
Vaginal	3	-	-	3
Pélvica	-	1	2	3
Abdominal	-	2	4	6
Metástasis	-	3	8	11
Local + metástasis	-	3	6	9
Desconocido	-	-	-	-
Total	3	9	20	32

p<0,001

Se analizaron las recidivas teniendo en cuenta la infiltración miometrial y con independencia del lugar de la misma, hallándose también diferencias significativas, con una p=0,03 [Tabla 40]. Los tumores con mayor invasión miometrial tenían un mayor porcentaje de recurrencias.

Tabla 40: Lugar de la recurrencia según la invasión miometrial (M)

Invasión miometrial (N) Lugar de recurrencia	M < 50% (200)	M > 50% (169)	Total (369)
Vaginal	3	-	3
Pélvica	-	3	3
Abdominal	2	4	6
Metástasis	3	8	11
Local + metástasis	3	6	9
Desconocido	-	-	-
Total	11	21	32

P=0,03

Por otro lado, al analizar la presencia de permeación linfovascular en los casos de recurrencia se observó que la mayoría no tuvieron este hallazgo morfológico, si bien es necesario comentar que el 22,9% de los casos con permeación presente tuvieron recidiva y sólo el 6,6% de las pacientes sin permeación desarrollaron la recidiva, $p=0,001$ [Tabla 41].

Tabla 41: Lugar de la recurrencia según la permeación linfovascular (ESV)

Permeación linfovascular (N) Lugar de recurrencia	ESV – (316)	ESV + (48)	Total (364)
Vaginal	3	-	3
Pélvica	2	1	3
Abdominal	4	2	6
Metástasis	6	5	11
Local + metástasis	6	3	9
Desconocido	-	-	-
Total	21	11	32

P=0,001

Por último, se determinó la presencia de recidiva en relación al tipo histológico (alto y bajo riesgo), y también independientemente del lugar donde ocurriera. Se observó de forma significativa que los tumores de alto riesgo (seroso, célula clara y adenoescamoso) tenían mayor incidencia de recaída de la enfermedad que los denominados cánceres de bajo riesgo (endometrioides), $p < 0,001$ [Tabla 42].

Tabla 42: Lugar de la recurrencia en relación al tipo histológico definitivo

Tipo histológico (N) Lugar de recurrencia	Endom. (274)	Seroso (26)	C.clara (20)	Villog. (11)	Adenoesc. (14)	Indif. (5)	Total (371)
Vaginal	3	-	-	-	-	-	3
Pélvica	-	1	2	-	-	-	3
Abdominal	3	1	1	-	1	-	6
Metástasis	5	3	1	1	1	-	11
Local + metástasis	3	2	2	1	-	1	9
Desconocido	-	-	-	-	-	-	-
Total	14	7	6	2	2	1	32

p<0,001

Endom: endometrioide; Seroso: seroso papilar; Villog: villoglandular; Adenoesc: adenoescamoso; Indif: indiferenciado.

5.1.3 Análisis estadístico de la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad

Las estimaciones de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad se calcularon utilizando el modelo de Kaplan y Meier. La comparación de las curvas de supervivencia para los diferentes factores clínicos e histopatológicos se realizó utilizando el log-rank test. La supervivencia global se definió como el tiempo transcurrido desde la entrada en el estudio hasta la muerte por cualquier causa. El intervalo libre de enfermedad se definió como el tiempo transcurrido desde la entrada en el estudio hasta la evidencia de recurrencia por clínica, histología o examen radiológico.

5.1.3.1 Supervivencia global

El tiempo de supervivencia global se expresó en meses, calculado gracias al seguimiento de las pacientes que efectuamos en nuestra Unidad. El seguimiento medio del total de pacientes fue de 40,74 meses (rango 1-103). El resultado de la supervivencia global fue de 92,18% [Figura 8], con una supervivencia media de 93 meses (IC 95%, 90-97) [Tabla 43]. El seguimiento medio del grupo laparotómico fue de 43,07 meses (rango 1-103) y el del grupo laparoscópico se situó en 27,36 meses (rango 3-51) [Tabla 44]. Hubo un total de 29 eventos o muertes durante el seguimiento, por enfermedad, por complicación del tratamiento o por patología de base, lo que supone un 7,84% de los casos [Tabla 29].

- **Supervivencia global según la vía de abordaje**

Diferenciando la vía de abordaje se halló una supervivencia global del 90,82% para el acceso mediante laparotomía, con una supervivencia media de 92 meses (IC 95%, 89-96), y del 100% para la técnica laparoscópica-vaginal [Tabla 43] [Figura 9]. En este último grupo no pudo determinarse la supervivencia media al no haber ninguna paciente fallecida.

Tabla 43: Supervivencia global del total de pacientes y diferenciando técnica quirúrgica

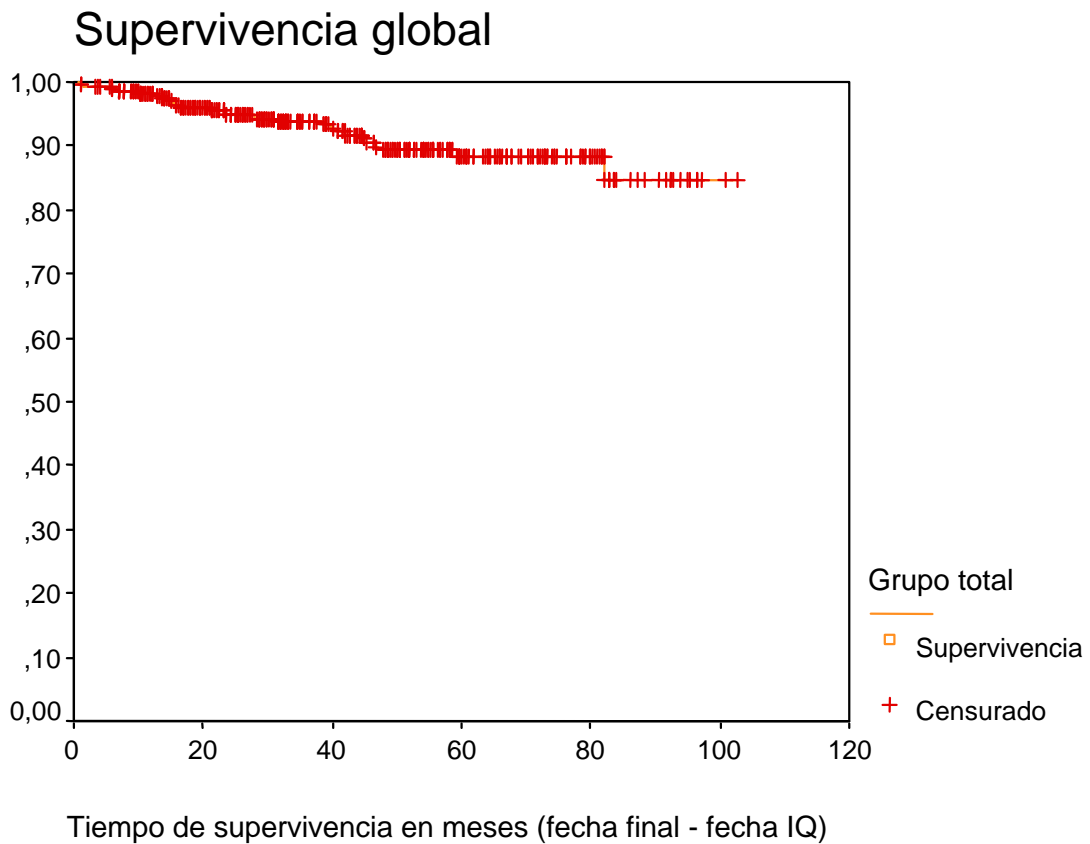
Vía de abordaje	N	Nº muertes	% supervivencia global	Supervivencia media, meses (IC 95%)
Laparotomía	316	29	90,82	92 (89-96)
Laparoscopia	55	0	100	-
Global	371	29	92,18	93 (90-97)

p=0.06

Tabla 44: Seguimiento medio de las pacientes según la vía de abordaje quirúrgica

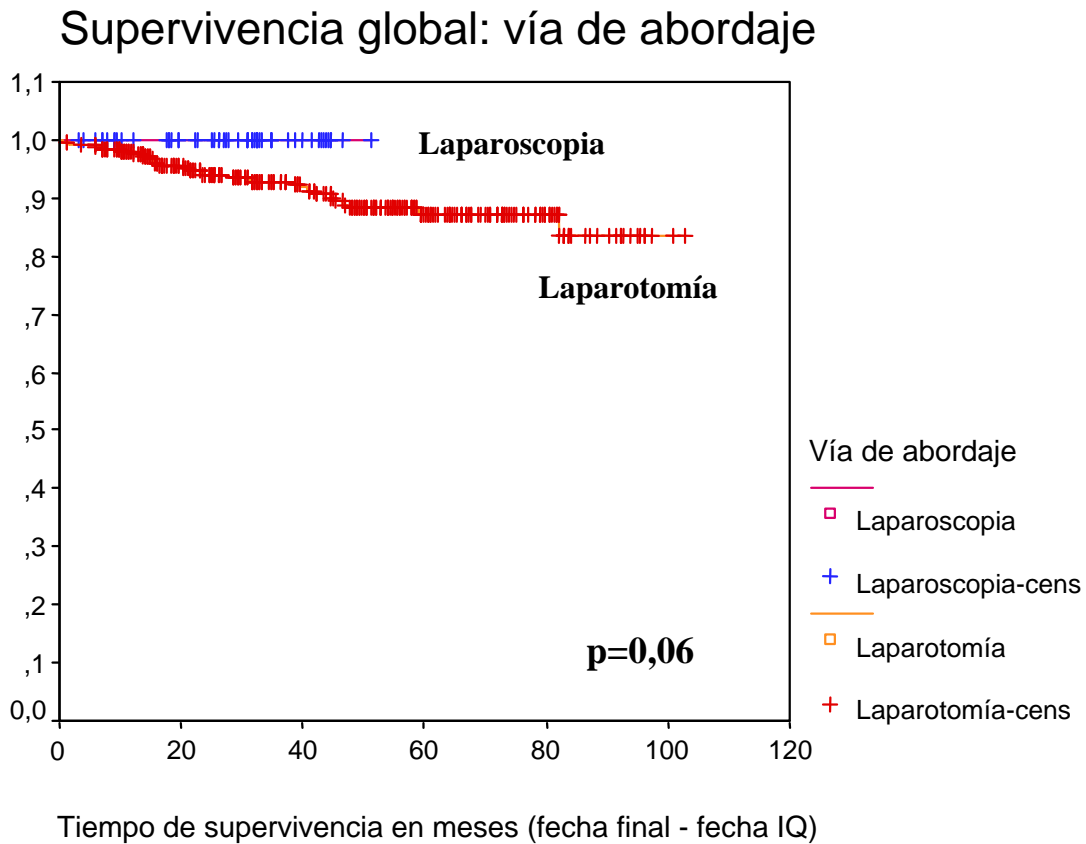
Vía de abordaje	N	Media	Mínimo	Máximo
Laparotomía	316	43,07	1	103
Laparoscopia	55	27,36	3	51
Global	371	40,74	1	103

Figura 8: Curva de supervivencia global en el grupo total (Kaplan y Meier)



La comparación univariante de las curvas de supervivencia global para las dos vías de abordaje, laparotomía y laparoscópico-vaginal, se realizó mediante el log-rank test con un resultado no estadísticamente significativo, $p=0,06$.

Figura 9: Curvas de supervivencia global según vía de abordaje (Kaplan y Meier)



- **Supervivencia global según el estadio FIGO**

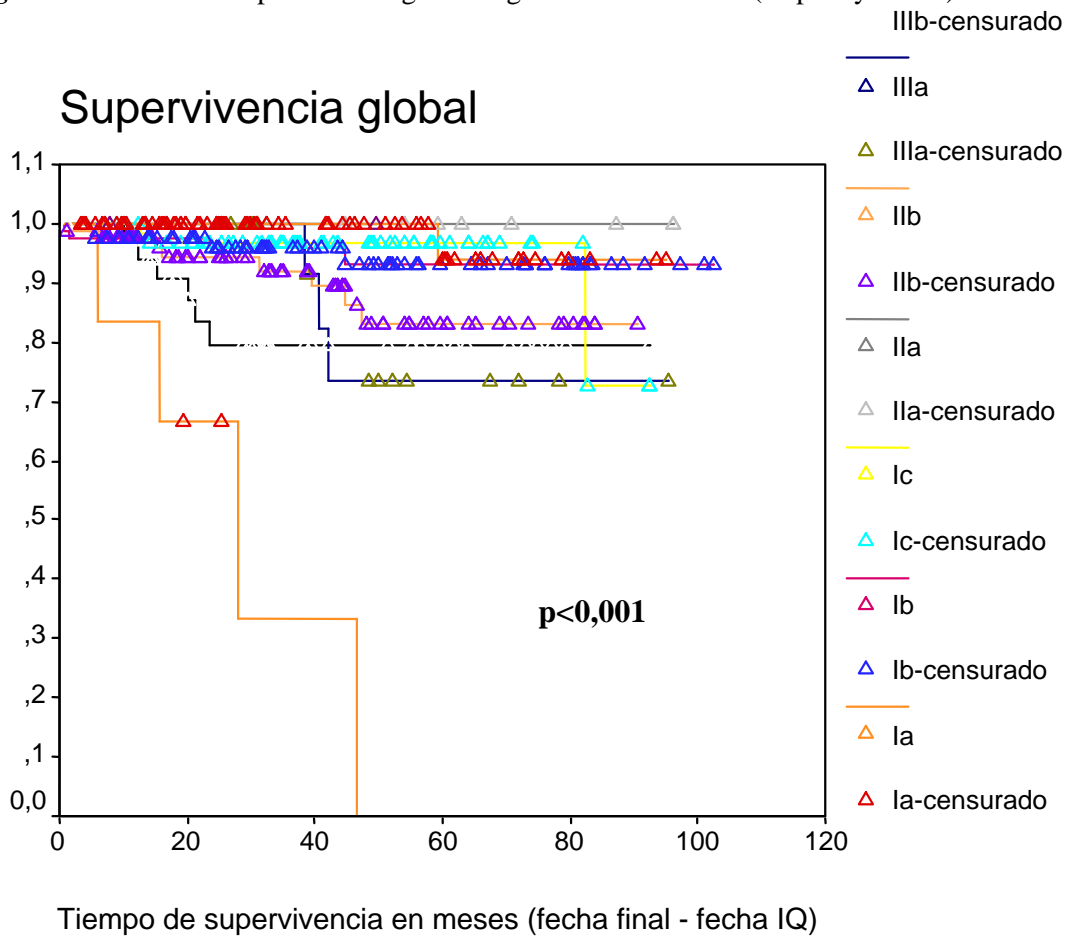
Para el total de pacientes analizadas se obtuvieron las siguientes supervivencias globales según el estadio FIGO, expresadas en porcentajes, así como las supervivencias medias de cada estadio expresadas en meses [Tabla 45] [Figura 10]. La supervivencia global, para todos los estadios, fue del 92,18%. El log-rank test mostró diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las curvas de supervivencia global en referencia a cada estadio FIGO, $p < 0,001$.

Tabla 45: Supervivencia global según el estadio FIGO

Estadio FIGO	N	Nº muertes	Supervivencia global (%)	Supervivencia media, meses (IC 95%)
Ia	75	1	98,67	93 (89-97)
Ib	77	4	94,81	97 (92-102)
Ic	63	3	95,24	87 (82-93)
IIa	11	0	100	-
IIb	80	8	90	80 (74-87)
IIIa	18	3	83,33	81 (66-95)
IIIb	2	0	100	-
IIIc	38	6	84,21	77 (66-88)
IVa	6	4	33,33	28 (13-44)
Desconocido	1	0	100	-
Global	371	29	92,18	93 (90-97)

p<0,001

Figura 10: Curvas de supervivencia global según el estadio FIGO (Kaplan y Meier)



- **Supervivencia global según el grado histológico**

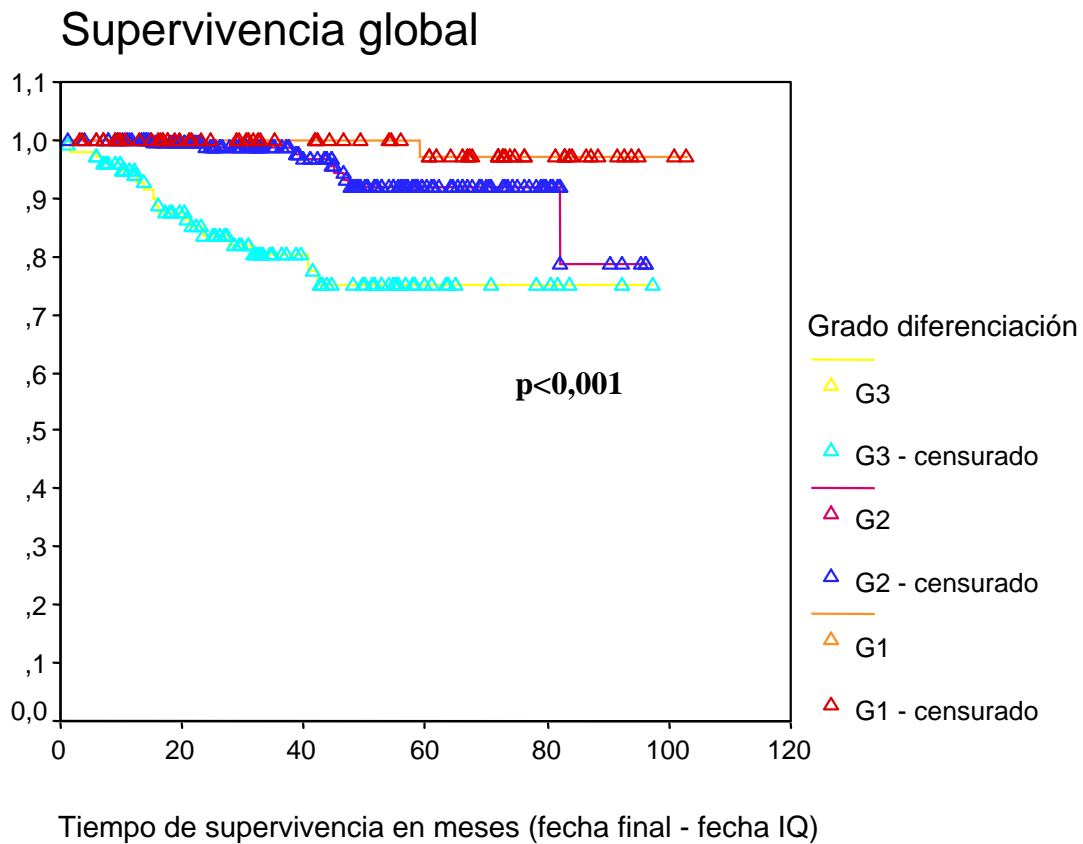
Diferenciando el grado histológico entre bien diferenciado, moderadamente diferenciado y mal diferenciado (G1, G2 y G3 respectivamente), se observó una supervivencia global del 98,67% para el G1, con una supervivencia media de 101 meses (IC 95%, 99-104); una supervivencia global del 95,21% para el G2, con una supervivencia media de 90 meses (IC 95%, 85-94); y una supervivencia global del 82,35% para el G3, con una supervivencia media de 78 meses (IC 95%, 70-86) [Tabla 46] [Figura 11]. El log-rank test mostró diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las curvas de supervivencia global en referencia a cada grado tumoral, $p < 0,001$.

Tabla 46: Supervivencia global según el grado histológico

Grado histológico	N	Nº muertes	Supervivencia global (%)	Supervivencia media, meses (IC 95%)
G1	75	1	98,67	101 (99-104)
G2	188	9	95,21	90 (85-94)
G3	102	18	82,35	78 (70-86)
Global	365	28	92,33	-

$p < 0,001$

Figura 11: Curvas de supervivencia global según el grado histológico (Kaplan y Meier)



- **Supervivencia global según el tipo histológico**

Diferenciando el tipo histológico definitivo se hallaron las supervivencias globales que se observan en la tabla 47, con las supervivencias medias en meses. La comparación de las curvas de supervivencia de cada tipo histológico, realizada mediante el log-rank test, no mostró diferencia estadísticamente significativa, con una $p=0,13$.

Tabla 47: Supervivencia global según el tipo histológico

Tipo histológico	N	Nº muertes	Supervivencia global (%)	Supervivencia media, meses (IC 95%)
Endometrioide	274	18	93,43	95 (91-98)
Escamoso	2	0	100	-
Adenoescamoso	14	3	78,57	67 (51-83)
Célula clara	20	3	85	64 (52-76)
Seroso-papilar	26	4	84,62	62 (53-72)
Indiferenciado	5	1	80	77 (50-104)
Mucinoso	13	0	100	-
Villoglandular	11	0	100	-
Adenocarcinoma	1	0	100	-
Otros	5	0	100	-
Global	371	29	92,18	93 (90-97)

p=0,13

- **Supervivencia global según el riesgo del tipo histológico**

Dado el gran número de categorías en el análisis de tipos histológicos, era posible que la potencia de la prueba utilizada fuera baja para identificar diferencias, por lo que se decidió agrupar los diferentes tipos en dos categorías: bajo y alto riesgo.

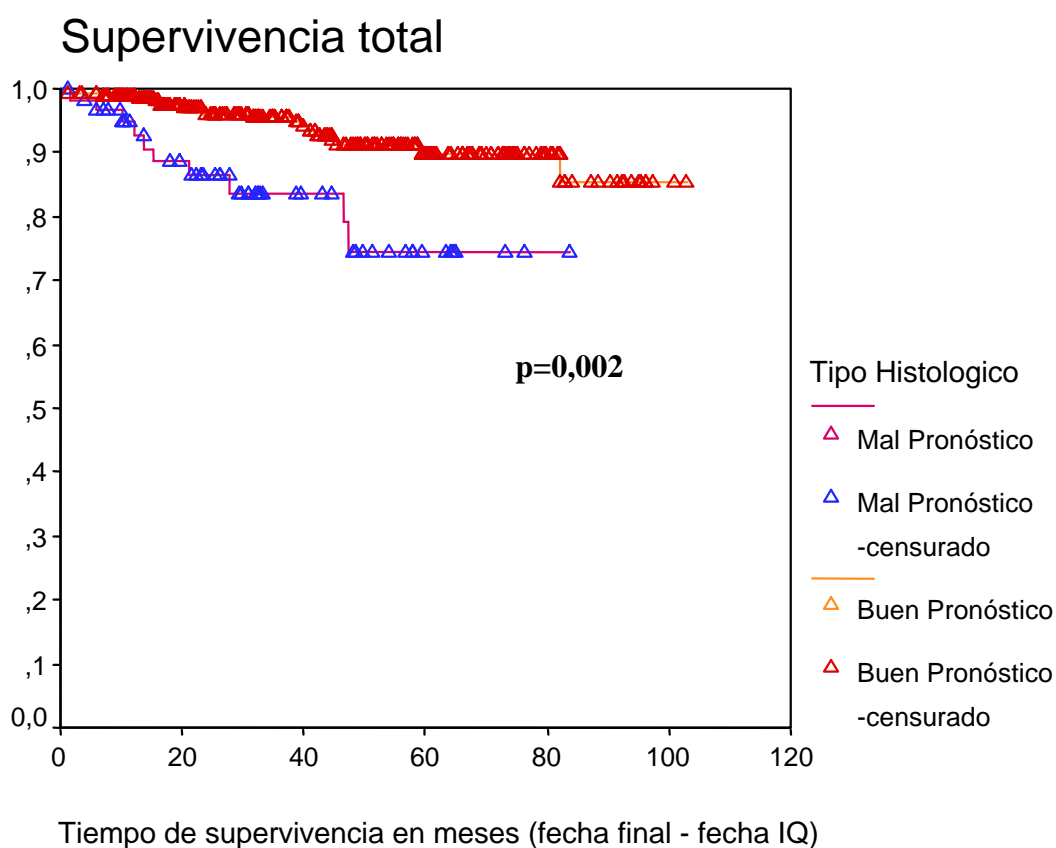
El tipo histológico de bajo riesgo o buen pronóstico incluyó el endometrioide y los de alto riesgo o mal pronóstico incluyeron el seroso-papilar, el célula clara y el adenoescamoso. En la tabla 48 y figura 12 pueden verse las supervivencias globales de ambas categorías. Diferenciando el tipo histológico según su riesgo se halló una supervivencia global del 93,43% para el tipo de bajo riesgo, con una supervivencia media de 95 meses (IC 95%, 91-98), y del 83,33% para los tipos de alto riesgo, con una supervivencia media de 69 meses (IC 95%, 61-77). La comparación de las curvas de supervivencia, según este riesgo, realizada mediante el log-rank test, mostró diferencia estadísticamente significativa, p=0,002.

Tabla 48: Supervivencia global según el riesgo del tipo histológico

Tipo histológico	N	Nº muertes	Supervivencia global (%)	Supervivencia media, meses (IC 95%)
Bajo riesgo	274	18	93,43	95 (91-98)
Alto riesgo	60	10	83,33	69 (61-77)
Global	334	28	91,62	-

p=0,002

Figura 12: Curvas de supervivencia global según el riesgo del tipo histológico (Kaplan)



- **Supervivencia global en el estadio I FIGO según recibieran o no tratamiento adyuvante con radioterapia**

Para este cálculo se incluyeron únicamente las pacientes con estadios I FIGO (Ia, Ib y Ic), tras la práctica de la cirugía de estadificación, con un total de 215 casos, lo que supone un 57,9% del total. No se incluyeron el resto de estadios pues la mayoría reciben

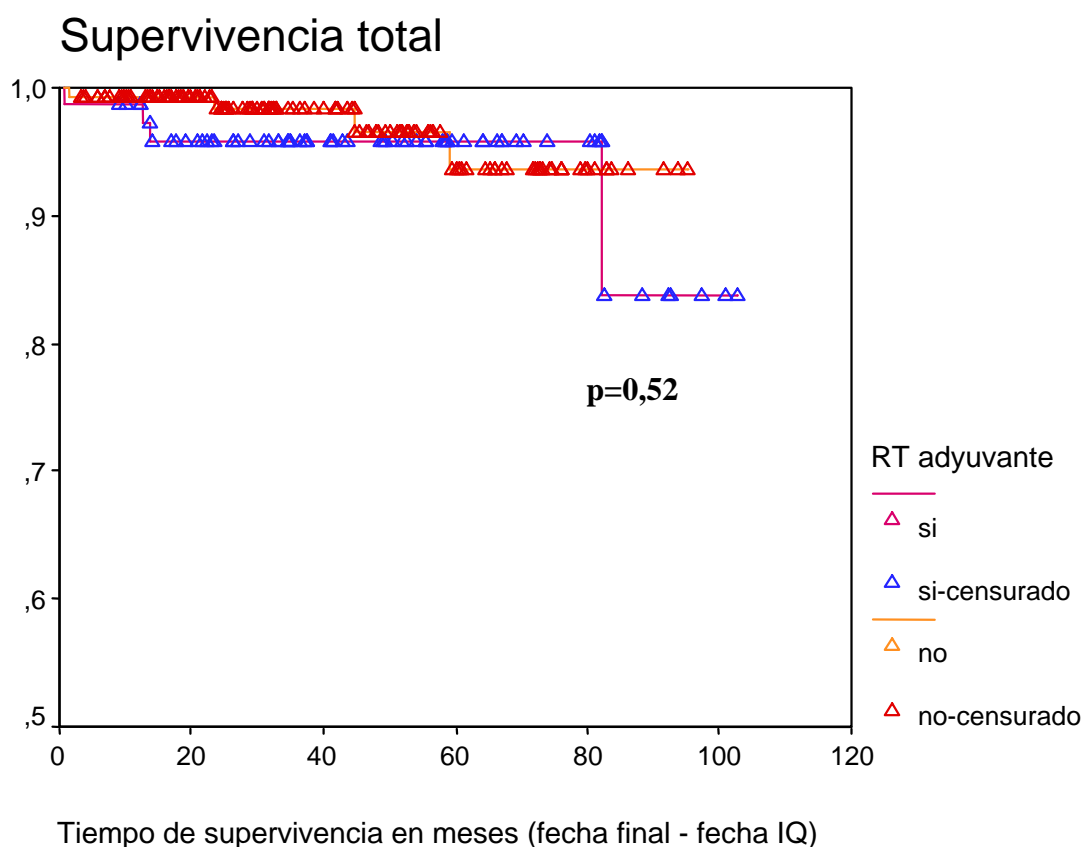
tratamiento adyuvante basado en RT. En la tabla 49 y figura 13 pueden verse los resultados en función de si estas pacientes recibieron o no recibieron tratamiento adyuvante con RT. La comparación de las curvas de supervivencia mediante el log-rank test no mostró una significación en referencia a la aplicación de tratamiento adyuvante con RT, con una $p=0,52$.

Tabla 49: Supervivencia global en el estadio I FIGO en función del tratamiento adyuvante (RT)

Radioterapia adyuvante	N	Nº muertes	Supervivencia global (%)	Supervivencia media, meses (IC 95%)
No	140	4	97,14	92 (89-95)
Sí	75	4	94,67	96 (90-102)
Global	215	8	96,28	-

$p=0,52$

Figura 13: Curvas de supervivencia global en el estadio I FIGO en función del tratamiento adyuvante (RT) (Kaplan y Meier)



5.1.3.2 Tiempo libre de enfermedad

El tiempo libre de enfermedad se expresó en meses, calculado gracias al seguimiento de las pacientes que efectuamos en nuestra Unidad. El seguimiento medio fue de 40,74 meses (rango 1-103). El resultado del tiempo libre de enfermedad (intervalo libre de recurrencia) fue del 91,37% [Figura 14], con un tiempo libre de enfermedad medio de 93,2 meses (IC 95%, 90-96,3). El seguimiento medio del grupo laparotómico fue de 43,07 meses (rango 1-103) y el del grupo laparoscópico se situó en 27,36 meses (rango 3-51) [Tabla 44]. Hubo un total de 32 eventos o recurrencias durante el seguimiento, lo que supone un 8,63% de los casos. La supervivencia libre de enfermedad, para todos los estadios, fue del 91,37%.

- **Tiempo libre de enfermedad según la vía de abordaje**

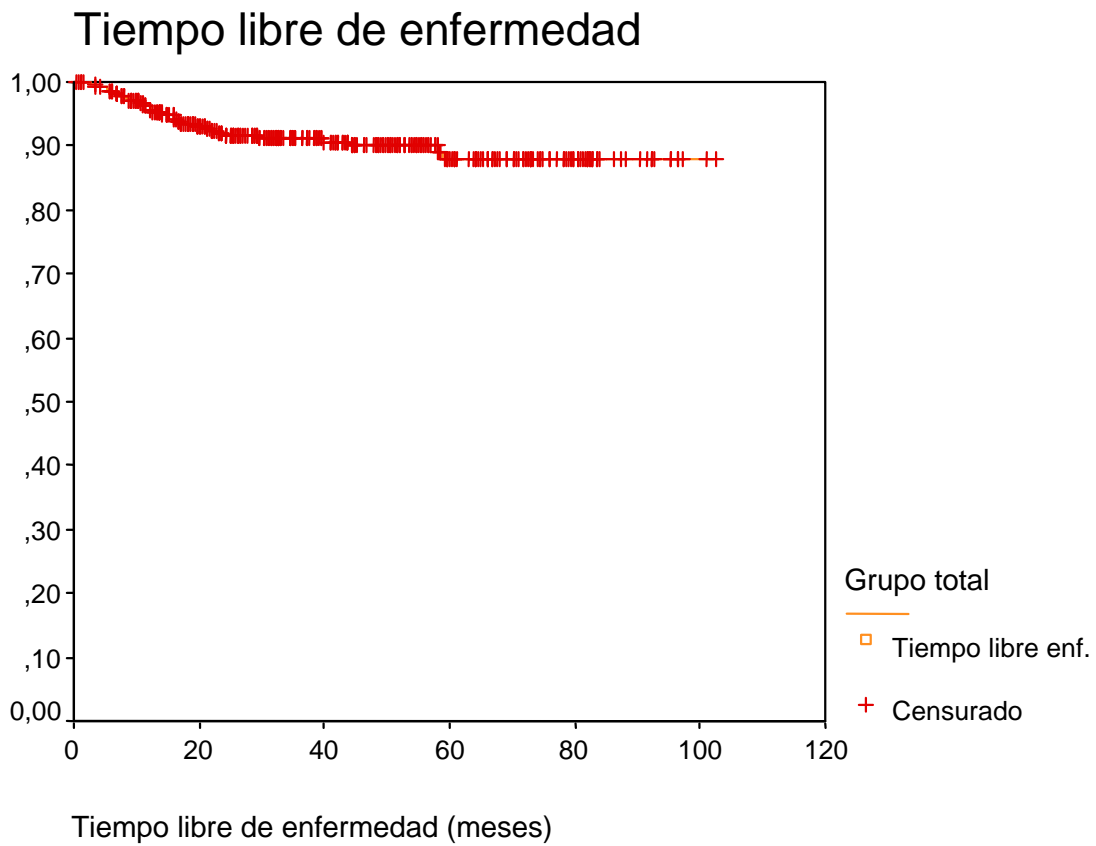
Diferenciando la vía de abordaje se halló un tiempo libre de enfermedad del 90,19% para el acceso mediante laparotomía, con un tiempo libre de enfermedad medio de 92,2 meses (IC 95%, 88,7-95,6), y del 98,18% para la técnica laparoscópica-vaginal, con un tiempo libre de enfermedad medio de 50,3 meses (IC 95%, 48,6-52,1) [Tabla 50] [Figura 15].

Tabla 50: Tiempo libre de enfermedad del total de pacientes y diferenciando técnica quirúrgica

Vía de abordaje	N	Nº recurrencias	Tiempo libre de enfermedad (%)	Tiempo libre de enfermedad medio, meses (IC 95%)
Laparotomía	316	31	90,19	92,2 (88,7-95,6)
Laparoscopia	55	1	98,18	50,3 (48,6-52,1)
Global	371	32	91,37	93,2 (90-96,3)

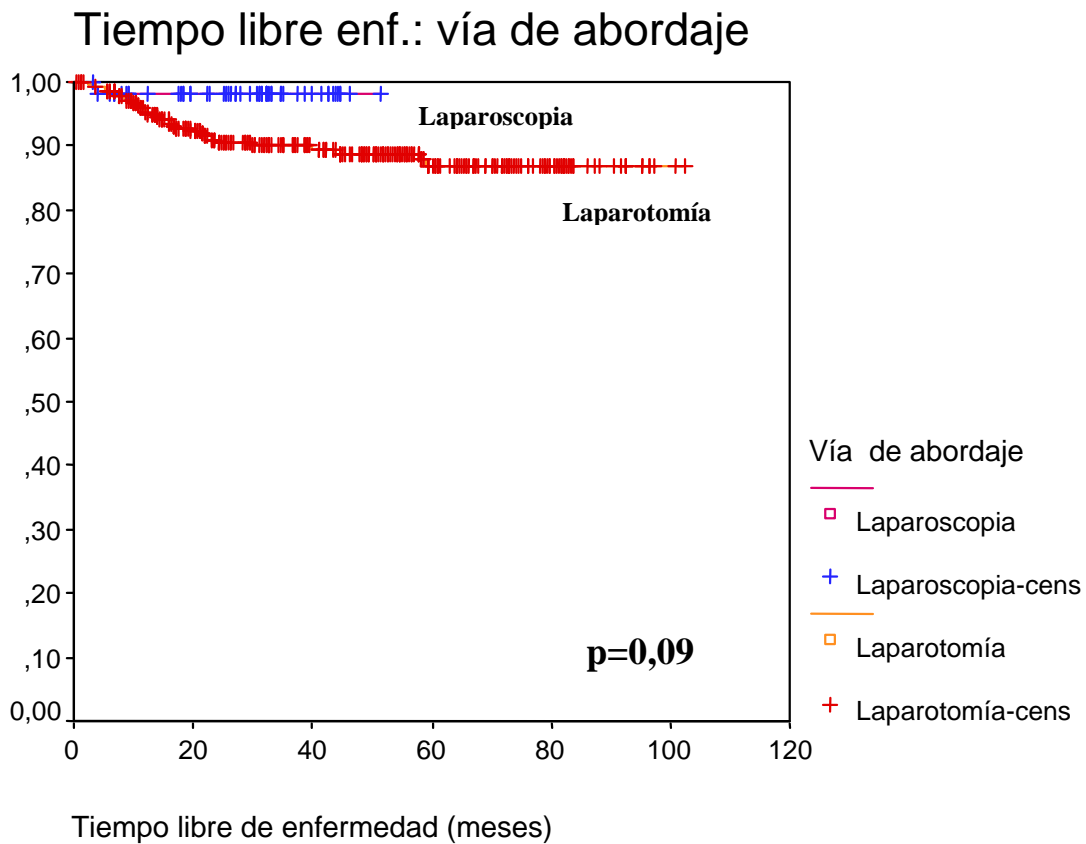
p=0,09

Figura 14: Tiempo libre de enfermedad en el grupo total (Kaplan y Meier)



La comparación univariante de las curvas de tiempo libre de enfermedad para las dos vías de abordaje, laparotomía y laparoscópico-vaginal, se realizó mediante el log-rank test con un resultado no estadísticamente significativo, $p=0,09$.

Figura 15: Curvas de tiempo libre de enfermedad según la vía de abordaje (Kaplan y Meier)



- **Tiempo libre de enfermedad según el estadio FIGO**

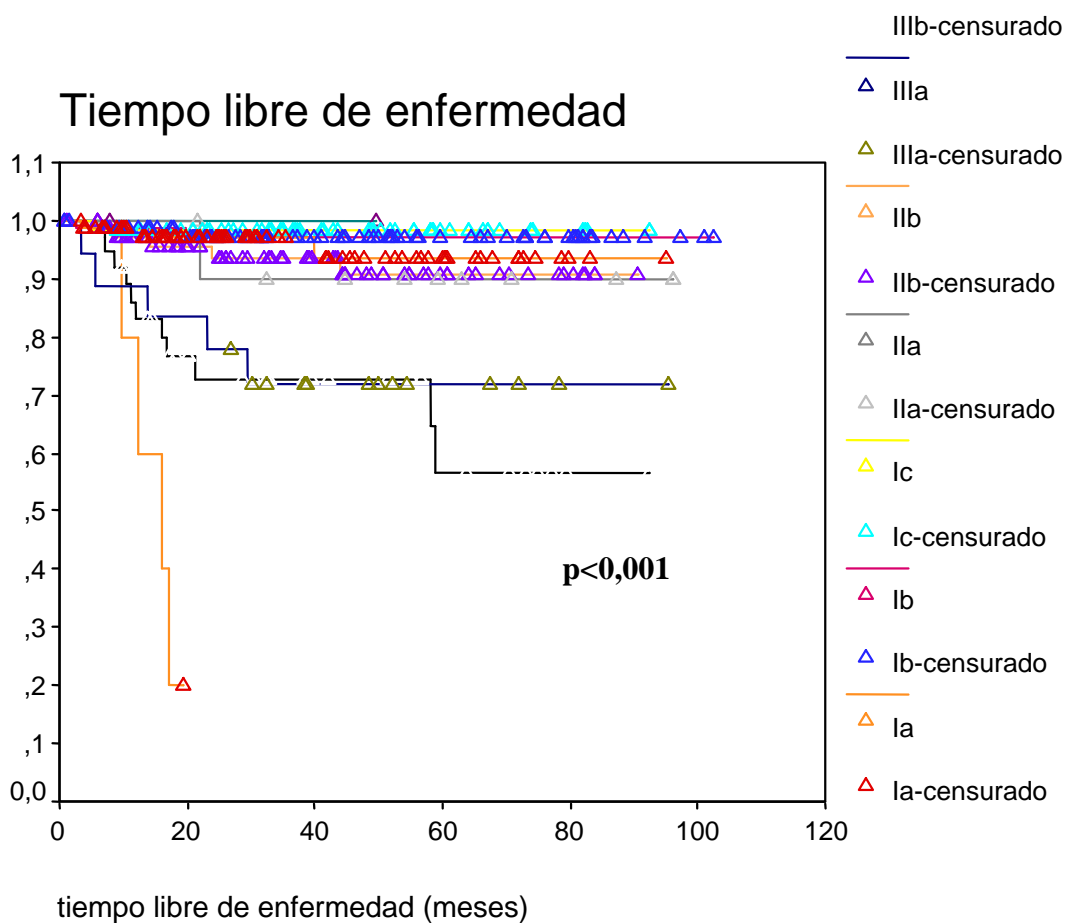
Para el total de pacientes analizadas se obtuvieron los siguientes tiempos libres de enfermedad según el estadio FIGO, expresados en porcentajes, así como los tiempos libres de enfermedad medios de cada estadio expresados en meses [Tabla 51] [Figura 16]. El tiempo libre de enfermedad, para todos los estadios, fue del 91,37%. El log-rank test mostró diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las curvas de tiempo libre de enfermedad en referencia a cada estadio FIGO, $p < 0,001$.

Tabla 51: Tiempo libre de enfermedad según el estadio FIGO

Estadio FIGO	N	Nº recurrencias	Tiempo libre de enfermedad (%)	Tiempo libre de enfermedad medio, meses (IC 95%)
Ia	75	3	96	90,6 (85,6-95,6)
Ib	77	2	97,40	100,2 (96,4-103,5)
Ic	63	1	98,41	91,2 (88,5-93,9)
IIa	11	1	90,91	88,8 (75-102,7)
IIb	80	5	93,75	84,2 (79-89,4)
IIIa	18	5	72,22	72,7 (55,7-89,6)
IIIb	2	0	100	-
IIIc	38	11	71,05	65,2 (52,3-78,1)
IVa	6	4	33,33	14,9 (11,9-17,9)
Desconocido	1	0	100	-
Global	371	32	91,37	93,2 (90-96,3)

p<0,001

Figura 16: Curvas de tiempo libre de enfermedad según el estadio FIGO (Kaplan y Meier)



- **Tiempo libre de enfermedad según el grado histológico**

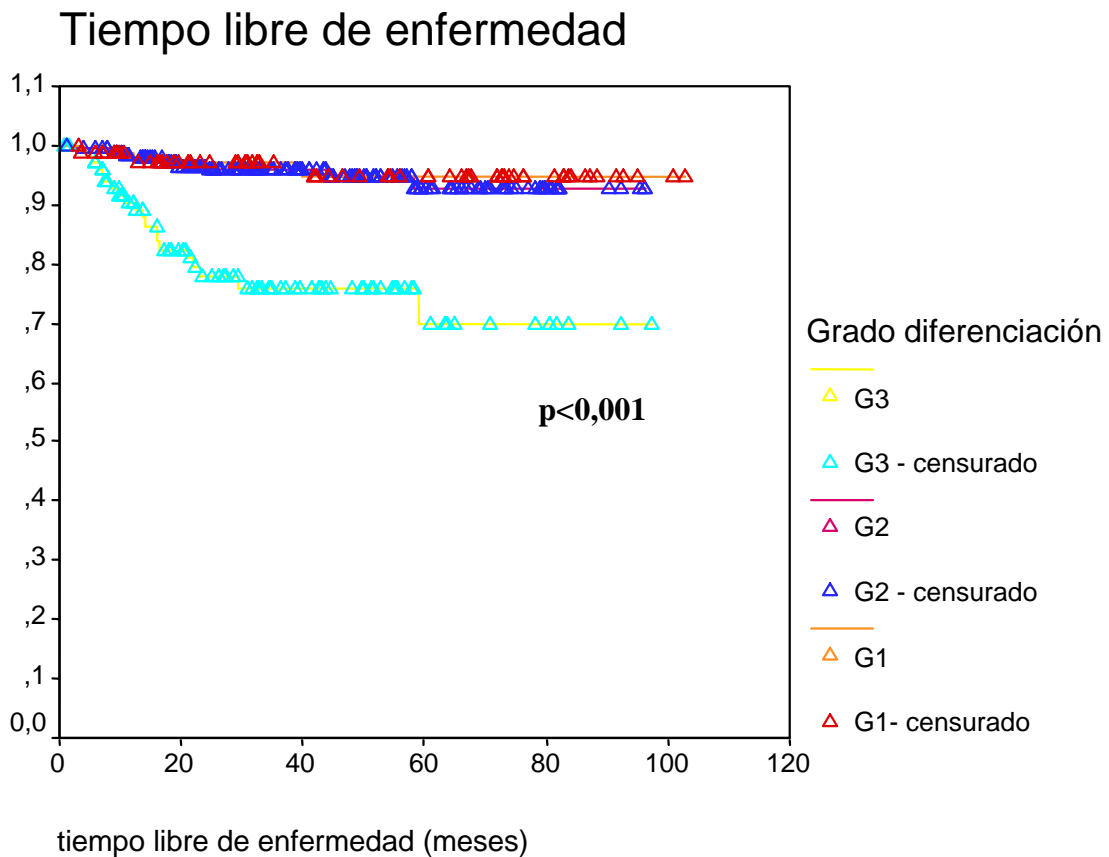
Diferenciando el grado histológico entre bien diferenciado, moderadamente diferenciado y mal diferenciado (G1, G2 y G3 respectivamente), se observó un tiempo libre de enfermedad del 96% para el G1, con un tiempo libre de enfermedad medio de 98,4 meses (IC 95%, 93,7-103); un tiempo libre de enfermedad del 95,21% para el G2, con un tiempo libre de enfermedad medio de 91,5 meses (IC 95%, 88,4-94,6); y un tiempo libre de enfermedad del 80,39% para el G3, con un tiempo libre medio de 74,9 meses (IC 95%, 66,1-83,8) [Tabla 52] [Figura 17]. El log-rank test mostró diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las curvas de tiempo libre de enfermedad en referencia a cada grado tumoral, $p < 0,001$.

Tabla 52: Tiempo libre de enfermedad según el grado histológico

Grado histológico	N	Nº recurrencias	Tiempo libre de enfermedad (%)	Tiempo libre de enfermedad medio, meses (IC 95%)
G1	75	3	96	98,4 (93,7-103)
G2	188	9	95,21	91,5 (88,4-94,6)
G3	102	20	80,39	74,9 (66,1-83,8)
Global	365	32	91,23	-

$p < 0,001$

Figura 17: Curvas de tiempo libre de enfermedad según el grado histológico (Kaplan y Meier)



- **Tiempo libre de enfermedad según el tipo histológico**

Diferenciando el tipo histológico definitivo se observaron los tiempos libres de enfermedad que se muestran en la tabla 53, con los tiempos libres de enfermedad medios expresados en meses. La comparación de las curvas de tiempo libre de enfermedad de cada tipo histológico, realizada mediante el log-rank test, mostró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), a diferencia de lo que ocurriría cuando se analizó la supervivencia global.

Tabla 53: Tiempo libre de enfermedad según el tipo histológico

Tipo histológico	N	Nº recurrencias	Tiempo libre de enfermedad (%)	Tiempo libre de enfermedad medio, meses (IC 95%)
Endometrioide	274	14	94,89	97 (94,1-99,9)
Escamoso	2	0	100	-
Adenoescamoso	14	2	85,71	71,4 (56,2-86,7)
Célula clara	20	6	70	45,6 (33,5-57,8)
Seroso-papilar	26	7	73,08	53,4 (41,2-65,5)
Indiferenciado	5	1	80	75,5 (46-105)
Mucinoso	13	0	100	-
Villoglandular	11	2	81,82	76,4 (63,8-89,1)
Adenocarcinoma	1	0	100	-
Otros	5	0	100	-
Global	371	32	91,37	93,2 (90-96,3)

p<0,001

- **Tiempo libre de enfermedad según el riesgo del tipo histológico**

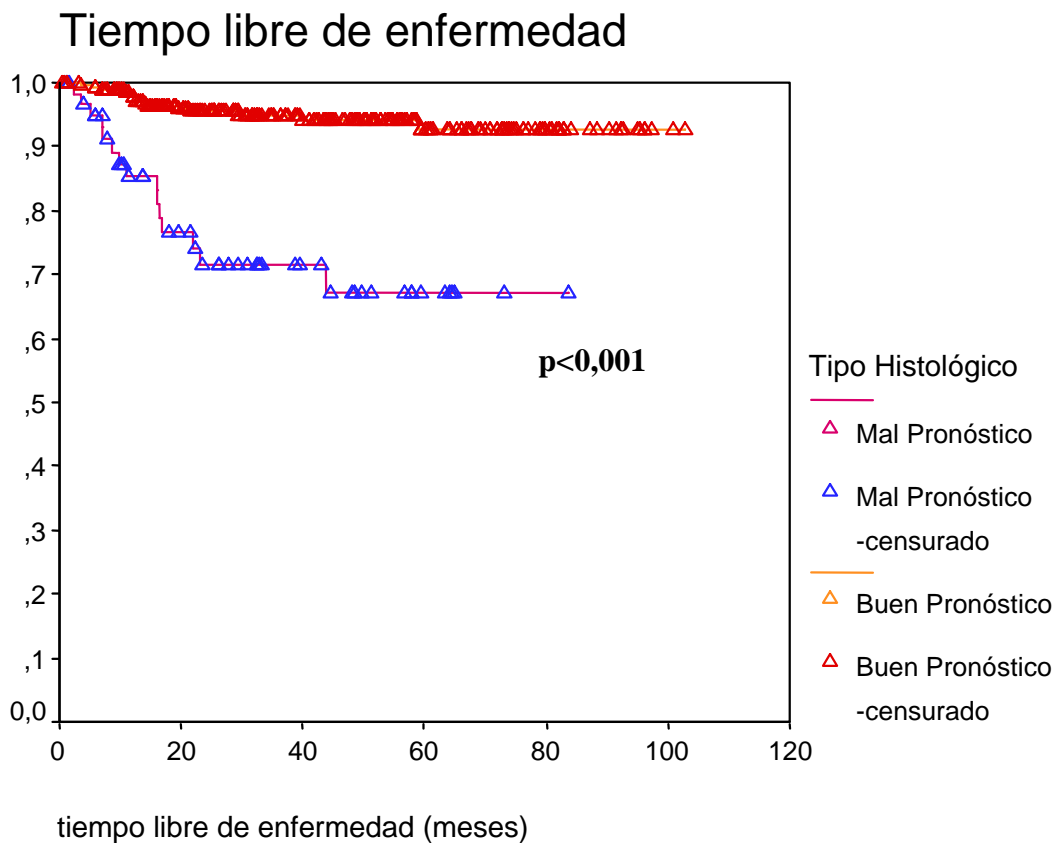
El tipo histológico de bajo riesgo o buen pronóstico incluyó el endometrioide y los de alto riesgo o mal pronóstico incluyeron el seroso-papilar, el célula clara y el adenoescamoso. En la tabla 54 pueden verse los tiempos libres de enfermedad de ambas categorías. Diferenciando el tipo histológico según su riesgo se halló un tiempo libre de enfermedad del 94,89% para el tipo de bajo riesgo, con un tiempo libre de enfermedad medio de 97 meses (IC 95%, 94,1-99,9), y del 75% para los tipos de alto riesgo, con un tiempo libre de enfermedad medio de 61,7 meses (IC 95%, 52,3-71) [Figura 18]. La comparación de las curvas de supervivencia, según este riesgo, realizada mediante el log-rank test, mostró diferencia estadísticamente significativa, p<0,001.

Tabla 54: Tiempo libre de enfermedad según el riesgo del tipo histológico

Tipo histológico	N	Nº recurrencias	Tiempo libre de enfermedad (%)	Tiempo libre de enfermedad medio, meses (IC 95%)
Buen pronóstico	274	14	94,89	97 (94,1-99,9)
Mal pronóstico	60	15	75	61,7 (52,3-71)
Global	334	29	91,32	-

p<0,001

Figura 18: Curvas de tiempo libre de enfermedad según el riesgo del tipo histológico (Kaplan y Meier)



- **Tiempo libre de enfermedad en el estadio I FIGO según recibieran o no tratamiento adyuvante con radioterapia**

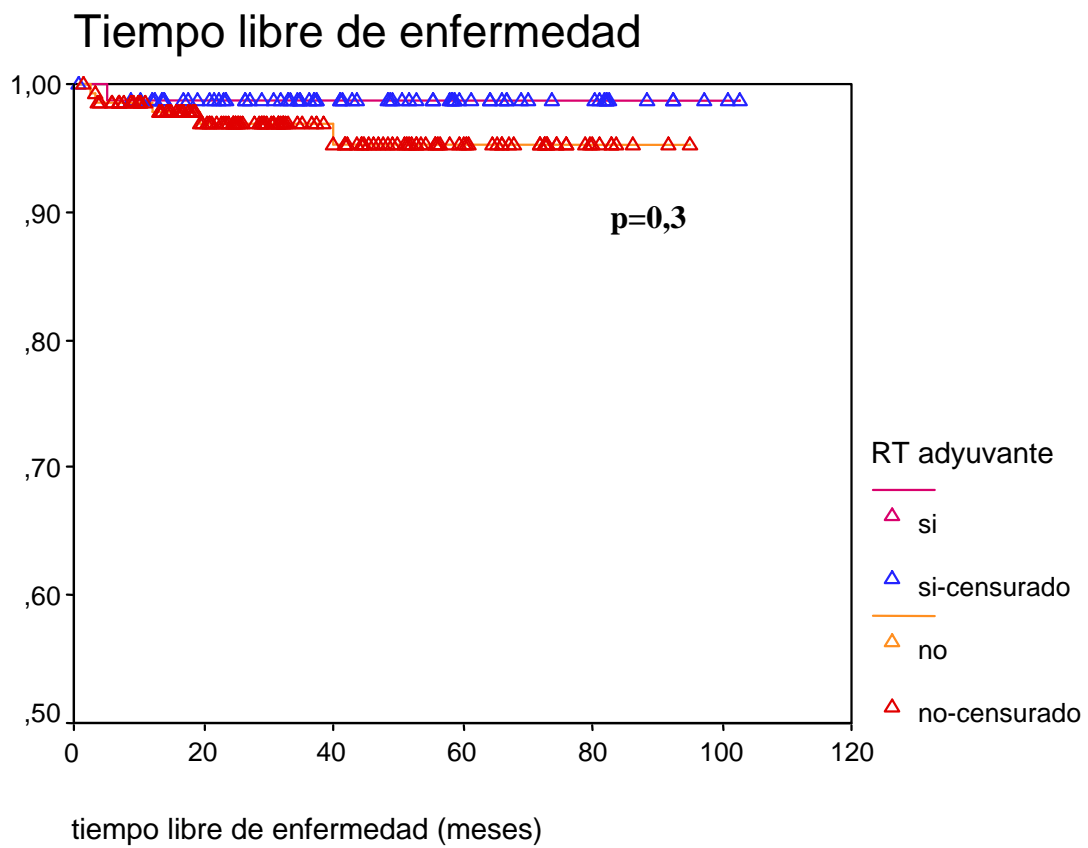
Para este cálculo se incluyeron únicamente las pacientes con estadios I FIGO (Ia, Ib y Ic), tras la práctica de la cirugía de estadificación, con un total de 215 casos, lo que supone un 57,9% del total. No se incluyeron el resto de estadios pues la mayoría reciben tratamiento adyuvante basado en RT. En la tabla 55 y figura 19 se observan los tiempos libre de enfermedad dependiendo de si estas pacientes en estadio I FIGO recibieron o no recibieron RT. La comparación de las curvas de tiempo libre de enfermedad mediante el log-rank test no mostró una significación en referencia a la aplicación de tratamiento adyuvante con RT, con una $p=0,3$.

Tabla 55: Tiempo libre de enfermedad en el estadio I FIGO en función del tratamiento adyuvante (RT)

Radioterapia adyuvante	N	Nº recurrencias	Tiempo libre de enfermedad (%)	Tiempo libre de enfermedad medio, meses (IC 95%)
No	140	5	96,43	91,5 (88,3-94,6)
Sí	75	1	98,67	101,3 (98,7-103,8)
Global	215	6	97,21	-

$p=0,3$

Figura 19: Curvas de tiempo libre de enfermedad en el estadio I FIGO en función del tratamiento adyuvante (RT) (Kaplan y Meier)



5.2 GRUPO CON ABORDAJE QUIRÚRGICO LAPAROSCÓPICO

5.2.1 Análisis descriptivo

En el grupo quirúrgico mediante abordaje laparoscópico-vaginal, compuesto por 55 pacientes y según técnica descrita anteriormente, la edad media fue de 57 años (SD±10,19; rango 34-78) . La edad media de la menarquia fue de 12,44 años (SD±1,6; rango 8-16). La edad media de la menopausia, en las 46 pacientes en que se hallaba presente (83,6%), fue de 50,46 años (SD±4,03; rango 40-56). En cuanto a la paridad, la media de hijos por paciente se situó en 2,15; con un rango entre 0 y 6 hijos.

El IMC de las pacientes intervenidas, calculado con la relación del peso y la estatura, tuvo un promedio de 28,07 (SD±3,96; rango 21-39).

Otros datos epidemiológicos a tener en cuenta fueron los antecedentes de neoplasia familiar, presentes en 15 pacientes (27,3%), destacando 5 casos de antecedente de cáncer de mama (9,1%). No hubo ningún caso de antecedente de cáncer endometrial [Tabla 56].

Tabla 56: Antecedentes de cáncer familiar en el grupo laparoscópico

Antecedentes de Neoplasia Familiar	N	Porcentaje (%)
No	40	72,7
Mama	5	9,1
Digestivo	2	3,6
Ovario	1	1,8
Otros	7	12,7
Total	55	100

Únicamente 6 pacientes (10,9%) presentaban antecedentes de neoplasia previa o de patología cervical preinvasora. De éstas, 4 presentaban un cáncer de mama anterior y permanecían libres de enfermedad, otra había tenido un tumor hematológico y la última una neoplasia cervical intraepitelial.

En cuanto a la presencia de factores de riesgo frecuentemente relatados y asociados al cáncer de endometrio cabe decir que la toma de THS se observó en 5 casos (9,1%), el tratamiento adyuvante con tamoxifeno por cáncer de mama en 4 casos (7,3%), la hipertensión arterial en 15 casos (27,3%) y la diabetes mellitus en 8 casos (14,5%).

En lo referente a antecedentes quirúrgicos abdominales previos un total de 22 pacientes (40%) lo presentaban. De ellas, 17 tenían un antecedente quirúrgico único (30,9%) y 5 habían sido intervenidas en más de una ocasión (9,1%). La cirugía previa más frecuente fue la apendicectomía, en un total de 13 pacientes, seguida de la esterilización tubárica en 4, la colecistectomía en 3 y la quistectomía ovárica en 2. Otros procedimientos efectuados fueron anexectomía unilateral, cesárea, salpinguectomía, corrección de hernia de hiato y corrección de incontinencia urinaria.

Por lo que respecta a la clínica de presentación, el signo más frecuentemente presentado fue la metrorragia postmenopáusica en el 87% de las pacientes en estado menopáusico (83,6% de la totalidad de los casos), con un tiempo medio transcurrido desde el inicio hasta el diagnóstico de cáncer endometrial de 4,36 meses ($SD\pm 3,79$; rango 1-24 meses). Hubo 10 pacientes asintomáticas (18,2%), que se diagnosticaron a raíz de una ecografía de control ginecológico. El dolor abdominal localizado en hipogastrio fue poco frecuente (5,5%). No se determinó ningún caso de ascitis ni piometra.

El diagnóstico histopatológico de tumor endometrial, obtenido mediante biopsia directa bajo visión histeroscópica o mediante aspirado endometrial, pudo concretar el tipo histológico en el 80% y el grado histológico en el 92,7%.

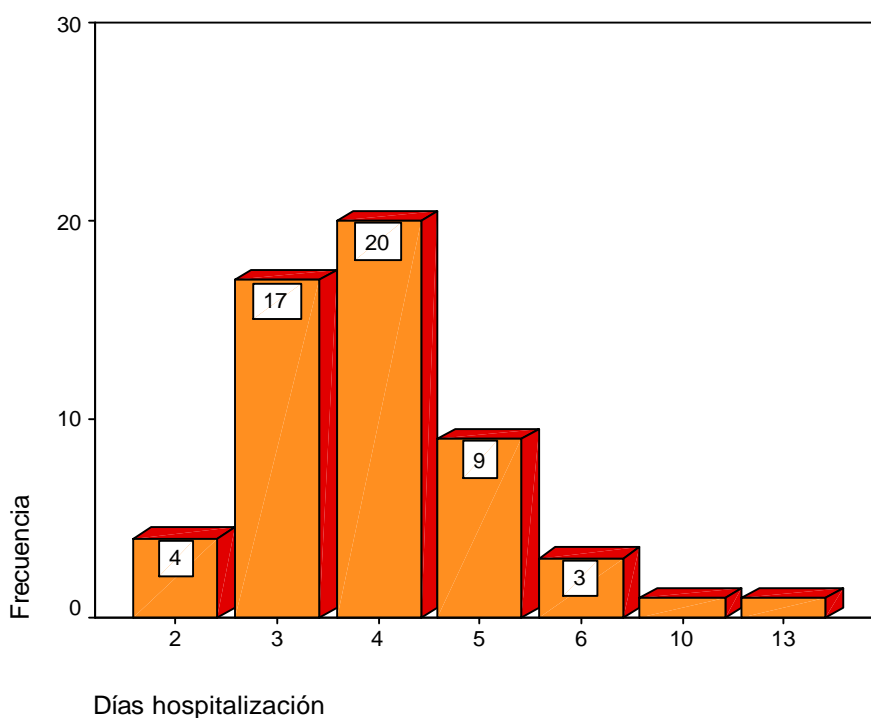
El tratamiento quirúrgico fue primario en las 55 pacientes (100%), mediante cirugía de estadificación consistente en hysterectomía tipo I de Piver, anexectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y aórtica y citologías de lavados peritoneales. La hysterectomía tipo I, la anexectomía bilateral y la linfadenectomía pélvica se realizaron en todos los casos. La linfadenectomía aórtica infra o supramesentérica se practicó a 28 pacientes (50,9%). Las citologías de lavados peritoneales se determinaron en todos los casos. Otros procedimientos quirúrgicos practicados fueron omentectomía en un caso y biopsias randomizadas en 2 casos. Se obtuvo un total de 54 pacientes (98,2%) en las cuales la cirugía fue considerada como óptima. El único caso no considerado como cirugía óptima fue un estadio IIIa con tipo histológico de alto riesgo, con 2 nódulos extrauterinos pélvicos en el cual no se efectuó linfadenectomía aórtica ni omentectomía, al no disponer de examen histológico peroperatorio.

El tipo de anestesia empleado fue general en el 41,8% y combinada regional y general en el 58,2%. La tasa de complicaciones peroperatorias anestésicas fue del 1,8%, siendo un único caso de cefalea persistente tras anestesia combinada, que cedió con reposo y analgesia.

En cuanto a los datos quirúrgicos en dicho grupo de abordaje laparoscópico-vaginal cabe destacar: el tiempo quirúrgico total fue de 192 minutos de promedio (SD±38,5; rango 105-275 minutos). El tiempo medio del procedimiento lapascópico concerniente a la linfadenectomía pélvica efectuada a la totalidad de las 55 pacientes (100%) fue de 112 minutos (rango 60-140), y el de la linfadenectomía aórtica, cuando se efectuó (28 casos [50,9%]) fue de 54,8 minutos (rango 20-80).

El sangrado intraoperatorio promedio en este grupo de pacientes con abordaje combinado fue de 265 mililitros (mL) ($SD\pm 120,5$; rango 100-700 mL). La tasa de transfusiones fue del 1,8% (1 paciente). El tiempo medio de hospitalización fue de 4,09 días ($SD\pm 1,78$; rango 2-13 días) [Figura 20] [Tabla 57].

Figura 20: Estancia hospitalaria en el grupo laparoscópico (N=55; frecuencia)



Analizando la cantidad de ganglios extraídos por el procedimiento laparoscópico, y diferenciando entre pélvicos y aórticos, se observó que la media de ganglios pélvicos extirpados fue de 16,64 ($SD\pm 5,63$; rango 9-30 ganglios), en las 55 pacientes analizadas. Por lo que se refiere al número medio de ganglios aórticos extirpados a las 28 pacientes que se consideraron tributarias fue de 7,04 ($SD\pm 3,44$; rango 2-13) [Tabla 57]. Hubo afectación metastásica ganglionar en un total de 5 pacientes, que representó el 9,1%, todas ellas en los ganglios pélvicos. El máximo número de ganglios afectados fue 6 (rango 1-6). No hubo afectación ganglionar aórtica en

ninguna paciente de las estudiadas por laparoscopia, incluidas aquéllas con ganglios pélvicos positivos.

Tabla 57: Datos quirúrgicos en el grupo de abordaje laparoscópico-vaginal (N=55)

Datos operatorios	Promedio	Rango
Tiempo quirúrgico total (minutos)	192	105-275
Tiempo LND pélvica laparoscópica (m)	112	60-140
Tiempo LND aórtica laparoscópica* (m)	54,8	20-80
Sangrado intraoperatorio (mL)	265	100-700
Estancia hospitalaria (días)	4,09	2-13
Ganglios pélvicos extirpados	16,64	9-30
Ganglios aórticos extirpados*	7,04	2-13

LND: linfadenectomía; * Se efectuó LND aórtica en 28 casos (50,9%)

El porcentaje de complicaciones quirúrgicas intraoperatorias fue del 3,6%, mientras que el de complicaciones precoces fue del 10,9%. No hubo ningún caso de complicación tardía. Las 2 complicaciones intraoperatorias acaecidas fueron lesiones vesicales resueltas en el propio acto quirúrgico. La mayoría de complicaciones precoces fueron abdominales y leves, excepto 2 casos de hernias en trócares, una en trócar de 12 mm. y otra en un trócar de 5 mm., que fueron precozmente diagnosticadas, mediante clínica de suboclusión y TAC, y corregidas localmente sin necesidad de laparotomía. No hubo ningún caso de muerte durante el acto operatorio ni en el postoperatorio inmediato. Las diferentes complicaciones pueden observarse en la tabla 58.

Tabla 58: Complicaciones quirúrgicas en el grupo de pacientes intervenidas mediante abordaje laparoscópico-vaginal (N=55)

Tipo de complicaciones	N	% del grupo
Complicaciones intraoperatorias	2	3,6%
• Vesical	2	
Complicaciones precoces (<42 días)	6	10,9%
• Abdominal		
✓ Hernia por trócar [⌘]	2	
✓ Íleo paralítico	2	
✓ Hematoma de pared	2	
Complicaciones tardías (>42 días)	-	0%
Total	8	14,55%

N: número de pacientes; ⌘: una hernia en trócar de 12 mm y otra en trócar de 5 mm
No hubo ningún caso de conversión a laparotomía

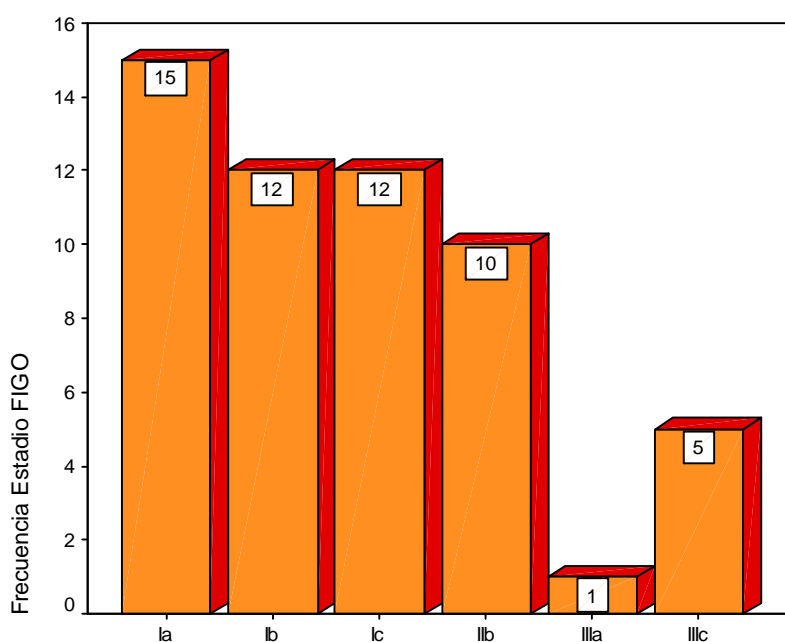
La estadificación FIGO definitiva obtenida tras la cirugía especificada según nuestro protocolo y tras el examen histopatológico fue la siguiente, en los 55 casos evaluados: 15 pacientes se hallaban en estadio Ia, 12 en estadio Ib, 12 en estadio Ic, 10 en estadio IIb, 1 en estadio IIIa y 5 en estadio IIIc [Tabla 59] [Figura 21].

Es decir, un total de 39 pacientes se hallaban en estadio I (70,9%), con enfermedad confinada al cuerpo uterino. Un total de 10 pacientes (18,2%) se hallaban en estadio II de la enfermedad, con afectación cervical y 6 (10,9%) se hallaban en estadio III, una por afectación de la serosa uterina y 5 por afectación ganglionar pélvica. No se diagnosticó ningún caso con estadio IV de la enfermedad.

Tabla 59: Estadificación FIGO en el grupo laparoscópico (N=55)

Abordaje mediante laparoscopia		N	Porcentaje
Estadio	Ia	15	27,3%
	Ib	12	21,8%
	Ic	12	21,8%
	IIb	10	18,2%
	IIIa	1	1,8%
	IIIc	5	9,1%
Total		55	100%

Figura 21: Estadificación FIGO en el grupo laparoscópico (N=55; frecuencia)



En cuanto al tipo histológico definitivo el más frecuente fue el tipo endometrioides (69,17%), seguido del célula clara (10,9%) y del seroso-papilar (9,1%) [Tabla 60]. Hubo un total de 14 casos considerados como tipos histológicos de alto riesgo (seroso-papilar, célula clara y adenoescamoso) lo que supone el 25,5% del total de pacientes de este grupo.

Tabla 60: Distribución del tipo histológico en el grupo laparoscópico (N=55)

Abordaje mediante laparoscopia		N	Porcentaje
Tipo Histológico	Endometrioides	38	69,1%
	Adenoescamoso	3	5,5%
	Célula clara	6	10,9%
	Seroso-papilar	5	9,1%
	Mucinoso	2	3,6%
	Glassy-Cell	1	1,8%
Total		55	100%

El grado de diferenciación fue bien diferenciado (G1) en el 18,2% de los casos, moderadamente diferenciado (G2) en el 54,5% y mal diferenciado (G3) en el 27,3% [Tabla 61-62]. La permeación vasculo-linfática estuvo presente en el 16,4% de las pacientes. La profundidad de invasión tumoral en el miometrio fue inferior al 50% en el 60% de los casos y superior al 50% en el 40% restante. La citología peritoneal fue positiva en el 3,6% de las pacientes.

Tabla 61: Distribución del grado histológico en el grupo laparoscópico (N=55)

Abordaje mediante laparoscopia		N	Porcentaje
Grado Histológico	Bien diferenciado (G1)	10	18,2%
	Moderadamente diferenciado (G2)	30	54,5%
	Mal diferenciado (G3)	15	27,3%
Total		55	100%

Tabla 62: Distribución de las pacientes del grupo laparoscópico según estadio FIGO y grado

Abordaje mediante laparoscopia	N	Porcentaje
Estadio y Grado Histológico		
Ia G1	8	14,5%
Ia G2	5	9,1%
Ia G3	2	3,6%
Ib G1	2	3,6%
Ib G2	10	18,2%
Ic G2	7	12,7%
Ic G3	5	9,1%
Iib G2	7	12,7%
Iib G3	3	5,4%
IIIa G3	1	1,8%
IIIc G2	1	1,8%
IIIc G3	4	7,3%
Total	55	100%

El tratamiento adyuvante mediante RT, bien fuera con RT externa o bien mediante asociación de ésta con braquiterapia, fue administrado en 28 pacientes (50,9%). El resto de pacientes (49,1%) no recibió tratamiento complementario alguno, ni RT, ni quimioterapia ni hormonoterapia.

De las pacientes que recibieron RT, el 60,7% recibió RT externa y braquiterapia, el 35,7% únicamente RT externa y sólo el 3,6% RT externa, sobreimpresión parametrial y/o RT aórtica. La dosis media recibida fue de 63 Gy cuando se administró RT externa y braquiterapia conjuntamente, de 49,5 Gy cuando sólo se administró RT externa y una única paciente a la cual se irradiaron las cadenas lumboaórticas recibió una dosis total de 105 Gy. La dosis administrada fue de 1,8-2 Gy por día y sesión, cinco veces por semana.

Sólo una paciente recibió irradiación lumboaórtica con 45 Gy. Se trataba de una paciente con cáncer endometrial tipo célula clara, con afectación ganglionar pélvica,

estadio IIIc, a la cual no se efectuó linfadenectomía aórtica por dificultades técnicas debidas a la obesidad.

Dentro del estadio I FIGO se administró RT adyuvante a un total de 12 pacientes de las 39 incluidas, lo que representa un 30,8% de las mismas y un 42,9% de las irradiaciones administradas. Todos los estadios I irradiados correspondían a subestadios Ic, con afectación del miometrio en profundidad superior al 50% y con grado 3 histológico y/o permeación vascular linfática presente.

Del total de 28 pacientes de este grupo laparoscópico que recibió RT adyuvante, las complicaciones agudas se presentaron en 7 casos (25% de las pacientes irradiadas) y fueron las siguientes: enteritis en cuatro casos, cistitis en dos casos y rectorragia en uno. Todas las complicaciones fueron grado 2, excepto un caso de cistitis grado 3, y ningún caso requirió ingreso hospitalario [Tabla 63]. Hubo 2 casos con toxicidad tardía en forma de crisis de suboclusión, que no han requerido cirugía.

Tabla 63: Complicaciones agudas de la radioterapia en el grupo laparoscópico

Toxicidad aguda de la RT	N	Porcentaje (%)
No complicaciones	21	75
Enteritis	4	14,3
Rectorragia	1	3,6
Cistitis	2	7,1
Total	28	100

5.2.2 Análisis estadístico bivariante

Se realizó una agrupación de los casos según el tipo histológico hallado en la pieza quirúrgica definitiva, entre los considerados de bajo riesgo y los de alto riesgo. En el primer grupo se incluyó el tipo histológico endometrioides, con un total de 38 casos sobre 55 (69,09%) y en el segundo se incluyeron el tipo seroso-papilar, el tipo célula clara y el adenoescamoso, con un total de 14 pacientes (25,45%). Quedaron fuera del análisis 3 pacientes por pertenecer a otros tipos (5,45%) [Tabla 64]. Por otro lado se realizó una diferenciación entre las pacientes premenopáusicas, un total de 9 (16,36%), y las postmenopáusicas, con un total de 43 (78,18%).

Tabla 64: Distribución de las pacientes según el riesgo en relación al tipo histológico

Tipo histológico	N	Porcentaje (%)	Porcentaje válido (%)
Bajo riesgo	38	69,1	73,1
Alto riesgo	14	25,5	26,9
Total	52	94,5	100
Otros	3	5,5	
Total	55	100	

Se aplicó un estudio estadístico para buscar relación entre ambos subgrupos de riesgo y el estado menopáusico (medida indirecta de la edad de las pacientes) no hallándose diferencias estadísticamente significativas con la aplicación de la chi-cuadrado de Pearson, $p=0,24$.

Por otra parte, se realizó una determinación de la relación estadística entre las pacientes pre y postmenopáusicas con otros factores morfológicos de la pieza

quirúrgica, aplicando el mismo análisis. Los factores estudiados para este grupo de 55 pacientes fueron el grado de diferenciación tumoral, la permeación del espacio linfovascular, la profundidad de invasión miometrial, la citología peritoneal y el estado de los ganglios linfáticos. También se relacionó el estado menopáusico con el estadio FIGO definitivo [Tabla 65].

Por lo que respecta al grado de diferenciación no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,3$). No se halló significación para el hecho de hallar peor diferenciación en aquellos tumores que acontecían en mujeres postmenopáusicas o de edad más avanzada.

La permeación linfovascular fue determinada en 53 de las pacientes (96,36%), y tampoco se hallaron diferencias significativas para este hallazgo morfológico ($p=0,61$). No se encontró asociación entre la presencia de permeación y el estado menopáusico.

La determinación de la citología peritoneal tampoco se correlacionó con el estado menopáusico ($p=0,52$). No hubo correlación de mayor porcentaje de positividad en la citología peritoneal con aquellos tumores que acontecían en la postmenopausia.

El estado de los ganglios linfáticos determinado en la totalidad de las pacientes tampoco se relacionó con la menopausia ($p=0,82$). No hubo asociación de mayor porcentaje de afectación ganglionar en pacientes de edad más avanzada o postmenopáusicas.

De la misma manera, tampoco hubo significación del estado hormonal con el estadio FIGO definitivo ($p=0,38$). No se halló mayor asociación de forma significativa de estadios más avanzados con mujeres en estado postmenopáusico.

Por el contrario, analizando la profundidad de invasión tumoral y difereciándola entre mayor e inferior al 50% del espesor miometrial, se halló significación estadística cuando se relacionó con el estado pre o postmenopáusico, si bien fue de $p=0,05$. Es

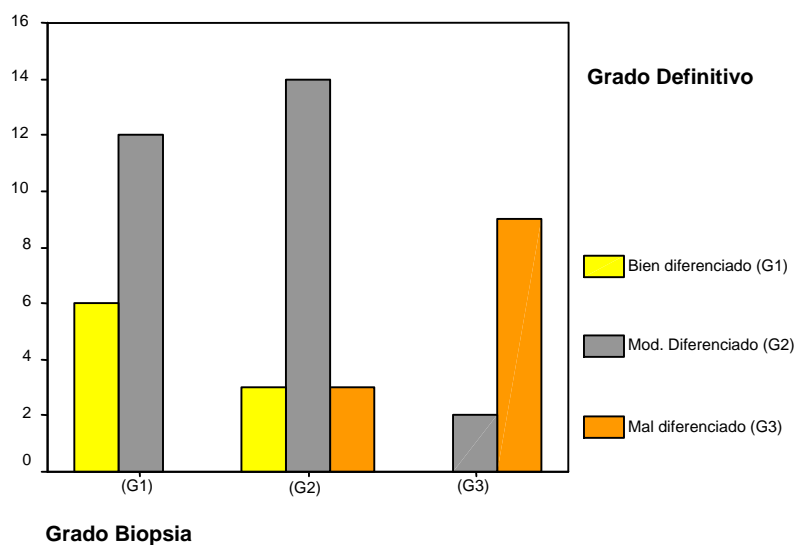
decir, las pacientes menopáusicas tenían tumores con mayor infiltración miometrial en comparación con los tumores de pacientes más jóvenes, de forma significativa.

Tabla 65: Análisis bivariante entre estado menopáusico y factores morfológicos histológicos

chi-cuadrado	Casos válidos		
	N	Porcentaje (%)	p
Pre y Postmenopausia Grado de diferenciación	55	100	0,3
Pre y Postmenopausia Permeación linfovascular	53	96,4	0,61
Pre y Postmenopausia Profundidad invasión miometrial	55	100	0,05
Pre y Postmenopausia Citología peritoneal	55	100	0,52
Pre y Postmenopausia Estadificación FIGO	55	100	0,38
Pre y Postmenopausia Status ganglionar	55	100	0,82

Asimismo, en cuanto al diagnóstico y para determinar la significación estadística entre los hallazgos de la biopsia preoperatoria y los hallazgos de la pieza quirúrgica definitiva en cuanto al grado de diferenciación, pudo observarse aplicando el análisis de concordancia de Kappa que no existían diferencias estadísticamente significativas ($p=0,1$). Es decir, sobre 49 pacientes (89,09%) en que pudo aplicarse el estudio, no hubo diferencias significativas en los hallazgos del grado de la biopsia y los hallazgos del grado del tumor en la pieza de histerectomía [Figura 22].

Figura 22: Concordancia entre el grado histológico de la pieza de biopsia y el grado definitivo



Se aplicó un análisis estadístico (Chi-cuadrado) para determinar diferencias entre el tipo histológico (alto y bajo riesgo) con diferentes factores morfológicos de pronóstico, como el grado de diferenciación definitivo de la pieza de histerectomía, la presencia de permeación linfovascular, la profundidad de invasión miometrial (inferior y superior al 50%), la citología peritoneal, el estadio FIGO tras la cirugía de estadificación efectuada mediante abordaje laparoscópico-vaginal y el estado de los ganglios retroperitoneales [Tabla 66].

Tabla 66: Asociación entre tipo histológico (alto/bajo riesgo) y diferentes factores morfológicos

chi-cuadrado	Casos válidos		
	N	Porcentaje (%)	p
Tipo histológico (alto/bajo riesgo) Grado de diferenciación definitivo	52	94,5	<0,001
Tipo histológico (alto/bajo riesgo) Permeación linfovascular	51	92,7	<0,001
Tipo histológico (alto/bajo riesgo) Profundidad de invasión miometrial	52	94,5	<0,05
Tipo histológico (alto/bajo riesgo) Citología peritoneal	52	94,5	<0,05
Tipo histológico (alto/bajo riesgo) Estadificación FIGO	52	94,5	<0,001
Tipo histológico (alto/bajo riesgo) Status ganglionar	52	94,5	<0,001

Con la aplicación del test de chi-cuadrado se pudieron observar valores estadísticamente significativos para todas estas asociaciones. De esta forma, los denominados cánceres de endometrio de alto riesgo, véase seroso-papilar, célula clara y adenoescamoso, se asociaron a un peor grado de diferenciación en 52 pacientes evaluables ($p < 0,001$), a mayor índice de permeación del espacio linfovascular en 51 pacientes evaluables ($p < 0,001$), a mayor profundidad de invasión miometrial en 52 pacientes evaluables ($p < 0,05$), a mayor positividad en la determinación de la citología de los lavados peritoneales en 52 pacientes evaluables ($p < 0,05$), a un más avanzado estadio FIGO ($p < 0,001$) y a un mayor índice de ganglios retroperitoneales positivos en también 52 pacientes evaluables ($p < 0,001$).

Ahondando en el análisis de estos últimos datos, se observó que los tumores considerados de alto riesgo no fueron bien diferenciados en ningún caso y que el 64,3 % de ellos fueron mal diferenciados (G3). Por lo que respecta a la observación de permeación de los vasos linfáticos pudo hallarse en el 2,7% de los tumores considerados

de bajo riesgo (tipo endometriode) y en 57,1% de los tumores de alto riesgo. En cuanto a la profundidad de invasión del miometrio por parte del tumor, pudo verse que era superior al 50% en únicamente el 31,6% de los cánceres de bajo riesgo, por el 64,3% de los de alto riesgo.

Referente al estadio FIGO, es interesante constatar que 30 pacientes (78,9%) de las 38 evaluadas con tipo histológico de bajo riesgo estaban en estadio I tras la cirugía de estadificación, de las cuales en 20 (52,6%) había una afectación miometrial inferior al 50%. En cambio, los tipos de alto riesgo únicamente se hallaron en estadio I en el 42,9% de los casos y se hallaron en estadio III también en el 42,9%.

Por último, ningún caso de los cánceres de bajo riesgo se asoció a afectación metastásica ganglionar, mientras que hubo ganglios retroperitoneales positivos en el 35,7% de las pacientes afectas de neoplasias de alto riesgo.

De la misma forma, correlacionando diversos factores de pronóstico morfológicos, se observaron diferencias significativas cuando se relacionó el grado de diferenciación tumoral definitivo con el estadio FIGO, con la profundidad de invasión miometrial, con la permeación linfovascular y con la afectación ganglionar [Tabla 67] [Figura 23-24]. No hubo significación estadística al relacionar el grado tumoral con el resultado de la citología peritoneal ($p=0,06$). Los tumores peor diferenciados se asociaban a estadios FIGO más avanzados de forma significativa ($p<0,001$), no hallándose ningún caso de tumores bien diferenciados (G1) en un estadio superior al Ib. De igual forma, los tumores peor diferenciados se asociaban a mayor afectación miometrial de forma significativa ($p<0,001$), no hallando ningún tumor bien diferenciado (G1) con afectación miometrial superior al 50%. Los tumores peor diferenciados (G3) presentaron permeación visible en el 57,1% de los casos, mientras que sólo estuvo presente en el 3,4% de los tumores grado 1-2 ($p<0,001$). También los

tumores peor diferenciados se asociaron a mayor tasa de afectación ganglionar locoregional ($p=0,02$), de tal manera que sólo existió un caso de grado 1-2 con positividad ganglionar.

Tabla 67: Relación entre el grado histológico y diferentes factores morfológicos

Análisis chi-cuadrado	Casos válidos		
	N	Porcentaje (%)	p
Grado de diferenciación definitivo Estadificación FIGO	55	100	<0,001
Grado de diferenciación definitivo Profundidad de invasión miometrial	55	100	<0,001
Grado de diferenciación definitivo Permeación linfovascular	53	96,4	<0,001
Grado de diferenciación definitivo Citología peritoneal	55	100	0,06
Grado de diferenciación definitivo Status ganglionar	55	100	0,02

Figura 23: Relación entre el grado histológico y la estadificación FIGO

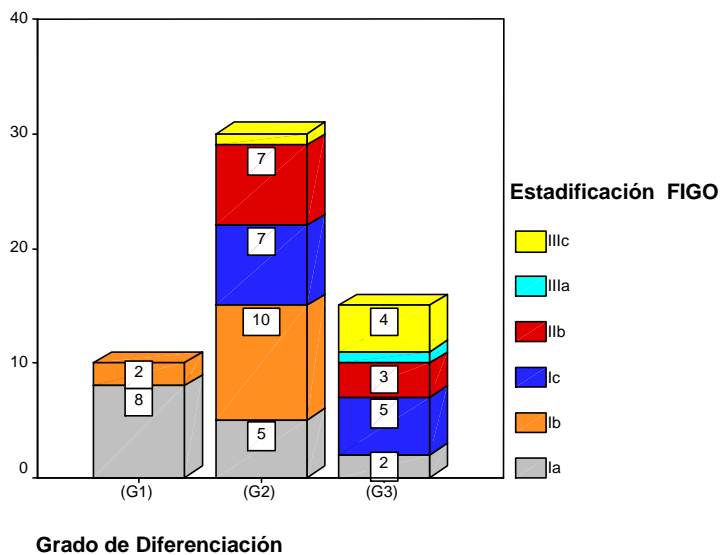
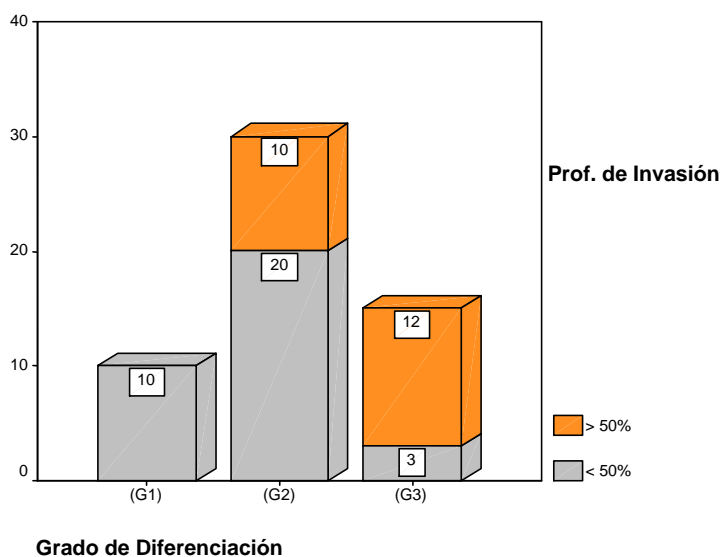


Figura 24: Relación entre el grado histológico y la invasión miometrial



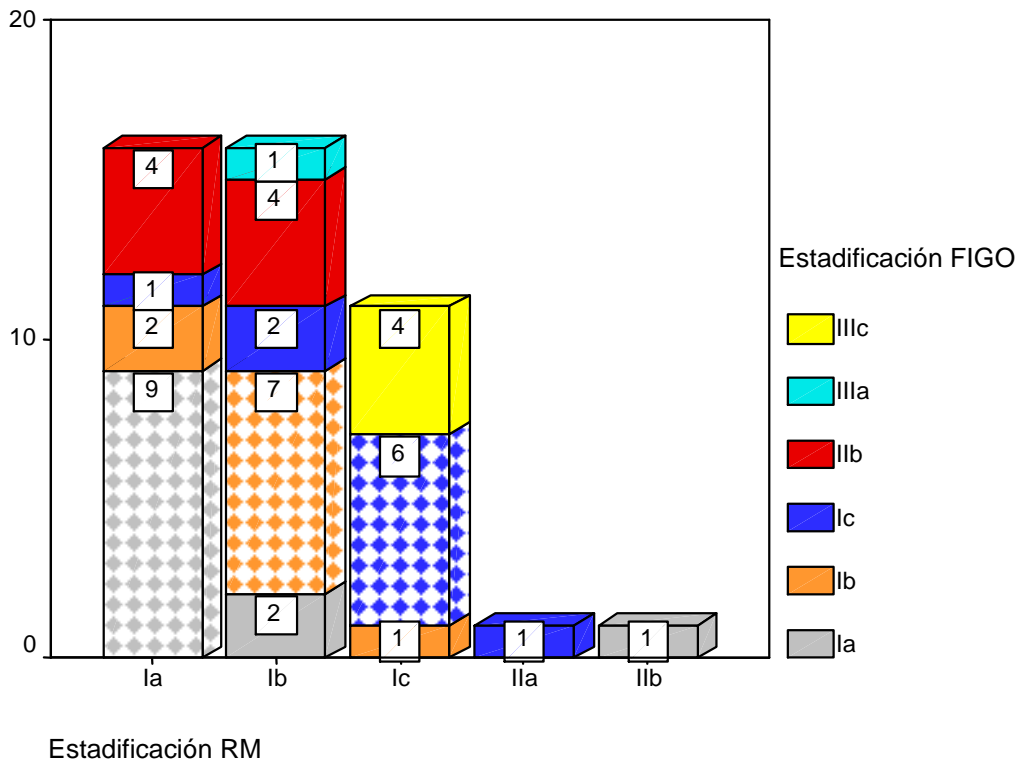
Por otra parte, en cuanto al procedimiento diagnóstico, se han correlacionado los resultados de una técnica de imagen como la RM en la evaluación de la estadificación quirúrgica con la estadificación FIGO determinada tras la cirugía mediante abordaje laparoscópico-vaginal [Figura 25]. Se ha estudiado la existencia de diferencias en la valoración de la profundidad de invasión miometrial (superior e inferior al 50%) y de la afectación cervical sobre un total de 45 pacientes evaluables en este grupo (con RM previa a la cirugía, 81,8%).

Se aplicó el test de Kappa para la determinación de diferencias estadísticamente significativas. No hubo significación para la valoración de invasión miometrial ($p=0,12$), pero sí para la determinación de la afectación cervical ($p=0,04$). Un total de 17,8% de los casos tuvieron afectación del cérvix (estadio II) en el examen histopatológico que pasó inadvertido en la RM.

También se ha calculado la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la RM para la profundidad de invasión miometrial al compararla con la hallada en el examen patológico, en este grupo de abordaje laparoscópico. Se halló que la RM posee una

sensibilidad del 78,12%, una especificidad del 90,91%, un VPP del 96,15% y un VPN del 58,52%.

Figura 25: Concordancia entre la estadificación preoperatoria con RM y la estadificación FIGO (quirúrgico-patológica). La concordancia viene reflejada por la imagen de trama



También se han correlacionado los resultados de la RM con el estadio I de la estadificación definitiva FIGO, es decir, cuando la enfermedad estaba confinada al cuerpo uterino, lo cual representa el 80% de los casos en la mayoría de las casuísticas, siendo el 70,9% en nuestra serie de casos intervenidos por abordaje laparoscópico-vaginal, con un total de 39 casos.

Fueron evaluables 30 pacientes (que poseían RM previa a la cirugía) lo que representa un 76,9% de los estadios I. Se ha evaluado la existencia de diferencias en la valoración del estadio prequirúrgico únicamente ya que otros factores evaluables por

RM como la profundidad de invasión miometrial, la afectación del cérvix y la afectación ganglionar van implícitos en la propia estadificación quirúrgico-patológica y representarían diferentes subestadios del estadio I o estadios superiores al mismo. Se aplicó el test de Kappa para la determinación de diferencias estadísticamente significativas. No hubo significación para la valoración de la invasión miometrial que diferencia los diferentes subgrupos del estadio I (Ia, Ib y Ic), con una $p=0,12$.

Por otra parte, también en cuanto al procedimiento diagnóstico, se compararon los resultados de los índices de resistencia del doppler de la arteria uterina obtenidos en la ecografía vaginal antes del procedimiento terapéutico con diferentes factores morfológicos de pronóstico, como el tipo histológico diferenciando una vez más entre tipos de alto y bajo riesgo, la presencia o ausencia de afectación de los ganglios y la estadificación FIGO definitiva. Fueron evaluadas mediante doppler un total de 35 casos (63,6%). El resultado promedio del índice de resistencia fue 0,65 ($SD\pm 0,16$; rango 0,32-0,94), siendo patológico en nuestro hospital el valor situado por debajo de 0,5.

Para tales análisis estadísticos se utilizaron pruebas no paramétricas como la “U de Mann-Whitney” y la “prueba de Kruskal-Wallis”. No hubo significación estadística para la relación de los valores del doppler con el tipo histológico ($p=0,16$), con el estado ganglionar ($p=0,12$) y con la estadificación FIGO ($p=0,21$).

Se realizó un análisis para determinar diferencias estadísticas correlacionando la profundidad de invasión miometrial con la estadificación FIGO obtenida tras la cirugía, con la presencia de metástasis ganglionares, con la citología peritoneal y con la permeación linfovascular [Tabla 68] [Figura 26-27].

Tabla 68: Relación entre la invasión miometrial y diferentes factores morfológicos

Análisis chi-cuadrado	Casos válidos		
	N	Porcentaje (%)	p
Profundidad de invasión miometrial Estadificación FIGO	55	100	<0,001
Profundidad de invasión miometrial Status ganglionar	55	100	0,004
Profundidad de invasión miometrial Citología peritoneal	55	100	0,07
Profundidad de invasión miometrial Permeación linfovascular	53	96,4	<0,001

Aplicando el test de chi-cuadrado se obtuvo una significación para la primera de $p < 0,001$, reseñando de forma esperada que los estadios más avanzados iban acompañados de mayor afectación del miometrio por parte del tumor. No hubo ningún caso de estadio III (6 pacientes) con infiltración miometrial inferior al 50% [Figura 26]. Para la relación de la profundidad de invasión miometrial y la afectación ganglionar también se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ($p = 0,004$), quedando evidente que los tumores que infiltraban en el músculo miometrial de forma superior al 50% tenían mayor porcentaje de afectación metastásica ganglionar. No hubo ningún caso de afectación ganglionar en tumores que infiltraban menos de la mitad del miometrio (N= 33 casos, 60%) [Figura 27]. De igual manera, los tumores con mayor infiltración se asociaron de forma significativa ($p < 0,001$) a mayor tasa de presencia de células neoplásicas en la luz vascular. No hubo ningún caso de permeación en tumores con infiltración menor al 50%. En cambio, la positividad del lavado peritoneal no se asoció de forma significativa ($p = 0,07$) a mayor infiltración tumoral.

Figura 26: Relación entre la invasión miometrial y la estadificación FIGO (N=55)

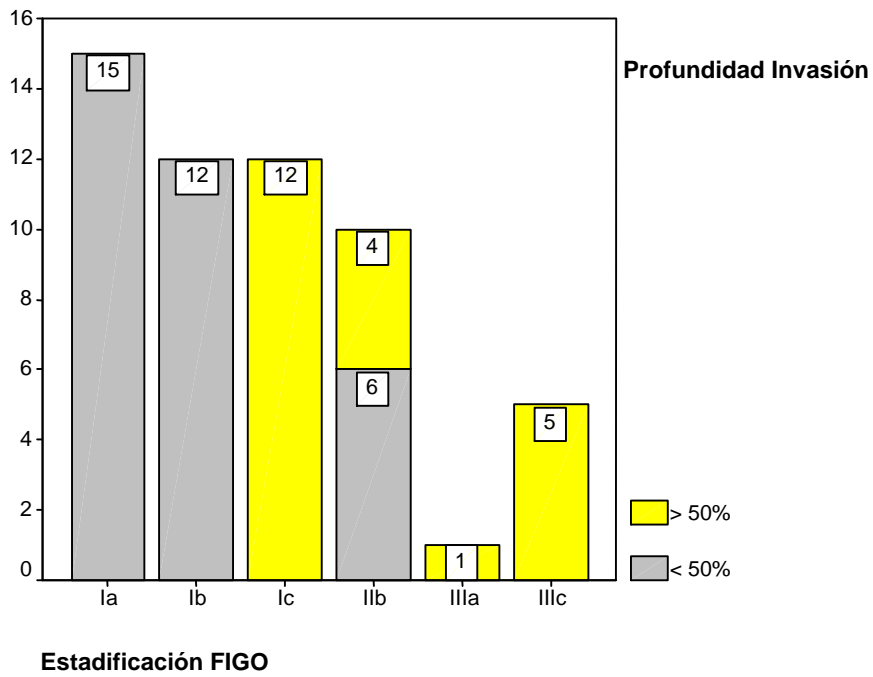
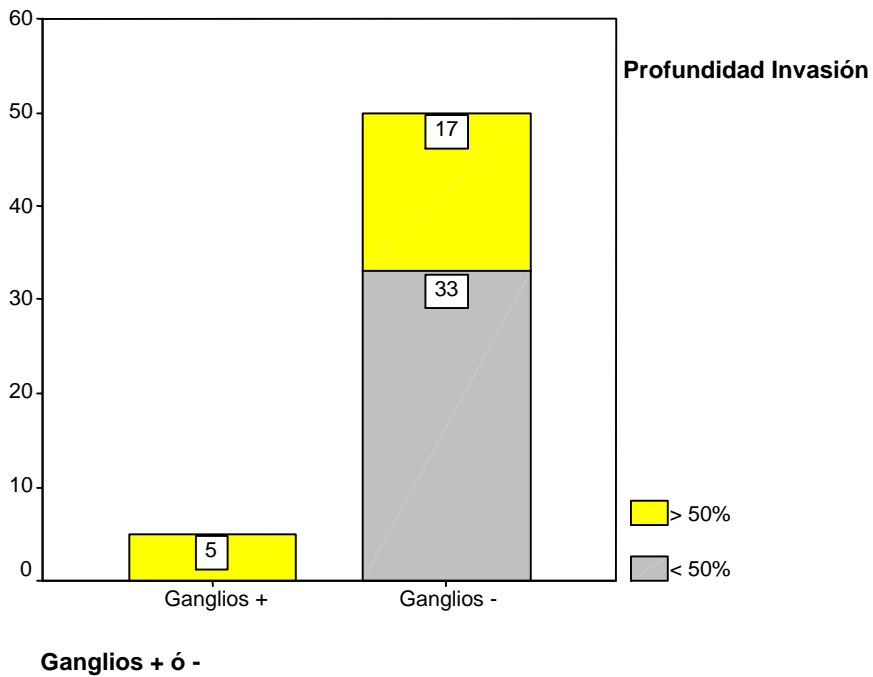


Figura 27: Relación entre la invasión miometrial y el estado ganglionar en los territorios pélvico y aórtico (N=55)



5.3 GRUPO CON ABORDAJE QUIRÚRGICO LAPAROTÓMICO

5.3.1 Análisis descriptivo

En el grupo quirúrgico mediante abordaje laparotómico suprainfraumbilical, compuesto por 316 pacientes, la edad media fue de 65,6 años ($SD\pm 10,1$; rango 26-88). La edad media de la menarquia fue de 12,66 ($SD\pm 1,9$; rango 8-20). La edad media de la menopausia, presente en 291 casos (92,1%), fue de 50,1% ($SD\pm 4,1$; rango 33-60). En cuanto a la paridad, la media de hijos por pacientes se situó en 1,9; con un rango entre 0 y 8 hijos. El IMC medio de las pacientes operadas fue de 30,3 ($SD\pm 6,6$; rango 18-57).

Otros datos epidemiológicos a considerar, al igual que en el grupo laparoscópico, fueron los antecedentes de neoplasia familiar, presentes en 63 pacientes (19,9%), destacando 19 casos de antecedente de cáncer digestivo y 11 de cáncer de mama (3,5%). No hubo ningún caso constatado de antecedente de cáncer endometrial. Un total de 30 pacientes (9,5%) presentaron antecedente de neoplasia previa o de patología cervical preinvasora. De éstas, 21 presentaron un cáncer de mama anterior y 4 un cáncer de colon previo.

En cuanto a factores de riesgo frecuentemente documentados y asociados al cáncer endometrial se pudo constatar que la toma de THS se produjo en 8 casos (2,5%), el tratamiento adyuvante con tamoxifeno por cáncer de mama en 17 (5,4%), la HTA en 154 (48,7%) y la diabetes en 72 (22,8%).

Por lo que respecta a los antecedentes quirúrgicos abdominales previos se observó que estaban presentes en el 41,8% de las pacientes. Un total de 109 pacientes (34,5%) poseían un único antecedente operatorio y 23 (7,3%) presentaban antecedentes de varias cirugías abdominales. La cirugía previa más frecuente fue la apendicectomía,

en un total de 62 pacientes (19,6%), seguida de la colecistectomía en 30 casos (9,5%) y de la cesárea en 25 casos (7,9%). Otros procedimientos efectuados fueron quistectomías ováricas y anexectomías, hemicolectomías, gastrectomías, nefrectomías, correcciones de incontinencia urinaria, herniorrafias y laparoscopias para esterilización tubárica.

En referencia a la clínica de presentación, el signo más frecuente fue la metrorragia postmenopáusica en el 90,7% del total de pacientes en estado menopáusico, con un tiempo medio desde el inicio de la misma hasta el diagnóstico de cáncer endometrial de 5,7 meses ($SD\pm 3$, rango 0-48). Hubo 29 pacientes asintomáticas (9,2%), que se diagnosticaron a raíz de una ecografía vaginal de control ginecológico. El dolor abdominal hipogástrico fue poco relevante (0,95%). Sólo existió un caso de piometra como primer signo y ninguna paciente debutó con ascitis o coitorragia.

El diagnóstico histopatológico de tumor endometrial, obtenido mediante biopsia directa bajo visión histeroscópica o mediante aspirado endometrial, pudo concretar el tipo histológico únicamente en el 58% y el grado histológico sólo en el 44,2%.

Por otra parte, en cuanto al procedimiento diagnóstico y estudio de extensión, se correlacionaron los resultados de una técnica de imagen como la RM en la evaluación de la estadificación prequirúrgica con la estadificación FIGO determinada tras la cirugía mediante abordaje con laparotomía, sobre un total de 229 pacientes evaluables (con RM previa a la cirugía, 72,5%).

El tratamiento quirúrgico fue primario en 315 pacientes (99,7%) mediante cirugía de estadificación consistente en histerectomía tipo I de Piver, anexectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y aórtica y citologías de lavados peritoneales. La histerectomía tipo I se realizó en todos los casos excepto en tres, donde se practicó una histerectomía radical tipo III de Piver por sospecha intraoperatoria de afectación cervical (0,9%). La linfadenectomía pélvica se realizó a un total de 283 pacientes

(89,6%) y la linfadenectomía aórtica infra o supramesentérica a 156 pacientes (49,4%). Las citologías de lavados peritoneales se determinaron en el 95,9% de los casos. Otros procedimientos quirúrgicos, practicados mayoritariamente en tipos histológicos de alto riesgo, fueron apendicectomía (2,2%), omentectomía (6,6%), biopsias randomizadas (4,4%) y citorreducción en un caso. Se obtuvieron un total de 313 pacientes (99%) en las cuales la cirugía fue considerada como óptima. Los 3 casos considerados como cirugía subóptima se debieron a la realización de una histerectomía subtotal por obesidad mórbida, a una linfadenectomía incompleta por mazacotes ganglionares adheridos a pared pélvica y la mencionada paciente no operada por patología asociada y riesgo anestésico severo.

El tipo de anestesia empleado fue general en el 80,1%, combinada regional y general en el 18% y loco-regional en el 1,3% de las pacientes. La tasa de complicaciones peroperatorias anestésicas fue del 1,6%, en forma de broncoespasmo en tres casos y de arritmia cardíaca en dos.

En cuanto a los datos quirúrgicos en este grupo de abordaje laparotómico cabe destacar que el tiempo operatorio total tuvo una media de 150 minutos ($SD\pm 37,4$; rango 60-380). En este grupo no fue posible la determinación por separado del tiempo quirúrgico empleado para la realización de las linfadenectomías, al no ser recogido en las historias clínicas.

El sangrado intraoperatorio medio fue de 459 mL ($SD\pm 337$; rango 100-3700). La tasa de transfusiones fue del 6,6% (21 pacientes). El tiempo medio de hospitalización fue de 9,86 días ($SD\pm 7,6$; rango 4-50) [Tabla 69].

Analizando el número de ganglios obtenidos mediante laparotomía, y diferenciando entre pélvicos y aórticos, se observó que la media de adenopatías pélvicas extirpadas fue de 11 (rango 1-43) [Tabla 69], en las 283 pacientes evaluables (89,56%

del total). No se realizó linfadenectomía pélvica en el 10,44% de los casos, de los cuales el 3,8% (12 casos) fue por hallar el cáncer de forma casual en la histerectomía o tener un diagnóstico pre/peroperatorio de hiperplasia atípica, el 2,5% (8 casos) por obesidad mórbida y el resto por riesgo anestésico elevado (ASA IV [175]), demencia senil y concomitancia con otra neoplasia con metástasis (cáncer de mama).

En lo referente al número medio de ganglios aórticos obtenidos en las 156 pacientes (49,4%) que se consideraron tributarias fue de 3,6 (rango 1-13) [Tabla 69]. Hubo afectación metastásica ganglionar en el territorio pélvico en 31 pacientes, que representa el 9,8% del total de pacientes del grupo laparotómico, y el 10,95% de las estudiadas mediante linfadenectomía. El máximo número de ganglios positivos fue de 8 (rango 1-8). Existió afectación de ganglios aórticos concomitantemente con afectación de ganglios ilíacos en 11 pacientes, que representa el 3,48% del total, y el 7% de los análisis aórticos. Sólo 5 pacientes tuvieron ganglios aórticos positivos en ausencia de afectación ganglionar pélvica, lo que supone el 1,58% del total, y el 3,2% de las pacientes con linfadenectomía completa (pélvica y aórtica). El máximo número de ganglios positivos en el territorio paraaórtico fue de 5 (rango 1-5).

Tabla 69: Datos quirúrgicos en el grupo de abordaje laparotómico (N=315)

Datos operatorios	Promedio	Rango
Tiempo quirúrgico total (minutos)	150	60-380
Sangrado intraoperatorio (mL)	459	100-3.700
Estancia hospitalaria (días)	9,86	4-50
Ganglios pélvicos extirpados	11	1-43
Ganglios aórticos extirpados*	3,6	1-13

LND: linfadenectomía; * Se efectuó LND aórtica en 156 casos (49,4%)

El porcentaje de complicaciones quirúrgicas intraoperatorias fue del 2,2%, mientras que el de complicaciones precoces y tardías fue del 14,6% y 5,4% respectivamente. Las complicaciones intraoperatorias destacables fueron 4 lesiones vasculares, 1 intestinal, 1 vesical y 1 lesión del nervio obturador. Las complicaciones precoces fueron abdominales en 21 casos, infecciosas en 15, neumológicas en 4 y vasculares en 6. Las complicaciones precoces abdominales más frecuentes fueron el íleo paralítico y la dehiscencia de la sutura, si bien aparecieron 9 complicaciones graves, 6 en forma de evisceración que obligaron a reintervención quirúrgica, 2 en forma de fístula que también obligaron a corrección quirúrgica y una isquemia intestinal masiva que produjo la muerte de la paciente. Ésta última era una paciente de 72 años, con HTA y diabetes, afecta de un cáncer endometrial estadio IIb, sin incidencias en la cirugía de estadificación, que al cabo de 15 días desarrolló un cuadro agudo de dolor abdominal, falleciendo posteriormente, y diagnosticándose el cuadro en la necropsia.

Las complicaciones precoces infecciosas fueron leves de la herida quirúrgica y del tracto urológico inferior, excepto 2 casos de abscesos pélvicos. Las complicaciones neumológicas fueron 2 casos de edema agudo de pulmón y 2 casos de embolismo pulmonar que se resolvieron con tratamiento médico. Las 6 complicaciones vasculares fueron dos sangrados de pedículos que se manifestaron en forma de hemoperitoneo y que obligaron a reintervención quirúrgica, 2 casos de tromboflebitis y dos de trombosis venosa profunda.

Todas las complicaciones tardías fueron hernias laparotómicas constatadas durante el seguimiento de estas pacientes a lo largo de años. No hubo ningún caso de muerte durante el acto operatorio y una única muerte en el postoperatorio inmediato, ya mencionada. En la tabla 70 se exponen las diferentes complicaciones.

Tabla 70: Complicaciones quirúrgicas en el grupo de pacientes intervenidas mediante laparotomía (N=315)

Tipo de complicaciones	N	% del grupo
Complicaciones intraoperatorias <ul style="list-style-type: none"> • Vacular (durante la linfadenectomía) • Vesical • Intestinal • Lesión nervio obturador 	7 4 1 1 1	2,2%
Complicaciones precoces (<42 días) <ul style="list-style-type: none"> • Abdominal <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evisceración ✓ Fístula ✓ Isquemia intestinal masiva* ✓ Íleo paralítico ✓ Dehiscencia sutura • Infecciosa <ul style="list-style-type: none"> ✓ Absceso intraabdominal ✓ Herida quirúrgica ✓ Urinaria • Neumológica <ul style="list-style-type: none"> ✓ E.A.P ✓ T.E.P • Vascular <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tromboflebitis ✓ T.V.P ✓ Hemoperitoneo 	46 6 2 1 7 5 2 7 6 2 2 2 2 2	14,6%
Complicaciones tardías (>42 días) <ul style="list-style-type: none"> • Hernia laparotómica 	17 17	5,4%
Total	70	22,2%

N: número de pacientes; *: única paciente fallecida en el postoperatorio inmediato; E.A.P: edema agudo de pulmón; T.E.P: tromboembolismo pulmonar; T.V.P: trombosis venosa profunda

De la totalidad de complicaciones precoces (N=46) 11 pacientes requirieron reintervención quirúrgica

La estadificación FIGO definitiva obtenida tras la cirugía mediante abordaje laparotómico en 315 pacientes de este grupo (99,7%), tras el examen histopatológico,

halló un total de 176 pacientes en estadio I (55,9%), de las cuales 60 estaban en estadio Ia, 65 en estadio Ib y 51 en estadio Ic. Hubo un total de 81 casos en estadio II (25,7%), de las cuales 11 eran estadio IIa y 70 IIb. Un total de 52 pacientes se hallaban en estadio III de la enfermedad (16,5%), 17 en estadio IIIa, 2 en estadio IIIb y 33 en estadio IIIc. Sólo 6 pacientes se encontraron en estadio IVa (1,9%) [Tabla 71 y 74].

Tabla 71: Estadificación FIGO en el grupo laparotómico (N=315)

Abordaje mediante laparotomía		N	Porcentaje
Estadio	Ia	60	19%
	Ib	65	20,6%
	Ic	51	16,1%
	IIa	11	3,5%
	IIb	70	22,2%
	IIIa	17	5,4%
	IIIb	2	0,6%
	IIIc	33	10,4%
	IVa	6	1,9%
Total		315	100%

El tipo histológico definitivo más frecuente fue el tipo endometriode (74,7%), seguido del seroso-papilar (6,6%) y del célula clara (4,4%), de forma equiparable a la distribución que seguían los patrones histológicos en el grupo de abordaje laparoscópico-vaginal, tal y como se muestra en la tabla 72. Hubo un total de 46 casos considerados como tipos de alto riesgo (seroso-papilar, célula clara y adenoescamoso) lo que supone el 14,5% del total de pacientes de este grupo. Este porcentaje es algo inferior al presentado en el grupo laparoscópico, que era del 25,5%.

El grado de diferenciación fue G1 en el 20,6% de los casos, G2 en el 50%, G3 en el 27,5% y desconocido en el 1,9% [Tabla 73 y 74]. La permeación vasculo-linfática

estuvo presente en el 12,3% de las pacientes. La profundidad de invasión en el miometrio fue inferior al 50% en el 52,8% de los casos y superior a la mitad en el 46,5%. La citología peritoneal fue positiva en el 4,7% de las pacientes.

Tabla 72: Distribución del tipo histológico en el grupo laparotómico (N=316)

Abordaje mediante laparotomía		N	Porcentaje
Tipo Histológico	Endometrioide	236	74,7%
	Escamoso	2	0,6%
	Adenoescamoso	11	3,5%
	Célula clara	14	4,4%
	Seroso-papilar	21	6,6%
	Indiferenciado	5	1,6%
	Mucinoso	11	3,5%
	Villoglandular	11	3,5%
	Adenocarcinoma	1	0,3%
	Otros	4	1,3%
Global		316	100%

Tabla 73: Distribución del grado histológico en el grupo laparotómico (N=316)

Abordaje mediante laparotomía		N	Porcentaje
Grado Histológico	Bien diferenciado (G1)	65	20,6%
	Moderadamente diferenciado (G2)	158	50%
	Mal diferenciado (G3)	87	27,5%
	Desconocido	6	1,9%
Global		316	100%

Tabla 74: Distribución de las pacientes en el grupo laparotómico en relación al estadio FIGO y al grado tumoral (N=315)

Abordaje mediante laparotomía		N	Porcentaje (%)
Estadio y Grado Histológico			
	Ia G1	35	11,1
	Ia G2	17	5,4
	Ia G3	5	1,6
	Ia desconocido	3	0,9
	Ib G1	18	5,7
	Ib G2	41	13
	Ib G3	6	1,9
	Ic G1	7	2,2
	Ic G2	29	9,2
	Ic G3	15	4,8
	IIa G1	2	0,6
	IIa G2	5	1,6
	IIa G3	3	0,9
	IIa desconocido	1	0,3
	IIb G1	2	0,6
	IIb G2	45	14,3
	IIb G3	22	7
	IIb desconocido	1	0,3
	IIIa G1	1	0,3
	IIIa G2	8	2,5
	IIIa G3	7	2,2
	IIIa desconocido	1	0,3
	IIIb G3	2	0,6
	IIIc G2	12	3,8
	IIIc G3	21	6,7
	IVa G2	1	0,3
	IVa G3	5	1,6
Total		315	100%

El tratamiento adyuvante mediante RT, externa o combinaciones de externa y endocavitaria, fue administrado en 188 pacientes (59,5%). De las pacientes que recibieron RT, el 48,4% recibió RT externa y braquiterapia, y el 43,1% recibió combinaciones de RT externa con sobreimpresión parametrial. Por último, se realizó irradiación de campo extendido a territorios lumboaórticos a un total de 16 pacientes (8,5% de las irradiaciones), mediante una dosis de 45 Gy. Las complicaciones o toxicidad del tratamiento radioterápico estuvieron presentes en el 25% de los casos irradiados, siendo las más frecuentes la enteritis grado II-III y la suboclusión intestinal tardía. Hubo una muerte por enteritis grave al cabo de 38 meses del tratamiento inicial. Se trataba de una paciente afectada de un carcinoma endometrioide estadio IIIa (afectación de serosa uterina) que recibió RT adyuvante.

Se administró tratamiento adyuvante con quimioterapia a 12 pacientes (3,8%), de las cuales 4 presentaron toxicidad hematológica leve-moderada que no requirieron hospitalización. Se administró tratamiento hormonal mediante acetato de medroxiprogesterona a dosis de 500 mg/2 veces por semana a un total de 9 pacientes con receptores positivos (2,8%), la mayoría de forma paliativa.

5.4 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE AMBAS VÍAS DE ABORDAJE

5.4.1 Comparación de características basales

En primer lugar, con el objetivo de ver si existía homogeneización de los dos grupos a estudiar, es decir, pacientes que recibían el tratamiento quirúrgico primario mediante abordaje laparotómico y pacientes que recibían el tratamiento mediante abordaje laparoscópico, se aplicó el método estadístico de la *t de Student* para la comparación de variables descriptivas continuas o cuantitativas y la *chi-cuadrado* para la comparación de variables descriptivas categóricas o cualitativas, para saber si existían diferencias entre ambos grupos.

Entre las variables descriptivas continuas se compararon la edad, la menarquia, la fecha de la menopausia, la paridad, el IMC, los ganglios pélvicos y aórticos extirpados, la dosis total de RT adyuvante administrada y la diferencia entre hemoglobina y hematocrito previo con hemoglobina y hematocrito posterior a la cirugía. Únicamente se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad ($p < 0,001$), el IMC ($p = 0,001$), los ganglios retroperitoneales obtenidos ($p < 0,001$) y los resultados de la hemoglobina y hematocrito hallados en el control postquirúrgico ($p < 0,001$). Es decir, las pacientes del grupo de laparotomía eran de edad superior y con mayor IMC de forma significativa, pero sangraron más durante la intervención y tuvieron unos menores números de ganglios extirpados para su estudio, tanto pélvicos como aórticos [Tabla 75].

Para analizar diferencias acerca del tiempo quirúrgico de cada vía de abordaje, del sangrado intraoperatorio y de la estancia hospitalaria también se empleó la *t de*

Student, hallándose significación estadística para el tiempo operatorio ($p < 0,001$), para el sangrado ($p < 0,001$) y para la estancia ($p < 0,001$). Las pacientes intervenidas por vía laparoscópica tenían de forma significativa un menor sangrado quirúrgico y una menor hospitalización, pero un mayor tiempo operatorio [Tabla 75]. Por último, el tiempo de seguimiento fue mayor significativamente en el grupo de laparotomía.

Tabla 75: Comparación de variables descriptivas continuas o cuantitativas entre las pacientes de los 2 grupos de abordaje quirúrgico (*T de Student*)

Variables	Laparoscopia N=55 (14,82%)	Laparotomía N=316 (85,17%)	p
Edad (años) X±SD	57±10,2	65,6±10,1	<0,001
Menarquia (años) X±SD	12,4±1,6	12,7±1,9	0,41
Menopausia (años) X±SD	50,5±4	50±4,1	0,56
Paridad X±SD	2,2±1,3	1,9±1,4	0,21
IMC X±SD	28,1±4	30,3±6,6	0,001
Nº ganglios pélvicos X±SD	16,6±5,6	11±6,3	<0,001
Nº ganglios aórticos X±SD	7±3,4	3,6±2,5	<0,001
Dosis total RT (Gy) X±SD	59,7±11,5	59,5±12,8	0,94
Tiempo quirúrgico (m) X±SD	192,5±38,5	150,3±37,3	<0,001
Sangrado operatorio (mL) X±SD	265,1±120,6	458,9±337,6	<0,001
Hb preQ-Hb postQ (g/dL) X±SD	1,7±0,9	2,8±1,4	<0,001
Hto preQ-Hto postQ (%) X±SD	5,1±3,3	8,1±5,8	<0,001
Estancia hospitalaria (días) X±SD	4,1±1,8	9,9±7,6	<0,001

SD: Desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; Hb preQ-Hb postQ: Tasa de hemoglobina preoperatoria menos tasa de hemoglobina postoperatoria; Hto preQ-Hto postQ: tasa de hematocrito preoperatorio menos tasa de hematocrito postoperatorio.

Entre las variables descriptivas categóricas se compararon la edad recodificada (menos de 35 años, de 35 a 54, de 55 a 74 y por encima de 75 años), el antecedente de neoplasia familiar, el antecedente de neoplasia previa, el tratamiento con THS, el tratamiento con tamoxifeno, la presencia de HTA, la presencia de diabetes mellitus, el IMC recodificado (normopeso, sobrepeso y obesidad), los antecedentes de cirugía abdominal previa (apendicectomía, quistectomía ovárica, anexectomía, colecistectomía, miomectomía y cesárea), la clínica de presentación en el momento del diagnóstico, la estadificación preterapéutica mediante RM, el tratamiento quirúrgico realizado (incluyendo histerectomía, anexectomía, linfadenectomía pélvica \pm paraaórtica, lavados citológicos, apendicectomía, omentectomía, biopsias randomizadas y citorreducción), la consideración de cirugía óptima, las complicaciones quirúrgicas (inmediatas, precoces y tardías), el número de transfusiones, el tipo de anestesia y sus complicaciones, el tipo histológico definitivo, el grado histológico definitivo, la presencia de permeación linfovascular, la profundidad de invasión miometrial, el análisis de la citología peritoneal, la afectación ganglionar, el estadio FIGO, la administración de RT adyuvante (externa, braquiterapia, sobreimpresión parametrial y lumboaórtica) y sus complicaciones, la administración de quimioterapia y sus complicaciones y la administración de hormonoterapia [Tablas 76-77].

Tabla 76: Comparación de variables descriptivas categóricas o cualitativas entre las pacientes de los 2 grupos de abordaje quirúrgico (**Chi-cuadrado**)

Variables	Laparoscopia N=55 (14,82%)	Laparotomía N=316 (85,17%)	p
Edad recodificada (n°; %)			<0,001
<35 años	6 (10,9%)	2 (0,6%)	
35-54 años	21 (38,2%)	47 (14,9%)	
55-74 años	28 (50,9%)	206 (65,2%)	
>75 años	-	61 (19,3%)	
Antecedente neoplasia familiar (n°; %)	15 (27,3%)	63 (19,9%)	0,21
Antecedente neoplasia previa (n°; %)	6 (10,9%)	30 (9,5%)	0,67
THS (n°; %)	5 (9,1%)	8 (2,5%)	0,01
Tratamiento con TMX (n°; %)	4 (7,3%)	17 (5,4%)	0,57
HTA (n°; %)	15 (27,3%)	154 (48,7%)	0,003
Diabetes (n°; %)	8 (14,5%)	72 (22,8%)	0,17
IMC recodificado (n°; %)			0,23
Normopeso (<24,9)	10 (18,5%)	48 (15,2%)	
Sobrepeso (25-29,9)	25 (46,3%)	117 (37,1%)	
Obesidad (>30)	19 (35,2%)	150 (47,6%)	
Antecedentes quirúrgicos abdominales (n°; %)			
Apendicectomía	13 (23,6%)	62 (19,6%)	0,49
Quistectomía ovárica	2 (3,6%)	5 (1,6%)	0,30
Anexectomía	1 (1,8%)	5 (1,6%)	0,89
Colecistectomía	3 (5,5%)	30 (9,5%)	0,33
Cesárea	1 (1,8%)	25 (7,9%)	0,78
Clínica inicial (n°; %)			
Asintomática	10 (18,2%)	29 (9,2%)	0,04
Dolor	3 (5,5%)	3 (0,9%)	0,01
Metrorragia postmenop.	40 (72,7%)	264 (83,5%)	0,054
Estadificación RM (n°; %)	45 (81,8%)	229 (72,5%)	0,29
LND pélvica (n°; %)	55 (100%)	283 (89,6%)	0,012
LND aórtica (n°; %)	28 (50,9%)	156 (49,4%)	0,83
Cirugía óptima (n°; %)	54 (98,2%)	311 (98,4%)	0,89
Complicaciones anestesia (n°; %)	1 (1,8%)	5 (1,6%)	0,76
Transfusiones (n°; %)	1 (1,8%)	21 (6,6%)	<0,001
Complic. Quirúrg. (n°; %)	8 (14,6%)	70 (22,2%)	0,26
RT adyuvante (n°; %)	28 (50,9%)	188 (59,5%)	0,23
Complicaciones RT (n°; %)	9 (32,1%) [‡]	47 (25%) [‡]	0,77

THS: Tratamiento hormonal sustitutivo; TMX: Tamoxifeno; HTA: Hipertensión arterial; RM: Resonancia magnética; LND: Linfadenectomía; RT: Radioterapia; ‡: Porcentaje sobre las pacientes que recibieron radioterapia

Tabla 77: Comparación de variables descriptivas categóricas o cualitativas entre las pacientes de los 2 grupos de abordaje quirúrgico. Variables Histopatológicas (**Chi-cuadrado**)

Variables	Laparoscopia N=55 (14,82%)	Laparotomía N=316 (85,17%)	p
Tipo Histológico (n°; %)			0,52
Endometriode	38 (69,1%)	236 (74,7%)	
Escamoso	-	2 (0,6%)	
Adenoescamoso	3 (5,5%)	11 (3,5%)	
Célula clara	6 (10,9%)	14 (4,4%)	
Seroso papilar	5 (9,1%)	21 (6,6%)	
Indiferenciado	-	5 (1,6%)	
Mucinoso	2 (3,6%)	11 (3,5%)	
Villoglandular	-	11 (3,5%)	
Otros	1 (1,8%)	5 (1,6%)	
Grado de diferenciación (n°; %)			0,71
G1	10 (18,2%)	65 (20,6%)	
G2	30 (54,5%)	158 (50%)	
G3	15 (27,3%)	87 (27,5%)	
Desconocido	-	6 (1,9%)	
Permeación linfvascular (n°; %)	9 (17%)	39 (12,5%)	0,37
Profundidad de invasión miometrial (n°; %)			0,54
<50%	33 (60%)	167 (52,8%)	
>50%	22 (40%)	147 (46,5%)	
Desconocido	-	2 (0,6%)	
Citología peritoneal (n°; %)	2 (3,6%)	15 (4,8%)	0,41
Estadificación FIGO (n°; %)			0,57
Ia	15 (27,3%)	60 (19%)	
Ib	12 (21,8%)	65 (20,6%)	
Ic	12 (21,8%)	51 (16,1%)	
IIa	-	11 (3,5%)	
IIb	10 (18,2%)	70 (22,2%)	
IIIa	1 (1,8%)	17 (5,4%)	
IIIb	-	2 (0,6%)	
IIIc	5 (9,1%)	33 (10,4%)	
IVa	-	6 (1,9%)	
Desconocido	-	1 (0,3%)	
Afectación ganglionar (n°; %)	5 (9,1%)	36 (11,4%)	0,61
Tipo Histológico recodificado (n°; %)			0,06
Buen pronóstico	38 (73,1%)	236 (83,7%)	
Mal pronóstico	14 (26,9%)	46 (16,3%)	

Únicamente se hallaron diferencias estadísticamente significativas con el *chi-cuadrado* en cuanto a la edad recodificada ($p < 0,001$); en cuanto al tratamiento previo con THS ($p = 0,01$), más numeroso en el grupo laparoscópico; en la presencia de HTA ($p = 0,003$), más frecuente en el grupo laparotómico; en el número de pacientes asintomáticas en el momento del diagnóstico ($p = 0,04$), más frecuentes en el grupo laparoscópico; en el número de pacientes que debutaron con dolor ($p = 0,01$), más frecuentes en el grupo laparoscópico; en la práctica de linfadenectomía pélvica dentro de la cirugía de estadificación ($p = 0,012$), que siempre se realizó en el grupo laparoscópico; en el tipo de anestesia empleado ($p < 0,001$), siendo más frecuente el tipo general en el grupo laparotómico y combinada en el grupo laparoscópico y en el número de transfusiones ($p < 0,001$), más frecuentes en el grupo laparotómico [Tabla 76].

Es importante remarcar que se obtuvieron dos grupos homogéneos (abordaje laparotómico y abordaje laparoscópico) para los siguientes parámetros: tratamiento con tamoxifeno previo, el IMC recodificado, los antecedentes quirúrgicos abdominales previos, la presencia de neoplasia previa, la estadificación preterapéutica con RM, el procedimiento quirúrgico realizado excepto la linfadenectomía pélvica, la consideración de cirugía óptima, y sobre todo el tipo histológico definitivo, el grado histológico definitivo, la profundidad de invasión miometrial, la permeación vasculo-linfática, el resultado de la citología peritoneal, la afectación ganglionar y el estadio FIGO definitivo. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se analizó el tratamiento adyuvante administrado en forma de RT en cualquiera de sus formas, ni en el número de complicaciones de las mismas. Por último, tampoco se hallaron diferencias al analizar el tratamiento adyuvante en forma de quimioterapia ni hormonoterapia [Tablas 76-77].

Además, cuando se diferenció el tipo histológico entre alto y bajo riesgo tampoco se hallaron diferencias significativas para los casos de cada vía de abordaje ($p=0,06$), aunque existía tendencia a hallar más casos de riesgo elevado en el grupo laparoscópico. Asimismo, se empleó el chi-cuadrado para valorar diferencias sobre las complicaciones globales de las diferentes técnicas quirúrgicas utilizadas, no hallándose significación estadística ($p=0,26$), si bien las complicaciones fueron más importantes en el grupo de abordaje mediante laparotomía. Además, analizando por separado las mismas, todas las tardías acontecieron en este grupo ($p=0,05$).

5.4.2 Análisis multivariable de la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad

5.4.2.1 Análisis multivariable mediante regresión de Cox para la supervivencia global

Se ejecutó un modelo de regresión de Cox ajustado por edad, estadio FIGO, tipo histológico (alto riesgo, bajo riesgo y otros), profundidad de invasión miometrial, grado tumoral, permeación linfovascular y vía de abordaje, de cara a hallar variables que fueran estadísticamente significativas independientemente de las demás. Fueron evaluables un total de 358 pacientes (96,5%), existiendo 13 casos con algún valor desconocido y considerados, por tanto, como perdidos.

El tipo histológico se diferenció entre alto riesgo (seroso-papilar, célula clara y adenoescamoso), bajo riesgo (endometriode) y otros. La profundidad de invasión miometrial se diferenció entre menor y mayor al 50%. La vía de abordaje se diferenció entre laparotomía y laparoscopia.

Los valores tomados como referencia dentro de cada variable fueron el estadio Ia, el tipo histológico endometriode, la invasión miometrial inferior al 50%, el grado tumoral bien diferenciado o G1, la permeación linfovascular negativa y el abordaje mediante laparoscopia [Tabla 78].

Tras el análisis multivariable para supervivencia global, las únicas variables estadísticamente significativas fueron el grado tumoral G3 (mal diferenciado) con una *odds ratio* de 11,27 (IC 95% = 1,08-117,35), la edad con una *odds ratio* de 1,09 (IC 95% = 1,04-1,16) y el estadio IVa con una *odds ratio* de 15,11 (IC 95% = 1,25-182,65) [Tabla 78] [Figuras 28-29].

Tabla 78: Cáncer de endometrio HMIVH. Análisis multivariable para supervivencia global (modelo de regresión de Cox)

Variable	p	Hazards ratios	IC 95%
Vía abordaje			
Laparoscopia	Referencia	Referencia	Referencia
Laparotomía	0,97	-	-
Profundidad de Invasión Miometrial			
<50%	Referencia	Referencia	Referencia
>50%	0,51	0,71	0,26-1,96
Tipo Histológico			
Bajo Riesgo	Referencia	Referencia	Referencia
Alto Riesgo	0,92	1,05	0,42-2,64
Otros	0,21	0,27	0,03-2,09
Grado de diferenciación			
G1	Referencia	Referencia	Referencia
G2	0,43	2,50	0,26-24,21
G3	0,04	11,27	1,08-117,35
Edad	0,0008	1,09	1,04-1,16
Permeación linfovascular			
No	Referencia	Referencia	Referencia
Sí	0,70	0,80	0,27-2,42
Estadio FIGO			
Estadio Ia	Referencia	Referencia	Referencia
Estadio Ib	0,79	1,37	0,14-13,80
Estadio Ic	0,95	1,09	0,08-14,56
Estadio IIa	0,98	-	-
Estadio IIb	0,69	1,62	0,15-17,91
Estadio IIIa	0,30	3,87	0,29-50,47
Estadio IIIb	0,99	-	-
Estadio IIIc	0,33	3,46	0,29-41,26
Estadio IVa	0,03	15,11	1,25-182,65

Figura 28: Análisis multivariable: supervivencia global en relación al grado de diferenciación tumoral

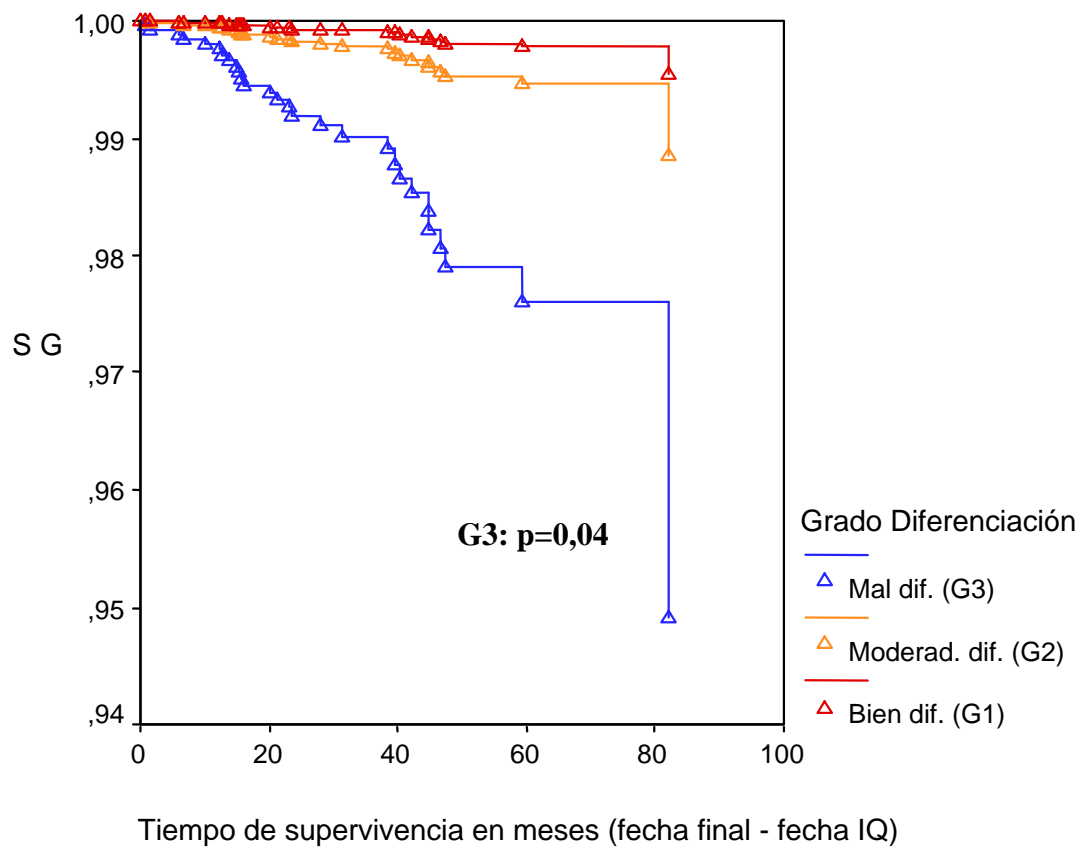
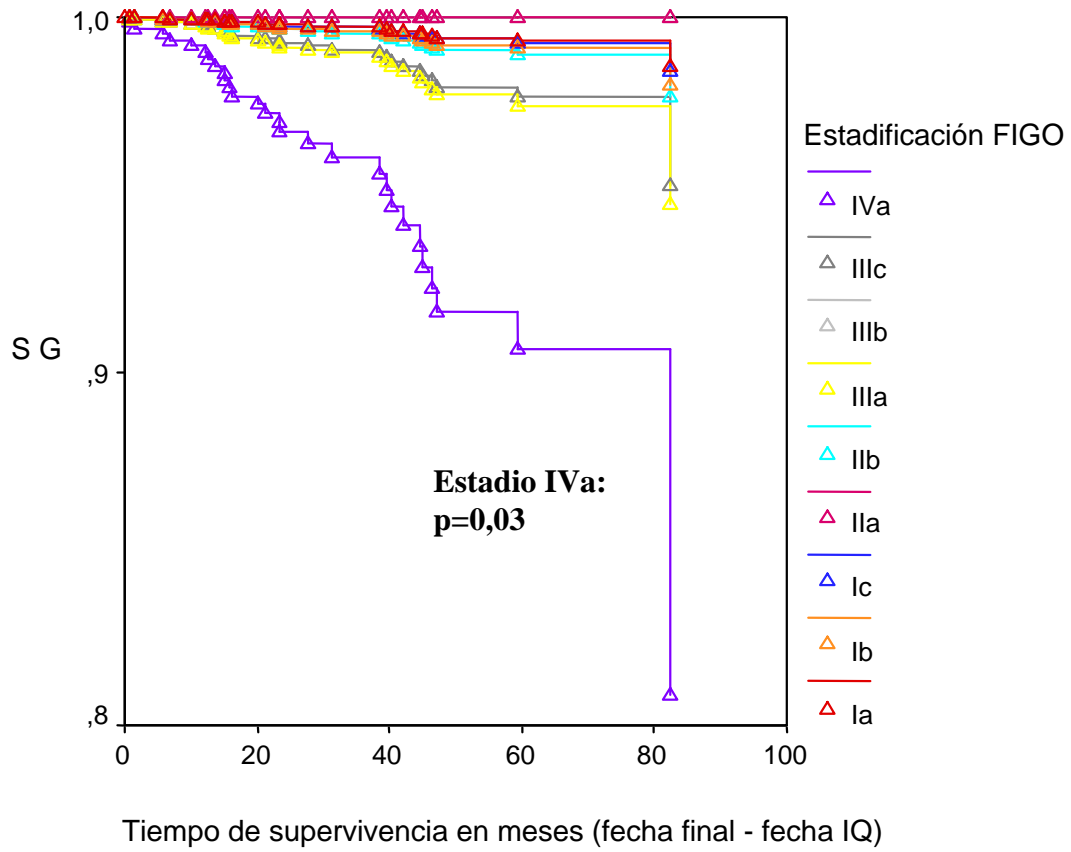


Figura 29: Análisis multivariable: supervivencia global en relación al estadio FIGO



5.4.2.2 Análisis multivariable mediante regresión de Cox para el tiempo libre de enfermedad

También se ejecutó un modelo de regresión de Cox ajustado por las mismas variables, es decir, por edad, estadio FIGO, tipo histológico (alto riesgo, bajo riesgo y otros), profundidad de invasión miometrial, grado tumoral, permeación linfovascular y vía de abordaje, de cara a hallar variables estadísticamente significativas independientemente de las demás. Fueron evaluables un total de 354 pacientes (95,42%), existiendo 17 casos con algún valor desconocido y considerados, por tanto, como perdidos.

De igual forma, el tipo histológico se diferenció entre alto riesgo (seroso-papilar, célula clara y adenoescamoso), bajo riesgo (endometriode) y otros. La profundidad de invasión miometrial se diferenció entre menor y mayor al 50%. La vía de abordaje se diferenció entre laparotomía y laparoscopia.

Los valores tomados como referencia dentro de cada variable también fueron el estadio Ia, el tipo histológico endometriode, la invasión miometrial inferior al 50%, el grado tumoral bien diferenciado o G1, la permeación linfovascular negativa y el abordaje mediante laparoscopia [Tabla 79].

Tras el análisis multivariable para tiempo libre de enfermedad, las únicas variables estadísticamente significativas fueron el tipo histológico de alto riesgo (seroso-papilar, célula clara y adenoescamoso) con una *odds ratio* de 2,72 (IC 95% = 1,16-6,35), la edad con una *odds ratio* de 1,05 (IC 95% = 1,00-1,10) y el estadio IVA con una *odds ratio* de 8,48 (IC 95% = 1,29-55,52) [Tabla 79] [Figuras 30-31].

Tabla 79: Cáncer de endometrio HMIVH. Análisis multivariable para tiempo libre de enfermedad (modelo de regresión de Cox)

Variable	p	Hazards ratios	IC 95%
Vía abordaje			
Laparoscopia	Referencia	Referencia	Referencia
Laparotomía	0,28	3,21	0,38-26,67
Profundidad de Invasión Miometrial			
<50%	Referencia	Referencia	Referencia
>50%	0,79	1,13	0,43-2,96
Tipo Histológico			
Bajo Riesgo	Referencia	Referencia	Referencia
Alto Riesgo	0,02	2,72	1,16-6,35
Otros	0,79	0,84	0,23-3,05
Grado de diferenciación			
G1	Referencia	Referencia	Referencia
G2	0,52	0,59	0,11-2,94
G3	0,72	1,36	0,25-7,28
Edad	0,02	1,05	1,00-1,10
Permeación linfovascular			
No	Referencia	Referencia	Referencia
Sí	0,72	0,84	0,33-2,14
Estadio FIGO			
Estadio Ia	Referencia	Referencia	Referencia
Estadio Ib	0,34	0,40	0,06-2,60
Estadio Ic	0,21	0,20	0,01-2,53
Estadio IIa	0,64	0,54	0,04-6,78
Estadio IIb	0,65	0,64	0,10-4,11
Estadio IIIa	0,12	4,37	0,68-27,94
Estadio IIIb	0,98	-	-
Estadio IIIc	0,18	3,30	0,56-19,30
Estadio IVa	0,02	8,48	1,29-55,52

Figura 30: Análisis multivariable: tiempo libre de enfermedad en relación al tipo histológico

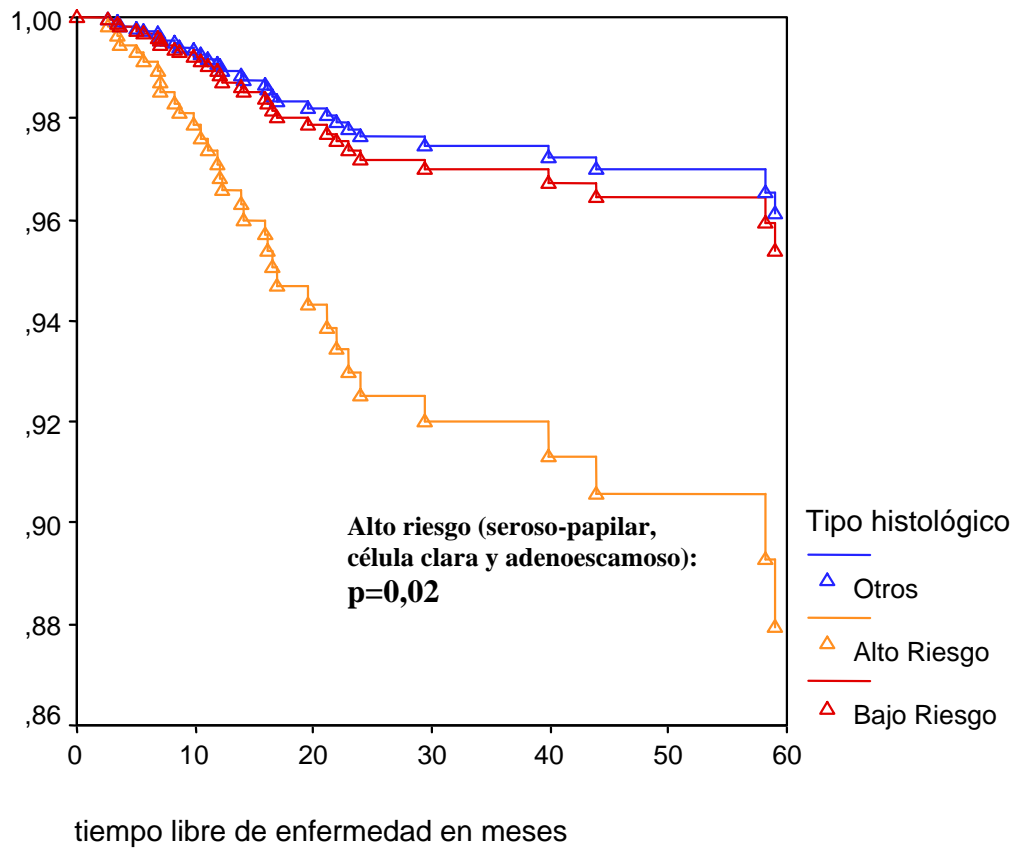
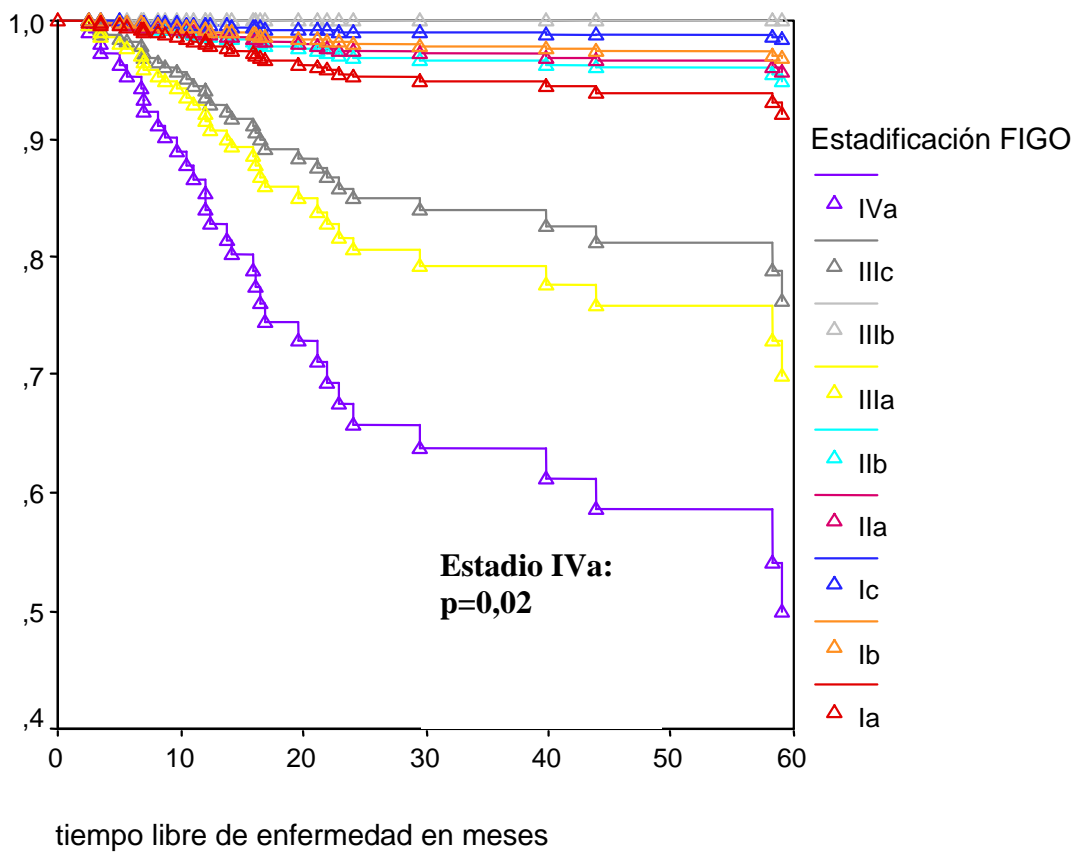


Figura 31: Análisis multivariable: tiempo libre de enfermedad en relación al estadio FIGO



6 DISCUSIÓN

Existen pocas dudas sobre el hecho de que la histerectomía vaginal representa un método quirúrgico eficaz en el tratamiento del cáncer endometrial localizado en el útero, y de que tiene menos complicaciones que el abordaje laparotómico. En numerosas referencias de la literatura se recoge que en determinados cánceres de endometrio en estadio I clínico, la histerectomía vaginal representa una alternativa quirúrgica satisfactoria, con supervivencias del 90 al 95% a los 5 años [176,177]. Massi et al compararon la histerectomía abdominal con la vaginal en casos de cáncer de endometrio en estadio I y observaron que no existían diferencias en la tasa de recurrencia ni en supervivencia [178].

Los principales puntos de controversia acerca de la vía vaginal son la incapacidad de explorar la cavidad abdominal y de realizar la linfadenectomía de los territorios retroperitoneales subsidiarios, así como la imposibilidad de realizar la anexectomía en la totalidad de las pacientes. El avance tecnológico laparoscópico ha hecho posible todas estas limitaciones, y la histerectomía vaginal ha cobrado nuevo auge en el tratamiento ginecológico oncológico, sobre todo en el cáncer de endometrio. La laparoscopia permite visualizar toda la superficie peritoneal, incluso con mayor precisión que la laparotomía, gracias a las ópticas actuales que magnifican el campo de exposición y llegan a rincones poco accesibles. Por otro lado, este procedimiento también posibilita la realización de la anexectomía en todos los casos, de la linfadenectomía pélvica o pélvica-aórtica como parte de la cirugía de estadificación, e incluso de la histerectomía de forma completa en casos de difícil acceso vaginal. En un análisis inicial de la Clínica Mayo sobre el tratamiento del cáncer endometrial precoz se observó que las pacientes tratadas mediante acceso laparoscópico-vaginal tenían menor

pérdida sanguínea, menor estancia hospitalaria, menor dolor postoperatorio y menor tasa de transfusiones sanguíneas que aquéllas tratadas mediante abordaje laparotómico estándar [179]. Estos datos se vieron apoyados en una publicación posterior con mayor casuística y en la cual quedaba establecido que el abordaje laparoscópico-vaginal presentaba unas diferencias, en estos aspectos comentados, que eran estadísticamente significativas y favorables [136]. En análisis similares, otros autores llegaron a conclusiones semejantes, e incluso constataron que los costes hospitalarios globales eran menores en el grupo del abordaje laparoscópico-vaginal debido a una menor hospitalización [131]. Otras publicaciones que reflejan una menor estancia, en torno a 2,4-2,9 días de media, apoyan igualmente dicho abordaje, si bien también relatan que cuando se añaden procedimientos quirúrgicos a la propia intervención oncológica o cuando se realizan conversiones a laparotomía este tiempo aumenta [138]. Estas pacientes pueden beneficiarse de esta técnica quirúrgica, con menor morbilidad y una más rápida y confortable recuperación postoperatoria, y un posible inicio más precoz de los tratamientos complementarios cuando estuvieran indicados.

La bibliografía refleja una tasa global de conversiones en torno al 15%, debido principalmente a síndrome adherencial, a complicaciones intraoperatorias y a la obesidad [136]. Hay autores que desaconsejan el uso de energía monopolar en la práctica de hemostasia intraoperatoria, por el arco eléctrico que puede producir [136], si bien en nuestra casuística no hemos tenido accidentes hemorrágicos graves que obligaran a realizar una conversión, por lo cual estamos en desacuerdo por ahora con tal actitud.

El desarrollo de hernias en la zona de entrada de los trócares debería ser una complicación evitable, para lo cual se debe realizar sistemáticamente un cierre de la aponeurosis en los orificios.

La extracción de los anejos de tamaño normal debería constituir una parte fundamental de la cirugía de estadificación que propone la FIGO, para eliminar las metástasis subclínicas y para evitar una posible neoplasia futura de ovario, si bien en análisis retrospectivos no hubo cambios en la supervivencia cuando se conservaron los ovarios de apariencia normal. Existen tres casos en la literatura que informan de metástasis de cáncer endometrial en la zona de entradas de los trócares (*metástasis por site*) [180-182], y aunque parecen representar casos esporádicos y anecdóticos es aconsejable tomar medidas profilácticas como son la evacuación del tejido linfoganglionar en bolsas extractoras e irrigar los orificios con suero fisiológico o povidona yodada [133]. No obstante, insistiendo en el tema, es difícil concebir que las zonas de punción y el dióxido de carbono produzcan una variación en el comportamiento biológico de las células del cáncer endometrial. También se ha publicado un artículo sobre una recidiva en una incisión de Pfannenstiel en un cáncer de endometrio estadio Ib y grado 2 [183] y otro sobre una recurrencia en una laparotomía [184].

El seguimiento medio de nuestra serie quizás es demasiado breve para establecer conclusiones totalmente válidas o comparaciones en cuanto a recurrencia y tasa de supervivencia, si bien cabe decir que la mayoría de las recaídas tienen lugar en los dos primeros años de seguimiento (75-80%) [166] y esto nos ha permitido realizar una evaluación precoz de los resultados.

Es importante la selección de pacientes que van a someterse a la intervención laparoscópica-vaginal, debido al tamaño uterino o a lesiones cercanas a la serosa uterina, para que sea posible extraer intacto el útero a través de la vagina. El riesgo de recaída después de una posible morcelación es desconocido, si bien los principios del buen hacer oncológico exigen la extracción completa del útero para evitar una posible

contaminación por implantación de células tumorales. El procedimiento laparoscópico completo es una alternativa válida para aquellas pacientes con difícil acceso vaginal o difícil descenso del útero. Este abordaje, asimismo, también tiene ventajas inherentes que lo hacen preferible a la vía abdominal. No obstante, sólo se consiguen ventajas con la laparoscopia en manos de cirujanos ginecológicos que conozcan las técnicas endoscópicas y abiertas. Sin esta premisa será difícil obtener buenos resultados con el mencionado abordaje laparoscópico.

6.1 DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Se presentaron dos dificultades principalmente en la realización de este trabajo:

a) Podría existir un sesgo en la selección de las pacientes por varios motivos:

- El estudio comparativo no era aleatorio aunque sí era parcialmente prospectivo.
- Las pacientes con factores de riesgo anestésicos (ASA III o IV [175]) no podían seguir el tratamiento por laparoscopia debido a las complicaciones que presentan con elevadas presiones de CO₂ (neumoperitoneo) y pronunciados espacios de tiempo en posición de Trendelenburg.
- Las pacientes con sospecha de enfermedad avanzada durante la laparoscopia podían ser subsiarias de conversión a laparotomía para realizar la cirugía completa, cuando no fuera posible vía laparoscópica por dificultades técnicas (citorreducción óptima).

Esta selección de las pacientes se debe a que todavía no se ha establecido cuáles son las pacientes que pueden beneficiarse más de éste tipo de técnica, a pesar de que el

tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio mediante laparoscopia se ha demostrado que es realizable, que es seguro y que puede presentar las mismas garantías que el tratamiento mediante laparotomía. Mediante este sesgo de selección pretendemos eliminar del tratamiento aquellas pacientes con un riesgo muy elevado, y podemos centrar en la comparación de pacientes con un riesgo intermedio o pequeño.

Para contrarrestar el efecto negativo de esta selección de pacientes, en el análisis de los resultados se realizó una estratificación por estadios de la enfermedad. El estadio de la enfermedad, junto con la afectación ganglionar, son los factores de pronóstico sobre la supervivencia más importantes en el cáncer de endometrio.

b) Posible sesgo en la realización de la técnica quirúrgica por laparoscopia:

Si bien el equipo de Ginecología Oncológica posee una experiencia algo más limitada en la realización del acto quirúrgico de estadificación del cáncer de endometrio por laparoscopia, no creemos que esto suponga un sesgo a tener en cuenta a la hora de comparar ambas técnicas.

En el grupo de pacientes tratadas mediante laparotomía incluimos aquellas que se trataron a partir de enero de 1995, cuando comenzamos asimismo a realizar esta estadificación de forma sistemática por vía laparotómica. De esta manera, en el estudio se incluyen los dos períodos de aprendizaje de ambas técnicas, lo que disminuye las posibilidades de sesgos.

6.2 COMPARACIÓN DE DATOS QUIRÚRGICOS ENTRE LAS DOS VÍAS DE ABORDAJE

En la comparación de los datos intraoperatorios de los dos abordajes quirúrgicos, en cuanto a tiempo operatorio, sangrado y requerimiento de transfusión sanguínea, estancia hospitalaria y número de ganglios retroperitoneales obtenidos (pélvicos y aórticos), tras el análisis estadístico, se obtuvieron diferencias significativas que se muestran en la tabla 75. Las pacientes con cáncer de endometrio estadio I clínico que se intervinieron por cirugía laparoscópica-vaginal tuvieron significativamente un mayor tiempo operatorio, un menor sangrado y necesidad de transfusiones, una menor estancia hospitalaria y un mayor número de ganglios obtenidos para estudio (medida indirecta de que la estadificación quirúrgica es correcta), y todo ello con un porcentaje similar de cirugías consideradas como óptimas y sin más complicaciones.

6.2.1 Tiempo quirúrgico

En cuanto al primer punto, el tiempo operatorio, fue mayor en el grupo laparoscópico en aproximadamente 42 minutos. En concreto, el tiempo medio del total procedimiento fue de 192,5 minutos para el abordaje laparoscópico y de 150,3 minutos para el procedimiento laparotómico. Esta diferencia mostró significación estadística, $p < 0,001$. Es necesario remarcar que progresivamente se ha ido disminuyendo el tiempo operatorio con la experiencia y con la familiarización de los utensilios endoscópicos utilizados en el procedimiento. De esta manera, los mayores tiempos recogidos se obtuvieron en los primeros casos, cuando todavía no existía una suficiente experiencia acumulada. No obstante, el hecho de tener experiencia en laparoscopia ginecológica no

avanzada y en cirugía oncológica abdominal fue importante para acortar la curva de aprendizaje. También es necesario comentar que el abordaje laparoscópico lleva implícito una serie de pasos que aumentan el tiempo global de la intervención, como son la extracción de los ganglios linfáticos en bolsas endoscópicas y el cambio de posición final para efectuar la histerectomía vaginal. En cuanto al tiempo medio del procedimiento laparotómico cabe decir que es similar al observado por otros autores [185-190].

Cuando se realiza una revisión de la literatura también se encuentra un mayor tiempo global en la práctica de la cirugía de estadificación por vía laparoscópica.

Magriná et al [136] describen una duración media de la intervención de 194,1 minutos (rango, 105-570) en 56 pacientes evaluables, frente a 142 minutos cuando se empleó el abordaje abdominal [179]. Realizan la linfadenectomía aórtica laparoscópica en únicamente el 37,5% de los casos, pero realizan otros procedimientos quirúrgicos al 50% de las pacientes.

Holub et al [135] describen, en un estudio multicéntrico de 68 pacientes evaluables con cáncer de endometrio estadio I clínico que recibieron tratamiento mediante abordaje laparoscópico, un tiempo operatorio medio de 168,6 minutos, si bien únicamente realizan linfadenectomía en el 75% de las pacientes.

Hidlebaugh et al [132] describen un tiempo medio para la intervención laparoscópica de 158 minutos (rango, 80-364) para 29 casos, si bien todos los casos fueron carcinomas endometrioides y sólo realizaron linfadenectomía pélvica en el 27% de las pacientes. No describieron ningún caso con linfadenectomía aórtica por esta vía de abordaje.

Mettler et al [191], en una serie de 38 casos de cánceres de endometrio intervenidos por vía laparoscópica, describen un tiempo operatorio con un rango entre

150 y 240 minutos. En su serie sólo describen la realización de linfadenectomías en el territorio pélvico.

Spirtos et al [192] describen un tiempo operatorio medio en el abordaje laparoscópico de 173 minutos (rango, 115-440) para 35 casos con cáncer de endometrio, si bien 8 de estos casos habían sido previamente hysterectomizados y se realizó la linfadenectomía laparoscópica para completar la cirugía de estadificación. En sus comentarios reflejan que el tiempo quirúrgico fue decreciendo a medida que aumentaba la experiencia de los cirujanos con el manejo de estos procedimientos.

Eltabbakh GH [193] describe en un estudio prospectivo con 75 pacientes un tiempo operatorio medio de 191,5 minutos, si bien encuentra una disminución progresiva del mismo a medida que aumenta la experiencia del equipo de cirujanos. De esta forma, describe un tiempo quirúrgico medio de 231,8 minutos para los primeros 25 casos y un tiempo de 167,7 minutos para los últimos 25 casos, siendo esta reducción estadísticamente significativa ($p < 0,001$). No obstante, en sus comentarios siempre habla de que realiza muestreos ganglionares a nivel pélvico y que la linfadenectomía aórtica sólo la realizó en el 21,3% de los casos. Para este autor es fundamental la experiencia en la práctica de cirugía laparoscópica y la familiarización con los instrumentos endoscópicos para disminuir el tiempo quirúrgico global y las complicaciones.

Malur et al [194] describen, en un estudio prospectivo y randomizado con 37 pacientes afectas de cáncer de endometrio intervenidas por cirugía laparoscópica, un tiempo operatorio medio de 176,4 minutos. No obstante, la linfadenectomía pélvica fue realizada sólo en el 67,5% de los casos y la aórtica en el 54%. En este estudio no hallan diferencias significativas cuando comparan este tiempo global con el empleado en el grupo control de abordaje mediante laparotomía.

Langebrette et al [195] describen, en un estudio prospectivo con 27 pacientes afectas de cáncer endometrial estadio I, un tiempo operatorio medio para el abordaje laparoscópico de 143 minutos.

Manolitsas et al [188] describen un total de 161 casos de cáncer endometrial tratado mediante abordaje laparoscópico exclusivo, sin combinación con la vía vaginal, y lo comparan con 230 casos que tuvieron un abordaje laparotómico. Describen un tiempo operatorio medio de 138 minutos (rango, 38-275), si bien sólo realizan la linfadenectomía en el 37% de los casos y en la mayoría de ocasiones está limitada al territorio pélvico. Además, este tiempo global está parcialmente sesgado pues sólo es representativo de pacientes a las cuales no se les realizó ningún otro procedimiento electivo y tampoco toma en cuenta los casos en que hubo que modificar la técnica quirúrgica. Al igual que sucede con nuestros resultados, encuentran un tiempo global incrementado con respecto a la técnica laparotómica, de forma estadísticamente significativa.

Gemignani et al [189] describen 69 casos de cáncer endometrial inicial intervenidos por cirugía laparoscópica y lo comparan con un grupo control operado mediante cirugía abdominal (251 casos). El tiempo quirúrgico de la vía laparoscópica fue de 214,6 minutos y el de la vía laparotómica de 144,5 minutos, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Las pacientes intervenidas laparoscópicamente tenían menor peso ($p < 0,05$) y únicamente realizan linfadenectomía en el 16% de los casos por esta vía, datos que demuestran que se trataba de un estudio con una población heterogénea en cuanto a estadios y procedimientos efectuados.

Lim et al [196] detallan una serie de 40 pacientes con cáncer endometrial intervenidos por cirugía endoscópica-vaginal. El tiempo operatorio fue de 112 minutos

en el 30% de los casos en los cuales realizan sólo la linfadenectomía del territorio pélvico.

Scribner et al [197] describen una de las series más numerosas de pacientes con cáncer de endometrio operadas mediante abordaje laparoscópico-vaginal. Incluyeron 95 pacientes con tumores precoces en los cuales realizaron siempre la linfadenectomía pélvica y aórtica, con un tiempo medio de 240 minutos (rango, 67-692). Este tiempo es importante para realizar una comparación con el presentado en nuestra serie (que fue sensiblemente inferior) porque hicieron el procedimiento de una forma muy semejante, es decir, completando la cirugía de estadificación en la mayoría de los casos.

Fram [198] publica una serie de 29 pacientes con cáncer endometrial en estadio I en las cuales se realizó cirugía laparoscópica y compara los resultados con un grupo control operado mediante laparotomía. El tiempo quirúrgico medio del primer procedimiento fue de 150 minutos (rango, 70-215) pero no realizaron linfadenectomía en todos los casos, y cuando se llevó a cabo fue solamente pélvica.

Los tiempos quirúrgicos globales empleados en el tratamiento del cáncer de endometrio mediante abordaje laparoscópico-vaginal o laparoscópico exclusivo pueden observarse en su totalidad en la tabla 80. En definitiva, nuestro tiempo operatorio global para la realización de la estadificación quirúrgica del cáncer endometrial por vía laparoscópica está en concordancia con los resultados publicados por la mayoría de los autores y, al igual que la mayoría de ellos, encontramos diferencias estadísticamente significativas si lo comparamos con el tiempo empleado en el procedimiento por vía laparotómica, que es menor. En nuestros resultados cabe destacar que la linfadenectomía, tanto pélvica como aórtica, se realiza en un mayor porcentaje de casos y este hecho puede incrementar el tiempo operatorio medio del procedimiento de estadificación.

Tabla 80: Tiempos quirúrgicos totales (promedios) de la vía laparoscópica para el tratamiento del cáncer de endometrio

Autor/año	N	Tiempo medio (rango)(minutos)	Tipo de linfadenectomía
Spirtos, 1995 [192]	35	173 (115-440)	P-Ao
Hidlebaugh, 1997 [⌘] [132]	29	158 (80-364)	P
Magriná, 1999 [136]	56	194,1 (105-570)	P-Ao
Holub, 1999 [⌘] [135]	68	168,6	P-Ao
Mettler, 1999 [⌘] [191]	38	(150-240)	P
Gemignani, 1999 [⌘] [189]	69	214,6	P-Ao
Eltabbakh, 2000 [⌘] [193]	75	191,5	P-Ao
Lim, 2000 [⌘] [196]	40	112	P
Malur, 2001 [⌘] [194]	37	176,4	P-Ao
Scribner, 2001 [197]	95	240 (67-692)	P-Ao
Langebrekke, 2002 [195]	27	143	P
Manolitsas, 2002 [⌘] [188]	161	138 (38-275)	P-Ao
Fram, 2002 [⌘] [198]	29	150 (70-215)	P
Gil, 2004	55	192,5 (105-275)	P-Ao
N Total (y media)	814	175 minutos	-

N: número de pacientes; P: pélvica; Ao: aórtica; ⌘: la práctica de la linfadenectomía (pélvica/aórtica) es inconstante en su serie y es realizada en base a factores de riesgo morfológicos

6.2.2 Sangrado intraoperatorio y requerimiento de transfusión

Según nuestros resultados, el sangrado quirúrgico medio en el grupo laparoscópico fue de 265,1 mL (SD±120,6; rango, 100-700), mientras que en el grupo laparotómico fue de 458,9 mL (SD±337,6; rango, 100-3.700). Esta diferencia de 194

mL fue estadísticamente significativa, con una $p < 0,001$. La magnificación del campo quirúrgico que obtienen los actuales sistemas ópticos de endoscopia permiten una mejor visualización de los pequeños vasos con el consiguiente mayor control de la hemostasia, y esto se refleja en una menor pérdida hemática durante todo el procedimiento. Por ello, cuando determinamos en todas las pacientes las cifras de hemoglobina y hematocrito previos y posteriores a la cirugía (medida indirecta del sangrado intraoperatorio) se observó que hubo igualmente una menor disminución de estas tasas en las pacientes intervenidas por cirugía laparoscópica. La tasa de hemoglobina disminuyó un promedio de 1,7 g/dl ($SD \pm 0,9$) en el grupo laparoscópico y un promedio de 2,8 g/dl ($SD \pm 1,4$) en el grupo laparotómico, hallándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, $p < 0,001$. De igual forma, la tasa de hematocrito disminuyó una media de 5,1% ($SD \pm 3,3$) en el abordaje por laparoscopia y una media de 8,1% ($SD \pm 5,8$) en el abordaje mediante laparotomía, también con diferencia significativa ($p < 0,001$). Por otro lado, hubo una única transfusión en los casos intervenidos mediante cirugía laparoscópica (1,8%), mientras que hubo 21 casos en las pacientes operadas por vía abdominal (6,6%). Esta diferencia también fue estadísticamente significativa a favor del grupo laparoscópico ($p < 0,001$).

Todos estos hallazgos mostraron una clara concordancia entre ellos y con la hipótesis de que la cirugía por vía endoscópica tiene un menor sangrado intraoperatorio, de forma significativa, y que requiere un menor número de transfusiones perioperatorias.

Cuando se analiza este hallazgo en los diferentes datos publicados por determinados autores que realizan el procedimiento de estadificación por vía laparoscópico-vaginal se halla una concordancia con nuestros resultados. En muchas de las casuísticas existen diferencias reseñables y significativas cuando se analiza la

pérdida sanguínea al comparar las dos vías de abordaje, a favor de la cirugía laproscópica.

Magriná et al [136] describen en su trabajo una pérdida media de sangre por procedimiento de 316,9 mL (rango, 50-1500), con tres casos de transfusión (5,4%).

Holub et al [135] describen una pérdida hemática media durante el procedimiento laparoscópico de 221,7 mL (rango, 50-1600) y no encuentran diferencias significativas al compararla con la del grupo laparotómico. No especifican el número de transfusiones de las dos vías de abordaje. Bidziński et al [199] describen una pérdida no cuantificada pero inferior a 250 mL en 25 pacientes tratadas por abordaje laparoscópico, sin especificar si existió algún caso de transfusión.

Hidlebaugh et al [132] no describen tampoco diferencias significativas en sangrado al comparar las dos vías de abordaje, y detallan una pérdida media en el grupo laparoscópico de 291 mL (rango, 100-1.300), pero sin ningún caso de transfusión en 29 pacientes evaluadas. Mettler et al [191] también describen una pérdida siempre inferior a 300 mL pero no cuantificada, para 38 casos evaluados con cáncer de endometrio y abordaje laparoscópico. En este mismo sentido, Spirtos NM et al [192] también describen pérdidas inferiores a 100 mL con el abordaje laparoscópico y sólo notifican un caso de transfusión en 35 casos operados.

Eltabbakh GH [193] describe una pérdida media de 282 mL en los casos evaluados. No encuentra una disminución significativa en la pérdida acontecida en los últimos casos con respecto a los primeros. Especifica que ocurrieron tres transfusiones (4%).

Malur et al [194] describen, al igual que nosotros, un único caso de transfusión. La pérdida hemática media que observaron fue de 229,2 mL ($SD\pm 190,2$) en el grupo laparoscópico, y de 594 mL ($SD\pm 629,9$) en el grupo laparotómico, con diferencias

estadísticamente significativas, $p < 0,001$. De igual manera que nuestro grupo, realizan un análisis de las tasas de hemoglobina existentes en la fase previa a la cirugía y posteriormente, hallando una disminución significativamente mayor en las pacientes intervenidas por cirugía laparotómica ($p=0,03$).

Manolitsas et al [188] no describen un sangrado medio de los procedimientos quirúrgicos, pero especifican que en el grupo laparoscópico un 4% requirieron transfusión, sin diferencias significativas con respecto al grupo laparotómico ($p=0,13$). No obstante, especifican que en el grupo laparoscópico los sangrados mayores tuvieron lugar con menor frecuencia ($p=0,02$).

Gemignani et al [189] describen una pérdida hemática estimada en el grupo laparoscópico de 219 mL y de 215 mL en el abordaje laparotómico de control, sin diferencias significativas entre ambas vías. No especificaron en número de transfusiones en ambas vías quirúrgicas.

Lim et al [196] no describen el sangrado intraoperatorio pero hubo 3 transfusiones en los 40 casos intervenidos.

Scribner et al [197] publican una pérdida sanguínea media aproximada de 321 mL (rango, 50-1.000) en las pacientes operadas mediante laparoscopia frente a una pérdida media de 710 mL en el grupo laparotómico, con diferencias significativas ($p=0,005$). Tuvieron una tasa de transfusión en la laparoscopia del 15,1%, significativamente menor a la del grupo laparotómico ($p=0,002$), si bien es necesario comentar que el grupo control en este caso fueron pacientes que sufrieron una conversión en el transcurso de la laparoscopia. La tasa de conversión descrita por estos autores fue muy elevada, del orden del 30%. Estas cifras son significativamente peores a las observadas en nuestra serie en la cual también se realizó la estadificación quirúrgica de forma habitual.

Fram [198] describe una menor pérdida de sangre en las pacientes intervenidas por cirugía laparoscópica (promedio de 145 mL) frente a las intervenidas mediante laparotomía (promedio de 501 mL), con diferencias significativas ($p < 0,05$). Tuvieron un caso de transfusión en las 29 pacientes del grupo laparoscópico.

Eltabbakh [200] publica en un artículo más reciente una serie con 100 casos de cáncer de endometrio operados por abordaje laparoscópico y describe una pérdida hemática de 200 mL (rango, 50-1400), pero no especifica el número de transfusiones.

Estos resultados [Tabla 81], una vez más, están en concordancia con los presentados en este estudio, si bien es necesario comentar que nuestra tasa de transfusión es realmente baja, lo cual cobra mayor importancia si hacemos hincapié en que se realizó la linfadenectomía pélvica en todos los casos y la aórtica en un porcentaje superior al 50%. Además, en nuestra casuística, no se recogieron accidentes vasculares importantes que son los que normalmente obligan a realizar maniobras urgentes de hemostasia, conversiones y transfusiones. La pérdida hemática media y la tasa de transfusiones que obtuvimos, además, fueron significativamente inferiores al compararlas con las acontecidas en el abordaje laparotómico, las cuales a su vez, pueden equipararse a los resultados publicados por otros autores, o incluso son menores [132,135,178,185-188,194,201-203].

Tabla 81: Sangrado quirúrgico (promedio-rango) y número de transfusiones en el tratamiento del cáncer endometrial por abordaje laparoscópico-vaginal

Autor/año	N	Sangrado-rango (mL)	Transfusiones N (%)
Spirtos, 1995 [192]	35	<100	1 (2,9)
Hidlebaugh, 1997 [⌘] [132]	29	291 (100-1.300)	0
Bidziński, 1998 [⌘] [199]	25	<250	NE
Magriná, 1999 [136]	56	316,9 (50-1.500)	3 (5,4)
Holub, 1999 [⌘] [135]	68	221,7 (50-1.600)	NE
Mettler, 1999 [⌘] [191]	38	<300	NE
Gemignani, 1999 [⌘] [189]	69	219	NE
Eltabbakh GH, 2000 [⌘] [193]	75	282	3 (4)
Lim, 2000 [⌘] [196]	40	NE	3 (7,5)
Malur, 2001 [⌘] [194]	37	229,2	1 (2,7)
Scribner, 2001 [197]	95	321 (50-1.000)	14 (15,1)
Manolitsas, 2002 [⌘] [188]	161	NE	6 (4)
Fram, 2002 [⌘] [198]	29	145	1 (3,5)
Eltabbakh, 2002 [⌘] [200]	100	200 (50-1.400)	NE
Gil, 2004	55	265,1 (100-700)	1 (1,8)
N Total (y medias)	912	241 mL	(4,69%)

N: número de pacientes; NE: no especificado; mL: mililitros; ⌘: la práctica de la linfadenectomía (pélvica/aórtica) es inconstante en su serie y es realizada en base a factores de riesgo morfológicos

6.2.3 Estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria media en las pacientes con cáncer de endometrio intervenidas por abordaje laparoscópico-vaginal fue de 4,1 días (SD±1,8; rango, 2-13)

mientras que fue de 9,9 días ($SD\pm 7,6$; rango, 4-50) en el grupo intervenido mediante laparotomía. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p<0,001$). Esta variable analizada representó uno de nuestros objetivos al plantearnos el estudio. La cirugía laparoscópica, con un acceso menos invasivo, permite una más rápida recuperación de la paciente lo cual repercute en una menor estancia hospitalaria postoperatoria, de forma significativa. Un hipotético menor sangrado intraoperatorio, como hemos demostrado, una menor estancia en las salas de reanimación, la recuperación más rápida del peristaltismo intestinal, la deambulacion más precoz y el menor trauma quirúrgico permiten la mejor recuperación de la paciente, el alta hospitalaria más precoz y la reincorporación a la vida activa también más rápida. Por otro lado, estas consideraciones pueden tener un beneficio en cuanto a costes económicos, pues estas pacientes intervenidas por laparoscopia podrían tener un menor gasto hospitalario y social [131], si bien este tema no ha sido un objetivo de nuestro estudio. Es necesario comentar que las pacientes fueron dadas de alta cuando se hallaron en situación de ser autosuficientes, sin necesidad de ayuda por parte de personal sanitario. La estancia media de pacientes intervenidas mediante laparotomía fue equiparable a la observada por otros grupos con un número importante de pacientes [178,185,187-189,194].

Estos resultados obtenidos también están en concordancia con los resultados publicados por otros autores que realizan laparoscopia. Magriná et al [136] describen una estancia media de 3,9 días (intervalo, 1-15) para la cirugía laparoscópica del cáncer de endometrio, y hallan diferencia estadísticamente significativa al compararla con un grupo de pacientes operadas por vía abdominal en un estudio anterior, que fue de 7,4 días [179].

Holub et al [135] describen una estancia media en el grupo laparoscópico de 5,4 días (rango, 3-16) y de 9,8 días (rango, 7-16) en el grupo laparotómico, con diferencias significativas ($p=0,005$). Hidlebaugh et al [132] también describen una menor estancia para las pacientes operadas por cirugía laparoscópica de forma significativa al compararla con el grupo de pacientes operadas mediante una laparotomía ($p<0,001$). Concretamente, la estancia media del grupo laparoscópico fue de 2,3 días (rango, 1-7) y la del grupo laparotómico fue de 5,1 días (rango, 3-14).

Spirtos et al [192] describen una estancia media en su grupo laparoscópico de 2,69 días (rango, 1-7), si bien tuvieron algunos casos de reingreso hospitalario precoz por complicaciones.

Eltabbakh et al [186] también describen en este estudio con 40 pacientes obesas una menor estancia hospitalaria si eran intervenidas por laparoscopia y lo comparan con un grupo control (abordaje abdominal), hallando una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). La estancia para el grupo laparoscópico fue de 2,5 días (rango, 1-7) y de 5,6 días (rango, 1-24) para el grupo laparotómico. Este estudio es importante porque demuestra que la cirugía laparoscópica es posible en pacientes con obesidad ($IMC>30$) afectas de un cáncer de endometrio. El IMC medio en su estudio fue de 35,8 ($SD\pm 5,8$) y describen una tasa de complicaciones similar a la cirugía abdominal, pero obtienen mayor número de ganglios y con una tasa de conversiones sólo del 7,5%. El mismo autor [200], más recientemente, describe en una serie más amplia de pacientes una estancia media de 2 días, también significativamente inferior a la presentada por un grupo control de pacientes operadas por laparotomía ($p<0,001$).

Malur et al [194] describen, en su estudio prospectivo con 70 pacientes, una estancia media en el grupo laparoscópico de 8,6 días y de 11,7 días en el grupo intervenido mediante laparotomía, con diferencia significativa ($p<0,001$). Langebrekke

et al [195] publican una estancia media de 4,3 días en el grupo laparoscópico y de 6,2 días en el grupo laparotómico, con diferencia significativa ($p < 0,05$).

Manolitsas et al [188] también describen una diferencia estadísticamente significativa en sus resultados ($p < 0,001$). Las pacientes operadas por vía laparoscópica tuvieron una estancia media de 4,3 días (rango, 1-21), significativamente inferior a la del grupo operado por cirugía abierta, que fue de 8,5 días (rango, 3-35).

Gemignani et al [189] describen una estancia hospitalaria media de 2,9 días en el grupo de pacientes con cáncer de endometrio que fueron operadas por cirugía laparoscópica, y de 6,7 días en el grupo que tuvo un abordaje mediante laparotomía. Hubo significación estadística en esta comparación ($p < 0,05$). Lim et al [196] describen en su pequeña casuística una estancia media de 4,2 días, muy similar a la presentada en nuestra serie.

Scribner et al [197] informan de una estancia en el grupo laparoscópico de 2,8 días, significativamente inferior a la que presentaron las pacientes que requirieron una conversión a laparotomía, $p < 0,0001$. Los mismos autores informaron en una publicación previa [190] una estancia media de 3 días para pacientes de edad avanzada que eran intervenidas por cirugía laparoscópica. Con estos datos demostraron que la completa cirugía de estadificación (la linfadenectomía se practicó en todos los casos) no prolongó la estancia postoperatoria.

Fram [198] también informa de una estancia significativamente menor en el grupo laparoscópico, que fue de 2,3 días, al compararla con la del grupo de pacientes operadas por laparotomía ($p < 0,05$). Todas estas comparaciones pueden verse en la tabla 82.

Tabla 82: Estancia media hospitalaria en el cáncer de endometrio. Pacientes intervenidas por cirugía laparoscópica en comparación con pacientes operadas por vía laparotómica

Autor/año	Laparoscopia (días)	Laparotomía (días)	p (t Student)
Hidlebaugh, 1997 [⌘] [132]	2,3	5,1	p<0,001
Magriná, 1999,1995 [136,179]	3,9	7,4	p<0,05
Holub, 1999 [⌘] [135]	5,4	9,8	p=0,005
Gemignani, 1999 [⌘] [189]	2,9	6,7	p<0,05
Eltabbakh, 2000 [⌘] [186]	2,5	5,6	p<0,001
Malur, 2001 [⌘] [194]	8,6	11,7	p<0,001
Scribner, 2001 [197]	2,8	5,6	p<0,0001
Scribner, 2001 [190]	3	5,8	p<0,001
Langebrette, 2002 [⌘] [195]	4,3	6,2	p<0,05
Manolitsas, 2002 [⌘] [188]	4,3	8,5	p<0,001
Fram, 2002 [⌘] [198]	2,3	5,5	p<0,05
Eltabbakh, 2002 [⌘] [200]	2	5	p<0,001
Gil, 2004	4,1	9,9	p<0,001
Promedio del total	3,72	7,13	p<0,001

N: número de pacientes; [⌘]: la práctica de la linfadenectomía (pélvica/aórtica) es inconstante en su serie y es realizada en base a factores de riesgo morfológicos

6.2.4 Ganglios retroperitoneales obtenidos (pélvicos y aórticos)

En nuestro estudio, analizando la cantidad de ganglios extraídos por el procedimiento laparoscópico, y diferenciando entre pélvicos y aórticos, se observó que la media de ganglios pélvicos extirpados fue de 16,64 (SD±5,63; rango, 9-30 ganglios), en las 55 pacientes analizadas. Por lo que se refiere al número medio de ganglios

aórticos extirpados a las 28 pacientes que se consideraron tributarias fue de 7,04 (SD±3,44; rango, 2-13). Al realizar un promedio conjunto, el resultado fue de 20,23 ganglios por paciente (23,68 ganglios si sólo se contabilizan las 28 pacientes con linfadenectomía completa pélvica y aórtica). Hubo afectación metastásica ganglionar en un total de 5 pacientes, que representó el 9,1%, todas ellas en los ganglios pélvicos.

Analizando el número de ganglios obtenidos mediante laparotomía, y diferenciando entre pélvicos y aórticos, se observó que la media de adenopatías pélvicas extirpadas fue de 11 (SD±6,3; rango, 1-43), en las 283 pacientes evaluables (89,56% del total). No se realizó linfadenectomía pélvica en el 10,44% de los casos, de los cuales en el 3,8% (12 casos) fue por hallar el cáncer de forma casual en la histerectomía o tener un diagnóstico pre/peroperatorio de hiperplasia atípica, en el 2,5% (8 casos) por obesidad mórbida y en el resto por riesgo anestésico elevado (ASA IV [175]), demencia senil y concomitancia con otra neoplasia con metástasis (cáncer de mama). En referencia al número medio de ganglios aórticos obtenidos en las 156 pacientes (49,4%) que se consideraron tributarias fue de 3,6 (SD±2,5; rango 1-13). Al realizar un promedio conjunto, el resultado fue de 13 ganglios por paciente (14,6 ganglios si sólo se contabilizan las 156 pacientes con linfadenectomía completa pélvica y aórtica). Hubo afectación metastásica ganglionar en el territorio pélvico en 31 pacientes, que representa el 9,8% del total de pacientes del grupo laparotómico, y el 10,95% de las estudiadas mediante linfadenectomía. Existió afectación de ganglios aórticos concomitantemente con afectación de ganglios ilíacos en 11 pacientes, que representa el 3,48% del total, y el 7% de los análisis aórticos. Sólo 5 pacientes tuvieron ganglios aórticos positivos en ausencia de afectación ganglionar pélvica, lo que supone el 1,58% del total, y el 3,2% de las pacientes con linfadenectomía completa en el grupo laparotómico (pélvica y aórtica). Si contabilizamos el total de pacientes de ambos grupos con linfadenectomía

completa, el porcentaje de afectación ganglionar aórtica en ausencia de afectación pélvica fue del 2,7%.

Este último hallazgo concuerda con diferentes publicaciones de la literatura, que refieren afectación ganglionar aórtica en alrededor del 2% de los casos si existen ganglios pélvicos negativos [111,115,185,203-208]. Por otro lado, existió afectación ganglionar aórtica en el 35,5% de los casos en los que hubo afectación ganglionar pélvica, porcentaje algo inferior al informado por otros autores, que describen una tasa del 45-60% [205,206,209,210,115,185], lo que certifica la importancia de completar la linfadenectomía aórtica como parte de la cirugía de estadificación. Algunos autores incluso creen que cuando existen ganglios pélvicos positivos y no se ha realizado la linfadenectomía aórtica se debería reestadificar a la paciente o extender el campo de la RT [205].

En conjunto, con las dos vías de abordaje, un total de 41 pacientes tuvieron afectación ganglionar en nuestra serie, ya fuera del territorio pélvico, del territorio aórtico o de ambos, que representa el 11,1% de todas las pacientes y el 22,3% de aquéllas con estudio ganglionar completo (pélvico y aórtico). Se realizó un análisis mediante chi-cuadrado de estas pacientes con afectación ganglionar retroperitoneal (41 casos), y se relacionó este hallazgo con diversos parámetros morfológicos, tales como la profundidad de invasión miometrial, la permeación del espacio linfo-vascular, el tipo histológico (bajo y alto riesgo) y el grado de diferenciación tumoral, para hallar factores predictivos de afectación linfática. Se observó significación estadística ($p < 0,001$) para todas estas asociaciones, de forma que los tumores con mayor profundidad de invasión, con peor grado histológico, de alto riesgo y con permeación linfovascular tuvieron mayor porcentaje de afectación ganglionar.

Analizando nuestros resultados puede deducirse que se consiguió realizar la totalidad de la cirugía de estadificación en la gran mayoría de casos, por lo que la cifra de cirugías consideradas óptimas también fue superior al 98%, en ambas vías de abordaje. Esto es destacable, porque la linfadenectomía es el procedimiento que se realiza con menor frecuencia en la estadificación del cáncer de endometrio. Hay autores que opinan que la linfadenectomía aórtica laparoscópica es difícil por existir desorientación en el campo quirúrgico, por tener que retraer el paquete intestinal, por la proximidad ureteral a los grandes vasos y por obesidad, por lo que concluyen que debe realizarse sólo cuando la paciente tenga factores de riesgo de afectación ganglionar aórtica [193].

Las razones de muchos autores para no practicar sistemáticamente esta linfadenectomía, que no hemos de olvidar que está incluida en la estadificación FIGO, que representa uno de los factores de pronóstico más importantes y que puede condicionar terapias adyuvantes a la cirugía son, entre otras: a) escasa afectación ganglionar en tumores con tipos histológicos de bajo riesgo, con infiltración miometrial inferior al 50%, con grados G1-G2, con ausencia de permeación linfovascular y en estadios iniciales; b) edad avanzada de las pacientes, a menudo con patologías médicas asociadas e incluso otras neoplasias; c) alto riesgo anestésico de las mismas; d) obesidad importante, que suele acompañar a este tipo de neoplasias; e) una posible mayor tasa de complicaciones en el postoperatorio, que ya suele ser difícil técnicamente en este tipo de pacientes y f) muchas pacientes recibirán necesariamente el tratamiento adyuvante por tener otros factores morfológicos de mal pronóstico en el estudio de la pieza quirúrgica.

Algunos autores cuestionan que la linfadenectomía sea practicada en todas las pacientes pues creen que el rendimiento no es suficiente [211], pero la afectación ganglionar en el estadio I clínico del cáncer de endometrio es del 10%

aproximadamente [111,117,203,212,213], si bien suelen ser tumores con infiltración miometrial superior al 50% y mal diferenciados. Algunos autores encuentran porcentajes de afectación ganglionar incluso superiores, del orden del 20% para ganglios pélvicos y del 10% para ganglios aórticos [208,209].

No obstante, ya hemos comentado que el tipo histológico, el grado tumoral y la infiltración miometrial no siempre se puede determinar de forma preoperatoria, y que las tasas de concordancia de estos parámetros con los de la pieza quirúrgica definitiva son a menudo insuficientes [124,190]. Por estos motivos, algunos autores realizan un estudio peroperatorio de la pieza que incluye tipo histológico, grado, infiltración miometrial y afectación de cérvix, para determinar de forma más precisa el riesgo de afectación ganglionar que tiene cada paciente. La estadificación preoperatoria mediante técnicas de imagen también se ha utilizado para valorar el riesgo de las pacientes y para determinar la extensión de la cirugía, si bien los resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad no son totalmente óptimos y existe una gran variabilidad en los trabajos publicados. No obstante, la estadificación mediante RM puede alcanzar una concordancia superior al 80% con la histológica [112,214,215].

Cuando se realiza una revisión de los datos publicados en los últimos años sobre el tratamiento del cáncer de endometrio se puede observar que el abordaje laparoscópico-vaginal se está convirtiendo en una técnica estándar, capaz de conseguir tasas de fiabilidad semejantes o superiores a las del abordaje abdominal. Se debe a la mejora de los sistemas endoscópicos y de la tecnología aplicada, que incluso permite una adecuada resección ganglionar de los territorios retroperitoneales subsidiarios de estar afectados.

De esta forma, por esta vía se han conseguido resecciones ganglionares equiparables a las consideradas como óptimas, y siempre buscando un beneficio para las

pacientes en cuanto a curación y confort. En el estudio de Magriná et al [136] el número medio de nódulos linfáticos extraídos fue de 19,4 (intervalo, 7-39), contabilizando tanto pélvicos como aórticos, si bien la linfadenectomía aórtica sólo se realizó en el 37,5% de los casos. Hallaron afectación ganglionar en 7 casos (12,5%).

Holub et al [135] describen un número promedio de ganglios obtenidos de 18,6 (rango, 3-36), sin diferenciar si son pélvicos o aórticos, en el grupo intervenido por cirugía laparoscópica. Hallan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) al comparar este porcentaje con el obtenido mediante cirugía abdominal, que fue sensiblemente inferior (8,7; rango, 0-19). En su serie, hubo 8 casos (11,7%) con ganglios afectados, si bien sólo realizaron algún tipo de linfadenectomía en el 75% de las pacientes.

Bidziński et al [199] publican, en su serie limitada de 25 casos, un número medio de ganglios pélvicos obtenidos de 14 (rango, 7-25), y hallan afectación de los mismos en 7 pacientes (27,8%). No realizaron la linfadenectomía aórtica laparoscópica en ningún caso.

Hidlebaugh et al [132], que únicamente realizaron la linfadenectomía pélvica laparoscópica en el 27% de las pacientes, obtuvieron un promedio de ganglios resecaos de 14 (rango, 2 -33) y no hallaron diferencias significativas con respecto al número de ganglios obtenidos por cirugía abdominal. No describen si hubo afectación ganglionar en su limitada casuística.

Spirtos et al [192] publican un número medio de ganglios obtenidos por el procedimiento laparoscópico de 27,7 (rango, 12-42), contabilizando ganglios pélvicos y aórticos. Diferenciando entre ambos territorios, resecan un promedio de 20,8 ganglios pélvicos y 7,9 ganglios aórticos por paciente. Describen afectación ganglionar en 2 casos (5,7%).

Obermair et al [216], en un reciente artículo retrospectivo sobre 510 pacientes afectas de cáncer de endometrio, comparan las dos vías de abordaje (abdominal y laparoscopia pero sin combinación vaginal) pero existen numerosos sesgos que limitan sus resultados. Únicamente realizan la linfadenectomía en el 51,7% de la totalidad de los casos y en el 41,2% de los intervenidos por cirugía laparoscópica, y tampoco especifican el territorio de disección comprendido. El número medio de ganglios obtenidos por laparoscopia y por laparotomía fue de 9,4 y 16,8 respectivamente ($p < 0,001$). Otras pruebas de que comparan dos grupos de población no homogéneos son que la linfadenectomía se realiza con mayor frecuencia en el grupo intervenido mediante laparotomía y que la afectación ganglionar es estadísticamente superior ($p < 0,001$) en dicho grupo. Sólo encontraron afectación ganglionar en el 3,4% de los casos intervenidos por laparoscopia frente al 21,3% de los casos intervenidos mediante laparotomía. Esto quiere decir que hubo un gran sesgo a la hora de seleccionar las pacientes, de manera que aquéllas con tumores de mayor riesgo se intervinieron por cirugía abdominal.

Eltabbakh [193] obtiene un promedio de 10,1 ganglios en las pacientes intervenidas por laparoscopia. No obstante, en sus comentarios siempre habla de que realiza muestreos ganglionares a nivel pélvico y que la linfadenectomía aórtica sólo la realizó en el 21,3% de los casos. Un dato importante en su análisis es el hecho de que demuestra un aumento progresivo y significativo del número de ganglios obtenidos a medida que aumenta la experiencia en este tipo de cirugía ($p < 0,05$). Este mismo autor, en otro artículo relacionado en el que estudia pacientes obesas con cáncer de endometrio [186], describe en un grupo laparoscópico un promedio de 11,3 ganglios por paciente frente al promedio obtenido por laparotomía, que fue de 5,3 ($p < 0,001$). Curiosamente, en estos dos artículos no se detalla en ningún momento el número de casos con

afectación ganglionar, si bien cabe pensar que no hubo casos en estadio IIIc con afectación de ganglios retroperitoneales. Esto se deduce si se observa la estadificación quirúrgica que describe en el artículo en el cual estudia pacientes obesas (80 pacientes) [186]. Este dato es importante porque contradice la opinión del autor; por un lado refiere que la linfadenectomía sólo debe realizarse en pacientes con unos determinados riesgos basados en factores morfológicos y por otro lado no encuentra afectación ganglionar en ningún caso. También es posible que realizara una incorrecta selección de las pacientes tributarias de linfadenectomía. En cualquier caso, nuestra opinión que está reforzada por nuestro estudio, es que debe realizarse la estadificación quirúrgica siempre que sea posible. Posteriormente, en un reciente artículo con 100 pacientes [200], describe un mayor porcentaje de linfadenectomías pélvicas y aórticas efectuadas (86% y 24% respectivamente) y el promedio de ganglios obtenidos por caso fue de 11 pélvicos y 2,5 aórticos. A pesar de ello, únicamente describe un caso con afectación ganglionar.

Malur et al [194] obtienen 16,1 ganglios pélvicos y 9,6 ganglios aórticos por paciente. No obstante, la linfadenectomía pélvica fue realizada sólo en el 67,5% de los casos y la aórtica en el 54%. Cuando realizaron la comparación de los ganglios obtenidos con un grupo control de cirugía laparotómica, dentro de su estudio prospectivo y randomizado, no hallaron diferencias significativas. Hallaron 2 casos con afectación ganglionar en el grupo laparoscópico (5,4%).

Gemignani et al [189] describen 69 pacientes con cáncer de endometrio inicial intervenidas por vía laparoscópica y las comparan con 251 pacientes operadas por cirugía abdominal. Únicamente realizaron la linfadenectomía (pélvica o pélvica-aórtica) en el 16% de los casos intervenidos por laparoscopia y en el 45% de los abordajes laparotómicos. Obtuvieron 7 ganglios de promedio en el procedimiento laparoscópico y

6 en el procedimiento laparotómico ($p=0,29$). Este estudio está sujeto a críticas pues completa la estadificación quirúrgica en una pequeña proporción de pacientes, lo cual no posibilita la obtención de conclusiones y menos si compara dos técnicas quirúrgicas. Por otro lado, es destacable que sólo 28 casos de las 320 pacientes analizadas se hallaron en estadio III (estadio que recoge la afectación ganglionar), lo que supone el 8,75%. En cambio, en nuestra serie de 371 pacientes (a las cuales a la mayoría se realizó el estudio ganglionar) hubo un total de 58 casos en estadio III, que representó el 15,63% del total. Esta cifra duplica a la obtenida por Gemignani et al y no creemos que sea por diferente población estudiada, y sí por realizar sistemáticamente la cirugía de estadificación.

Manolitsas et al [188] hallan un promedio de ganglios de 26,8 (rango, 14-69) en el grupo laparoscópico y de 32,1 (rango, 13-67) en el grupo laparotómico, no existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,08$). No obstante, estos datos se limitan exclusivamente a 21 casos en el grupo laparoscópico (13%) y a 61 casos en el grupo laparotómico (26,5%), por lo cual su valor es limitado e incluso controvertido. Además, en el análisis de sus datos constan biopsias, muestreos ganglionares y linfadenectomías sistemáticas, y no se especifica la razón por la cual se elige un procedimiento u otro. Hallan sólo 3 pacientes con afectación ganglionar en el grupo laparoscópico (1,9%) lo que también demuestra que realizaron una incorrecta selección de las pacientes que fueron tributarias para la linfadenectomía.

En cambio, Scribner et al [197] describen en una larga serie de casos, todos con linfadenectomía, un promedio de 23 ganglios obtenidos en la linfadenectomía pélvica y de 6,8 en la aórtica, cifras muy semejantes a las referidas en nuestra casuística. Comparan estas cifras con las de pacientes que tuvieron que convertir el procedimiento a una laparotomía, no hallando diferencias significativas. No obstante, en la serie de 95

casos con cáncer endometrial sólo hallan 5 pacientes con ganglios positivos (estadio IIIc) lo que supone un 5,3%, porcentaje inferior al descrito por nosotros, y ello es debido a que la mayoría de pacientes tenían un cáncer de endometrial con escasa infiltración miometrial y bien diferenciado.

Fram [198] publica un promedio de ganglios de 21,3 pélvicos cuando la lleva a cabo, pero no realiza la linfadenectomía aórtica en ningún caso y tampoco describe el porcentaje de afectación ganglionar.

En la tabla 83 se muestran los resultados analizados de los diferentes autores y la significación estadística.

Tabla 83: Número promedio de ganglios retroperitoneales obtenidos en la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio, según la vía de abordaje. Relación estadística (t de Student)

Autor/año	Laparoscopia (ganglios, media)*	Laparotomía (ganglios, media)*	p (t Student)
Spirtos, 1995 [192]	27,7	-	-
Hidlebaugh, 1997 [⌘] [132]	14	7	NS
Bidziński, 1998 [⌘] [199]	14	-	-
Magriná, 1999 [136]	19,4	-	-
Holub, 1999 [⌘] [135]	18,6	8,7	p<0,05
Gemignani, 1999 [⌘] [189]	7	6	NS
Eltabbakh, 2000 [⌘] [186]	11,3	5,3	p<0,001
Malur, 2001 [⌘] [194]	23,7	22,4	NS
Scribner, 2001 [197]	29,8	29,8	NS
Manolitsas, 2002 [⌘] [188]	26,8	32,1	NS
Eltabbakh, 2002 [⌘] [200]	11,7	8	p<0,001
Fram, 2002 [⌘] [198]	21,3	21,9	NS
Obermair, 2004 ^{⌘*} [216]	9,4	16,8	p<0,001
Gil, 2004	20,2	13	p<0,001
Promedio del total	18,2	15,5	-

* Media sin diferenciar entre ganglios pélvicos y ganglios aórticos; NS: no significativa; ⌘: la práctica de la linfadenectomía (pélvica/aórtica) es inconstante en su serie y es realizada en base a factores de riesgo morfológicos, por lo cual la media de ganglios obtenidos se basa únicamente en la población con linfadenectomía hecha; ★: todo el procedimiento es laparoscópico

La diferencia en el número medio de ganglios obtenidos según la vía de abordaje que observamos en nuestra casuística fue significativa (p<0,001) y pudo deberse a la mejor exposición del campo quirúrgico que permite la laparoscopia y al hecho de que el equipo de cirujanos fue siempre el mismo en esta vía de abordaje. La compenetración

del equipo quirúrgico resulta fundamental, sobre todo en laparoscopia avanzada, para conseguir unos óptimos resultados, tal y como demuestra nuestra serie.

La obtención de una media superior a 20 ganglios (concretamente 23,68 ganglios cuando se completó la linfadenectomía) significa que la linfadenectomía puede considerarse como sistemática y, por tanto, permite una correcta estadificación de las pacientes. Esta cifra obtenida es similar a la de autores que realizan la linfadenectomía completa por vía abdominal [209,210] y superior a la de otros [185,205,217,218]. Por otro lado, el número de ganglios aórticos obtenidos para estudio es equiparable con el promedio citado por otros autores [133,185,205,210,219,220]. Mariani et al [205] describen en un reciente artículo los factores morfológicos que son predictivos de diseminación metastásica en ganglios paraaórticos en el cáncer de endometrio. Analizan un total de 566 pacientes operadas mediante laparotomía, si bien únicamente se realizó linfadenectomía pélvica en el 60% y aórtica en el 16%, e identificaron dos factores independientes predictivos que fueron la presencia de ganglios pélvicos positivos y la invasión del espacio linfovascular ($p < 0,01$). Su conclusión fue que este hallazgo permite identificar las pacientes con riesgo de enfermedad aórtica, las cuales se podrán beneficiar de una linfadenectomía formal, de una terapia adyuvante o de ambas. Mariani et al [185], analizando el potencial efecto terapéutico de la linfadenectomía aórtica, concretan que el número mínimo de ganglios aórticos que se deben obtener en la linfadenectomía es de 5. En su estudio describen que la población de riesgo de tener afectación de ganglios aórticos, y que por lo tanto podría beneficiarse de un posible efecto terapéutico, sería aquella con invasión miometrial superior al 50%, con ganglios pélvicos positivos, con invasión linfovascular y con anejos afectados. Este potencial efecto terapéutico ha sido respaldado por otras publicaciones, sobre todo en ganglios macroscópicamente aumentados de tamaño [125,210,220-222] y cuestionado por otros

[211,223]. No obstante, es cierto que el conocimiento de la afectación ganglionar sería importante para la predicción de recurrencias y supervivencias.

Asignar un estadio de la enfermedad a cada paciente, mediante una correcta cirugía de estadificación, permite conocer adecuadamente sus factores de pronóstico e identificar aquellas que serán tributarias de realizar un tratamiento adyuvante. Kilgore et al [224] describen que las pacientes sometidas a linfadenectomía tienen mejor supervivencia independientemente del estado ganglionar ($p < 0,001$). Por otro lado, aunque la linfadenectomía representa un mayor tiempo operatorio, una mayor pérdida sanguínea y una mayor estancia hospitalaria, no incrementa la morbilidad clínica ni la mortalidad de estas pacientes, que viene determinada por la propia histerectomía [130,187].

6.3 COMPARACIÓN DE COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS ENTRE LAS DOS VÍAS DE ABORDAJE

Uno de los objetivos de este estudio fue analizar las complicaciones quirúrgicas acontecidas en los dos tipos de cirugía y compararlas, para ver si existían diferencias estadísticamente significativas. Como mencionamos anteriormente, las complicaciones se diferenciaron en intraoperatorias, precoces y tardías. Las complicaciones quirúrgicas precoces eran aquellas que acontecían en los primeros 42 días del postoperatorio (menos de 6 semanas) y las tardías las que ocurrían después de los 42 días (más de 6 semanas).

En el grupo de pacientes operadas por vía laparoscópica hubo un total de 8 complicaciones (14,55%), de las cuales dos fueron intraoperatorias (3,6%) y 6 fueron precoces (10,9%). Las dos complicaciones intraoperatorias fueron lesiones vesicales

durante el tiempo vaginal, que se resolvieron por esta vía en el propio acto quirúrgico. Entre las complicaciones precoces cabe destacar dos hernias parciales en orificios de los trócares ubicados en las fosas ilíacas, una en un trócar de 12 mm. utilizado para la extracción de los ganglios embolsados y otra en un trócar de 5 mm. Ambas fueron resueltas mediante una pequeña incisión en el mismo lugar donde estaba emplazado el trócar y no fue necesaria la práctica de una laparotomía o laparoscopia. Estas dos hernias ocurrieron en los primeros casos, por lo que se decidió posteriormente el cierre de los orificios mediante visión laparoscópica. Las otras complicaciones precoces fueron dos íleos paralíticos y dos hematomas en los lugares de punción que se resolvieron espontáneamente. En este grupo no hubo complicaciones tardías. Tampoco hubo ningún caso de conversión a laparotomía (0%).

En el grupo de pacientes operadas por vía laparotómica hubo un total de 70 complicaciones (22,22%), de las cuales 7 fueron intraoperatorias (2,2%), 46 precoces (14,6%) y 17 tardías. Las complicaciones intraoperatorias fueron: a) 4 lesiones vasculares durante el proceso de la linfadenectomía, en venas ilíacas comunes, vena ilíaca externa y vena cava, de las cuales dos requirieron transfusión; b) una lesión intestinal (colon transversal) en una paciente con síndrome adherencial por antecedente de una colecistectomía que se resolvió con una sutura; c) una lesión vesical accidental resuelta también con sutura de la misma y d) una sección del nervio obturador durante la linfadenectomía. Las complicaciones precoces fueron: a) abdominales en 21 pacientes, de las cuales cabe destacar 6 casos de evisceración cerrada que obligaron a reintervención quirúrgica, dos fístulas (enterocutánea y enterovaginal) que también obligaron a reintervención con resección intestinal, y un caso de isquemia intestinal masiva que motivó el único fallecimiento en nuestra serie; b) infecciosas en 15 pacientes, destacando dos casos con abscesos intraabdominales, uno de los cuales

requirió reintervención; c) neumológicas en 4 pacientes, dos en forma de edema pulmonar y dos en forma de tromboembolismo, que se resolvieron con tratamiento médico y d) vasculares en 6 pacientes, destacando dos casos que debutaron con anemia aguda por hemoperitoneo secundario al sangrado de pedículos ováricos. Las complicaciones tardías correspondieron en todos los casos a hernias laparotómicas, algunas de las cuales han motivado reintervención durante el seguimiento de estas pacientes.

Analizando todas las complicaciones quirúrgicas acontecidas en nuestra serie puede observarse que la mayoría de las complicaciones graves tuvieron lugar en las pacientes intervenidas por vía abdominal, al igual que en publicaciones de otros autores que comparan ambas vías de abordaje [194]. Por este motivo se puede deducir que las estancias hospitalarias prolongadas acontecieron en el grupo de casos intervenidos por cirugía laparotómica. Además, tal y como comentamos anteriormente, la mayoría de transfusiones sanguíneas tuvieron lugar en esta vía de abordaje. Estos datos son interesantes, sobre todo porque se trataba de dos poblaciones homogéneas en cuanto a factores de riesgo personales y morfológicos, si bien la edad y el IMC fueron algo superiores en el grupo tratada mediante laparotomía. Cuando se realizó el análisis comparativo entre las complicaciones globales de cada vía de abordaje, mediante el test del chi-cuadrado, se obtuvo un valor no significativo, con una $p=0,26$. También se analizó la comparación entre los diferentes tipos de complicaciones según la vía de abordaje (intraoperatoria, precoz y tardía), mediante el test de chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de cirugía en cuanto a las complicaciones intraoperatorias y precoces, con unos valores de $p=0,63$ y $p=0,61$ respectivamente. Sí hubo significación en el análisis de las complicaciones tardías, si bien fue de $p=0,05$.

No hubo ningún fallecimiento de causa quirúrgica en el grupo de pacientes intervenidas por abordaje laparoscópico-vaginal y únicamente hubo un caso de muerte por isquemia intestinal masiva en el postoperatorio precoz, diagnosticada en la necropsia, en el grupo de pacientes operadas mediante laparotomía.

El número de complicaciones globales, en ambas vías de abordaje, no fue excesivo teniendo en cuenta que se realizó la cirugía de estadificación completa, incluyendo la linfadenectomía, a un 91,1% de las pacientes (100% en el grupo laparoscópico y 89,6% en el grupo laparotómico) y que la cirugía fue considerada como óptima en un porcentaje del 98,38%. Estos datos adquieren mayor importancia porque habitualmente se trataba de pacientes de edad avanzada, con frecuente patología médica asociada, a menudo obesas y con antecedentes de cirugía abdominal previa. Orr et al [212] describen en una serie de 444 pacientes intervenidas mediante laparotomía, con linfadenectomía en el 85,6% de ellas, un porcentaje de complicaciones y transfusiones similar al hallado en nuestra serie, con dos muertes en el postoperatorio inmediato. En un estudio multicéntrico de la G.O.G. [203] con 1.180 pacientes afectas de cáncer endometrial, a las cuales se efectuó estadificación completa, se observó un porcentaje de complicaciones del 19,4%, muy similar al nuestro, si bien hubo tres casos de muerte. Mariani A et al [185] describen un porcentaje de complicaciones cercano al 20% en una serie amplia de pacientes con cáncer de endometrio operadas por vía laparotómica.

Es importante decir que no hubo ningún caso de metástasis en los trócares de punción (*port-site metastasis*) en las pacientes operadas por cirugía laparoscópica, si bien se tomaron medidas de seguridad como fueron la extracción del material linfático en bolsas, movilizar al mínimo estos trócares e irrigar los orificios con suero fisiológico y povidona yodada. No hubo ningún caso de conversión a laparotomía en este grupo.

Cuando se analiza el porcentaje de complicaciones en la cirugía laparoscópica que comunican los diferentes autores se observa que disminuye a medida que aumenta la experiencia quirúrgica, una vez superada la curva de aprendizaje. La mayoría de ellos comunican más complicaciones en los primeros casos, cuando todavía no se conoce la técnica en su totalidad, y describen que suelen ocurrir durante el procedimiento de la linfadenectomía, lo cual obliga a conversiones a laparotomía en un porcentaje mayor de casos.

Magriná et al [136] describen 34 complicaciones en 26 pacientes de las 56 evaluadas (46,4%), si bien muchas fueron leves. Adicionalmente describen 7 conversiones a laparotomía (12,5%), por complicaciones y por enfermedad extratuterina. Tuvieron 4 complicaciones intraoperatorias, por lesión vesical, ureteral y vascular. Las complicaciones precoces fueron graves en 9 pacientes, en forma de atelectasia, íleo duradero, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, trombosis venosa profunda y hernia en un trócar de punción. Las complicaciones tardías fueron linfedema, incontinencia urinaria y hernia en un trócar.

Holub et al [135] describen un total de 18 complicaciones en las 68 pacientes intervenidas por abordaje laparoscópico, lo que supone una tasa del 26,5%. La tasa de conversiones a laparotomía fue del 4,4%. Las complicaciones intraoperatorias que presentaron fueron vasculares, vesicales y problemas anestésicos que imposibilitaron la continuidad del procedimiento. Hicieron una comparación con un grupo control intervenido por laparotomía que presentó una tasa de complicaciones del 21,5%, no hallando diferencias significativas.

Hidlebaugh et al [132] publican un porcentaje de complicaciones del 7% en 29 pacientes operadas por laparoscopia, con una tasa de conversiones del 10,3%. Describen un caso de hernia por orificio de trócar. También comparan sus resultados en cuanto a

complicaciones con un grupo control operado mediante laparotomía, hallando un número significativamente mayor de complicaciones en éste último ($p < 0,001$).

Spirtos et al [192] describen 6 complicaciones en 40 pacientes analizadas (15%) y 5 conversiones a laparotomía (12,5%). Las complicaciones operatorias fueron vasculares y en las precoces tuvieron dos hernias en orificios de trócares de 12mm., corregidas mediante laparoscopia. A raíz de estas hernias también comenzaron a suturar los orificios por vía laparoscópica, al igual que nosotros.

Obermair et al [216], con un seguimiento medio de 29 meses, relatan un total de 11 conversiones (4,8%) por síndrome adherencial y sangrado intraoperatorio. No tuvieron ninguna metástasis en los trócares de punción. Eltabbakh [193] describe, en su estudio prospectivo con 75 pacientes intervenidas por abordaje laparoscópico, un total de 2 conversiones y 4 transfusiones. Las conversiones también se debieron a sangrado y a adherencias severas. Tuvo 7 complicaciones mayores postoperatorias, entre las cuales destacó una hernia de trocar y una enterotomía, si bien realizó la linfadenectomía en un reducido número de pacientes. No obstante, concluye que con la curva de aprendizaje disminuye el tiempo operatorio y aumenta el número de ganglios obtenidos para estudio. En sus comentarios refiere que los ginecólogos oncólogos son reticentes al uso del abordaje laparoscópico porque aumenta el tiempo operatorio, disminuye la habilidad en la extracción ganglionar y aumentan las complicaciones, pero las recientes casuísticas demuestran que todo ello se puede evitar una vez superada la curva de aprendizaje. Según el autor, para un laparoscopista medio, se requieren aproximadamente 10 laparoscopias para efectuar una linfadenectomía pélvica o aórtica; y 50 casos para alcanzar un tiempo quirúrgico óptimo y un número adecuado de nódulos linfáticos. Este mismo autor, en otra publicación [186], compara los resultados obtenidos en 80 pacientes obesas ($IMC > 28$) con cáncer de endometrio que son

intervenidas mediante abordaje laparoscópico o laparotómico. Hallan una tasa de conversiones del 7,5% y de complicaciones mayores del 10% en el grupo laparoscópico, sin diferencias con respecto al grupo de pacientes operadas mediante laparotomía, si bien sólo realizan la linfadenectomía pélvica en el 60% de los casos y la aórtica en el 17,5%. Según el autor, la mujer obesa puede ser intervenida por vía laparoscópica con seguridad, si bien describe que la obesidad puede ser el factor más limitante para llevar a cabo la linfadenectomía. En nuestra serie hubo un total de 169 pacientes (45,6%) con IMC>30, consideradas obesas, en las cuales no se demostró un aumento significativo en el número de complicaciones. Otros autores con un elevado número de mujeres obesas (IMC>30) afectas de cáncer endometrial encuentran afectación ganglionar en el 12% de los casos, si bien concluyen que la obesidad incrementa notablemente la dificultad quirúrgica, la morbilidad perioperatoria, las complicaciones e incluso la administración de tratamientos adyuvantes [225].

Malur et al [194] describen un porcentaje de complicaciones en el grupo laparoscópico del 29,7%, si bien son menores y sin diferencias significativas con respecto al grupo control de pacientes intervenidas mediante laparotomía, aunque son menos graves. Tuvieron un solo caso de transfusión y ninguna conversión a laparotomía.

Manolitsas et al [188] describen una tasa de conversiones del 5% y de complicaciones del 17%, a pesar de realizar la linfadenectomía en un bajo porcentaje de casos. No obstante hallan una reducción significativa en el número de complicaciones al compararla con la vía abdominal ($p<0,001$). De las complicaciones mayores del grupo laparoscópico destacaron 5 lesiones urológicas, 2 lesiones vasculares, 6 transfusiones (4%), 1 embolismo pulmonar, 2 neumonías y una hernia en orificio de trócar.

Gemignani et al [189] describen en su estudio retrospectivo, con un bajo porcentaje de linfadenectomías, un total de 4 complicaciones mayores en el grupo laparoscópico (6%) y 3 conversiones. Las complicaciones en este grupo resultaron significativamente menores ($p < 0,001$) al compararlas con el grupo operado mediante laparotomía en el que la tasa fue del 39%.

Lim et al [196] describen un porcentaje de conversiones del 12,5% en 40 pacientes evaluadas, si bien sólo realizan la linfadenectomía en el 30% de los casos y limitada al territorio pélvico. La tasa de complicaciones fue 20%, entre las que destaca una lesión intestinal.

Scribner et al [190] comparan en un estudio retrospectivo los resultados obtenidos tras operar mujeres de edad avanzada afectas de cáncer de endometrio. Realizaron la linfadenectomía completa en todos los casos. En el grupo laparoscópico tuvieron un total de 15 conversiones (22,3%), la mayoría por obesidad y sangrado intraoperatorio, y 10 transfusiones (19,2%). Hubo 8 complicaciones mayores, entre las que destacaron una hernia por orificio de trócar que requirió laparotomía y que murió por embolia pulmonar, y otra muerte por hemoperitoneo masivo en el postoperatorio. Hubo menos complicaciones en este grupo, de forma significativa, al compararlo con un grupo control intervenido mediante laparotomía, si bien la tasa de conversiones fue demasiado elevada. Estos autores especifican que en la literatura existe un porcentaje de conversiones del orden del 0,5-5% [133,141,226,227] y que suelen deberse a lesiones vasculares, si bien la linfadenectomía no suele ser completada en muchos casos como parte rutinaria de la cirugía de estadificación. También refieren que los embolismos pulmonares acontecen en el 1-2% de las pacientes intervenidas y que suele ser fatal en el 25-50% de las ocasiones [228]. En nuestra serie hubo dos casos de embolia pulmonar, que se resolvieron con tratamiento médico.

Este mismo autor [197] analiza 95 casos de cánceres de endometrio intervenidos por cirugía laparoscópica, que incluye parte de las pacientes del anterior artículo, y describe una tasa de conversiones del 30% y las dos muertes mencionadas anteriormente. Es llamativo que realizando la linfadenectomía en todos los casos únicamente encuentra 5 pacientes con ganglios positivos (5,3%). Este hallazgo es contradictorio con su reafirmación de realizar siempre la linfadenectomía debido a los fallos del examen perioperatorio en la determinación de los factores de riesgo de afectación ganglionar. También es llamativo que habiendo realizado siempre la linfadenectomía pélvica y aórtica, y obteniendo un número adecuado de ganglios, sólo cuatro de sus conversiones fuesen por sangrado.

Fram [198] analiza 61 pacientes afectas de cáncer endometrial y compara el tratamiento quirúrgico efectuado mediante laparoscopia y laparotomía. No realiza la linfadenectomía en todos los casos y se limita siempre al territorio pélvico. Describe 2 conversiones en 29 pacientes (6,9%) y no halla diferencias significativas al analizar las complicaciones entre las dos vías de abordaje.

Ocelli et al [229] describen un total de 155 casos de cáncer de endometrio intervenidos por laparotomía, laparoscopia y vía vaginal. Realizaron 2 conversiones en 69 pacientes intervenidas por laparoscopia, con una tasa de complicaciones del 5,6%, significativamente inferior a la hallada en el grupo tratado mediante laparotomía (22,4%), si bien este grupo tuvo un IMC más elevado y con tumores de peor pronóstico. Un dato interesante es que practicaron técnicas de imagen para realizar la estadificación preterapéutica, al igual que nosotros, y hallaron una supraestadificación en el 12,3% de los casos y una infraestadificación en el 23,2%. La concordancia únicamente se produjo en el 64,5% de las pacientes, lo que reivindica una vez más la importancia de realizar la cirugía de estadificación en todos los casos en que las condiciones de la paciente lo

permitan. Estos datos de la estadificación preterapéutica fueron concordantes con los hallados en nuestra serie.

Melendez et al [230] analizan sus primeros 125 casos de pacientes afectas de cáncer de endometrio intervenidos por cirugía laparoscópica. Describen únicamente 2 conversiones (1,6%) y una tasa de complicaciones del 4%, si bien no siempre practican la linfadenectomía. Concluyen que la curva de aprendizaje permite reducir el tiempo quirúrgico, la estancia hospitalaria y el número de conversiones.

En la tabla 84 se especifican los trabajos que comparan las complicaciones de las dos vías de abordaje y si existen diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Tabla 84: Comparación de las complicaciones entre las dos vías de abordaje, sin contabilizar la tasa de conversiones en las laparoscopias. Relación estadística (chi-cuadrado)

Autor/año	Laparoscopia[☆] % complicaciones	Laparotomía[☆] % complicaciones	p (chi²)
Hidlebaugh, 1997 [⌘] [132]	7%	28%	<0,001
Holub, 1999 [⌘] [135]	26,5%	21,5%	NS
Gemignani, 1999 [⌘] [189]	6%	39%	<0,001
Eltabbakh, 2000 [⌘] [186]	10%	10%	NS
Malur, 2001 [⌘] [194]	29,7%	39,3%	NS
Scribner, 2001 [190]	11,9%	42,2%	<0,001
Manolitsas, 2002 [⌘] [188]	17%	43%	<0,001
Fram, 2002 [⌘] [198]	10,3%	15,6%	NS
Ocelli, 2003 [229]	5,6%	22,4%	<0,001
Gil, 2004	14,5%	22,2%	NS

NS: no significativo; ⌘: la práctica de la linfadenectomía (pélvica/aórtica) es inconstante en su serie y es realizada en base a factores de riesgo morfológicos, por lo cual la media de ganglios obtenidos se basa únicamente en la población con linfadenectomía hecha; ☆: El porcentaje de complicaciones no es totalmente estricto pues muchos autores sólo incluyen complicaciones mayores y otros no incluyen el número de transfusiones

En la tabla 85 se exponen los porcentajes de conversiones a laparotomía de las principales series de cáncer de endometrio tratados por abordaje laparoscópico, así como los casos de hernias en orificios de los trócares.

Tabla 85: Porcentaje de conversiones en las series de casos de cáncer endometrial que se intervienen por abordaje laparoscópico y número de hernias en trócares

Autor	Laparoscopia % conversiones	Laparoscopia Nº hernias en trócar
Spirtos, 1995 [192]	12,5%	2 casos
Hidlebaugh, 1997 [⌘] [132]	10,3%	1 caso
Melendez, 1997 [⌘] [230]	1,6%	-
Bidziński, 1998 [⌘] [199]	4%	-
Magriná, 1999 [136]	12,5%	2 casos
Holub, 1999 [⌘] [135]	4,4%	-
Gemignani, 1999 [⌘] [189]	4,3%	-
Lim, 2000 [⌘] [196]	12,5%	-
Eltabbakh, 2000 [⌘] [193]	2,7%	1 caso
Malur, 2001 [⌘] [194]	0%	-
Scribner, 2001 [190]	22,3%	1 caso
Scribner, 2001 [197]	30%	1 caso
Langebrekke, 2002 [⌘] [195]	3,7%	-
Manolitsas, 2002 [⌘] [188]	5%	1 caso
Fram, 2002 [⌘] [198]	6,9%	-
Ocelli, 2003 [229]	2,9%	-
Obermair, 2004 [⌘] ★ [216]	4,8%	-
Gil, 2004	0%	2 casos

⌘: la práctica de la linfadenectomía (pélvica/aórtica) es inconstante en su serie y es realizada en base a factores de riesgo morfológicos, por lo cual la media de ganglios obtenidos se basa únicamente en la población con linfadenectomía hecha; ★: todo el procedimiento es laparoscópico

La mayoría de conversiones descritas por los autores se debieron a complicaciones vasculares durante la linfadenectomía, a grandes síndromes adherenciales y a obesidad importante ($IMC > 35$), si bien casi todos coinciden en que fueron más abundantes en los primeros casos cuando todavía no se había completado la curva de aprendizaje [133,141,226]. Nosotros pensamos que este factor es importante pero también es fundamental trabajar con el mismo equipo quirúrgico y disponer del material endoscópico necesario para corregir cualquier complicación intraoperatoria. En nuestra serie no tuvimos ningún accidente vascular importante, ni de pared abdominal con la introducción de los trócares ni de grandes vasos cuando se realizó la linfadenectomía. También pensamos que la experiencia en la realización de la cirugía de estadificación completa por vía abdominal es importante, tal y como practicamos en nuestro hospital, pues permite conocer la anatomía de la región y saber cuáles son los lugares donde puede existir un mayor peligro, de tal forma que estos conocimientos podrán extrapolarse a la cirugía laparoscópica y disminuir el número de accidentes vasculares. Por otra parte, en nuestra serie de 55 pacientes intervenidas por vía laparoscópica hubo un 40% de los casos que presentaban antecedentes quirúrgicos abdominales, y algunos con más de una intervención (9,1%). Muchas de estas pacientes presentaron adherencias que no representaron una gran dificultad para proseguir la intervención y en ningún caso condicionaron una posible conversión a laparotomía. Pensamos que la linfadenectomía que se debe practicar para completar la estadificación es un proceso más difícil y considerado como laparoscópicamente más avanzado que la adhesiolisis que se debe realizar en determinadas pacientes con antecedentes quirúrgicos, tal y como refieren otros autores [133]. Un aspecto diferente es el hallazgo de enfermedad extrauterina en el transcurso de una laparoscopia, lo cual condiciona una

conversión a laparotomía en la mayoría de ocasiones para intentar una citorreducción (cirugía óptima), tal y como describen algunos autores [136,190].

En cuanto a la aparición de hernias en orificios de los trócares, tal y como hemos observado en la última tabla, es un evento raro que acontece en menos del 1% de los casos, si bien es necesario tomar medidas para evitar esta complicación que puede acabar necesitando una laparotomía e incluso una resección intestinal. Por ello, a raíz de lo ocurrido con nuestros casos y al igual que otros autores, comenzamos a cerrar los orificios de los trócares por vía laparoscópica. También creemos que debe sospecharse esta complicación en toda paciente que no recobra el normal funcionalismo intestinal en 48-72 horas tras la intervención. Boike et al [231] realizan una revisión de esta complicación, con 21 casos en 19 pacientes, y no encuentran mayor incidencia en cirugía oncológica donde el tiempo quirúrgico es mayor. Creen que el motivo puede deberse al uso de múltiples trócares de trabajo, a procedimientos de extirpación que requieren trócares de mayor tamaño y a la excesiva manipulación que crea defectos en la aponeurosis. Describen un tiempo medio transcurrido hasta el diagnóstico de 8,5 días. El 76% fueron extraumbilicales y el 100% en orificios de trócares de tamaño igual o superior a 10 mm. La mayoría de los casos requirieron laparotomía para corregir el defecto (76,2%) y sólo 3 casos se solucionaron mediante laparoscopia o *in situ*.

En algunos de los casos descritos en la tabla hubo necesidad de reintervención laparotómica y de resecciones intestinales. Nuestros dos casos fueron corregidos precozmente mediante una pequeña ampliación del orificio de inserción del trocar, liberación del asa intestinal y cierre de la pared abdominal.

6.4 COMPARACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD ENTRE LAS DOS VÍAS DE ABORDAJE

Las estimaciones de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad se calcularon utilizando el modelo de Kaplan y Meier. La comparación de las curvas de supervivencia para los diferentes factores clínicos e histopatológicos se realizó utilizando el log-rank test.

6.4.1 Comparación de la supervivencia global

El tiempo de supervivencia global se expresó en meses, calculado gracias al seguimiento de las pacientes que efectuamos en nuestra Unidad. El seguimiento medio del total de pacientes fue de 40,74 meses (rango 1-103). El resultado de la supervivencia global fue de 92,18%, con una supervivencia media de 93 meses (IC 95%, 90-97). El seguimiento medio del grupo laparotómico fue de 43,07 meses (rango 1-103) y el del grupo laparoscópico se situó en 27,36 meses (rango 3-51). Hubo un total de 29 eventos o muertes durante el seguimiento, por enfermedad (21 casos), por complicación del tratamiento (2 casos) o por patología de base (6 casos), lo que supone un 7,84% de los casos.

También se determinó la supervivencia global para el total de pacientes según la vía de abordaje quirúrgica, el estadio FIGO, el grado histológico, el tipo histológico, el riesgo del tipo histológico (bajo y alto riesgo) y en el estadio I FIGO según recibieran o no tratamiento adyuvante con RT. En todos los casos las supervivencias globales se expresaron en porcentajes y las supervivencias medias en meses. El análisis univariable

mediante el log-rank test mostró diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las curvas de supervivencia global en referencia al estadio FIGO ($p<0,001$), en referencia al grado tumoral ($p<0,001$) y en referencia al riesgo del tipo histológico (bajo y alto riesgo) ($p<0,002$). Estos resultados son concordantes con los de otros autores que analizan supervivencia en cáncer endometrial [200,178]. En cambio, no hubo diferencias significativas en la distribución de las curvas de supervivencia global en referencia al tipo histológico concreto ($p=0,13$) y en referencia a la administración de RT adyuvante en los casos en estadio I FIGO ($p=0,52$). Estos hallazgos fueron bastante lógicos ya que la supervivencia global disminuía progresivamente a medida que el estadio era superior, que el grado era más indiferenciado y en los tumores de peor pronóstico o alto riesgo (seroso, célula clara y adenoescamoso). En cambio, incluyendo la totalidad de pacientes en estadio I FIGO, se observó que la RT adyuvante no mejoraba la supervivencia global en este grupo de forma estadísticamente significativa. Una vez más es necesario resaltar la importancia de completar la cirugía de estadificación, pues en nuestra casuística se puede observar una supervivencia global del 84,21% en el estadio IIIc (con afectación ganglionar). La linfadenectomía permite conocer aquellas pacientes con ganglios positivos que requerirán tratamientos adyuvantes para mejorar su supervivencia global y tiempo libre de enfermedad. Si la cirugía de estadificación permite un uso más juicioso de la RT adyuvante, sin repercusión negativa en los resultados, estará indicada en todos los casos. El conocimiento del estado ganglionar puede reducir las recomendaciones para la RT adyuvante en pacientes con tumores confinados al cuerpo uterino [232].

Diferenciando la vía de abordaje se halló una supervivencia global del 90,82% para el abordaje mediante laparotomía, con una supervivencia media de 92 meses (IC 95%, 89-96), y del 100% para el abordaje laparoscópico-vaginal. En este último grupo

no pudo determinarse la supervivencia media al no haber ninguna paciente que hubiera fallecido. La comparación univariante de las curvas de supervivencia global para las dos vías de abordaje, laparotomía y laparoscópico-vaginal, se realizó mediante el log-rank test con un resultado no estadísticamente significativo ($p=0,06$), a pesar de no existir muertes en el grupo laparoscópico.

En nuestra cauística se obtuvo una supervivencia global para el estadio I FIGO del 96,24%, siendo del 95,24% para el estadio Ic, superior a la de algunos autores [5,233] y similar a la de otros [212,234]. Nuestro trabajo puede ser criticado por el tiempo de seguimiento medio (40,74 meses), pero éste sobrepasa el tiempo en el cual se reconocen más del 80% de las recurrencias, locales o a distancia [116,166-168,209,211,212,235-237]. Este es uno de los motivos por los que creemos que la cirugía de estadificación, incluida la linfadenectomía, debe realizarse siempre que sea posible y porque no se asocia con una morbilidad prohibitiva en nuestra institución. Además, la estadificación correcta, con linfadenectomía sistemática, podría eliminar la necesidad de RT adyuvante incluso en pacientes de moderado y elevado riesgo, pues se ha visto que estas pacientes no suelen tener recurrencias pélvicas y sí vaginales que podrían ser rescatadas [167,238-242]. Hay autores que incluso describen supervivencias elevadas en pacientes con tumores de alto riesgo (serosos) en estadio I que sólo reciben tratamiento quirúrgico, pero que han sido bien estadificadas [243,244]. En un reciente ensayo clínico que englobaba 448 pacientes con cáncer de endometrio estadios Ib, Ic y II (enfermedad oculta) bien estadificadas quirúrgicamente por vía abdominal, y definiendo un grupo de riesgo intermedio-alto de 392 pacientes (grados 2-3, permeación linfática, invasión miometrial profunda, más de 50 años con dos factores anteriores y más de 70 años con un factor anterior), se randomizaron a recibir o no tratamiento adyuvante con RT externa [245]. Con un seguimiento medio de 69 meses observaron un

número de recurrencias significativamente mayor en estas pacientes con riesgo intermedio-alto que no recibían RT ($p < 0,001$), pero la supervivencia no difirió de forma estadísticamente significativa ($p = 0,55$). La supervivencia del grupo con RT fue del 92% y la del grupo sin radioterapia fue del 86% a los 4 años. En cambio, las pacientes sometidas a RT tuvieron claramente más efectos adversos y toxicidad, con incluso dos muertes ($p < 0,001$). Concluyen que la RT estaría únicamente indicada en este grupo de riesgo intermedio-alto y no en las pacientes con bajo riesgo de recurrencia, debido a la elevada toxicidad.

Hay autores [246] que alcanzan una supervivencia global superior al 99% para casos seleccionados de buen pronóstico dentro del estadio I, con grados histológicos bajos, poca invasión miometrial y ausencia de otros factores de riesgo. Según este autor, en estos casos no se requiere la linfadenectomía como parte del procedimiento de estadificación. No obstante, como crítica de este estudio se puede decir que es difícil determinar preoperatoriamente todos los factores que pueden determinar este tratamiento más conservador y además las pacientes fueron intervenidas por cirugía abdominal con una tasa de complicaciones mayores no despreciable (6,3%) si se tiene en cuenta que no se realizó linfadenectomía. Si se quería disminuir la morbilidad del tratamiento en estas pacientes seleccionadas quizás se debería haber pensado en practicar la cirugía vía vaginal exclusiva o vaginal asistida por laparoscopia. Otro autor [178] analiza y compara pacientes con cáncer de endometrio en estadio I que fueron intervenidas por vía abdominal y vía vaginal (sin linfadenectomía), hallando una supervivencia a los 5 años del 91% y del 90% respectivamente, cifras totalmente equiparables a las de nuestro grupo.

La supervivencia global de nuestra serie en el estadio IIIc, con afectación ganglionar, fue del 84,21% con una supervivencia media de 77 meses (IC 95%, 66-88).

Este elevado porcentaje, aunque con un tiempo de seguimiento considerado de medio plazo, es similar al descrito por otros autores con pacientes operadas mediante laparotomía [206,210,218,247,] y superior al descrito por otros [209,248,249] que tienen unas supervivencias del 45-60%, con diferencias significativas con respecto a las pacientes con ganglios negativos ($p < 0,001$). En algunas pequeñas series, los casos con afectación ganglionar tienen incluso una supervivencia global prácticamente nula [250]. El elevado porcentaje de supervivencia hallado en nuestras pacientes también puede ser debido a que conocemos mejor aquéllas que serán tributarias de un tratamiento adyuvante adecuado a la extensión de la enfermedad, tal y como describen otros autores [210,224]. Además, la linfadenectomía que practicamos como parte de la estadificación quirúrgica (en el 91,1%) permite el diagnóstico de micrometástasis que pasarían inadvertidas, con lo cual el tratamiento adyuvante será mejor indicado y posiblemente la supervivencia mejore en este grupo concreto de pacientes [217,251]. En nuestra serie hubo afectación ganglionar aórtica en 16 pacientes (11 de ellas concomitantemente con ganglios pélvicos positivos), lo que representa un 5,66% de las pacientes sometidas a algún tipo de linfadenectomía y el 8,7% de las pacientes sometidas a linfadenectomía aórtica. Este porcentaje coincide con el de otros autores que practican frecuentemente la linfadenectomía aórtica y que identifican estas pacientes con mayor riesgo de recurrencia, para aplicar más adecuadamente el tratamiento adyuvante [150,185,205,210]. La supervivencia global de nuestra serie en el estadio IVa fue del 33,33%, con una supervivencia media de 28 meses (IC 95%, 13-44), algo superior a la descrita en otras series [252,253].

La supervivencia global de los tumores de alto riesgo (seroso-papilar, célula clara y adenoescamoso) fue del 83,33%, con una supervivencia media de 69 meses (IC 95%, 61-67), muy similar a la hallada en el estadio IIIc con afectación ganglionar. Esto

pudo deberse a que estos tumores de peor pronóstico son los que normalmente tienen afectación ganglionar. No hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia global al analizar los diferentes tipos histológicos, pero sí cuando se agruparon los tipos considerados de mal pronóstico o alto riesgo y se compararon con el endometrioides o de bajo riesgo ($p < 0,002$). No obstante, la supervivencia global obtenida en el grupo de alto riesgo, al igual que sucedía en el estadio IIIc, fue superior a la descrita por algunos autores, que la cifran en un 36%, con una supervivencia media de 27 meses [254] y similar a la descrita por otros que analizaron exclusivamente estadios I sin afectación ganglionar (80%) [243].

En la bibliografía únicamente existen cinco estudios que comparen las dos técnicas de abordaje y que tengan un suficiente tiempo de seguimiento para analizar diferencias de supervivencia.

La supervivencia global obtenida en el grupo laparoscópico de nuestra serie (100%), con un mayor tiempo de seguimiento, fue superior a la descrita por otros autores que también analizan este factor en pacientes intervenidas por este abordaje. Ya hemos comentado que existen pocos trabajos que analicen y comparen las supervivencias e intervalos libres de enfermedad entre las dos vías de abordaje. Magriná et al [136] describen en 56 pacientes, con un tiempo medio de seguimiento de 2,4 años, una supervivencia global del 75,8% y una supervivencia específica a la causa del 87,4%. Tuvieron un total de 11 muertes, 5 por recidiva. Comparan sus resultados, no obstante, con los obtenidos previamente en una serie de pacientes con cáncer de endometrio operados por laparotomía [255], que obtuvo una supervivencia global del 77,7% y concluyen que es equiparable.

Obermair et al [216] describen en su estudio retrospectivo y multicéntrico, con limitaciones y sesgos de selección de pacientes, una supervivencia global del 77,5% y

un intervalo libre de enfermedad del 85,5%, con un seguimiento medio de 29 meses. Tuvieron 70 pacientes fallecidas y 13 pacientes se perdieron durante el seguimiento, que son cifras claramente mayores a las observadas en nuestra serie con un número similar de pacientes. Concluyen que las dos técnicas quirúrgicas no influyen en los patrones de recurrencia ni tampoco en la supervivencia global o tiempo libre de enfermedad.

Malur et al [194] describen en su estudio prospectivo, que compara pacientes operadas por ambas vías de abordaje, una tasa de supervivencia global del 83,9% y una tasa de tiempo libre de enfermedad del 97,3% en el grupo laparoscópico, con un tiempo de seguimiento medio de 16,5 meses (rango, 2-43), sin diferencias significativas con respecto al grupo laparotómico, en el que fueron del 90,9% y del 93,3% respectivamente. En el grupo laparoscópico tuvieron una muerte por recurrencia y otras 5 muertes debidas a enfermedad intercurrente sin evidencia de recurrencia, pero encontraron una tasa de morbilidad inferior. Estas cifras, en un grupo de pacientes más reducido y con menor seguimiento, también son algo inferiores a las mostradas en nuestro trabajo.

Gemignani et al [189] describen en su estudio retrospectivo, con un bajo porcentaje de linfadenectomías y con un seguimiento medio de menos de 30 meses (18 meses para el grupo laparoscópico), unas tasas de supervivencia global e intervalo libre de enfermedad similares en ambos grupos de cirugía, sin diferencias estadísticas. No obstante, es necesario recordar que los dos grupos analizados no fueron homogéneos en su inclusión, lo cual se hubiera constatado si hubieran efectuado un análisis multivariable.

Eltabbakh [200] describe en un estudio retrospectivo, que es el artículo más reciente que analiza y compara supervivencia y tiempo libre de enfermedad en el cáncer de endometrio intervenido mediante laparoscopia (100 pacientes) y laparotomía (86

pacientes), una supervivencia global del 92% para ambas vía de abordaje y un tiempo libre de enfermedad estimado del 90% para el grupo laparoscópico y del 92% para el grupo laparotómico, sin hallar diferencias significativas en ambas comparaciones. El tiempo medio de seguimiento fue de 27 meses (rango, 4-60) para la serie laparoscópica y de 48 meses (rango, 4-67) para la serie laparotómica, ($p < 0,001$). Los resultados en cuanto a supervivencia global, tiempo libre de enfermedad y seguimiento medio fueron muy similares a los expuestos en nuestro estudio. Su conclusión fue que la vía de abordaje no parece tener un impacto significativo en la supervivencia y que la vía laparoscópica representa una elección razonable. No obstante, en el artículo de Eltabbakh existen algunos aspectos importantes para comentar, que pueden ser discutidos: a) la RT adyuvante fue variable e indicada incluso en casos de bajo riesgo de recurrencia, b) las pacientes intervenidas mediante laparotomía tuvieron un IMC mayor ($p < 0,001$), c) la linfadenectomía fue realizada en el 88% de las pacientes en el grupo laparoscópico (aórtica sólo en el 24%) y en el 82,6% en el grupo laparotómico (aórtica sólo en el 23,3%), d) el número medio de ganglios pélvicos y aórticos en el grupo laparoscópico fue de 11 y 2,5 respectivamente, y en el grupo laparotómico fue de 7 y 3,5 respectivamente, e) sólo se describió un caso en estadio IIIc (ganglios positivos) en el grupo laparoscópico sobre 100 pacientes y 4 pacientes en el grupo laparotómico (2,7% en total), f) el porcentaje total de grados histológicos indiferenciados (G3) fue sólo del 18,8%, g) los tipos histológicos de riesgo sólo representaron el 10,8% del total de casos, h) en estudios previos publicados por el mismo autor, en los cuales incluyó parte de estas pacientes, realizó la linfadenectomía en un porcentaje menor de casos e incluso llegó a cuestionar su sistemática realización, i) no se tratan de unos grupos totalmente homogéneos para hacer la comparación y j) no realiza un estudio

multivariable para ver cuáles son los factores que pueden influir en la supervivencia y en el tiempo libre de enfermedad.

En nuestro estudio, la población con cáncer endometrial incluida en las dos vías de abordaje resultó homogénea cuando se compararon con el análisis estadístico y además, la linfadenectomía se realizó en el 91,1% de las pacientes, el promedio de ganglios obtenidos para estudio fue mayor de forma significativa para ambos grupos y para ambos territorios retroperitoneales, se halló un porcentaje del 11,1% con afectación ganglionar pélvica y/o aórtica, el porcentaje de grados 3 fue del 27,5% y los tipos histológicos de riesgo representaron el 16,17% del total. Es decir, en nuestro trabajo se consiguieron similares tasas de supervivencia con una población de riesgo más elevado, con menor selección de las pacientes para una determinada vía de abordaje, con una cirugía de estadificación más completa, con un tiempo de seguimiento prácticamente idéntico y sin diferencias entre los dos abordajes quirúrgicos.

Por último, cuando comparamos nuestra supervivencia global con la reflejada en el 25th *Annual Report* [256] (pacientes tratadas entre 1996-98), del cual somos centro colaborador, observamos que es francamente superior, tanto globalmente como por estadios concretos y por tipos histológicos. La supervivencia global en este *Annual* a los 5 años fue del 77,6%.

6.4.2 Comparación del tiempo libre de enfermedad y análisis de la recurrencia

El tiempo libre de enfermedad se expresó en meses, calculado gracias al seguimiento de las pacientes que efectuamos en nuestra Unidad. El seguimiento medio fue de 40,74 meses (rango 1-103). El resultado del tiempo libre de enfermedad

(intervalo libre de recurrencia) fue del 91,37%, con un tiempo libre de enfermedad medio de 93,2 meses (IC 95%, 90-96,3). El seguimiento medio del grupo laparotómico fue de 43,07 meses (rango 1-103) y el del grupo laparoscópico se situó en 27,36 meses (rango 3-51). Hubo un total de 32 eventos o recurrencias durante el seguimiento, lo que supuso un 8,63% de los casos.

También se determinó el tiempo libre de enfermedad para el total de pacientes según la vía de abordaje quirúrgica, el estadio FIGO, el grado histológico, el tipo histológico, el riesgo del tipo histológico (bajo y alto riesgo) y, en el estadio I FIGO, según recibieran o no tratamiento adyuvante con RT. En todos los casos los tiempos libres de enfermedad se expresaron en porcentajes y los tiempos libres de enfermedad medios en meses. El análisis univariable mediante el log-rank test mostró diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las curvas de tiempo libre de enfermedad en referencia al estadio FIGO ($p < 0,001$), en referencia al grado tumoral ($p < 0,001$), en referencia al tipo histológico concreto ($p < 0,001$) y en referencia al riesgo del tipo histológico (bajo y alto riesgo) ($p < 0,001$). En cambio, no hubo diferencias significativas en la distribución de las curvas de tiempo libre de recurrencia en referencia a la administración de RT adyuvante en los casos en estadio I FIGO ($p = 0,3$). Estos hallazgos fueron concordantes con la presunción de que el tiempo libre de enfermedad disminuye progresivamente a medida que el estadio es superior, el grado es más indiferenciado y en los tumores de peor pronóstico o alto riesgo (seroso, célula clara y adenoescamoso). En cambio, incluyendo la totalidad de pacientes en estadio I FIGO, se observó que la RT adyuvante no mejoraba el intervalo libre de enfermedad en este grupo de forma estadísticamente significativa.

Diferenciando la vía de abordaje se halló un tiempo libre de enfermedad del 90,19% para el acceso mediante laparotomía, con un tiempo libre de enfermedad medio

de 92,2 meses (IC 95%, 88,7-95,6), y del 98,18% para la técnica laparoscópica-vaginal, con un tiempo libre de enfermedad medio de 50,3 meses (IC 95%, 48,6-52,1). La comparación univariante de las curvas de tiempo libre de enfermedad para las dos vías de abordaje, laparotomía y laparoscópico-vaginal, se realizó mediante el log-rank test con un resultado no estadísticamente significativo ($p=0,09$). No obstante, todas las recurrencias excepto una acontecieron en el grupo laparotómico.

Ya se comentó en el apartado anterior que las recurrencias acontecen mayoritariamente (80%) durante los dos primeros años de seguimiento. Al comparar las supervivencias libres de enfermedad de nuestro estudio con las de otros autores con importantes series de pacientes afectas de cáncer endometrial observamos que son mayores, tanto globalmente como por estadios [209,216,234]. En la mayoría de estas series publicadas se hallan factores de pronóstico clínicos e histopatológicos que son significativos para tiempo libre de enfermedad cuando se realiza el análisis univariable. Entre estos factores destacan el estadio FIGO, el grado histológico, el tipo histológico, la profundidad de invasión miometrial y la afectación ganglionar. En nuestro análisis, el estudio univariable mediante el log-rank test mostró significación ($p<0,001$) para la mayoría de ellos, al igual que lo descrito por otros autores [200,203,209,212,216,234,257].

Al igual que sucedía con la supervivencia global es destacable el tiempo libre de enfermedad obtenido en el estadio IIIc (con afectación ganglionar) de nuestra serie, que fue del 71,05%, con un tiempo libre de enfermedad medio de 65,2 meses (IC 95%, 52,3-78,1) para 38 casos evaluados, si bien la mayoría de las recurrencias acontecieron en este estadio (34,4%). No obstante, este resultado para el estadio IIIc es francamente superior al descrito por otros autores con semejante periodo de seguimiento, y quizás pueda deberse a las razones expuestas en el apartado anterior [218,249]. Kodama et al

[234] describen un tiempo libre de enfermedad para el estadio IIIc del 32,8%, si bien no realizaron la linfadenectomía en todas las pacientes.

En el estadio I FIGO tuvimos un intervalo libre de enfermedad superior al 95%, y fue mayor en estadio Ic (98,41%) debido a que en el estadio Ia existieron 3 recurrencias en cúpula vaginal que fueron rescatadas. Estos porcentajes, dentro del estadio I, fueron similares a los descritos por otros autores que realizan cirugía laparotómica exclusivamente [212,234,246] y superiores a los descritos por otros [196,203]. Eltabbakh et al [246] describen una supervivencia libre de enfermedad superior al 99%, con largo seguimiento, en una serie de 332 pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo (estadio Ia-Ib, G1-2) que recibieron tratamiento quirúrgico laparotómico sin linfadenectomía y con braquiterapia adyuvante u hormonoterapia. Su conclusión fue que en estas pacientes no es necesario completar la cirugía de estadificación por el bajo riesgo de afectación ganglionar y por la morbilidad que conlleva, y que la braquiterapia elimina el riesgo de recurrencia vaginal. No obstante, en su estudio informó de una tasa del 2,1% de complicaciones graves debido a la RT. En este estudio puede discutirse, no obstante, que todas las pacientes de bajo riesgo recibieran tratamiento adyuvante, no exento de toxicidad, pues la cirugía correcta puede eximir esta indicación. Es cierto que la braquiterapia aumenta el control local de la enfermedad en el estadio I FIGO [258], pero es necesario comentar que estas pacientes tenían un riesgo muy bajo de recidiva, aún sin RT. También se podría decir que la RT aumenta el coste del tratamiento, la morbilidad, el riesgo de muerte por tratamiento, la toxicidad crónica (incluso sexual) y no hay diferencias en mortalidad debida al cáncer [245]. Por último, es destacable que pudieran saber con tanta exactitud el estadio y el grado concreto de forma preoperatoria o perioperatoria, pues la discordancia con los

hallazgos definitivos no es despreciable tal y como se ha observado en nuestra serie y se ha descrito por otros autores [124,190].

Ya se comentó en el apartado anterior que existen pocos estudios que comparen las dos técnicas de abordaje y que tengan un suficiente tiempo de seguimiento para analizar diferencias en la supervivencia global y en el tiempo libre de enfermedad.

Magriná et al [136] describen en su serie laparoscópica una supervivencia específica a la causa del 87,4%, pero no calculan el tiempo libre de enfermedad por tratarse de un grupo pequeño de pacientes y por tener sólo cinco episodios de recidiva.

Obermair et al [216] describen en su estudio retrospectivo y multicéntrico, un intervalo libre de enfermedad del 85,5%, con un seguimiento medio de 29 meses. Tuvieron 70 pacientes fallecidas, 46 recurrencias (9 en el grupo laparoscópico y 37 en el grupo laparotómico) y 13 pacientes fueron pérdidas en el seguimiento, que son cifras claramente mayores a las observadas en nuestra serie con un número similar de pacientes. La tasa total de recurrencias fue del 9%, la cual sí fue muy similar a la nuestra (8,63%). Concluyen que las dos técnicas quirúrgicas no influyen en los patrones de recurrencia ni tampoco en la supervivencia global o tiempo libre de enfermedad. Estas conclusiones concuerdan con los datos presentados en nuestro trabajo, si bien el patrón de recurrencia no pudo ser evaluado al existir una sola recidiva en el grupo laparoscópico, la cual se trataba de una paciente con estadio IIIa y tipo histológico de alto riesgo que pudo ser rescatada con cirugía y quimioterapia.

Malur et al [194] describen en su estudio prospectivo, que compara pacientes operadas por ambas vías de abordaje, una tasa de tiempo libre de enfermedad del 97,3% en el grupo laparoscópico, con un tiempo de seguimiento medio de 16,5 meses (rango, 2-43), sin diferencias significativas con respecto al grupo laparotómico, en el que fue del 93,3%. En el grupo laparoscópico tuvieron una muerte por recurrencia y otras 5

muerdes debido a enfermedad intercurrente sin evidencia de recurrencia. Estas cifras, en un grupo de pacientes más reducido y con menor seguimiento (< de 2 años), son similares a las mostradas en nuestro trabajo.

Gemignani et al [189] describen en su estudio retrospectivo y con poblaciones no homogéneas, con un seguimiento medio de menos de 30 meses (18 meses para el grupo laparoscópico), unas tasas de intervalo libre de enfermedad similares en ambos grupos de cirugía, sin diferencias significativas.

Eltabbakh [200] describe en su estudio retrospectivo un tiempo libre de enfermedad estimado del 90% para el grupo laparoscópico y del 92% para el grupo laparotómico, sin diferencias significativas entre ambos. Sus resultados en cuanto a tiempo libre de enfermedad y seguimiento medio fueron muy similares a los nuestros. No obstante, en el apartado de supervivencia global se comentaron los puntos débiles de este artículo y se realizó un análisis crítico del mismo. En la tabla 86 se pueden observar las recurrencias en cáncer endometrial acontecidas en estos grupos laparoscópicos.

Tabla 86: Estudios que comparan la supervivencia global e intervalo libre de enfermedad para el cáncer de endometrio entre la vía laparoscópica y la vía laparotómica. Número de recurrencias en los grupos laparoscópicos de estos estudios

Autor	N	Nº de recurrencias (%)
Magriná, 1999 [136]	56	5 (8,93%)
Gemignani, 1999 [⌘] [189]	69	5 (7,25%)
Malur, 2001 [⌘] [194]	37	1 (2,70%)
Eltabbakh, 2002 [⌘] [200]	100	7 (7%)
Obermair, 2004 [⌘] [216]	226	9 (3,98%)
Gil, 2004	55	1 (1,82%)

N: número de casos; ⌘: la práctica de la linfadenectomía (pélvica/aórtica) es inconstante en su serie y es realizada en base a factores de riesgo morfológicos

Por último, cuando comparamos nuestros resultados sobre tiempo libre de enfermedad con los publicados en el 25th *Annual Report* [256] (pacientes tratadas entre 1996-98), observamos que son mejores, tanto globalmente como por estadios concretos y por tipos histológicos.

En el análisis de las 32 recurrencias observadas en nuestra serie durante el seguimiento de las pacientes, de las cuales 31 se produjeron en el grupo de abordaje mediante laparotomía y sólo una en el grupo de abordaje laparoscópico, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en referencia al número de recurrencias según la vía de abordaje (test exacto de Fisher $p=0,06$).

Se valoraron las recidivas en relación al sistema de estadificación FIGO. La mayoría de recidivas ocurrieron en los estadios más avanzados, concretamente el 62,5% en estadios III-IV y el 37,5% en estadios I-II. El porcentaje de recurrencias en el estadio I fue únicamente del 2,79%, similar al descrito por otros autores [132,136,194,212,246], si bien hubo tres casos de recurrencia en estadios Ia, dato también observado en otras casuísticas [259]. En los estadios III-IV fueron sobre todo en forma de metástasis a distancia. El porcentaje de recidivas en el estadio IIIc (con afectación ganglionar) fue de 28,9%, semejante a otras series [218,249].

El lugar de la recurrencia se diferenció entre vaginal, pélvica, abdominal, metástasis a distancia (incluidas las de vísceras abdominales y ganglios aórticos), local más metástasis y desconocido. Las más frecuentes fueron en forma de metástasis, bien de forma aislada o bien conjuntamente con recidivas locales (62,5%). La localización más frecuente de las metástasis fue el pulmón (65% de las metástasis), seguido del hígado. El patrón de recidivas fue similar al de otros autores [136,200,216,225,246], con relativamente pocas recurrencias vaginales y pélvicas (áreas de tratamiento), siendo la mayoría a distancia con o sin asociación a nivel local (81,25% en nuestra serie).

La supervivencia media de las pacientes después de la recidiva fue de 17,9 meses hasta el cierre de la recogida de datos, momento en el cual el 50% estaban vivas (34,4% con enfermedad) y el 50% habían fallecido (46,9% por enfermedad). Estos datos también coinciden con los de otras citas bibliográficas, con tiempos que oscilan entre 8 y 22 meses [162,212,225,246].

Se analizaron las recurrencias (chi-cuadrado), independientemente del lugar de aparición, en función de diversos parámetros morfológicos como el grado de diferenciación, la profundidad de invasión miometrial, la permeación del espacio linfovascular y el tipo histológico (bajo y alto riesgo), de cara a buscar predictores de recidiva. Se constataron diferencias significativas con todas estas variables ($p < 0,05$). Estos hallazgos, normalmente vinculados a los resultados del tiempo libre de enfermedad, también han sido observados por otros autores en los análisis univariados [200,203,209,212,216,234,257,260].

El porcentaje de recurrencias de nuestra serie, situado en 8,63%, es inferior a los descritos en otras series amplias de cáncer endometrial, algunas con mayor tiempo de seguimiento, que informan de tasas del 11-23% [136,203,225,245,257,261,]. Otros autores informan de tasas menores al 10% con menor seguimiento [196,200,216].

En un estudio previo realizado por nuestro grupo [167] sobre factores de pronóstico en cáncer endometrial recurrente se estudiaron 722 pacientes afectas de cáncer con un total de 98 recidivas (13,47%). Se analizaron variables clínicas y patológicas para identificar factores de pronóstico independientes para control local y supervivencia. Se observó una supervivencia global postrecidiva a los 3 años del 43% y un control local del 34%, cifras semejantes a un ensayo clínico actual [261]. Fueron factores de mal pronóstico para el control local postrecidiva el estadio II-III ($p = 0,024$) y el tratamiento inicial con RT adyuvante ($p = 0,005$). En el análisis multivariable los

subtipos histológicos de alto riesgo (seroso y célula clara) fueron el principal factor de mal pronóstico para la supervivencia global, y la falta de control local de la recidiva lo fue para el subgrupo de pacientes con recidiva locorregional. Es decir, las pacientes sin enfermedad a distancia y con control local de la recurrencia tuvieron supervivencias más prolongadas. Este hallazgo también ha sido observado por otros autores [166,262]. En esta serie se consiguió un tiempo de supervivencia medio post-recurrencia, específico a la causa, de 26,5 meses, con una media de seguimiento de 11,8 meses (rango, 1 mes-10,5 años). Este tiempo fue de 33,4 meses para las recidivas locorregionales y de 15,3 meses para las metástasis a distancia. También pudo observarse que el patrón de recurrencias fue diferente en función de si las pacientes recibieron o no RT adyuvante, de tal forma que las pacientes sin RT previa recurrían con más frecuencia a nivel local.

6.5 ROL DE LA RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO EN ESTADIO I

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global y tiempo libre de enfermedad en las pacientes de nuestra serie con estadio I FIGO de cáncer endometrial según hubieran recibido o no tratamiento adyuvante con RT ($p=0,52$ y $p=0,3$ respectivamente). Para estos cálculos se incluyeron únicamente las pacientes con estadios I FIGO (Ia, Ib y Ic), tras practicar la cirugía de estadificación,

con un total de 215 casos (57,9% del total). No se incluyeron el resto de estadios ya que la mayoría reciben tratamiento adyuvante radioterápico.

Dentro del estadio I FIGO recibieron RT un total de 75 pacientes (34,9%), la mayoría con estadios Ic y G3 de la enfermedad. La supervivencia global para las pacientes que no recibieron RT fue del 97,14%, con una supervivencia media de 92 meses (IC 95%, 89-95), y del 94,67% para aquéllas que recibieron RT, con una supervivencia media de 96 meses (IC 95%, 90-102). Hubo un total de 8 muertes en este estadio I FIGO, cuatro en pacientes que recibieron RT y cuatro en casos sin RT. El intervalo libre de enfermedad fue del 96,43% para los casos sin RT, con un tiempo libre medio de 91,5 meses (IC 95%, 88,3-94,6), y del 98,67% para los casos con RT, con un tiempo libre de enfermedad medio de 101,3 meses (IC 95%, 98,7-103,8). Hubo un total de 6 recurrencias en este estadio I FIGO, una en pacientes que recibieron RT y cinco en pacientes que no la recibieron.

La completa cirugía de estadificación puede permitir un empleo más racional de la RT adyuvante al conocer mejor los factores de pronóstico morfológicos. Esto permitirá indicarla únicamente en los casos con elevado riesgo de recurrencia (infiltración miometrial profunda, grado histológico indiferenciado, tipos histológicos de alto riesgo, etc). La RT ha demostrado una disminución en el número de recurrencias locales pero no ha conseguido aumentar la supervivencia de forma estadísticamente significativa [136,155,245,263]. Es conocido que cuando la linfadenectomía indica ausencia de invasión ganglionar, las recomendaciones para el tratamiento con RT adyuvante se reducen [232]. Por el contrario, el conocimiento de las pacientes con factores de pronóstico favorables evitará sobretamientos adyuvantes, no exentos de efectos secundarios importantes, toxicidad y secuelas.

En nuestra serie se presentaron un total de 56 complicaciones debidas a la irradiación en todos los estadios, que supone el 25,9% de las pacientes que recibieron este tratamiento. No hubo diferencias significativas en el número de complicaciones rdicas según la vía de abordaje quirúrgica ($p=0,77$). Este porcentaje puede parecer muy elevado pero hay que decir que casi todas fueron agudas, grados II y que no requirieron ingreso hospitalario. Las complicaciones graves (grados III-IV que obligaran a abandonar el tratamiento o a cirugía) ocurrieron en menos de un 5% de las pacientes, cifra semejante a la presentada por otros autores [155,233]. No obstante, hubo una muerte por enteritis grave debido a la RT en el grupo laparotómico (obstrucción de intestino delgado), a los 38 meses del tratamiento inicial.

Muchos autores no han podido documentar que la RT tuviera ventajas en la supervivencia de pacientes con estadio I quirúrgico (estadio I FIGO) [203,212,236,264]. El rol de la RT adyuvante postoperatoria en el estadio I del cáncer de endometrio ha sido bien estudiado en 3 ensayos clínicos.

En el reciente ensayo clínico de Keys et al [245], denominado G.O.G.-*trial* 99, que incluyó pacientes con estadios Ib, Ic y II (enfermedad oculta) bien estadificadas quirúrgicamente por vía abdominal, definieron un grupo de riesgo intermedio-alto de 392 pacientes (grados 2-3, permeación linfática, invasión miometrial profunda, más de 50 años con dos factores anteriores y más de 70 años con un factor anterior), y se randomiz a recibir o no tratamiento adyuvante con RT externa. Observaron un mayor número de recurrencias en estas pacientes con riesgo intermedio-alto que no recibían RT ($p<0,001$), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia con el otro grupo ($p=0,55$). La toxicidad fue mayor en el grupo de la RT ($p<0,001$). Concluyeron que la RT estaría únicamente indicada en este grupo de riesgo

intermedio-alto y no en pacientes con bajo riesgo de recurrencia, debido a la elevada toxicidad.

En la misma línea, Creutzberg et al [155] publicaron otro ensayo clínico (PORTEC *trial*), con 714 pacientes afectas de cáncer de endometrio (estadios Ib G2-3 y Ic G1-2), que se randomizaron a recibir RT o ningún tratamiento. En este ensayo no se completó la cirugía de estadificación (no se hizo linfadenectomía), y se observó que las pacientes que recibían RT tenían menos recurrencias locorregionales ($p < 0,001$), si bien no hubo diferencias significativas en la supervivencia global ($p = 0,37$). Las complicaciones fueron mayores en el grupo que recibió RT ($p < 0,001$). Concluyeron que no estaba indicada en pacientes con tumores en estadio Ib, grado 2 y con menos de 60 años. Aconsejaron RT si la tasa de riesgo de recurrencia local superaba el 10%.

El primer ensayo clínico fue publicado en 1980 por Aalders et al (Norwegian *trial*) [265]. Incluyeron un total de 540 pacientes con cáncer de endometrio en estadio I, pero tampoco realizaron linfadenectomía. Fueron randomizadas a recibir braquiterapia sólo o braquiterapia más RT externa. Este último grupo tuvo también menos recurrencias vaginales y pélvicas de forma significativa ($p < 0,01$). Los resultados de estos tres ensayos randomizados y multicéntricos se resumen en la tabla 87.

Tabla 87: Ensayos clínicos sobre la utilización de radioterapia adyuvante postoperatoria en el estadio I del cáncer de endometrio

Ensayo	N	Cirugía	Randomización	Edad (media)	Recurrencia locorreg.	Supervivencia	Complic. severas
Norwegian 1968-1974	540 Est I	HT + AB	BQT vs. BQT y RT pélvica	60	7% vs 2% a los 5 a. p < 0,01	89% vs 91% a los 5 a. p = NS	no evaluada
PORTEC 1990-1997	714 Ib G2-3 Ic G1-2	HT + AB	RT pélvica vs. no tratamiento	66	14% vs 4% a los 5 a. p < 0,001	85% vs 81% a los 5 a. p = 0,31	3% G1
GOG-99 1987-1995	392 Ib, Ic, II (oculto)	HT + AB + LND p-a	RT pélvica vs. no tratamiento	61	12% vs 3% a los 2 a. p < 0,001	86% vs 92% a los 4 a. p = 0,56	8% G1

N: número de pacientes del estudio; G: grado histológico; HT + AB: histerectomía y anexectomía bilateral; LND p-a: linfadenectomía pélvica-aórtica; BQT: braquiterapia

6.6 ANÁLISIS MULTIVARIABLES PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD

En nuestra serie, para identificar factores predictivos independientes de supervivencia y tiempo libre de enfermedad se aplicó un análisis multivariable mediante el modelo de los riesgos proporcionales de Cox [174]. Se ejecutó un modelo de regresión de Cox ajustado por edad, estadio FIGO, tipo histológico (alto riesgo, bajo riesgo y otros), profundidad de invasión miometrial, grado tumoral, permeación linfovascular y vía de abordaje, de cara a hallar variables estadísticamente significativas independientemente de las demás.

Para supervivencia global fueron evaluables un total de 358 pacientes (96,5%), existiendo 13 casos con algún valor desconocido y considerados, por tanto, como perdidos.

Para tiempo libre de enfermedad fueron evaluables un total de 354 pacientes (95,42%), existiendo 17 casos con algún valor desconocido y considerados, por tanto, como perdidos.

Es muy importante remarcar que se obtuvieron dos grupos homogéneos (abordaje laparotómico y abordaje laparoscópico) para los siguientes parámetros: tratamiento con tamoxifeno previo, el IMC recodificado, los antecedentes quirúrgicos abdominales previos, la presencia de neoplasia previa, la estadificación preterapéutica con RM, el procedimiento quirúrgico realizado excepto la linfadenectomía pélvica, la consideración de cirugía óptima, y sobretudo el tipo histológico definitivo, el grado histológico definitivo, la profundidad de invasión miometrial, la permeación vasculo-linfática, el resultado de la citología peritoneal, la afectación ganglionar y el estadio FIGO definitivo. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se

analizó el tratamiento adyuvante administrado en forma de RT en cualquiera de sus formas, ni en el número de complicaciones de las mismas.

Tras el análisis multivariable para supervivencia global, las únicas variables estadísticamente significativas fueron el grado tumoral G3 (mal diferenciado) con una *odds ratio* de 11,27 (IC 95% = 1,08-117,35), la edad con una *odds ratio* de 1,09 (IC 95% = 1,04-1,16) y el estadio IVa con una *odds ratio* de 15,11 (IC 95% = 1,25-182,65). La vía de abordaje quirúrgica no representó un factor predictivo independiente ($p=0,97$).

Tras el análisis multivariable para tiempo libre de enfermedad, los únicos factores predictivos independientes estadísticamente significativos fueron el tipo histológico de alto riesgo (seroso-papilar, célula clara y adenoescamoso) con una *odds ratio* de 2,72 (IC 95% = 1,16-6,35), la edad con una *odds ratio* de 1,05 (IC 95% = 1,00-1,10) y el estadio IVa con una *odds ratio* de 8,48 (IC 95% = 1,29-55,52). La vía de abordaje quirúrgica no tuvo influencia en el tiempo libre de enfermedad (*odds ratio* de 3,21; IC 95%, 0,38-26,67; $p=0,28$).

Cuando se revisa la literatura no existen demasiados artículos con series amplias de pacientes que calculen supervivencias mediante análisis multivariados, y menos que comparen o incluyan las dos vías de abordaje quirúrgicas.

Kodama et al [234] estudiaron 144 pacientes con cáncer de endometrio bien estadificadas. En el análisis multivariable únicamente encontraron como factores significativos el grado y la invasión vascular, con *odds ratio* de 2,5 y 2,3 respectivamente. No obstante, en este estudio la mayoría de los casos tuvieron un estadio inicial.

Morrow et al [203] analizaron un total de 895 pacientes con cáncer endometrial. En su estudio multivariable hallaron como factores de pronóstico independientes, para intervalo libre de enfermedad, la edad, la invasión del espacio linfovascular, la

afectación cervical, el lavado peritoneal positivo y sobre todo la invasión miometrial y el grado de diferenciación tumoral. Estos dos últimos parámetros tuvieron un riesgo relativo de 4,6 y 15 (G3) respectivamente.

Obermair et al [216] describieron en su estudio retrospectivo y multicéntrico, con limitaciones y sesgos de selección de pacientes, un análisis multivariable también ajustado por edad, estadio, grado de diferenciación, profundidad de invasión miometrial, tipo histológico y abordaje quirúrgico (laparoscopia frente a laparotomía). Para supervivencia global fueron variables estadísticamente significativas la edad, el estadio, el grado y la invasión miometrial. Para intervalo libre de enfermedad lo fueron la edad y el estadio. Estos datos fueron muy similares a los hallados en nuestro análisis multivariable, en un estudio que también analizó las dos vías operatorias. Al igual que nuestros resultados, concluyeron que las dos técnicas quirúrgicas no tuvieron influencia en la supervivencia global ni en el tiempo libre de enfermedad.

Massi et al [178] estudiaron 327 pacientes con cáncer endometrial en estadio I de forma retrospectiva. En su estudio multivariable para supervivencia global hallaron que la edad y el grado de diferenciación fueron los dos únicos factores predictivos independientes, con *odds ratio* de 1,05 (IC 95%, 1,02-3,15) y de 4,95 (IC 95%, 2,05-11,93) para el G3, respectivamente. Al igual que en nuestra serie, no hallaron que la profundidad de invasión ni el tipo de cirugía (en este caso vaginal o abdominal) tuvieran impacto independiente en la supervivencia.

Eltabbakh [200] estudió también 186 pacientes con cáncer endometrial y comparó las dos vías de abordaje quirúrgicas, con un tiempo de seguimiento semejante al nuestro. En su análisis multivariable halló que el estadio FIGO, el grado de diferenciación y el tipo histológico tuvieron un efecto significativo en la supervivencia, pero no lo tuvo la vía de abordaje.

Abeler et al [266] estudiaron 1.974 casos de cáncer endometrial y en el análisis multivariable hallaron que la edad, el estadio y la invasión miometrial fueron factores predictivos independientes.

Finalmente, en el análisis multivariable del *25th Annual Report* [256] se observa, estratificando por estadios, que fueron factores independientes para supervivencia la edad, el tipo histológico seroso-papilar y el grado indiferenciado (G3).

7 CONCLUSIONES

1. La cirugía fue considerada óptima en 367 pacientes (98,9%). Diferenciando la vía de abordaje, fue óptima en el 98,2% de las pacientes intervenidas mediante abordaje laparoscópico-vaginal y en el 98,4% de las intervenidas mediante laparotomía, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,89$).

2. De forma global, hubo un total de 78 complicaciones (21,08%) en las dos vías de abordaje, de las cuales 8 fueron en el grupo laparoscópico (14,6%) y 70 en el grupo laparotómico (22,2%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,26$).

3. Hubo un total de 9 complicaciones intraoperatorias (2,43%) en las dos vías de abordaje, de las cuales 2 fueron en la vía de abordaje laparoscópica (3,6%) y 7 en la vía laparotómica (2,2%). Las complicaciones precoces, en los primeros 42 días del postoperatorio (≤ 6 semanas), aparecieron en 52 pacientes (14,05%), de las cuales 6 ocurrieron en pacientes intervenidas por cirugía laparoscópica (10,9%) y 46 en operadas mediante laparotomía (14,6%). Las complicaciones tardías, acontecidas después de los 42 días del postoperatorio (> 6 semanas), fueron 17 (4,6%) y todas se produjeron en el grupo de abordaje laparotómico. Únicamente hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las complicaciones tardías ($p=0,05$).

4. El sangrado quirúrgico, las diferencias entre las tasas de hemoglobina y hematocrito previas a la cirugía y las halladas en el control postquirúrgico y el número de transfusiones fueron menores en el grupo laparoscópico, con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$).

5. El tiempo operatorio empleado en la cirugía de estadificación fue mayor en el grupo laparoscópico, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), si bien el porcentaje de linfadenectomías pélvicas realizadas fue superior en el grupo laparoscópico.

6. La estancia hospitalaria fue inferior en el grupo laparoscópico de forma estadísticamente significativa (4,1 frente a 9,9 días; $p < 0,001$).

7. El número de ganglios retroperitoneales obtenidos en la cirugía de estadificación, tanto pélvicos como aórticos, fue mayor en el grupo laparoscópico, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

8. Hubo afectación ganglionar (pélvica y/o aórtica) en 41 casos, que supuso el 11,1% de las pacientes. Se relacionó este hallazgo con diferentes factores morfológicos de pronóstico como la profundidad de invasión miometrial, la permeación del espacio linfovascular, el grado de diferenciación tumoral y el tipo histológico (bajo y alto riesgo), hallándose significación estadística para todos ellos ($p < 0,001$ para los tres primeros y $p < 0,05$ para el tipo histológico).

9. La supervivencia global fue del 92,18%, con una supervivencia media de 93 meses (IC 95% 90-97). El seguimiento medio del total de pacientes fue de 40,74 meses (rango, 1-103). Diferenciando la vía de abordaje, la supervivencia global fue del 90,82% para la vía laparotómica, con una supervivencia media de 92 meses (IC 95%, 89-96), y del 100% para la técnica laparoscópica. En este último grupo no pudo calcularse la supervivencia media al no existir pacientes fallecidas. La comparación de las curvas de

supervivencia global para las dos vías de abordaje mostró un resultado estadísticamente no significativo ($p=0,06$).

10. Al analizar la supervivencia global para la totalidad de las pacientes según el estadio FIGO, el grado de diferenciación y el riesgo del tipo histológico (bajo y alto riesgo) hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las curvas en referencia a cada variable ($p<0,001$; $p<0,001$ y $p=0,002$ respectivamente). En cambio, no hubo significación estadística según el tipo histológico concreto ($p=0,13$) y en el estadio I FIGO según recibieron o no tratamiento adyuvante con radioterapia ($p=0,52$).

11. El tiempo libre de enfermedad fue del 91,37%, con un tiempo libre de enfermedad medio de 93,2 meses (IC 95%, 90-96,3). Diferenciando la vía de abordaje, el tiempo libre de enfermedad fue 90,19% para la vía laparotómica, con un tiempo libre de enfermedad medio de 92,2 meses (IC 95%, 88,7-95,6), y del 98,18% para la técnica laparoscópica, con un tiempo libre de enfermedad medio de 50,3 meses (IC 95%, 48,6-52,1). La comparación de las curvas de tiempo libre de enfermedad para las dos vías de abordaje mostró un resultado estadísticamente no significativo ($p=0,09$).

12. Al analizar el tiempo libre de enfermedad para la totalidad de las pacientes según el estadio FIGO, el grado de diferenciación, el tipo histológico concreto y el riesgo del tipo histológico (bajo y alto riesgo) hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las curvas en referencia a cada variable ($p<0,001$). En cambio, no hubo significación estadística en el estadio I FIGO según recibieron o no tratamiento adyuvante con radioterapia ($p=0,3$).

13. Hubo un total de 32 recurrencias (8,63%) durante el seguimiento, de las cuales sólo una aconteció en pacientes intervenidas mediante abordaje laparoscópico. Se relacionó este hallazgo con diferentes factores morfológicos de pronóstico como la profundidad de invasión miometrial, la permeación del espacio linfovascular, el grado de diferenciación tumoral y el tipo histológico (bajo y alto riesgo), hallándose significación estadística para todos ellos, independientemente del lugar de la recidiva ($p=0,03$; $p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$ respectivamente). También se relacionaron las recurrencias con el tipo de abordaje quirúrgico seleccionado, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,06$).

14. El análisis multivariable para supervivencia global, ajustado para la vía de abordaje y diferentes variables clínicas y morfológicas, mostró que las únicas variables estadísticamente significativas, con valor pronóstico independiente, fueron el grado tumoral G3 (mal diferenciado) con una *odds ratio* de 11,27 (IC 95%; 1,08-117,35), la edad con una *odds ratio* de 1,09 (IC 95%; 1,04-1,16) y el estadio IVa con una *odds ratio* de 15,11 (IC 95%; 1,25-182,65).

15. El análisis multivariable para tiempo libre de enfermedad, ajustado para la vía de abordaje y diferentes variables clínicas y morfológicas, mostró que las únicas variables estadísticamente significativas, con valor pronóstico independiente, fueron el tipo histológico de alto riesgo (seroso-papilar, célula clara y adenoescamoso) con una *odds ratio* de 2,72 (IC 95%; 1,16-6,35), la edad con una *odds ratio* de 1,05 (IC 95%; 1,00-1,10) y el estadio IVa con una *odds ratio* de 8,48 (IC 95%; 1,29-55,52).

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999; 80: 827-41.
3. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial cancer in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 699-704.
4. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 417-420.
5. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 1999; 49: 8-31.
6. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
7. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1973-1995. <http://cancernet.nci.nih.gov/>
8. International Agency for Research on Cancer. European Network of Cancer Registries. Cancer in the European Union in 1990. <http://www.iarc.fr/>
9. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents. Vol VII Lyon: IARC, 1997.
10. Gil A, Santos M, García Jiménez A, González-Bosquet J, Rojo F, Trilla V, Xercavins J. Carcinoma de endometrio con positividad ganglionar: características morfológicas. Comunicación Especial en Comunicaciones afines a la ponencia. XXI Reunión Nacional de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Granada 5-6 de Noviembre de 1998.
11. DiSaia P.J. and Creasman W.T. Adenocarcinoma of the uterus. En: DiSaia PJ, Creasman WT, editores. *Clinical gynecologic oncology*. St Louis: Mosby; 1994.p. 156-193.
12. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Vol VII Lyon: IARC, 1997.
13. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974 ;2: 122-9.
14. Bokhman JV. Two pathologic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-17
15. Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR, Fischer DB, Mostow ED, Schwartz PE, O'Connor T, White C. A case-control study of cancer of the endometrium. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 333-42.

16. Elwood JM, Cole P, Rothman KJ, Kaplan SD. Epidemiology of endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59: 1055-60.
17. Ewertz M, Schou G, Boice JD Jr. The joint effect of risk factors on endometrial cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 189-94.
18. Egeland GM, Matthews KA, Kuller LH, Kelsey SF. Characteristics of noncontraceptive hormone users. *Prev Med* 1988; 17: 403-11.
19. 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.
20. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Jarvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994; 96: 516-20.
21. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1317-25.
22. 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.
23. Pettersson B, Adami HO, Bergstrom R, Johansson ED. Menstruation span -a time-limited risk factor for endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 247-55.
24. Burke TW, Tortolero-Luna G, Malpica A, Baker VV, Whittaker L, Johnson E, Follen Mitchell M. Endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 411-56.
25. Logan WP. Marriage and childbearing in relation to cancer of the breast and uterus. *Lancet* 1953; 265: 1199-1202.
26. Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA. Infertility-associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 124-8.
27. Jafari K, Javaheri G, Ruiz G. Endometrial adenocarcinoma and the Stein-Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 97-100.
28. Mansell H, Hertig AT. Granulosa-theca cell tumors and endometrial cancer: a study of their relationship and a survey of 80 cases. *Obstet Gynecol* 1955; 6: 385-94.
29. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fedele L, Balotta F. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 522-27.
30. Wood GP, Boronow RC. Endometrial adenocarcinoma and the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 140-42.
31. Gusberg SB. The risk and fall of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 124.

32. Ziel HK, Finkle WD, Greenland S. Decline in incidence of endometrial cancer following increase in prescriptions for opposed conjugated estrogens in a prepaid health plan. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 253-5.
33. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR, McKnight B, van Belle G. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338: 274-7.
34. Brinton LA, Hoover RN. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. The Endometrial Cancer Collaborative Group. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 265-71.
35. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-61.
36. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, Schairer C. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989; 298: 147-51.
37. Voigt LF, Deng Q, Weiss NS. Recency, duration and progestin content of oral contraceptives in relation to the incidence of endometrial cancer (Washington, USA). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 227-33.
38. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999; 10: 277-284.
39. Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 793-801.
40. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Van Hooff I, Vanderick G. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet* 1998; 351: 36.
41. Neven P, Vergote I. Controversies regarding tamoxifen and uterine carcinoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 9-14.
42. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 136-141.
43. Seoud MA, Johnson J, Weed JC Jr. Gynecologic tumors in tamoxifen-treated women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 165-9.
44. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfversward C, Skoog L, Somell A, Theve T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancer. *Lancet* 1989; 1: 117-20.

45. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1013-17.
46. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) Project B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-537.
47. 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.p. 439-86.
48. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Comprehensive Cancer Centres ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. Lancet* 2000; 356: 881-887.
49. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 181-186.
50. American College of Obstetricians and Gynaecologist. Tamoxifen and endometrial cancer. *ACOG Committee Opinion 232*. Washington, DC. American College of Obstetricians and Gynaecologists 2000.
51. Elliot EA, Matanosky GM, Rosenhein NB, Grumbine FC, Diamond EL. Body fat patterning in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 253-8.
52. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1120-31.
53. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer causes and control* 2000; 11: 185-92.
54. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Riboldi GL, Surace M, Benzi G, Maina A, Chiaffarino F. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer* 1999; 81: 539-42.
55. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasm in women. *Hypertension*; 1999; 34: 320-25.
56. Jung RT. Obesity as a disease. *B Med Bull* 1997; 53: 307-21.
57. Stockwell HG, Lyman GH. Cigarette smoking and the risk of female reproductive cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 35-40.
58. 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.

59. Friedman AJ, Ravnikar VA, Barbieri RL. Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and nonsmokers. *Fertil Steril* 1987; 47: 398-401.
60. Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71: 3575-81.
61. Ross DW. Introduction to molecular medicine. 2^a. ed. New York: Springer, 1997.
62. Haber DA, Fearon ER. The promise of cancer genetics. *Lancet* 1998; 35: 1-8.
63. Sandles LG, Shulman LP, Elias S, Photopoulos GJ, Smiley LM, Posten WM, Simpson JL. Endometrial adenocarcinoma: genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 167-71.
64. Boltenberg A, Furgyik S, Kullander S. Familial cancer aggregation in cases of adenocarcinoma corporis uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 249-58.
65. Lynch HT, Lanspa SJ, Boman BM, Smyrk T, Watson P, Lynch JF, Lynch PM, Cristofaro G, Bufo P, Tauro AV. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer – Lynch syndromes I and II. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 679-712.
66. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-49.
67. Kacinski BM, Carter D, Mittal K, Kohorn EI, Bloodgood RS, Donahue J, Donofrio L, Edwards R, Schwartz PE, Chambers JT. High level of expression of fms proto-oncogene mRNA is observed in clinically aggressive human endometrial adenocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 823-9.
68. Baiocchi G, Kavanagh JJ, Talpaz M, Wharton JT, Gutterman JU, Kurzrock R. Expression of the macrophage colony-stimulating factor and its receptor in gynecologic malignancies. *Cancer* 1991; 67: 990-6.
69. Reynolds RK, Talavera F, Roberts JA, Hopkins MP, Menon KM. Characterization of epidermal growth factor receptor in normal and neoplastic human endometrium. *Cancer* 1990; 66: 1967-74.
70. Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, Soper JT, Dodge RK, Clarke-Pearson DL, Bast RC Jr. Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 15-21.
71. Coronado PJ, Vidart JA, Lopez-asenjo JA, Fasero M, Furio-bacete V, Magrina J, Escudero M. P53 overexpression predicts endometrial carcinoma recurrence better than HER-2/neu overexpression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 98: 103-8.
72. Pisani AL, Barbuto DA, Chen D, Ramos L, Lagasse LD, Karlan BY. HER-2/neu, p53, and DNA analyses as prognosticators for survival in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 729-34.

73. Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF, Kerns BJ, Bentley R, Rodriguez GC, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Bast RC Jr, Berchuck A. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer* 1994; 73: 2380-5.
74. Fujimoto I, Shimizu Y, Hirai Y, Chen JT, Teshima H, Hasumi K, Masubuchi K, Takahashi M. Studies on K-ras oncogene activation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 196-202.
75. Ito K, Watanabe K, Nasim S, Sasano H, Sato S, Yajima A, Silverberg SG, Garrett CT. K-ras point mutations in endometrial carcinoma: effect on outcome is dependent on age of patient. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 238-46.
76. Semczuk A, Berbec H, Kostuch M, Kotarski J, Wojciorowski J. Detection of K-ras mutations in cancerous lesions of human endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18: 80-3.
77. Esteller M, García A, Martínez-Palones JM, Xercavins J, Reventós J. The clinicopathological significance of K-ras point mutation and gene amplification in endometrial cancer. *Eur J cancer* 1997; 33: 1572-7.
78. Borst MP, Baker VV, Dixon D, Hatch KD, Shingleton HM, Miller DM. Oncogene alterations in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 364-6.
79. Monk BJ, Chapman JA, Johnson GA, Brightman BK, Wilczynski SP, Schell MJ, Fan H. Correlation of c-myc and HER-2/neu amplification and expression with histopathologic variables in uterine corpus cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1193-8.
80. Baker VV. The molecular biology of endometrial carcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 707-15.
81. Ouyang H, Kurukawa T, Abe T, Kato Y, Horii A. The BAX gene, the promoter of apoptosis, is mutated in genetically unstable cancers of the colorectum, stomach, and endometrium. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1071-4.
82. Burton JL, Stewart RL, Heatley MK, Royds JA, Wells M. P53 expression, p21 expression and the apoptotic index in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Histopathology* 1999; 35: 221-9.
83. Ambros RA, Vigna PA, Figge J, Kallakury BV, Mastrangelo A, Eastman AY, Malfetano J, Figge HL, Ross JS. Observations on tumor and metastatic suppressor gene status in endometrial carcinoma with particular emphasis on p53. *Cancer* 1994; 73: 1686-92.
84. Hamel NW, Sebo TJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Suman VJ, Hu TC, Podratz KC. Prognostic value of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 192-8.
85. Geisler JP, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Geisler HE. P53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 245-8.

86. Ben-Hur H, Berman V, Sandler B, Smirnoff P, Gurevich P, Open M, Zusman I. Serological and immunohistochemical determinations of p53 protein in diagnosis of endometrial cancer: a comparative study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18: 400-6.
87. Esteller M, García A, Martínez-Palones JM, Xercavins J, Reventós J. Susceptibility to endometrial cancer: influence of allelism at p53, glutathione s-transferase (GSTM1 and GSTT1) and cytochrome p-450 (CYP1A1) loci. *Br J Cancer* 1997; 75: 1385-8.
88. Esteller M, García A, Martínez-Palones JM, Xercavins J, Reventós J. Detection of clonality and genetic alterations in endometrial pipelle biopsy and its surgical specimen counterpart. *Lab Invest* 1997; 76: 109-16.
89. Esteller M, García A, Martínez-Palones JM, Cabero A, Reventós J. Detection of c-erbB-2/neu and fibroblast growth factor.3/INT-2 but not epidermal growth factor receptor gene amplification in endometrial cancer by differential polymerase chain reaction. *Cancer* 1995; 75: 2139-46.
90. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000; 88: 814-24.
91. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, Noguchi M., Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, Noguchi M. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000; 60: 7052-6.
92. Zhu X, Kwon CH, Schlosshauer PW, Ellenson LH, Baker SJ. PTEN induces G(1) cell cycle arrest and decreases cyclin D3 levels in endometrial carcinoma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 4569-75.
93. Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, Iversen OE, Jacobs IJ, Akslen LA, Das S. Methylation of hMLH1 in a population-based series of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3607-13.
94. Catusus L, Machin P, Matias-Guiu X, Prat J. Microsatellite instability in endometrial carcinomas: clinicopathologic correlations in a series of 42 cases. *Hum Pathol* 1998; 29: 1160-4.
95. Pastan I, Gottesman M. Multiple-drug resistance in human cancers. *New Engl J Med* 1987; 316: 1388-93.
96. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-17.
97. Smith M, McCartney AJ. Occult, high risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 154-61.

98. Nyholm HC, Nielsen AL, Norup P. Endometrial cancer in postmenopausal women with and without previous estrogen replacement treatment: comparison of clinical and histopathological characteristics. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 229-35.
99. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. International histological classification and histologic typing of female genital tract tumors. 4th ed, Berlin: Springer-Verlag; 1994.
100. 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.
101. Goodman A, Zukerberg LR, Rice LW, Fuller AF, Young RH, Scully RE. Squamous cell carcinoma of the endometrium: a report of eight cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 54-60.
102. International Federation of Gynecology and Obstetrics. 24th Annual Report on the results of treatment in gynaecological cancer: carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biost* 2001; 6: 45-86.
103. Fernández-Cid A, López-Marín L. Citopatología del endometrio. En: Fernández-Cid A, editor. *Citopatología Ginecológica y Mamaria*. Barcelona: Salvat Editores; 1984.p. 1-71.
104. Demirkiran F, Arvas M, Erkun E, Kosebay D, Isiloglu H, Aktas E, Mil Z. The prognostic significance of cervico-vaginal cytology in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16: 403-9.
105. Torrejón R, Carnicer I, Sancho J, Fernández- Alba JJ, Castro C. Histeroscopia diagnóstica en la hemorragia uterina anormal. IV Congreso de la Sociedad Europea de Endoscopia Ginecológica. Bruselas, diciembre 1995.
106. Santos-Luque M, Torres Cuesta L, Aguilar I, Xercavins J. Citología peritoneal positiva y aspirado/histeroscopia en cáncer endometrial. XX Reunión Nacional de la Sección de Oncología Ginecológica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Lleida, noviembre 1997.
107. Blumenfeld ML, Turner LP. Role of transvaginal sonography in the evaluation of endometrial hyperplasia and cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 641-55.
108. Dorum A, Kristensen GB, Langebrekke A, Sornes T, Skaar O. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 116-19.
109. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510-17.

110. Vercamer R, Janssens J, Usewils R, Ide P, Baert A, Lauwerijns J, Bonte J. Computed tomography and lymphography in the presurgical staging of early carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1987; 60: 1745-50.
111. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncologic Group study. *Cancer* 1987; 60: 2035-41.
112. Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 766-72.
113. Bao R, Wu A, Ou Y. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of endometrial carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 30: 215-7.
114. International Federation of gynecologists and obstetricians: classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50: 1-12.
115. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, DiSaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 825-832.
116. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1009-15.
117. Lewis B, Stallworthy JA, Cowdell R. Adenocarcinoma of the body of the uterus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77: 343-348.
118. International Federation of gynecologists and obstetricians: Uterine corpus cancer staging. *Int J Gynaecol Obstet* 1989; 28: 189-193.
119. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 157-8.
120. Benedet JL, Bender H, Jones III H, Ngan HYS, Pecorelli S. FIGO Staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70: 209-262.
121. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1989: 48-50.
122. Hendrickson M, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am j Surg Pathol* 1982; 6: 93-108.
123. Carcangiu ML, Chambers JT. Uterine papillary serous carcinoma: a study of 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 298-305.

124. Orr JW Jr, Orr PF, Taylor PT. Surgical Staging Endometrial Cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 656-68.
125. Chuang L, Burke TW, Tornos C, Marino BD, Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Levenback C, Morris M, Gershenson DM. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 189-93.
126. Jacques SM, Qureshi F, Munkarah A, Lawrence WD. Interinstitutional surgical pathology review in gynaecologic oncology. *Int J Gynecol Pathol.* 1998; 17: 36-41.
127. Childers JM, Hatch K, Surwit EA. The role of laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 38-43.
128. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, Benigno BB, Welander CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 864-5.
129. Photopulos GJ. Surgicopathologic staging of endometrial adenocarcinoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6: 92-7.
130. Larson DM, Johnson K, Olson KA. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial cancer: morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 998-1001.
131. Spirtos NM, Schlaerth JB, Gross GM, Spirtos TW, Schlaerth AC, Ballon SC. Cost and quality-of life analyses of surgery for early endometrial cancer: laparotomy versus laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1795-1800.
132. Hidlebaugh DA, Orr RK. Staging endometrioid adenocarcinoma. Clinical and financial comparison of laparoscopic and traditional approaches. *J Reprod Med* 1997; 42: 482-8.
133. Dottino PR, Tobias DH, Beddoe A, Golden AL, Cohen CJ. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 383-8.
134. Gil A, Xercavins J. Estadificación quirúrgica en el cáncer de endometrio. Vídeo Primer Premio de la Reunión. II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Endoscopia Ginecológica (SEGE). Oviedo 6-8 de Octubre de 1999.
135. Holub Z, Bartos P, Dorr A, Eim J, Jabor A, Kliment L Jr. The role of laparoscopic hysterectomy and lymph node dissection in treatment of endometrial cancer. *Eur J Gynaec Oncol* 1999; 20: 268-71.
136. Magrina JF, Mutone NF, Weaver AL, Magtibay PM, Fowler RS, Cornella JL. Laparoscopic lymphadenectomy and vaginal or laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy for endometrial cancer: morbidity and survival. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 376-81.
137. Xercavins J, Gil A. Estadificación laparoscópica del adenocarcinoma de endometrio. VI Curso Internacional Teórico-práctico de Cirugía Ginecológica. Universidad de Barcelona. Barcelona, 10-12 de Marzo de 1999.

138. Childers JM, Brzechffa PR, Hacth KD, Surwit EA. Laparoscopically assisted surgical staging (L.A.S.S) of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51, 33-8.
139. Childers JM, Spirtos NM, Brainard P, Surwit EA. Laparoscopic staging of the patient with incompletely staged early adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 597-600.
140. Schneider A, Possover M, Kamprath S, Endisch U, Krause N, Noschel H. Laparoscopy-assisted radical vaginal hysterectomy modified according to Schauta-Stoeckel. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 1057-60.
141. Possover M, Krause N, Plaul K, Kühne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: experience with 150 patients and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 19-28.
142. Lécuru F, Taurelle R. Transperitoneal laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic malignancies. Indications. *Surg Endosc* 1998; 12: 97-100.
143. Lee YS. Early experience with laparoscopic pelvic lymphadenectomy in women with gynecologic malignancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 59-63.
144. Childers JM, Surwit EA. Combined laparoscopic and vaginal surgery for the management of stage I endometrial cancer. Two case reports. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 46-51.
145. Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 579-81.
146. Schneider A, Krause N, Kubne-Heid R, Kamprath S, Endisch U, Merker A, Noschel H. Laparoscopic para-aortic and pelvic lymph node excision. Initial experiences and development of a technique. *Zentralbl Gynakol* 1996; 118: 498-504.
147. Lécuru F, Robin F, Neji K, Darles C, De Bievres P, Vilde F, Taurelle R. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in an anatomical model; results of an experimental comparative trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 72: 51-5.
148. Dargent D, Ansquer Y, Mathevet P. Technical development and results of left extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphadenectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77; 87-92.
149. Chamberlain GV, Orr CJB, Shasp F. Ligation obstetrics and gynaecology. Proc. 14th study Group, royal College Of Obstetricians and Gynaecologists, London.
150. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, et al. Systematic pelvic and paraortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 360.
151. Holub Z, Voracek J, Kliment L, Lukac J. Laparoscopic ultrasonic operative technique in surgery of woman with endometrial cancer: 2 case reports. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26: 185-6.

152. Kulakov VI, Adamian LV, Kiselev SI, Yarotskaya EL, Golubev G. Argon Beam Coagulator in Laparoscopic Gynecologic Surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3: S23.
153. Franchi M, Ghezzi F, Melpignano M, Cherchi PL, Scarabelli C, Apolloni C, Zanaboni F. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 357-61.
154. Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS, DeCesare SL, Fiorica JV, Drake J. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynaecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 553-6.
155. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000; 355: 1404-11.
156. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz FJ. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 85-91.
157. Han I, Malviya V, Chuba P, Orton C, Devi S, Deppe G, Malone J Sr, Christensen C, Ahmad K, Kim Y, Porter A. Multifractionated high-dose-rate brachytherapy with concomitant daily teletherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 71-7.
158. Chassagne D, Sismondi P, Horiot JC, Sinistrero G, Bey P, Zola P, et al. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiother Oncol* 1993; 26: 195-202.
159. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, Gonzales-Gonzales D, Horiot JC, Bolla M, Bartelink H. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother Oncol* 1995; 35: 11-15.
160. Kucera H, Vavra N, Weghaupt K. Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavourable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 99-104.
161. Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 201-7.
162. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, Lentz SS, Sorosky J, Armstrong DK, Lee RB. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 4-9.

163. Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterine corpus. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5: 80-3.
164. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 364-7.
165. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, Venkatraman ES, Curtin JP. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 99-102.
166. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 1984; 17: 85-103.
167. Vergés Capdevila R, Sanz Latiesas X, Fernández-Calero M, Armadans Gil L, García Jiménez A, Gil Moreno A, Giralt López de Sagrado J. Prognostic factors in recurrent endometrial carcinoma. *Rev Oncol* 2002; 4: 429-35.
168. Burke TW, Heller PB, Woodward JE, Davidson SA, Hoskins WJ, Park RC. Treatment failure in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 96-101.
169. Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 221-5.
170. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 326-30.
171. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, Roth PD, Gillotte DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1195-200.
172. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53: 457-81.
173. Peto R., Peto J. Asymptotically efficient rank invariant procedures (with discussion). *J R Stat Soc.* 1972; 135: 185-207.
174. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 1972; 34: 187-219.
175. Roos LL, Sharp SM, Cohen MM, Wajda A. Risk adjustment in claims-based research: the search for efficient approaches. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 1193-1206.
176. Bloss JD, Berman ML, Bloss LP, Buller RE. Use of vaginal hysterectomy for the management of stage I endometrial cancer in the medically compromised patient. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 74-7.
177. Peters WA III, Andersen WA, Thornton WH jr, Morley GW. The selective use of vaginal hysterectomy in the management of adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 285-9.

178. Massi G, Savino L, Susini T. Vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1320-6.
179. Magrina JF, Serrano L, Cornella JL. Laparoscopic lymphadenectomy and radical or modified radical vaginal hysterectomy for endometrial and cervical carcinoma, preliminary experience. *J Gynecol Surg* 1995; 11: 147-51.
180. Wang PH, Yen MS, Yvan CC et al. Por site metastasis after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: possible mechanisms and prevention. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 151-5.
181. Muntz HG, Goff BA, Madsen BL, Yon JL. Port-site recurrence after laparoscopic surgery for endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 807-9.
182. Faught W, Fung K, Fung M. Port site recurrences following laparoscopically managed early stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 256-8.
183. Kotwall CA, Kirkbride P, Zerafa AE, Murray D. Endometrial cancer and abdominal wound recurrence. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 357-60.
184. Khalil AM, Chammas F, Kaspar HJ, Shamseddine AI, Seoud MA. Case report: endometrial cancer implanting in the laparotomy scar. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 408-9.
185. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 348-356.
186. Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM, Garafano LL. Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? *Gynecol Oncol* 2000; 78: 329-335.
187. Homesley HD, Kadar N, Barret RJ, Lentz SS. Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1225-30.
188. Manolitsas TP, McCartney AJ. Total laparoscopic hysterectomy in the management of endometrial carcinoma. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 54-62.
189. Gemignani ML, Curtin JP, Zelmanovich J, Patel DA, Venkatraman E, Barakat RR. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: clinical outcomes and hospital charges. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 5-11.
190. Scribner DR, Walker JL, Johnson GA, McMeekin SD, Gold MA, Mannel RS. Surgical management of early-stage endometrial cancer in the elderly: is laparoscopy feasible? *Gynecol Oncol* 2001; 83: 563-68.
191. Mettler L. Laparoscopic lymph node dissection. *Gynaecological Endoscopy* 1999; 8: 153-9.

192. Spirtos NM, Schlaerth JB, Spirtos TW, Schlaerth AC, Indman PD, Kimball RE. Laparoscopic bilateral pelvic and paraaortic lymph node sampling: An evolving technique. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 105-111.
193. Eltabbakh GH. Effect of surgeon's experience on the surgical outcome of laparoscopic surgery for women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 58-61.
194. Malur S, Possover M, Michels W, Scheneider A. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer. A prospective randomized trial. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 239-244.
195. Langebrekke A, Istre O, Hallqvist AC, Hartgill TW, Onsrud M. Comparison of laparoscopy and laparotomy in patients with endometrial cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 152-7.
196. Lim BK, Lavie O, Bolger B, Lopes T, Monaghan JM. The role of laparoscopic surgery in the management of endometrial cancer. *BJOG* 2000; 107: 24-27.
197. Scribner DR, Walker JL, Johnson GA, McMeekin DS, Gold MA, Mannel RS. Laparoscopic pelvic and paraaortic lymph node dissection: analysis of the first 100 cases. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 498-503.
198. Fram KM. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12; 57-61.
199. Bidziński M, Mettler L, Zieliński J. Endoscopic lymphadenectomy and LAVH in the treatment of endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 32-34.
200. Eltabbakh GH. Analysis of survival after laparoscopy in women with endometrial carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1984-901.
201. Fagotti A, Ferrandina G, Longo R, Mancuso S, Scambia G. Minilaparotomy in early stage endometrial cancer: an alternative to standard and laparoscopic treatment. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 177-183.
202. Brooks SE, Daniel Mullins C, Guo Chuanfa, Timothy Chen T, Gardner JF, Baquet CR. Resource utilization for patients undergoing hysterectomy with or without lymph node dissection for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002, 85: 242-249.
203. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a gynaecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55-65.
204. Boronow RC. Endometrial cancer, not a benign disease. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 630-634.
205. Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 833-838.

206. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, Mishima M, Yokota H, Nagano H. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997; 75: 1836-41.
207. Ayhan A, Tuncer ZS, Tuncer R, Yuce K, Kucukali T. Tumor status of lymph nodes in early endometrial cancer in relation to lymph node size. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60: 61-3.
208. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997; 65: 82-7.
209. Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 411-417.
210. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Scribner DR, Kamelle S, Tillmanns TD, Mannel R. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 375-379.
211. Belinson JL, Lee KR, Badger GJ, Pretorius RG, Jarrell MA. Clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium: analysis of recurrences and the potential benefit of staging lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 17-23.
212. Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: Is teletherapy necessary?. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 777-89.
213. Descamps P, Calais G, Vitu L, Body G, Lansac J. Adénocarcinomes de l'endomètre stade I et II : valeur pronostique de l'envahissement ganglionnaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991 ; 12 : 229.
214. Hricak H. Widespread use of MRI in gynecology: a myth or reality?. *Abdom Imaging* 1997; 22: 579-588.
215. Toki T, Oka K, Nakayama K, Oguchi O, Fujii S. A comparative study of pre-operative procedures to assess cervical invasion by endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 512-6.
216. Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y, Hammond IG, McCartney AJ. Total laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer: patterns of recurrence and survival. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 789-793.
217. Larson DM, Johnson KK. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of high risk endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 345-348.
218. Katz LA, Andrews J, Fanning J. Survival after multimodality treatment for stage IIIc endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1071-3.
219. Hatch KD, Hallum V, Surwit EA, Childers JM. The role of laparoscopy in gynaecologic oncology. *Cancer* 1995; 76: 2113-6.

220. Feuer GA, Calanog A. Endometrial carcinoma: treatment of positive paraaortic nodes. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 104-109.
221. Downey GO, Potish RA, Adcock LL, Prem KA, Twiggs LB. Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1055-61.
222. Rose PG, Cha SD, Tak WK, Fitzgerald T, Reale F, Hunter RE. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 229-33.
223. Kim YB, Niloff JM. Endometrial carcinoma: analysis of recurrence in patients treated with a strategy minimizing lymph node sampling and radiation therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 175-180.
224. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F III, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 29-33.
225. Anderson B, Connor JP, Andrews JI, Davis CS, Buller RE, Sorosky JI, Benda JA. Obesity and prognosis in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1171-9.
226. Childers J, Hatch K, Tran A, Surwit E. Laparoscopic paraaortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 741-7.
227. Holub Z, Bartos P, Jabor A, Eim J, Fischlova D, Kliment L. Laparoscopic surgery in obese women with endometrial cancer. *J Am Assoc Gynecol Lap* 2000; 7: 83-8.
228. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Creasman WT. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in patients with gynaecologic malignancy. *AJOG* 1983; 147: 369-75.
229. Ocelli B, Samouelian V, Narducci F, Leblanc E, Querleu D. The choice of approach in the surgical management of endometrial carcinoma: a retrospective series of 155 cases. *Bull Cancer* 2003; 90: 347-55.
230. Melendez TD, Childers JM, Nour M, Harrigill K, Surwit EA. Laparoscopic staging of endometrial cancer: the learning experience. *JLS* 1997; 1: 45-9.
231. Boike GM, Miller CE, Spirtos NM, Mercer LJ, Fowler JM, Summitt R, Orr JW Jr. Incisional bowel herniations after operative laparoscopy: a series of nineteen cases and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1726-31.
232. Gretz HF3rd, Economos K, Husain A, Lesser M, Kaplan E, Caputo TA, Reynolds RK, Johnston CM, Pearl ML, Roberts JA. The practice of surgical staging and its impact on adjuvant treatment recommendations in patients with stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 409-15.
233. Rush S, Gal D, Potters L, Bosworth J, Lovecchio J. Pelvic control following external beam radiation for surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 33: 851-4.

234. Kodama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53: 23-30.
235. Berchuck A, Anspach C, Evans AC, Soper JT, Rodriguez GC, Dodge R. Postsurgical surveillance of patient with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 20-24.
236. Ackerman I, Malone S, Thomas G, Franssen E, valgo J, Dembo A. Endometrial carcinoma: relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 177-83.
237. Rotman M, Aziz H, Kuruvilla A. Vaginal recurrences in endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1043-4.
238. Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, Leath CA 3rd, Kleinberg MJ, Hyde J Jr, Numnum TM, Zhang Y, Soong SJ, Austin JM Jr, Partridge EE, Kilgore LC, Alvarez RD. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 194-200.
239. Fanning J. Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy with teletherapy. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 371-4.
240. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR, Yun HJ. Long-term outcomes of the therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 165-71.
241. Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 355-9.
242. Berclaz G, Hanggi W, Kratzer-Berger A, Greiner RH, Dreher E. Lymphadenectomy in high risk endometrial carcinoma stage I and II: no more morbidity and no need for external radiation. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 322-8.
243. Elit L, Kwon J, Bentley J, Trim K, Ackerman I, Carey M. Optimal management for surgically stage I serous cancer of the uterus. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 240-246.
244. Bristow RE, Asrari F, Trimble EL, Montz FJ. Extended surgical staging for uterine papillary serous carcinoma: survival outcome of locoregional (stage 1-3) disease. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 279-86.
245. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG. 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: 744-751.
246. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal

- staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 38: 373-380.
247. Nelson G, Randall M, Sutton G, Moore D, Hurteau J, Look K. FIGO stage IIIc endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 211-4.
 248. Greven KM, Curran Wj, Whittington R, Fanning J, Randall ME, Wilder J. Analysis of failure patterns in stage III endometrial carcinoma and therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 35-9.
 249. Schorge JO, Molpus KL, Goodman A, Nikrui N, Fuller AF. The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 34-9.
 250. Patsner B. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger. *Eur J Gynaec Oncol* 2000; 21: 249-50.
 251. Boronow RC. Clinical opinion: should whole pelvic radiation therapy become past history? A case for the routine use of extended field therapy and multimodality therapy. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 71-76.
 252. Goff BA, Goodman A, Muntz HG, Fuller AF, Nikrui N, Rice LW. Surgical stage IV endometrial carcinoma: a study of 47 cases. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 237-40.
 253. Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakat RR. The role of surgical cytoreduction in stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 56-60.
 254. Demopoulos RI, Genega E, Vamvakas E, Carlson E, Mittal K. Papillary carcinoma of the endometrium: morphometric predictors of survival. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 110-118.
 255. Malkasian GD Jr, Annegers JF, Fountain KS. Carcinoma of the endometrium: stage I. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 872-8.
 256. International Federation of Gynecology and Obstetrics. 25th Annual Report on the results of treatment in gynaecological cancer: carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 83: 79-118.
 257. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 437-442.
 258. Berman ML. Adjuvant radiotherapy following properly staged endometrial cancer: what role?. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 737-739.
 259. Takeshima N, Hirai Y, Tanaka N, Yamawaki T, Yamauchi K, Hasumi K. Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 280-282.
 260. Boronow RC. Surgical staging of endometrial cancer: evolution, evaluation, and responsible challenge-a personal perspective. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 179-189.

261. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. for the PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 201-209.
262. Kuten A, Grigsby PW, Pérez CA, Fineberg B, García DM, Simpson JR. Results of radiotherapy in recurrent endometrial carcinoma: a retrospective analysis of 51 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 29-34.
263. Bond WH. Early uterine body carcinoma: has postoperative vaginal radiation any value? *Clin Radiol* 1985; 36: 619-623.
264. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: implications for therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 655-9.
265. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognosis parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathogenic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 419-26.
266. Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway: a study of a total population. *Cancer* 1991; 67: 3093-103.

ANEXO I: ÍNDICE DE TABLAS

	página
Tabla 1: Riesgo relativo de cáncer endometrial atribuible a terapia estrogénica sin oposición con progestágenos	16
Tabla 2: Cáncer endometrial: tipos	36
Tabla 3: Clasificación histopatológica del cáncer endometrial	37
Tabla 4: Grado arquitectural del carcinoma endometrial	40
Tabla 5: Grado nuclear del carcinoma endometrial	41
Tabla 6: Grado tumoral, profundidad de invasión miometrial y metástasis en ganglios regionales	50
Tabla 7: Estado ganglionar según el grado tumoral y la profundidad de invasión tumoral, según datos recogidos en Annual Report vol. 24	51
Tabla 8: Tipos de cáncer endometrial en relación a factores de pronóstico y factores histopatológicos	56
Tabla 9: Riesgos estimados para cáncer endometrial, de acuerdo con factores de riesgo seleccionados	66
Tabla 10: Estadificación clínica de la FIGO (1971)	67
Tabla 11: Estadificación quirúrgico-patológica de la FIGO (1988)	68
Tabla 12: Clasificación TNM del carcinoma endometrial y correlación con la clasificación FIGO	69
Tabla 13: Gradación en el carcinoma de endometrio	69
Tabla 14: Clasificación del riesgo de recurrencia en mujeres con carcinoma endometrial	105
Tabla 15: Tratamiento de estadios I de alto riesgo y de estadios avanzados de cáncer endometrial	106
Tabla 16: Principales agentes quimioterápicos utilizados en el cáncer de endometrio ..	112
Tabla 17: Seguimiento post-tratamiento en el adenocarcinoma	116
Tabla 18: Tipo de abordaje quirúrgico en el tratamiento del cáncer de endometrio	130
Tabla 19: Estratificación del IMC en las pacientes de nuestra población con cáncer endometrial	131
Tabla 20: Estadificación prequirúrgica mediante resonancia magnética (RM)	134
Tabla 21: Tabla de contingencia de la invasión miometrial determinada por RM y determinada por estadificación FIGO	135
Tabla 22: Tabla de contingencia de la afectación cervical determinada por RM y determinada por estadificación FIGO	135

Tabla 23: Tabla de contingencia de la afectación ganglionar determinada por RM y determinada por estadificación FIGO	135
Tabla 24: Tipo histológico obtenido tras la cirugía de estadificación (grupo total)	137
Tabla 25: Grado histológico obtenido tras la cirugía de estadificación (grupo total) ...	137
Tabla 26: Distribución de las pacientes según el territorio de afectación ganglionar y la vía de abordaje quirúrgica	139
Tabla 27: Distribución de los casos según la estadificación FIGO (I)	140
Tabla 28: Distribución de los casos según la estadificación FIGO (II)	141
Tabla 29: Estado de las pacientes con cáncer endometrial en el último seguimiento ...	144
Tabla 30: Determinación de las recurrencias en el cáncer endometrial según el estadio FIGO	145
Tabla 31: Lugar de la recurrencia según el estadio FIGO definitivo	145
Tabla 32: Evolución de los casos de recurrencia en el último seguimiento	146
Tabla 33: Determinación de los casos con afectación linfática según el grado de invasión miometrial (M)	147
Tabla 34: Distribución de las pacientes con afectación ganglionar según la permeación vasculo-linfática (ESV)	148
Tabla 35: Distribución de los casos con afectación ganglionar retroperitoneal según el tipo histológico	149
Tabla 36: Afectación ganglionar según el grado de diferenciación tumoral (G)	150
Tabla 37: Afectación ganglionar según la invasión miometrial y el grado tumoral (M y G)	150
Tabla 38: Lugar de la recurrencia según el abordaje quirúrgico	151
Tabla 39: Lugar de la recurrencia según el grado tumoral definitivo (G)	152
Tabla 40: Lugar de la recurrencia según la invasión miometrial (M)	153
Tabla 41: Lugar de la recurrencia según la permeación linfovascular (ESV)	154
Tabla 42: Lugar de la recurrencia en relación al tipo histológico definitivo	155
Tabla 43: Supervivencia global del total de pacientes y diferenciando técnica quirúrgica	157
Tabla 44: Seguimiento medio de las pacientes según la vía de abordaje quirúrgica	157
Tabla 45: Supervivencia global según el estadio FIGO	160
Tabla 46: Supervivencia global según el grado histológico	161
Tabla 47: Supervivencia global según el tipo histológico	163
Tabla 48: Supervivencia global según el riesgo del tipo histológico	164
Tabla 49: Supervivencia global en el estadio I FIGO en función del tratamiento adyuvante (RT)	165

Tabla 50: Tiempo libre de enfermedad del total de pacientes y diferenciando técnica quirúrgica	166
Tabla 51: Tiempo libre de enfermedad según el estadio FIGO	169
Tabla 52: Tiempo libre de enfermedad según el grado histológico	170
Tabla 53: Tiempo libre de enfermedad según el tipo histológico	172
Tabla 54: Tiempo libre de enfermedad según el riesgo del tipo histológico	173
Tabla 55: Tiempo libre de enfermedad en el estadio I FIGO en función del tratamiento adyuvante (RT)	174
Tabla 56: Antecedentes de cáncer familiar en el grupo laparoscópico	176
Tabla 57: Datos quirúrgicos en el grupo de abordaje laparoscópico-vaginal (N=55) ...	180
Tabla 58: Complicaciones quirúrgicas en el grupo de pacientes intervenidas mediante abordaje laparoscópico-vaginal (N=55)	181
Tabla 59: Estadificación FIGO en el grupo laparoscópico (N=55)	182
Tabla 60: Distribución del tipo histológico en el grupo laparoscópico (N=55)	183
Tabla 61: Distribución del grado histológico en el grupo laparoscópico (N=55)	183
Tabla 62: Distribución de las pacientes del grupo laparoscópico según estadio FIGO y grado	184
Tabla 63: Complicaciones agudas de la radioterapia en el grupo laparoscópico	185
Tabla 64: Distribución de las pacientes según el riesgo en relación al tipo histológico	186
Tabla 65: Análisis bivalente entre estado menopáusico y factores morfológicos histológicos	188
Tabla 66: Asociación entre tipo histológico (alto/bajo riesgo) y diferentes factores morfológicos	190
Tabla 67: Relación entre el grado histológico y diferentes factores morfológicos	192
Tabla 68: Relación entre la invasión miometrial y diferentes factores morfológicos ...	196
Tabla 69: Datos quirúrgicos en el grupo de abordaje laparotómico (N=315)	201
Tabla 70: Complicaciones quirúrgicas en el grupo de pacientes intervenidas mediante laparotomía (N=315)	203
Tabla 71: Estadificación FIGO en el grupo laparotómico (N=315)	204
Tabla 72: Distribución del tipo histológico en el grupo laparotómico (N=316)	205
Tabla 73: Distribución del grado histológico en el grupo laparotómico (N=316)	206
Tabla 74: Distribución de las pacientes en el grupo laparotómico en relación al estadio FIGO y al grado tumoral (N=315)	206
Tabla 75: Comparación de variables descriptivas continuas o cuantitativas entre las pacientes de los 2 grupos de abordaje quirúrgico (<i>T de Student</i>)	209
Tabla 76: Comparación de variables descriptivas categóricas o cualitativas entre las	

pacientes de los 2 grupos de abordaje quirúrgico (Chi-cuadrado)	211
Tabla 77: Comparación de variables descriptivas categóricas o cualitativas entre las pacientes de los 2 grupos de abordaje quirúrgico. Variables Histopatológicas (Chi-cuadrado)	212
Tabla 78: Cáncer de endometrio HMIVH. Análisis multivariable para supervivencia global (modelo de regresión de Cox)	216
Tabla 79: Cáncer de endometrio HMIVH. Análisis multivariable para tiempo libre de enfermedad (modelo de regresión de Cox)	220
Tabla 80: Tiempos quirúrgicos totales de la vía laparoscópica para el tratamiento del cáncer de endometrio	233
Tabla 81: Sangrado quirúrgico y número de transfusiones en el tratamiento del cáncer endometrial por abordaje laparoscópico-vaginal	238
Tabla 82: Estancia media hospitalaria en el cáncer de endometrio. Pacientes intervenidas por cirugía laparoscópica en comparación con pacientes operadas por vía laparotómica	242
Tabla 83: Número promedio de ganglios retroperitoneales obtenidos en la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio, según la vía de abordaje. Relación estadística (t de Student)	252
Tabla 84: Comparación de las complicaciones entre las dos vías de abordaje, sin contabilizar la tasa de conversiones en las laparoscopias. Relación estadística (chi-cuadrado)	263
Tabla 85: Porcentaje de conversiones en las series de casos de cáncer endometrial que se intervienen por abordaje laparoscópico y número de hernias en trócares	264
Tabla 86: Estudios que comparan la supervivencia global e intervalo libre de enfermedad para el cáncer de endometrio entre la vía laparoscópica y la vía laparotómica. Número de recurrencias en los grupos laparoscópicos de estos estudios	280
Tabla 87: Ensayos clínicos sobre la utilización de radioterapia adyuvante postoperatoria en el estadio I del cáncer de endometrio	286

ANEXO II: ÍNDICE DE FIGURAS

	página
Figura 1: Clasificación por estadios de la FIGO (Annual Report)	70
Figura 2: Cirugía laparoscópica: disposición del equipo quirúrgico e instrumentos de trabajo	85
Figura 3-4: Ubicación estándar de los lugares de introducción de los trócares en la pared abdominal para la cirugía laparoscópica (figura 3) y ubicación de los trócares modificada (figura 4)	86
Figura 5: Espacio retroperitoneal pélvico. Detalle laparoscópico de linfadenectomía ilíaca izquierda donde puede verse arteria y vena ilíaca externa, fosa obturatriz con fascia endopélvica al fondo y trayecto de nervio obturador y nervio genitocrural sobre músculo psoas	88
Figura 6: Detalle de extracción de tejido ganglionar mediante bolsa extractora	89
Figura 7: Espacio retroperitoneal lumboaórtico. Aspecto anatómico tras linfadenectomía paraaórtica: aorta, cava inferior, vena renal izquierda, arteria mesentérica inferior, vena ovárica izquierda y trayecto ureteral izquierdo	91
Figura 8: Curva de supervivencia global en el grupo total (Kaplan y Meier)	158
Figura 9: Curvas de supervivencia global según vía de abordaje (Kaplan y Meier)	159
Figura 10: Curvas de supervivencia global según el estadio FIGO (Kaplan y Meier) ..	160
Figura 11: Curvas de supervivencia global según el grado histológico (Kaplan y Meier)	162
Figura 12: Curvas de supervivencia global según el riesgo del tipo histológico (Kaplan y Meier)	164
Figura 13: Curvas de supervivencia global en el estadio I FIGO en función del tratamiento adyuvante (RT) (Kaplan y Meier)	165
Figura 14: Tiempo libre de enfermedad en el grupo total (Kaplan y Meier)	167
Figura 15: Curvas de tiempo libre de enfermedad según la vía de abordaje (Kaplan y Meier)	168
Figura 16: Curvas de tiempo libre de enfermedad según el estadio FIGO (Kaplan y Meier)	169
Figura 17: Curvas de tiempo libre de enfermedad según el grado histológico (Kaplan y Meier)	171
Figura 18: Curvas de tiempo libre de enfermedad según el riesgo del tipo histológico (Kaplan y Meier)	173

Figura 19: Curvas de tiempo libre de enfermedad en el estadio I FIGO en función del tratamiento adyuvante (RT) (Kaplan y Meier)	175
Figura 20: Estancia hospitalaria en el grupo laparoscópico (N=55; frecuencia)	179
Figura 21: Estadificación FIGO en el grupo laparoscópico (N=55; frecuencia)	182
Figura 22: Concordancia entre el grado histológico de la pieza de biopsia y el grado definitivo	189
Figura 23: Relación entre el grado histológico y la estadificación FIGO	192
Figura 24: Relación entre el grado histológico y la invasión miometrial	193
Figura 25: Concordancia entre la estadificación preoperatoria con RM y la estadificación FIGO (quirúrgico-patológica). La concordancia viene reflejada por la imagen de trama	194
Figura 26: Relación entre la invasión miometrial y la estadificación FIGO (N=55)	197
Figura 27: Relación entre la invasión miometrial y el estado ganglionar en los territorios pélvico y aórtico (N=55)	197
Figura 28: Análisis multivariable: supervivencia global en relación al grado de diferenciación tumoral	217
Figura 29: Análisis multivariable: supervivencia global en relación al estadio FIGO ..	218
Figura 30: Análisis multivariable: tiempo libre de enfermedad en relación al tipo histológico	221
Figura 31: Análisis multivariable: tiempo libre de enfermedad en relación al estadio FIGO	222

ANEXO III: 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.

Antecedentes patológicos personales:

Menarquia:

99.

TPAL:

99

Menopausia:

99.

THS: 1. SI
2. NO
99.

Cirugía anterior abdominal: NO

SI Tipo intervención: 1. Apendicectomía
2. Quistectomía
3. Anexectomía
4. Colectomía
5. Miomectomía
6. Salpinguectomía
7. Otras
99

Neoplasia previa: NO

SI Tipo de neoplasia: 1. Ovario
2. Mama
3. Colon
4. Digestivo
5. SIL
6. Otras
99.

Sintomatología:

- | | | |
|---------------------------------|------------------|----------|
| 1. Asintomática: | 4. Coitorragias: | 7. Otros |
| 2. Dolor: | 5. Piometra: | 99. |
| 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

- Tipo histológico: 1. Endometriode
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.

- Estadificación radiológica: RNM: 1. Ia 4. IIa 6.IIIa 9.IVa
2. Ib 5. IIb 7.IIIb 10.IVb
3. Ic 8.IIIc 99.

Eco (endometrio, mm): 99.

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

Tipo de intervención:

- | | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| Histerectomía total | Anexectomía bilateral |
| Histerectomía radical | Linfadenectomía pélvica |
| Linfadenectomía paraaórtica | Lavados citológicos peritoneales |

Apendicectomía
Citorreducción
Otros procedimientos adicionales

Omentectomía
Biopsias

Cirugía óptima: SI
NO IMC:
99

Tipo anestesia: Complicaciones anestesia: 1. SI 2. NO 3. 99
1. General Transfusiones: 1. SI 2. NO 3. 99
2. Locoregional Hb/Hto pre-IQ:
3. Combinada Hb/Hto post-IQ:

Duración intervención total: 99.

Tiempo laparoscópico:

Duración linfadenectomía pélvica: 99.

Duración linfadenectomía aórtica: 99.

Duración linfadenectomía total: 99.

Sangrado aprox intraoperatorio: 99.

Complicaciones cirugía: NO
SI

Tipo de complicación:

A. Intraoperatoria: 1. Lesión intestinal
2. Lesión ureteral
3. Lesión vascular
4. Lesión vesical
5. Lesión pared abdominal (trócar)
6. Conversión a laparotomía
7. Otras

B. Precoces (<42 días) 1. Abdominales (dehiscencia, hematoma/seroma,
hemoperitoneo, evisceración, ileo,
linfocelos, hernia trócar, otras)
2. Neumológicas (neumonía, derrame pleural, TEP, otras)

C. Tardías (>42 días) 3. Infecciosas (herida quirúrgica, urinarias, otras)
4. Urinarias (vesical, ureteral, fístula, otras)

D. Muerte (fecha):

Días hospitalización:

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.

Grado de diferenciación: 1. Bien diferenciado (G1)
 2. Moderadamente diferenciado (G2)
 3. Mal diferenciado (G3)
 4. 99

Permeación linfovascular: SI
 NO
 99.

Profundidad invasión miometrial: 1. <50%
 2. >50%
 99.

Citología peritoneal: 1.+
 2.-
 99.

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. N° 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

ANEXO IV: ABREVIACIONES

HTA: Hipertensión arterial

IMC: Índice de masa corporal

RT: Radioterapia

RM: Resonancia magnética

TAC: Tomografía axial computerizada

THS: Tratamiento hormonal sustitutivo

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo